

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

УДК 618.11-006.2-031.13-008.6-08-059:618.177-089.888.11

ПРИБЫТКОВА ЕЛЕНА ИГОРЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ ПОДГОТОВКИ К ЭКО ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ
НА ФОНЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Л.С. Целкович

Самара – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
 Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С СПКЯ.	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Патогенез СПКЯ и современное представление о причинах клинической гетерогенности синдрома	11
1.2. Клинико-биохимические варианты СПКЯ и связь его с метаболическим синдромом.....	19
1.3. Возможности реализации репродуктивной функции женщин с СПКЯ.....	25
 Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
33	
2.1. Медико-социальная характеристика женщин с СПКЯ и показания к проведению ЭКО.....	34
2.2. Методы гормонального обследования (ЛГ, ФСГ, ПРЛ, АМГ, тестостерон, ДГЭА-С, инсулин, соматомедин-С).....	45
2.3. Методы биохимического исследования периферической крови	47
2.4. Методы ультразвукового исследования	48
2.5. Метод диагностической лапароскопии и результаты его применения у женщин с СПКЯ	48
2.6. Статистическая обработка материала	50
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	51
 Глава 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕНЩИН С СПКЯ ДО СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ В ПРОТОКОЛАХ ЭКО	
51	
3.1. Показатели биохимического и гормонального профиля женщин с СПКЯ в сопоставлении с содержанием инсулина и ИФР-1 (соматомедина-С) до проведения ЭКО.....	51
3.2. Оценка фолликулярного резерва пациенток сравниваемых групп с СПКЯ	57

Глава 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГОРМОНАЛЬНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С СПКЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ И ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ПРОТОКОЛА СТИМУЛЯЦИИ В ПРОГРАММЕ ЭКО.....	60
Глава 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТОКОЛОВ ЭКО У ЖЕНЩИН С СПКЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И БЕЗ НЕГО	69
Заключение.....	78
Выводы.....	98
Практические рекомендации.....	101
Перспективы дальнейшей разработки темы	103
Список литературы	104
Список сокращений.....	135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) как причина бесплодия достаточно хорошо известен репродуктологам всего мира [Crujeiras A.B., Casanueva F.F., 2014 и др.]. Термин является собирательным, а патогенетические аспекты заболевания не до конца изучены. Основным его проявлением служит овариальная гиперандрогения, которая сопровождается хронической ановуляцией в сочетании со структурными морфологическими изменениями яичников [De Pergola G., Tartagni M., d'Angelo F., Centoducati C., Guida P., Giorgino R., 2009; Motta A.B., 2012 и др.].

В 60-70% случаев гиперандрогения сочетается с метаболическим синдромом, который усугубляет состояние женщины и требует отдельного подхода к восстановлению фертильности [Güdücü N., İşçi H., Görmüş U., Yiğiter A.B., Dunder I., 2011; Michalakis K., Mintziori G., Kaprara A., 2013 и др.].

Отметим, что частота метаболического синдрома и связанных с ним осложнений в развитых странах мира достигает 20% среди населения старше 30 лет [Бутрова С.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Галиева М.О., 2001; Аметов А.С., 2013; Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Галиева М.О., 2015 и др.]. По прогнозам ВОЗ, к 2025 году в мире будет насчитываться около 300 млн человек с ожирением [Ведзижева Э.Р., Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Гитель Е.П., Васильева И.В., 2017].

Степень разработанности темы исследования.

По данным литературы, формирование СПКЯ обусловлено, с одной стороны, нарушением нейромедиаторного контроля гонадолиберина, с другой – участием инсулина в синтезе ЛГ-зависимого тестостерона.

Высокий уровень инсулина обуславливает снижение в печени продукции белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста (ИФР1 – соматомедин-С), последний, в свою очередь, усиливает овариальный синтез андрогенов [Никишова Т.В., 2015; Gul O.O., Cander S., Gul B., Açıkgöz E., Sarandol E., Ersoy S., 2015 и др.].

Поскольку ановуляция и бесплодие являются основной причиной обращения женщин за медицинской помощью, решение вопросов, направленных на диагностику формы СПКЯ, позволяет выбрать пути восстановления фертильности, в том числе проведения ЭКО [Donato J.Jr., Cravo R.M., Frazão R., Elias S.F., 2011; Спицына Н.А., Белобородова О.А., 2015 и др.].

Нейроэндокринные нарушения, сопровождающие СПКЯ, достаточно часто провоцируют неадекватный ответ яичников, что приводит к развитию синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), привычного невынашивания или осложнений уже развившейся беременности [Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2007, Jungheim E.S., Travieso J.L., Нореман М.М., 2013 и др.].

Проведенные исследования по применению разных протоколов ЭКО позволили обосновать подходы к выбору схем стимуляции у женщин с различными клиническими проявлениями СПКЯ [Клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения Российской Федерации «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)». М., 2015].

В то же время остаются актуальными вопросы, касающиеся повышения эффективности проводимых циклов ЭКО и снижения частоты осложнений, в том числе таких, как СГЯ.

Целью исследования является разработка программы подготовки и повышение эффективности результатов ЭКО у женщин с СПКЯ.

Задачи исследования:

1. Выделить группы сравнения женщин с СПКЯ, планирующих ЭКО, оценив их медико-социальные показатели.
2. Провести сравнительный анализ гормональных (ЛГ, ФСГ, ПРЛ, тестостерон, ДГЭА-С, инсулин, соматомедин-С) и биохимических показателей женщин с СПКЯ (с метаболическим синдромом и без него) до проведения протокола ЭКО.

3. Провести сравнительную оценку ультразвуковых показателей в сопоставлении с результатами определения АМГ у пациенток сравниваемых групп.

4. Оценить эффективность протоколов ЭКО у женщин с СПКЯ.

5. Научно обосновать алгоритм подготовки женщин с СПКЯ (с метаболическим синдромом и без него) к проведению ВРТ.

Научная новизна работы.

Настоящее исследование представляет одно из современных направлений эндокринной гинекологии и репродуктологии в изучении патогенеза СПКЯ. Впервые выделены особенности продукции ИФР1 (соматомедин-С) у женщин с СПКЯ в зависимости от наличия метаболических нарушений и обоснованы методические подходы к фармакологической коррекции выявленных метаболических нарушений. Впервые разработан алгоритм подготовки к программе ЭКО пациенток с СПКЯ при его различных клинических формах, а также обосновано применение триггеров стимуляции овуляции в протоколах ЭКО у женщин с СПКЯ в зависимости от клинической формы патологии.

Разработана программа фармакологической поддержки беременности в первом триместре у женщин с различными клиническими вариантами СПКЯ.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Выделены диагностические лабораторные критерии, определяющие патогенез той или иной клинической формы СПКЯ, позволяющие проводить адекватную фармакологическую коррекцию нарушений. Разработан и внедрен алгоритм индивидуальной подготовки женщин с СПКЯ к реализации программы ЭКО. Обосновано применение триггеров овуляции в протоколах ЭКО у женщин с СПКЯ.

Методология и методы исследования.

Методология диссертационного исследования основана на изучении и обобщении литературных данных по проблеме бесплодия, ассоциированного с СПКЯ, а также по подготовке и эффективности проведения программ ЭКО у таких женщин.

В процессе работы выполнены общеклинические, гормональные, иммунологические, ультразвуковые и медико-статистические исследования.

Математическая обработка материала диссертации произведена на персональном компьютере IBM PC/AT - Pentium III в среде Windows 98 с применением программного пакета Statistica версии 10.0.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клинические проявления СПКЯ обусловлены изменениями секреции пролактина, соматомедина-С и связанным с ними метаболизмом тестостерона и глюкозы у женщин.

2. Дифференцированное использование инсулиносенситайзеров и агонистов дофаминовых рецепторов в комплексе подготовки к протоколам ЭКО повышает эффективность последних.

3. При выборе протокола ЭКО необходимо учитывать патогенетическую основу СПКЯ, длительность течения заболевания, проводимое ранее лечение и степень выраженности метаболических нарушений.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных результатов и научных выводов основана на достаточном объеме клинических наблюдений, адекватной выборке сравниваемых групп, результатах клинических, лабораторных (гормональных, иммунологических, биохимических) и ультразвуковых исследований, современной фармакологической коррекции гормональных и метаболических нарушений у женщин с СПКЯ. Результаты тщательно анализировались и корректно статистически обрабатывались в соответствии с методологией доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации констатировала, что все материалы диссертации достоверны и получены лично автором, выполнявшим работу на всех этапах исследования.

Апробация результатов исследования.

Основные положения диссертации представлены и обсуждены 30 января 2018 г. (протокол № 1) на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии № 1, 2, Института постдипломного образования федерального государ-

ственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «МЦ Династия», а также на научно-практических конференциях «Актуальные вопросы репродукции» (Самара, 2015 г., 2016 г.), научном форуме «Мы и наши дети» (Самара, 2016 г.), международной научно-практической конференции «Научно-практические проблемы и направления их решения в области высоких технологий» (Уфа, 2017 г., Саратов, 2017 г.), IV межрегиональной конференции РОАГ «Женское здоровье» (Пенза, 2017 г.), конференциях «Путь к материнству: мультидисциплинарный подход к репродуктивному здоровью» (Самара, 2017 г.), «Исследования молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны» (Самара, 2017 г.).

Апробация результатов исследования проводилась в условиях современной репродуктивной клиники, клинических баз кафедр акушерства и гинекологии СамГМУ.

Внедрение результатов исследования.

Теоретические положения, сформулированные в диссертации, используются в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии № 1, № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в ходе проведения семинарских занятий с интернами, ординаторами, аспирантами. Материалы исследования и вытекающие из них рекомендации находят применение в лечебно-диагностической работе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «МЦ Династия».

Личный вклад автора заключается в проведении обследования 145 женщин с СПКЯ, из которых у 78 выявлен метаболический синдром (основная группа), а 67 были без метаболических проявлений (группа сравнения).

Все женщины наблюдались в амбулаторных условиях. У всех женщин собраны медико-социологические данные по специально разработанной анкете, проведены необходимые для выполнения работы исследования, в том числе лабораторные и ультразвуковые.

Связь темы исследования с планом основных научно-исследовательских работ по акушерству и гинекологии.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с инициативным планом НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры акушерства и гинекологии № 2: «Формирование репродуктивного здоровья женщин и их детей с позиций новых подходов к факторам риска вне беременности, периода гестации, внутриутробного состояния плода и новорожденного, а также индекса соматического и гинекологического здоровья семьи в целом и их зависимость от техногенной нагрузки среды обитания» (регистрационный номер 0120080999).

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, а именно пункту 4 «Разработка и совершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных» паспорта специальности.

Публикации по теме диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ в сборниках всероссийских и региональных научно-практических конференций, из них 7 – в журналах ВАК, 9 – в центральных и местных журналах. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа для оптимизации подготовки к проведению ЭКО у женщин с СПКЯ» (№ 201761582).

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа представлена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 24 таблицы и 11 рисунков. Библиографический список содержит 257 источников, из них 101 отечественного и 156 зарубежных авторов.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С СПКЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В современной литературе СПКЯ (синдром поликистозных яичников) рассматривается не как самостоятельное заболевание, а как феномен, объединяющий ряд симптомов и имеющий общие клинические и биохимические проявления [1, 4, 6].

Следует отметить, что в современном мире, в условиях прогрессирующей урбанизации и технологического прогресса, число женщин, страдающих этим синдромом, в развитых странах с каждым годом увеличивается, а проблемы, связанные с реализацией репродуктивной функции таких пациенток, приобретают особое значение [16, 19, 20].

Частота СПКЯ, по данным различных источников, в женской популяции развитых стран достигает 20%, а среди женщин с ановуляторным бесплодием гиперандрогения является его основной причиной в 75% случаев [23, 64, 219]. Влияние длительной гиперандрогении, усугубляющейся развитием метаболических расстройств, повышает риск развития рака матки, сахарного диабета 2-го типа в 7 раз, инфаркта миокарда в 7,4 раза, а артериальной гипертензии – в 4 раза, что отражается на продолжительности и качестве жизни таких пациенток [28, 35, 207].

В настоящее время в клинической практике для формулировки диагноза СПКЯ используют критерии диагностики, утвержденные на Европейской конференции по СПКЯ (Роттердам, 2003), а затем подтвержденные на Всемирном симпозиуме по СПКЯ (Анталия, 2003). Вместе с тем до последнего времени существовали три классификации синдрома, отличительной особенностью которых являлось наличие так называемых стертых форм синдрома, когда имелись все признаки СПКЯ, за исключением гиперандрогении [76, 31]. В 2012 г.

группой экспертов Национального института здоровья США (NIH) были пересмотрены диагностические критерии от 1990 г. и принято решение об универсальном использовании диагностических критериев ESHRE/ASRM, предложенных в Роттердаме в 2003 г., но с выделением четырех клинических фенотипов СПКЯ:

А. Гиперандрогения и хроническая ановуляция и поликистозная морфология яичников.

В. Гиперандрогения и овуляторная дисфункция.

С. Гиперандрогения и поликистозная морфология яичников.

Д. Олиго/ановуляция и поликистозная морфология яичников [<http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/docs/FinalReport.pdf>].

В 2015 г. в России были изданы клинические рекомендации с протоколом лечения СПКЯ в репродуктивном возрасте [39]. Авторами указывалось, что частота СПКЯ у женщин с ановуляторным бесплодием и гиперандрогенией достигает 91% [39].

В связи с изложенным вопросы, касающиеся репродуктивного здоровья таких женщин и профилактики связанных с гиперандрогенией соматических нарушений, заслуживают особого внимания.

1.1. Патогенез СПКЯ и современное представление о причинах клинической гетерогенности синдрома

Вопросы патогенеза СПКЯ рассматриваются последние сто лет, причем по мере развития лабораторной диагностики, инвазивных и неинвазивных методов исследования сформировалась определенная концепция. Современные представления о патогенезе СПКЯ базируются на теории S.S.C.Yen (1986), который считал, что пусковым механизмом развития заболевания является гиперандрогения надпочечников в период адренархе [253]. Причиной этого может служить измененная чувствительность надпочечников к АКТГ либо гиперстимуляция сетчатой зоны коры надпочечников АКТГ-подобными веществами,

б-эндорфинами или нейротрансмиттерами [255]. Кроме того, имеет значение увеличение массы тела выше критического уровня, в таком случае нарушается конверсия андрогенов в эстрогены в печени и жировой ткани. При повышении уровня эстрогенов развивается гиперсенсбилизация гонадотрофов по отношению к гонадотропин-рилизинг гормону (ГнРГ) [234, 236].

В гипоталамусе увеличивается продукция ГнРГ, по прямой связи увеличивается продукция аденогипофизом ЛГ, нарушается соотношение ЛГ/ФСГ, возникает относительная недостаточность ФСГ [238].

При воздействии высоких доз ЛГ на яичники увеличивается продукция андрогенов клетками *theca interna folliculi* и их гиперплазия.

При этом относительно низкий уровень ФСГ обуславливает снижение активности ФСГ-зависимой ароматазы, и клетки гранулезы теряют способность ароматизировать андрогены в эстрогены [128]. Развившаяся гиперандрогения тормозит нормальный рост фолликулов, формируется их кистозная атрезия [140]. Поскольку рост и созревание фолликулов отсутствуют, секреция ФСГ подавляется. Увеличенный пул андрогенов в периферических тканях конвертируется в эстрогены, которые в свою очередь усугубляют овариальные изменения.

Отметим, что изменения соотношения ЛГ/ФСГ в формировании СПКЯ достаточно широко обсуждаются в литературе [24, 51, 249].

Установлено, что у женщин с СПКЯ повышен уровень так называемого биологического ЛГ [87]. При этом уровни ФСГ остаются в пределах нормы или понижаются [83]. Таким образом, соотношение ЛГ/ФСГ всегда выше, чем у женщин с нормальной гормональной секрецией, что объясняется следующими факторами: у больных с СПКЯ высокий уровень эстрогенов (в частности, эстрадиола и эстрона) тормозит секрецию ФСГ; кроме того, ФСГ менее чувствителен к стимулирующему действию ГнРГ, чем ЛГ; период полураспада ЛГ больше, чем ФСГ, и, наконец, кистозно измененные яичники могут выделять больше фолликулярного ингибина, который также тормозит секрецию ФСГ [74, 80, 82].

Таким образом, согласно рассматриваемой теории функциональная яичниковая гиперандрогения приводит к нарушению центральных и периферических механизмов регуляции стероидогенеза (рис. 1).

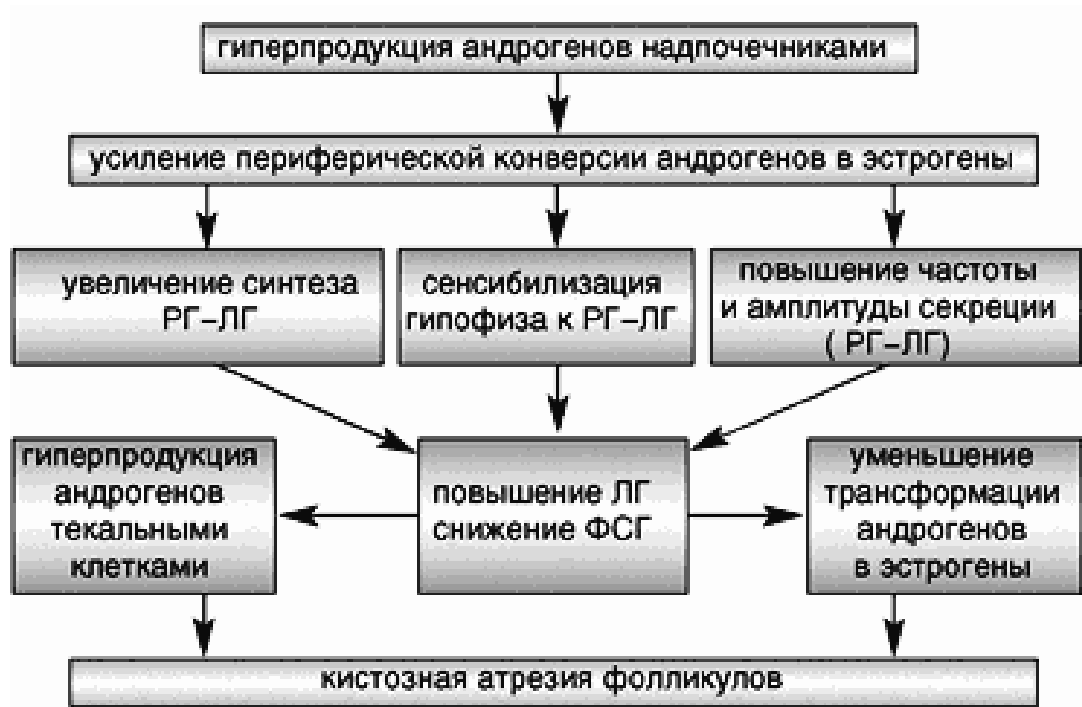


Рис. 1. Патогенез СПКЯ по S.S.C. Yen [64]

Следует отметить, что гораздо раньше (в 1962 г.) М.И. Бронштейн выделила так называемый стромальный текоматоз (СТ) по морфологическим признакам изменения тканей яичника. Она указала, что у ряда женщин с гиперандрогенией имеется гиперплазия межучочной ткани яичников с присутствием в ней эпителиоидных гипертрофированных клеток, формирующих очаги различного размера, не связанные с фолликулами [9]. Именно эти эпителиоидные клетки гиперплазированной стромы являются основным источником андрогенов. При этом белочная оболочка яичников не утолщается. Отметим, что текоматоз яичников связывают с гиперпродукцией гонадотропных гормонов гипофиза, а не с первичными нарушениями синтеза андрогенов надпочечниками [66]. Более того, текоматоз яичников рассматривается как предопухольный процесс, что подтверждается нередким сочетанием текоматоза с феминизирующими опухолями и гиперпластическими процессами эндометрия [75].

Несмотря на общие клинические проявления СПКЯ и гипертекоза (такие, как ожирение, гипергликемия), они считаются отдельными заболеваниями и дифференцируются с синдромом Иценко-Кушинга и андробластомой яичника [70, 79].

В отечественной литературе (Е.М. Вихляева, 1973; М.Л. Крымская, 1980) предлагалось разделить СПКЯ по источнику гиперандрогении: типичная форма (яичниковая гиперандрогения), сочетанная (овариальная с надпочечниковой гиперандрогенией) и центральная (клинические проявления дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы, регулирующей функции репродуктивной системы) [22].

Немного позже Barbieri et al. (1986) предложили разделить СПКЯ на 2 отдельные подгруппы: с инсулинорезистентностью и без инсулинорезистентности [112].

Следует отметить, что на связь гиперинсулинемии с гиперандрогенией указывали еще в 1921 г. Achard and Thieris, которые описали гиперандрогению у женщины, страдавшей ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, и назвали это состояние “диабетом бородатых женщин” [115].

Затем была выявлена прямая связь между уровнями инсулина и андрогенов, что привело к выводу о том, что причиной гиперандрогении может быть гиперинсулинемия [3, 12]. Еще позже было высказано предположение, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются основой метаболических нарушений у женщин с гиперандрогенией, в отличие от вторичных перигландулярных расстройств у женщин с текоматозом яичников [229, 231].

В числе других гормонов, участвующих в патогенезе СПКЯ, следует отметить пролактин (ПРЛ), соматотропный гормон (СТГ), а также соматомедин (ИФР1), который индуцируется гепатоцитами под влиянием СТГ [226, 233].

Установлено, что у 30% женщин с СПКЯ имеется функциональная гиперпролактинемия [218]. Механизм этого состояния объясняется изменением секреции нейротрансмиттеров, в частности снижением секреции дофамина, который оказывает непосредственное влияние на лактотрофы гипофиза [15, 212].

Кроме того, поскольку одним из ингибиторов выработки пролактина является соматостатин (СТГ), к гиперпролактинемии также имеет отношение его влияние на выработку фракций соматомедина (ИФР-1), который, оказывая инсулиноподобное действие, по принципу негативной обратной связи подавляет секрецию СТГ [207].

Секреция ИФР-1 заслуживает особого внимания в плане прогнозов успешности терапии и особенностей клинического течения СПКЯ.

Отметим, что ИФР-1 в крови находится преимущественно в связанном состоянии с комплексами белков (ICFBR), в зависимости от варианта связи делится на несколько компонентов. Наиболее активным из них в репродуктивном периоде считается IGFBR-3, который, собственно, и вырабатывается гепатоцитами и, связываясь с ИФР-1, оказывает инсулиноподобный эффект [205].

Основная часть ИФР-1 взаимодействует с кислотно-лабильной субъединицей IGFBR-3 и формирует комплекс, в составе которого происходит транспорт большей части ИФР-1 в кровеносной системе [11]. Укажем, что именно это соединение оказывает наибольший анаболический эффект. На клеточном уровне ИФР-1 взаимодействует с рецепторами двух типов: рецептор I типа обладает тирозинкиназной активностью и имеет сходство с инсулиновым рецептором, в связи с чем может связывать инсулин, который, как известно, также обладает анаболическим эффектом [30]. Рецептор типа II идентичен рецептору маннозо-6-фосфата и также способен связываться с ИФР-1 [41, 219].

Доказано, что и соматотропный гормон, и ИФР-1 обладают способностью увеличивать плотность костей и мышечную массу и снижать уровень жировой ткани в организме [40]. В отдельных работах показано, что наибольшая концентрация СТГ, ИФР-1, IGFBR-3 отмечается в пубертатном периоде, а с возрастом их концентрация в крови снижается. Кроме того, их концентрация может опосредованно регулироваться уровнем половых гормонов и зависит от характера питания [33, 42].

Как переедание, так и голодание приводит к повышению уровня СТГ, в то время как концентрация ИФР-1 при этом снижается. Ряд авторов связывает

этот эффект с уменьшением количества рецепторов СТГ и развитием воспалительной реакции [43, 44, 164]. Кроме того, регулирующее влияние на соотношение компонентов системы СТГ-ИФР-I оказывает мышечная активность, что также необходимо учитывать в терапии женщин с СПКЯ и метаболическими нарушениями [60, 73].

Другие соединения, например IGFBR-1 и IGFBR-2, считаются инсулиннезависимыми, поскольку их содержание возрастает при низком уровне инсулина. Эти соединения при взаимодействии с ИФР-1 не имеют такого анаболического эффекта. Кроме того, на анаболический эффект ИФР-1 оказывают влияние белковые комплексы IGFBR-5, которые стимулируют этот эффект, а, например, IGFBR-4 подавляют его [54, 71, 203].

Поскольку ИФР-1 продуцируется гепатоцитами, его уровень в крови зависит также и от половых стероидов, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов и инсулина.

В отдельных работах показано, что тиреоидные гормоны, в частности трийодтиронин (Т3), участвуют в глюконеогенезе, усиливая экспрессию мРНК глюкозо-6-фосфатазы (конечного фермента глюконеогенеза и гликогенолиза, катализирующего гидролиз глюкозо-6-фосфата с образованием глюкозы) [77].

Кроме того, Т3 принимает участие в метаболизме гликогена, воздействуя на катализируемые фосфоенолпируваткарбоксикиназой (ФЕПКК) ферменты, а также участвует в передаче инсулинового сигнала путем снижения экспрессии мРНК протеинкиназы В, серин-треониновой киназы (продукта гена Akt2 – ключевая молекула передачи инсулинового сигнала) [85, 185]. Таким образом, Т3 в гепатоцитах является антагонистом инсулина. Кроме того, Т3 увеличивает экспрессию транспортера глюкозы в печени, и, соответственно, стимулирует выход глюкозы из печени в кровь.

В недавних работах описано влияние Т3 на симпатическую иннервацию гепатоцитов посредством селективного воздействия трийодтиронина на паравентрикулярное ядро гипоталамуса, что приводит к гиперсекреции глюкозы и

увеличению ее выхода в кровь независимо от уровня ТЗ, инсулина и глюкокортикоидов в периферической крови [88, 92].

Помимо печени ТЗ оказывает влияние на периферические ткани. Причем эффект этого воздействия схож с эффектами инсулина (увеличивает базальный и инсулин-стимулированный транспорт глюкозы в скелетные мышцы) [230].

В ряде работ отмечено, что эффекты ТЗ зависят не только от его содержания в плазме, но и от его внутриклеточной концентрации, в зависимости от активности дейодиназ. Так, снижение экспрессии и активности йодитирониндейодиназы 2-го типа (D2) ассоциировано с инсулинорезистентностью [219].

Что касается глюкокортикоидов, то механизм их влияния на гепатоциты так же, как и при влиянии ТЗ, связан со стимуляцией ФЕПКК и глюкозо-6-фосфатазы. Глюкокортикоиды повышают чувствительность гепатоцитов к глюкагону, снижают усвоение аминокислот и синтез белка в других тканях. Кроме того, глюкокортикоиды увеличивают высвобождение глицерина и свободных жирных кислот в кровь, а также молочной кислоты из мышц, способствуя липолизу [58].

Стимулируя активность гликогенсинтетазы и (в меньшей степени) тормозя распад гликогена, глюкокортикоиды увеличивают его запасы в печени, что требует присутствия инсулина [5].

Оценивая влияние инсулина, эстрогенов и глюкокортикоидов на синтез ИФР-1, отметим, что инсулин, андрогены, эстрогены его повышают, а глюкокортикоиды – снижают. Именно на этом синергизме основаны процессы роста, развития и дифференцировки тканей организма, в том числе процессы полового созревания и формирования менструального цикла [50].

Неоднозначное мнение сложилось и о гормоне роста (СТГ) у женщин с гиперандрогенными состояниями, который непосредственно влияет на секрецию ИФР-1. По данным одних авторов, увеличение секреции СТГ у женщин с нормальной массой тела является причиной развития овариальной гиперандрогении и СПКЯ [86, 236]. По мнению других, концентрация СТГ у женщин с СПКЯ существенно снижена. Однако результаты стимуляции овуляции при до-

бавлении СТГ в схемы стимуляции овуляции человеческим менопаузальным гонадотропином (мЧГ) или хорионическим человеческим гонадотропином (ХГЧ) аналогичны тем, которые были получены без добавления СТГ [53, 67].

Проведены исследования влияния антагониста опиоидных рецепторов (налоксона гидрохлорида) на секрецию ЛГ, СТГ и инсулина как регуляторов стресса у женщин с гиперандрогенией. По поводу влияния хронического стресса на течение СПКЯ в литературе была развернута широкая дискуссия [158, 227, 229].

В процессе проведения исследований у больных с СПКЯ увеличения уровня СТГ или ЛГ не отмечено. В то же время имелась обратная отрицательная связь между содержанием инсулина, СТГ и ЛГ [74, 129, 158]. Все эти результаты свидетельствовали о том, что высокие уровни секреции гонадотропин-рилизинг гормонов могут быть связаны с диссоциацией дофаминергических и опиоидергических ингибиторных механизмов [137, 220].

Инсулинорезистентность при гиперандрогении у женщин с СПКЯ объясняется генетически детерминированным нарушением тирозинкиназного пути фосфорилирования инсулинового рецептора [49, 136]. При этом в норме не инсулин, а именно ИФР-1 усиливает ЛГ-зависимый синтез андрогенов в клетках theca interna folliculi и строме, а также стимулирует синтез ЛГ [21, 135]. Кроме того, инсулин повышает активность цитохрома 17-Р450, что также приводит к усилению секреции овариальных и надпочечниковых андрогенов, а свободный тестостерон, в свою очередь, уменьшает образование ГСПГ в печени [25].

Что касается других исследований, объясняющих механизм развития гиперандрогении у женщин с СПКЯ, то следует подробнее остановиться на ферментных системах 17 α -гидроксилаза-17,20-лиаза с цитохромом Р450с17 (далее Р450с17), которые обеспечивают синтез минералокортикоидов и половых гормонов в клетках коры надпочечников [80], а также ферменте 5- α -редуктазе [93], который активизирует превращение свободного тестостерона в его активную фракцию – дигидротестостерон (ДГТ) [91, 224].

Изменения уровня ферментов клиницисты связывают в основном с надпочечниковой гиперандрогенией. В ряде работ, посвященных изучению влияния энзимов на развитие овариальной гиперандрогении, указано: несмотря на то, что нельзя исключить влияния АКТГ, ЛГ, ИФР-1 и инсулина на компоненты энзимной системы цитохрома 17-Р450, подтверждения активности перечисленных ферментов получено не было [95]. Вместе с тем часть исследователей доказывает, что у женщин с СПКЯ, независимо от коэффициента массы тела, развивается торможение трансдукции инсулинового сигнала в клетку в результате повышенного серинфосфорилирования. Эти же механизмы активизируют систему цитохрома 17-Р450 [98].

Отметим, что именно цитохром 17-Р450 участвует в синтезе тестостерона из предшественников (холестерол – прегненелон – прогестерон – 17ОН-прогестерон – андростендион – тестостерон) [193]. То же самое касается 5 α -редуктазы [104]. Хотя именно ДГТ формирует клиническую картину гиперандрогении, сведений о повышении активности 5 α -редуктазы у женщин с СПКЯ не получено [118, 210].

Таким образом, несмотря на имеющиеся противоречия в вопросах гормонального синтеза у женщин с СПКЯ, гиперандрогения при рассматриваемой патологии имеет смешанный характер, а ее терапия должна предусматривать клинико-биохимические изменения в организме женщины, о чем более подробно говорится в следующей подглаве.

1.2. Клинико-биохимические варианты СПКЯ и его связь с метаболическим синдромом

Рассматривая клинические проявления СПКЯ, можно остановиться на следующих вариантах: СПКЯ с инсулинорезистентностью и СПКЯ без инсулинорезистентности [13, 52, 63, 103].

В первом варианте на фоне инсулинорезистентности в организме формируется компенсаторная гиперпродукция инсулина (гиперинсулинемия). Повы-

шенный уровень инсулина, в свою очередь, приводит к развитию ановуляции в нормальных яичниках, повышению секреции гранулезными клетками андрогенов и эстрогенов [84, 100, 108, 196].

Во втором варианте уровень инсулина в крови нормален, но имеются нарушения чувствительности яичниковых рецепторов к инсулину, которая также приводит к ановуляции, гиперандрогении и гиперэстрогемии [96, 119].

Ряд исследователей, пытаясь ответить на вопрос о том, почему не у всех женщин с ожирением и гиперинсулинемией развивается СПКЯ, объясняют изменения яичниковой секреции генетической предрасположенностью [97, 121].

Таким образом, инсулинорезистентность тканей организма, гиперинсулинемия и повышение секреции инсулина при СПКЯ могут быть как следствием, так и причиной ожирения женщин [116, 117].

В 2003 г. в Роттердаме были приняты следующие диагностические критерии СПКЯ: олигоменорея и/или ановуляция, гиперандрогения (клинические и/или биохимические проявления), ультразвуковые признаки поликистозных яичников. Наличие двух из трёх этих признаков позволяет диагностировать СПКЯ при исключении других причин формирования ПКЯ [39].

Что касается гиперандрогении, то ее клинические проявления ограничены несколькими симптомами. Наиболее ярким из них является гирсутизм, для определения степени тяжести которого принята шкала Ферримана – Голлвея [86]. Согласно этой шкале рассчитывается гормональное число: степень оволосения оценивается в девяти андрогензависимых зонах в баллах от одного до четырех. Число баллов выше 14 свидетельствует о наличии гирсутизма и высоком уровне андрогенизации, даже в тех случаях, когда лабораторными методами андрогенная насыщенность организма оценивается как умеренная [86].

Следующим достаточно информативным клиническим признаком гиперандрогении является алопеция, которая носит диффузный характер и манифестирует с височной области, после чего распространяется на теменную область. Алопеция наиболее часто проявляется в старшем возрасте, ближе к перименопаузе. У молодых женщин этот симптом менее выражен [76].

Гиперинсулинемия и проявления инсулинорезистентности в классической форме обычно диагностируются как сахарный диабет 2 типа [212]. При наличии СПКЯ наиболее часто гиперандрогения сочетается с инсулинорезистентностью, это сочетание получило название «синдром HAIR» (hyperandrogenism and insulin resistance) (R. Barbieri и соавт., 1986). Особенно выражена гиперинсулинемия у пациенток с ожирением [112, 214].

Клинически редким проявлением сочетания гиперандрогении и гиперинсулинемии считается папиллярно-пигментная дистрофия кожи (гиперкератоз и гиперпигментация) в местах повышенного трения – чаще в области шеи, в подмышечной и паховой областях. У женщин с ожирением этот симптом выражен наиболее резко. Следует отметить, что по мере снижения веса и коррекции чувствительности к инсулину интенсивность акантоза снижается [133].

Ожирение у больных с СПКЯ чаще висцеральное, с отложением жира в области талии, при этом отношение окружности талии к бедрам составляет более 0,8, а индекс массы тела регистрируется выше 25 кг/м^2 [134, 146, 186].

Наиболее показательными биохимическими проявлениями СПКЯ являются повышение базального уровня инсулина в сыворотке крови и увеличение расчетного глюкозо-инсулинового индекса HOMAIR [131, 147, 184].

До 2003 года симптомы, касающиеся инсулинорезистентности, ожирения и связанных с ними биохимических показателей, носили название «метаболический синдром», но в апреле 2003 г. экспертами американской Ассоциации клинических эндокринологов название было изменено на «синдром инсулинорезистентности». Оно учитывало не гормональные параметры, а биохимические показатели [165].

Наиболее значимыми биохимическими критериями для идентификации инсулинорезистентности рекомендовано считать повышение уровня глюкозы в сыворотке крови натощак в пределах $6,1 - 6,9 \text{ ммоль/л}$, а при нагрузке его повышение до $7,8 - 11,1 \text{ ммоль/л}$. В дополнение можно рассчитать индекс HOMA, который позволяет оценить резистентность к инсулину при использовании классического гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода.

Рассчитывается индекс НОМА по формуле: показатель гликемии натощак (ммоль/л) \times показатель инсулина натощак (мкЕД/л)/22,5 [145, 153, 173, 215].

Кроме того, учитывается уровень липопротеидов высокой плотности в пределах 1,3 ммоль/л, содержание триглицеридов выше 1,74 ммоль/л. Все перечисленные биохимические изменения обычно сопровождаются гипертонией от 130/85 мм рт. ст. [148, 152].

В отношении гиперандрогении, указывая на биохимические аспекты ее диагностики, следует отметить важность определения источника андрогенов. Для этого необходимо определение содержания дегидро-эпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), 17-оксипрогестерона, индекса свободного тестостерона (ИСТ) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПС) [154, 155, 192].

Определенное значение для диагностики овариальной гиперандрогении имеет абсолютное значение и соотношение ЛГ/ФСГ. Что касается периферического метаболизма андрогенов, то достаточно информативным может быть содержание андростендиола глюкоранида (3-альфа-Диол G) и эстрадиола, которые характеризуют периферический метаболизм андрогенов [178]. Отметим, что 3-альфа-Диол G является одним из маркеров повышения активности 5 α -редуктазы [18, 179, 188, 189].

Особое внимание в настоящее время уделяется определению антимюллера гормона (АМГ) как основного показателя овариального резерва, поскольку его содержание при СПКЯ существенно повышается за счет секреции гранулезными клетками атретичных фолликулов [8, 59, 174].

АМГ рассматривается как потенциальный маркер овариального ответа на стимуляцию в протоколах ЭКО [55, 172, 195].

Рассматривая биохимические и клинические аспекты СПКЯ в плане возможности проведения ЭКО, следует отметить необходимость исследования антимюллера гормона, продукция которого прямо пропорциональна стадии развития фолликулов [7]. При наличии только примордиальных фолликулов значения АМГ приближены к нулю, наибольшая секреция наблюдается при наличии антральных фолликулов размером 6-8 мм. Отметим, что величина секреции

АМГ коррелирует с числом антральных фолликулов и при этом не привязана к фазам менструального цикла [141, 144].

У женщин с СПКЯ уровень АМГ обычно повышается за счет большого числа атретичных фолликулов. При успешной терапии СПКЯ, когда удается восстановить овуляторный менструальный цикл, уровень АМГ приближается к возрастной норме [191].

Из других биохимических показателей заслуживает внимания также уровень лептина, который прямо пропорционален объему жировой ткани [157, 194]. Лептин – гормон белкового происхождения, секретируемый адипоцитами, преимущественно подкожной клетчатки. Висцеральный источник менее значим. Наряду с другими адипоцитами, такими как висфарин, его синтез стимулируется глюкокортикоидами, инсулином, эстрогенами, ФНО- α , соматомедином [163, 167, 168, 239]. Ингибируют синтез лептина АКТГ, андрогены, агонисты β -адренорецепторов и СТГ [127].

Отметим, что лептин играет важную роль в созревании нервной системы, продукции инсулина, транспорте глюкозы в ткани и липолизе [208]. Кроме того, лептин имеет определенное значение в регуляции репродуктивной системы, поскольку рецепторы лептина расположены в гипоталамусе. В отдельных исследованиях показано, что лептин может стимулировать пульсацию ГнРГ и опосредованно секрецию гонадотропинов [62, 209].

При недостаточности лептина развивается дисфункциональный выброс ГнРГ, что приводит к десинхронизации секреции ФСГ и ЛГ и, как следствие, к овариальной дисгормонемии [125]. Кроме того, возможна дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, которая проявляется повышенной секрецией кортизола, что также приводит к нарушениям менструального цикла от ановуляции и недостаточности лютеиновой фазы МЦ до центральной функциональной аменореи.

Рассматривая связь лептина с изменениями объемов жировой ткани, отметим, что гиперинсулинемия стимулирует накопление жировой ткани, а повышенный уровень кортизола сдерживает транспорт глюкозы в ткани и ее ути-

лизацию [139, 169]. При сочетании гиперинсулинемии с высоким уровнем кортизола продукция лептина адипоцитами увеличивается [89]. В свою очередь лептин обуславливает рост уровней мРНК кортикотропин-рилизинг гормона и меланокортина в аркуатных ядрах гипоталамуса [240]. Показано, что при снижении массы тела и уменьшении объема жировых отложений нормализуется и уровень лептина [159, 187].

Имеет значение также определение биохимических показателей печени. В клинической практике достаточно часто (по данным отдельных источников, от 32,9 до 73,3% в разных странах) встречается сочетание СПКЯ с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) (жировая дегенерация печени, стеатогепатоз – шифр МКБ-10 K76.0). У СПКЯ и стеатогепатоза имеются общие патогенетические механизмы – ожирение или избыточная масса тела, минимальное субклиническое воспаление жировой ткани с секрецией ряда биологически активных веществ, таких как лептин, ФНО- α , интерлейкины (ИЛ), играющих ключевую роль в патогенезе метаболического синдрома, обладающих провоспалительными свойствами [102, 150, 158, 170].

ФНО- α , в свою очередь, ингибирует фосфорилирование тирозина и субстрата-1 инсулинового рецептора, приводя к снижению биологического ответа тканей на инсулин и нарушению транспорта глюкозы в клетки. Этот механизм развития ИР является одной из первых ступеней НАЖБП и аналогичен таковому при СПКЯ [158, 171, 201, 241]. В отдельных работах показано, что регуляция экспрессии ФНО- α может наблюдаться и без ожирения, а регулироваться андрогенами, поскольку гиперандрогения индуцирует слабовыраженное воспаление [162] и способствуют формированию характерного для метаболического синдрома фенотипа за счет стимуляции созревания адипоцитов и развития висцерального ожирения. Доказано, что переход НАЖБП в стадию стеатогепатита обусловлен процессами апоптоза, индуцируемого гиперандрогенией [101, 110, 111].

Таким образом, гиперандрогения влияет на формирование НАЖБП путем прямого воздействия на печень и непрямого за счет регуляции уровня инсулина

и изменения чувствительности к нему тканей, а также за счет увеличения объема висцерального жира [57, 105, 124]. Гиперинсулинемия участвует в регуляции овариальной продукции андрогенов и формирует предпосылки к развитию как НАЖБП, так и СПКЯ [94, 126].

В литературе имеются также сведения об общих генетических предпосылках НАЖБП и СПКЯ, в частности о ферментах стероидогенеза, 5 α -редуктазе, липопротеидах низкой плотности, ГСПС, воспалительных медиаторах и адипонектине [111].

1.3. Возможности реализации репродуктивной функции женщин с СПКЯ

В настоящее время сформировались определенные подходы к терапии СПКЯ у женщин, планирующих репродуктивную реализацию.

Фармакологическое решение проблем СПКЯ направлено на восстановление репродуктивной функции с одновременной коррекцией метаболических расстройств [26, 29, 166]. Используются лекарственные средства, не только обладающие специфическими свойствами, но и влияющие на различные звенья патогенеза СПКЯ. Общепринятый подход предусматривает индивидуализацию терапии, учитывающей наличие инсулинорезистентности, пищевое поведение, физическую активность, производственные и социальные факторы [36, 45].

Схемы комплексной терапии СПКЯ в настоящее время предусматривают два подхода: первый предназначен для женщин с нормальной массой тела без инсулинорезистентности, второй для пациенток с нормальной массой тела или с ожирением с инсулинорезистентностью.

Одной из последних терапевтических технологий является использование так называемых сенситайзеров инсулина – бигуанидов (метформина) и тиазолидиндионов (глитазонов) [37, 232]. Механизм их действия основан на гипогликемическом эффекте, обусловленном повышением чувствительности тканей к инсулину. Эти препараты используют у всех женщин с СПКЯ, независимо от массы тела, при наличии инсулинорезистентности.

Гипогликемическое действие метформина основано на том, что препарат тормозит глюконеогенез в печени, уменьшает абсорбцию глюкозы из кишечника, усиливает периферическую утилизацию глюкозы, а также повышает чувствительность тканей к инсулину. При этом препарат не оказывает действие на секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, не вызывает гипогликемических реакций. Вместе с тем он снижает уровень триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в крови, стабилизирует или снижает массу тела, оказывает фибринолитическое действие за счет подавления ингибитора активатора плазминогена тканевого типа [109].

Фармакологическое действие глитазонов основано на стимуляции рецепторов, расположенных в ядрах клеток жировой и мышечной ткани. При их активации меняется транскрипция генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов. В результате периферические ткани организма более эффективно отвечают на эндогенный инсулин [113, 243, 247].

Использование каждой группы препаратов имеет свои преимущества и недостатки.

К клиническим эффектам использования метформина (сиофор, форметин, глюкофаж, метфогамма, гексал) следует отнести: восстановление менструальной функции, овуляции и повышение частоты зачатия; улучшение исходов наступившей беременности, снижение частоты гестационного диабета, уменьшение андрогенных проявлений (гирсутизма, себореи и т.д.), нормализацию массы тела, коррекцию артериального давления [143, 156].

К лабораторным эффектам можно отнести такие, как нормализация уровня инсулина, соматомедина, холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП, повышение концентрации ЛПВП, снижение уровня андрогенов, ЛГ, повышение уровня ГСПГ. Дозы препаратов, используемые в терапии инсулинорезистентности, составляют от 500 до 1500 мг в сутки и подбираются индивидуально [200].

Клинические эффекты тиазолидиндионов (глитазонов) (пиоглитазон – Актос, Диаб-норм, Пиоглар) аналогичны таковым при применении метформи-

на, за исключением нормализации массы тела. При приеме глитазонов возможно увеличение массы тела на 1-3 кг за счет отека тканей. Вместе с тем применение глитазонов способствует перераспределению жировой ткани из абдоминальной области в подкожную [106].

Лабораторные эффекты заключаются в нормализации уровня инсулина, снижении уровня триглицеридов, повышении концентрации ЛПВП без изменения ЛПНП и общего холестерина. Дозы препаратов подбирают индивидуально, ориентируясь на показатели билирубина и печеночных ферментов. Начальная доза – 15-30 мг, максимальная суточная – 45 мг/сут, при комбинированной терапии – 30 мг/сут.

Отметим, что длительность приема указанных препаратов составляет 3-6 месяцев и зависит от скорости нормализации лабораторных тестов.

С учетом высокой частоты развития НАЖБП у женщин с СПКЯ и общих моментов их патогенеза необходима коррекция функции печени. В настоящее время не существует препаратов, зарегистрированных для лечения НАЖБП [10, 205]. Однако те средства и методы, которые используются для терапии СПКЯ, оказывают определенное положительное влияние на клиническое течение НАЖБП. Помимо указанных выше метформина и глитазонов для улучшения функции гепатоцитов рекомендуют использовать омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3-ПНЖК), действие которых обусловлено противовоспалительными, антиоксидантными свойствами, способностью ингибировать продукцию триглицеридов, регулировать гены липидного и углеводного обмена, снижать активность липопротеинлипазы и концентрацию ЛПНП и ЛПОНП. В отдельных работах показан эффект снижения уровня стеатогепатита у женщин, в комплексном лечении которых использованы препараты омега-3-ПНЖК.

Как при сочетании СПКЯ с ожирением, так и при НАЖБП первым шагом в комплексной терапии являются мероприятия, направленные на снижение веса женщин.

В 2007 году был принят консенсус, поддержанный Европейским обществом по репродукции и эмбриологии человека (European Society for Human Reproduction and Embryology – ESHRE) и Американским обществом репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine – ASRM), по восстановлению фертильности у женщин с СПКЯ. Результаты этого обсуждения позволили систематизировать проведенные до этого времени исследования и обосновать базу оценки эффективности различных методов лечения. Несмотря на отсутствие к этому времени сведений и четких критериев применения сентитайзеров, были разработаны основные требования к фармакологической коррекции основных патогенетических нарушений при СПКЯ.

Прежде всего было обосновано снижение массы тела и коррекция метаболических нарушений у женщин с СПКЯ. Многими исследованиями доказано, что снижение массы тела более чем на 10% уменьшает степень воспалительно-некротических изменений гепатоцитов и нормализует функциональные печеночные показатели [47, 149].

Фармакологическая коррекция веса предполагает использование таких препаратов, как орлистат и сибутрамин. Действие орлистата основано на способности ингибировать желудочно-кишечные липазы. Сибутрамин обладает способностью ингибировать процессы обратного захвата норадреналина и серотонина из синаптической щели. Действующее вещество – (\pm) -1-(4-хлорфенил)-N,N-диметил-альфа-(2-метилпропил) циклобутанметанамин – взаимно усиливает взаимодействие центральных серотонин- и норадреналинергических систем [177, 182, 197].

Сибутрамин обладает пирогенным действием за счет опосредованной активации бета-3-адренорецепторов в тканях. Под действием сибутрамина снижается аппетит, усиливается чувство насыщения и снижается количество потребляемой пациентом пищи [176, 183].

После нормализации глюкозотолерантных тестов, снижения массы тела до 30 кг/м^2 , восстановления ритма менструаций используют методы стимуляции овуляции.

В последние годы широко обсуждаются вопросы применения для повышения результативности ЭКО у женщин с СПКЯ мио-инозитола [99, 142, 160, 249]. По мнению исследователей, механизм действия псевдовитамина В8 основан на участии во внутриклеточных сигнальных каскадах, регуляции уровней внутриклеточного кальция [161, 223, 246]. Кроме того, мио-инозитол рассматривается как передатчик сигнала от инсулинового рецептора [130, 138, 245], модулирует активность нейротрансмиттеров, что способствует восстановлению овуляторного цикла у женщин [107, 216, 225], а также участвует в расщеплении жиров и снижении уровня холестерина в крови женщин с метаболическим синдромом и ожирением [132, 221, 244]. Препарат предлагают использовать как в комплексе, так и в монотерапии ожирения при СПКЯ у женщин [122, 202, 213].

Помимо указанных выше средств до настоящего времени остается актуальным использование короткими курсами (до трех месяцев) эстроген-гестагенных препаратов для достижения ребаунд-эффектов, особенно у женщин с нарушенным ритмом менструаций, в комплексе с коррекцией метаболических нарушений [69]. Выбор таких препаратов основывается на антиандрогенном действии компонентов. Широко применяются препараты, в состав которых входит ципротерон ацетат в комбинации с этинилэстрадиолом (Беллуне-35, Диане-35, Эрика-35, Хлое и т.д.) или дроспиренон в комбинации с этинилэстрадиолом (Мидиана, Ярина, Видора, Модэлль ПРО, Джес, Димиа и т.д.) [56].

При индукции овуляции на первом этапе рекомендуют применять синтетические антиэстрогены – кломифен цитрат, который выпускается под торговыми названиями клостилбегит (Egis, Венгрия) и клоמיד (Hoechst Marion Roussel, Германия). Препарат назначается по общепринятой схеме с 5 по 9 или с 3 по 7 дни менструального цикла. Действие его основано на специфическом связывании с эстрогенными рецепторами гипофиза и гипоталамуса, в результате чего повышается секреция ФСГ. При выборе этого метода стимуляции необходимо учитывать степень ожирения, выраженность гиперандрогении, а также возраст женщины, поскольку именно эти составляющие могут отрицательно влиять на эффективность использования препарата [181, 251, 256].

В соответствии с результатами исследований в одном стимулируемом кломифен цитратом цикле беременность наступает у 22% пациенток (в естественном цикле – 25%), а при стимуляции в 6 циклах – у 55-60% женщин [175].

Следует отметить, что кломифен может использоваться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с хорионическим гонадотропином (ХГЧ), хотя повышения эффективности стимуляции овуляции от такого сочетания авторами не зарегистрировано [256].

При резистентности к кломифену используются методы стимуляции второй линии, такие как гонадотропины или хирургическое лечение [242, 250]. Использование гонадотропинов в настоящее время применяется преимущественно в протоколах ЭКО. Выбор такого метода стимуляции суперовуляции основывается на критериях безопасности (в плане развития синдрома гиперстимуляции яичников) и эффективности [115, 253].

В последние годы обоснованы протоколы ЭКО, в которых для стимуляции используются преимущественно препараты, содержащие ФСГ (гонал, пурегон) [222]. Клиницисты объясняют этот выбор тем, что у женщин с СПКЯ уровень ЛГ достаточно высокий, поэтому считается, что препараты, содержащие ЛГ (мерионал, менопур, перговерис), не дают особых преимуществ [34, 120].

Что касается самого протокола, то у женщин с СПКЯ, учитывая возможное развитие синдрома гиперстимуляции яичников, все чаще предлагают использовать короткий протокол с антагонистами (цетротид, оргалутран) и в качестве триггера овуляции применять агонисты (декапептил, диферелин, золадекс) гонадолиберинов [48, 238].

Поскольку у женщин с СПКЯ в процессе стимуляции созревает достаточно большое число антральных фолликулов, трансформация эндометрия в стимулируемом цикле может быть нарушена и имплантация эмбриона затруднена [14, 27]. В связи с этим ряд исследователей предлагает использовать криоконсервацию эмбрионов с подсадкой их в последующих циклах, после того как нормализуется гормональный фон [90, 151].

Хирургический метод стимуляции овуляции при СПКЯ показан кломи-фенрезистентным женщинам, пациенткам с перитонеальным фактором бесплодия, который нередко сопутствует СПКЯ [190]. Рассматривая хирургическое вмешательство с точки зрения лечения гиперандрогении, ряд авторов предполагает, что при уменьшении объема яичников механически снижается синтез андрогенов и по принципу обратной связи возрастает продукция ФСГ, что в свою очередь обеспечивает созревание фолликулов. Отметим, что эти механизмы изучены недостаточно и достоверных исследований, подтверждающих влияние хирургического лечения на гиперандрогению, до настоящего времени нет [180, 199].

Из хирургических вмешательств в настоящее время используют следующие: клиновидную резекцию яичников, каутеризацию, дреллинг и декорткацию. Выбор того или иного метода зависит от длительности ановуляции, толщины стромы и объема яичников. Доступ обычно лапароскопический, резекция осуществляется термо-, электро- или лазерным воздействием [46].

Предпочтение клиновидной резекции отдается в случае значительного увеличения объема яичников. В остальных случаях проводят минимальное вмешательство в целях сохранения овариального резерва [193]. Суть проводимого вмешательства состоит в механическом разрушении андрогенпродуцирующей стромы яичника, в результате чего корректируется секреция андрогенов и нормализуется чувствительность гипофиза к гонадолиберину [123].

Следует отметить, что у хирургического лечения СПКЯ имеется ряд положительных моментов: отсутствует риск развития синдрома гиперстимуляции яичников, многоплодной беременности, возможна коррекция перитонеального фактора бесплодия [32].

Хирургическое лечение обычно дополняется фармакологической коррекцией ановуляции. Так, женщинам с инсулинорезистентностью дополнительно назначаются бигуаниды (метформин). Обычно планируемая беременность наступает в течение первого года после проведения хирургического лечения [1].

Что касается дальнейшего ведения таких женщин, то успешность терапии в плане реализации репродуктивной функции достигает 70-80%, вместе с тем у части пациенток возможен рецидив заболевания. Большинство авторов рекомендуют в послеродовом периоде и далее проводить своевременное лечение последствий гиперинсулинемии, профилактику гиперпластических процессов эндометрия назначением гормональных оральных контрацептивов с антиандрогенным действием, подбираемых индивидуально [65, 78].

Таим образом, завершая обзор проблем, касающихся СПКЯ, следует отметить, что до настоящего времени остаются открытыми вопросы подготовки женщин с СПКЯ к программе ЭКО, персонализации коррекции гормональных и метаболических нарушений до проведения протокола, выбора самого протокола ЭКО в зависимости от клинического фенотипа заболевания. Этим вопросам посвящено настоящее диссертационное исследование.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились на базе Центра планирования семьи и репродукции г. Самары (ныне ГБУЗ «МЦ Династия») с 2013 по 2017 гг. В процессе выполнения работы было обследовано 145 женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), 78 из которых имели метаболические нарушения, гиперандрогению и страдали сахарным диабетом 2-го типа (они составили основную группу), а 67 женщин с гиперандрогенией не имели метаболических нарушений (эти пациентки вошли в группу сравнения). Все женщины обратились в Центр планирования семьи и репродукции г. Самары по поводу первичного бесплодия. Все лечебно-диагностические мероприятия, проводимые в обеих группах, были направлены на восстановление их репродуктивной функции. При отсутствии беременности после проведения терапии и хирургических вмешательств в течение года женщины направлялись на ЭКО.

Критериями включения в основную группу являлось сочетание гиперандрогении, метаболических расстройств (абдоминально-висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, дислипидемия) с СПКЯ (шифр МКБ E28.2). Критериями включения в группу сравнения являлась гиперандрогения без метаболических нарушений при наличии СПКЯ.

Критерием исключения из обеих групп являлось отсутствие СПКЯ и бесплодия, обусловленного ановуляцией без гиперандрогении, а также стромальный текоматоз с гиперандрогенией. Диагноз СПКЯ выставлялся женщинам в группах согласно классическим NIH и AE-PCOS и роттердамским критериям (ESHRE/ASRM, 2003), после исключения таких состояний, как сахарный диабет 1-го типа, дисфункция коры надпочечников, органическая и функциональная гиперпролактинемия, патология щитовидной железы, андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников, болезнь Кушинга.

Средний возраст женщин в группах составил $27,4 \pm 1,8$ года.

Обследование женщин обеих групп и проведение протоколов ЭКО осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава РФ № 107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

2.1. Социально-медицинские критерии женщин с СПКЯ и показания к проведению ЭКО

С учетом полиморфизма причин развития СПКЯ нами были проанализированы социальные риски развития заболевания в выделенных группах женщин.

Распределение женщин по возможным социальным рискам развития СПКЯ представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение женщин сравниваемых групп по социальным рискам развития СПКЯ (% от общего числа женщин в группах)

Группы женщин	Хронический стресс	Гиподинамия	Нарушения пищевого поведения	Курение
Основная группа (n=78)	36 46,1±5,7	68 87,1±3,0	72 92,3±3,0	9 11,5±3,6
Группа сравнения (n=67)	29 43,3±6,1	22 32,8±5,7	8 11,9±4,0	6 8,9±3,6
p ₁₋₂	>0,05	<0,05	<0,001	>0,05

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Анализ социальных рисков свидетельствовал о том, что большинство женщин в основной группе страдало нарушениями пищевого поведения – 72 (92,3±3,0%), в то время как в группе сравнения таких пациенток было только 8 (11,9±4,0%) (p<0,001). На втором месте была гиподинамия – 68 (87,1±3,0%) в основной группе и 22 (32,8±5,7%) соответственно (p<0,05). На хронический стресс как причину развития нарушений здоровья указывало примерно одинаковое число женщин в обеих группах: 36 (46,1±5,7%) пациенток основной группы и 29 (43,3±6,1%) группы сравнения (p>0,05).

Определенный интерес в плане диагностики рассматриваемых расстройств представляли клинические проявления СПКЯ (табл. 2).

Таблица 2

**Клинические проявления СПКЯ у женщин сравниваемых групп
(% от общего числа женщин группы)**

Жалобы	Основная группа (n=78)	Группа сравнения (n=67)	P ₁₋₂
Раздражительность	52 66,7±5,3	48 71,6±5,5	>0,05
Нарушения сна	29 37,1±5,5	22 32,8±5,7	>0,05
Высокая утомляемость	51 65,4±5,4	36 53,7±6,1	>0,05
Снижение либидо	22 28,2±5,1	18 26,8±5,4	>0,05
Нестабильное артериальное давление	75 96,2±2,1	2 2,9±2,1	<0,001
Отечность	39 50,0±5,7	8 11,9±4,0	<0,001
Потливость	41 52,5±5,7	4 6,0±2,9	<0,001
Мастодиния	37 47,4±5,6	29 43,3±6,1	>0,05
Гирсутизм	53 67,9±5,3	55 82,1±4,7	<0,05
Акне	8 10,3±3,5	37 55,2±6,1	<0,05
Невозможность снизить вес	78 100±7,8	4 6,0±2,9	<0,001

Примечание: р – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Клинические проявления СПКЯ можно разделить на следующие группы: нервно-психические расстройства, к которым можно отнести нарушения сна, раздражительность, утомляемость, снижение либидо (они были общими у женщин обеих групп), вегетативные расстройства (нестабильное артериальное

давление, отечность, потливость и мастодиния), обменные нарушения (гирсутизм, акне, невозможность снизить вес). Если по нервно-психическим расстройствам не наблюдалось достоверных различий в выделенных группах женщин, то вегетативные расстройства отмечали преимущественно женщины основной группы, а обменные – женщины группы сравнения. Так, на нестабильное артериальное давление в основной группе указывали 75 ($96,2 \pm 2,1\%$), отечность – 39 ($50,0 \pm 5,7\%$), а потливость – 41 ($52,5 \pm 5,7\%$) женщины, в группе сравнения пациенток с такими проявлениями было достоверно меньше – 2 ($2,9 \pm 2,1\%$), 8 ($11,9 \pm 4,0\%$) и 4 ($6,0 \pm 2,9\%$) соответственно ($p < 0,001$). Что касается обменных нарушений, то такие проявления, как акне и гирсутизм, достоверно чаще отмечались женщинами группы сравнения ($37 - 55,2 \pm 6,1\%$ и $55 - 82,1 \pm 4,7\%$), в то время как на невозможность снизить вес в группе сравнения указали только 4 ($6,0 \pm 2,9\%$) пациентки. В основной группе эти показатели составили 8 ($10,3 \pm 3,5\%$), 53 ($67,9 \pm 5,3\%$) и 78 (100%) соответственно.

Далее нами были проанализированы виды лечения женщин с СПКЯ, которое проводилось до настоящего исследования (табл. 3).

Таблица 3

**Проводимое лечение до обследования в рамках подготовки к ЭКО
(% к числу обследованных)**

Группы женщин	Хирургическое лечение	Гормонотерапия	Гормональные оральные контрацептивы	Программы снижения веса без гормонотерапии
Основная группа (n=78)	37 $47,4 \pm 5,6$	69 $88,5 \pm 3,6$	19 $24,6 \pm 5,0$	36 $46,1 \pm 5,7$
Группа сравнения (n=67)	31 $46,3 \pm 6,1$	58 $86,6 \pm 4,2$	14 $20,9 \pm 5,0$	5 $7,4 \pm 3,2$
p_{1-2}	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$<0,001$

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Наиболее часто в анамнезе женщин с СПКЯ, как в основной, так и в контрольной группе, присутствовала гормонотерапия: у 69 (88,5±3,6%) пациенток в основной группе, 58 (86,6±4,2%) в группе сравнения, $p>0,05$. Часть женщин указала на оперативное лечение СПКЯ – в основной группе таких пациенток было 37 (47,4±5,6%), в группе сравнения 31 (46,3±6,1%). Отметим, что 36 (46,1±5,7%) пациенток основной группы и 5 (7,4±3,2%) группы сравнения ($p<0,001$) пытались снизить вес при помощи различных программ, что, однако, не увенчалось успехом. По основным применяемым методам лечения, проводившегося до настоящего исследования, достоверного различия в группах не выявлено.

Далее нами были проанализированы такие характеристики женщин, как социальная занятость (табл. 4), уровень образования и семейное положение, которые также могли оказывать влияние на формирование СПКЯ.

Таблица 4

**Распределение женщин сравниваемых групп по социальной занятости
(% к числу обследованных)**

Занятость	Основная группа (n=78)	Группа сравнения (n=67)	p
Служащие	55 70,5±5,2	46 68,6±5,7	>0,05
Работницы промышленных предприятий	4 5,1±2,5	6 8,9±3,5	>0,05
Домохозяйки	19 24,4±4,9	15 22,4±5,1	>0,05

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Рассматривая социальную активность женщин в группах, отметим, что большинство из них были служащими (55 – 70,5±5,2% в основной группе, 46 – 68,6±5,7% в группе сравнения), на втором месте по численности находились домохозяйки – 19 (24,4±4,9%) и 15 (22,4±5,1%) соответственно ($p>0,05$). Работницами промышленных предприятий являлись только 4 (5,1±2,5%) женщины из основной группы и 6 (8,9±3,5%) из группы сравнения ($p>0,05$). Достоверных различий по указанным параметрам в группах не выявлено.

Сведения об образовательном уровне женщин, входящих в группы, представлены в табл. 5.

Таблица 5

**Распределение женщин сравниваемых групп по уровню образования
(% к числу обследованных)**

Уровень образования	Основная группа (n=78)	Группа сравнения (n=67)	p
Среднее	11 14,1±3,9	9 13,4±4,2	>0,05
Среднее специальное	16 20,5±4,6	12 17,9±4,7	>0,05
Высшее	51 65,4±5,4	46 68,7±5,7	>0,05

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Установлено, что большая часть женщин в обеих группах имеет высшее образование: 51 (65,4±5,4%) в основной группе и 46 (68,7±5,7%) в группе сравнения. Среднее специальное образование было у 16 (20,5±4,6%) женщин основной группы и 12 (17,9±4,7%) группы сравнения. Остальные женщины в группах указали на среднее образование. Отметим, что достоверных различий по образовательному цензу также не выявлено.

Семейное положение женщин сравниваемых групп отражено в табл. 6.

Таблица 6

**Распределение женщин сравниваемых групп по семейному положению
(% к числу обследованных)**

Семейное положение	Основная группа (n=78)	Группа сравнения (n=67)	p
В зарегистрированном браке	63 80,7±4,5	57 85,1±4,4	>0,05
В гражданском браке	12 15,4±4,1	8 11,9±4,0	>0,05
Не замужем	3 3,8±2,2	2 2,9±2,1	>0,05

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Рассматривая семейный статус женщин сравниваемых групп, следует отметить, что большинство из них были в зарегистрированном браке – 63 (80,7±4,5%) в основной группе и 57 (85,1±4,4%) в группе сравнения ($p>0,05$). В гражданском браке состояли 12 (15,4±4,1%) женщин основной группы и 8 (11,9±4,0%) группы сравнения ($p>0,05$). Остальные женщины указали, что они не замужем.

Анализ показал, что по таким характеристикам, как социальное и семейное положение, уровень образования и трудовой статус, различий в группах не наблюдается. Отметим также, что все женщины с СПКЯ были примерно одного возраста, что позволило нам считать выделенные группы сопоставимыми, а полученные далее результаты обследования репрезентативными.

Далее нами был проведен анализ состояния здоровья женщин сравниваемых групп.

Анамнестические данные свидетельствовали о том, что в обеих группах женщин возраст менархе соответствовал показателям здоровой популяции и в среднем составил в основной группе 13,7±0,3 года, в группе сравнения – 14,3±0,2 года ($p>0,05$) (табл. 7).

Таблица 7

**Распределение женщин сравниваемых групп по возрасту менархе
(% к числу обследованных)**

Группы женщин	Средний возраст менархе	До 14 лет	От 15 до 16 лет	17 лет и более
Основная группа (n = 78)	13,7±0,3	56 71,9±5,1	20 25,7±4,9	2 2,6±1,8
Группа сравнения (n = 67)	14,3±0,2	48 71,6±5,6	17 25,4±5,3	2 3,0 ±2,5
p_{1-2}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Поскольку одним из ведущих симптомов СПКЯ, помимо метаболических расстройств и гиперандрогении, являются нарушения менструальной функции, нами были проанализированы ее показатели (табл. 8).

Таблица 8

**Характер менструального цикла у женщин сравниваемых групп
(% к общему числу женщин в каждой группе)**

Шифр МКБ	Основная группа (n = 78)	Группа сравнения (n = 67)	P₁₋₂
Регулярные менструации	29 31,7±5,5	27 40,3±6,0	>0,05
N91.3 первичная олигоменорея	19 24,4±4,9	17 25,3±5,4	>0,05
N91.4 вторичная олигоменорея	19 24,4±4,9	16 23,9±5,2	>0,05
N92.0 обильные и частые менструации при регулярном цикле	8 10,3±3,4	6 8,9±3,5	>0,05
N92.1 обильные и частые менструации при нерегулярном цикле	3 3,8±2,2	1 1,5±1,5	>0,05

Примечание: р – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

На регулярный ритм менструаций указывали 29 (31,7±5,5%) женщин основной группы и 27 (40,3±6,0%) группы сравнения. У остальных пациенток в обеих группах имелись различные нарушения цикла. В частности, первичная олигоменорея была в анамнезе у 19 (24,4±4,9%) женщин основной и 17 (25,3±5,2%) пациенток группы сравнения, вторичная олигоменорея регистрировалась у 19 (24,4±4,9%) и 16 (23,9±5,2%) соответственно. Кроме того, 8 (10,3±3,4%) и 6 (8,9±3,5%) женщин в группах указывали на обильные и частые менструации при сохраненном менструальном цикле, а 3 (3,8±2,2%) женщины в основной и 1 (1,5±1,5%) в группе сравнения жаловались на

обильные и частые менструации при нерегулярном менструальном цикле. Отметим, что достоверных различий в частоте указанных нарушений менструального цикла в группах не было.

Кроме того, у 28 ($35,9 \pm 5,4\%$) женщин из основной группы и 21 ($35,8 \pm 5,9\%$) из группы сравнения менструации были болезненными ($p > 0,05$).

Далее нами проанализированы показатели соматического и гинекологического здоровья женщин, вошедших в группы сравнения.

Данные о сопутствующих на момент обследования экстрагенитальных заболеваниях отражены в табл. 9.

Анализ сопутствующей экстрагенитальной патологии женщин с СПКЯ свидетельствовал о том, что болезни дыхательной системы (к ним относятся хронические болезни миндалин и аденоидов, хронический бронхит и трахеобронхит) в основной группе были диагностированы у 6 ($7,7 \pm 3,0\%$), в группе сравнения – у 4 ($6,0 \pm 2,9\%$) женщин.

Болезни пищеварительной системы, такие как гастроэзофагальный рефлюкс, хронический гастрит и гастродуоденит, функциональная диспепсия, были выявлены у 19 ($24,4 \pm 4,9\%$) пациенток основной и 16 ($23,9 \pm 5,2\%$) группы сравнения. Жировая дегенерация печени и неалкогольный стеатогепатит установлены у 52 ($66,7 \pm 5,3\%$) женщин основной группы и только у 11 ($16,4 \pm 4,6\%$) группы сравнения ($p < 0,001$).

Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, в том числе остеохондроз позвоночника, поражения межпозвоночного диска шейного отдела с болевым синдромом, поражения межпозвоночных дисков шейно-грудного отдела, поражения межпозвоночных дисков грудного, пояснично-грудного и пояснично-крестцового отделов, зафиксированы у 58 ($74,3 \pm 5,0\%$) женщин основной группы и у 46 ($68,6 \pm 5,7\%$) женщин группы сравнения.

**Сопутствующая соматическая патология у женщин с СПКЯ
(% к общему числу женщин в каждой группе)**

Рубрика МКБ-10	Шифр МКБ-10	Основная группа (n = 78)	Группа сравнения (n = 67)	p₁₋₂
Болезни дыхательной системы (хронические болезни миндалин и аденоидов, хронический бронхит и трахеобронхит)	J35, J40	6 7,7±3,0	4 6,0±2,9	>0,05
Болезни пищеварительной системы (гастроэзофагальный рефлюкс, хронический гастрит и гастродуоденит, функциональная диспепсия)	K21, K29, K30	19 24,4±4,9	16 23,9±5,2	>0,05
Болезни печени (жировая дегенерация печени, неалкогольный стеатогепатит)	K76.0, K75,8	52 66,7±5,3	11 16,4±4,6	<0,001
Болезни нервной системы (мигрень, расстройства сна)	G43, G47	14 17,9±4,4	12 17,9±4,7	>0,05
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (остеохондроз позвоночника, поражения межпозвоночного диска шейного отдела с болевым синдромом, поражения межпозвоночных дисков шейно-грудного отдела, поражения межпозвоночных дисков грудного, пояснично-грудного и пояснично-крестцового отделов)	M42; M50; M51	58 74,3±5,0	46 68,6±5,7	>0,05
Болезни почек (хронический тубулоинтерстициальный нефрит)	N11.1	5 6,4±3,0	3 4,5±2,5	>0,05
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (сахарный диабет 2 типа, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе)	E11; E66; R73.0	100%	-	-

Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (железодефицитные гипохромные анемии, фолиеводефицитная анемия)	D50, D52	15 19,2±4,5	2 3,0±2,1	<0,001
Болезни системы кровообращения (гипертензия вторичная по отношению к эндокринным нарушениям, эссенциальная [первичная] гипертензия)	I15.2, I10	100%	-	-
Доброкачественная гиперплазия молочной железы (диффузная кистозная мастопатия, фибросклероз молочной железы)	N60.1, N60.3	38 48,7±5,7	27 40,3±6,0	>0,05

Примечание:

p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Болезни почек (хронический тубулоинтерстициальный нефрит) диагностированы у 5 (6,4±3,0%) женщин основной группы и у 3 (4,5±2,5%) женщин группы сравнения. У 15 (19,2±4,5%) женщин основной группы и у 2 (3,0±2,1%) пациенток группы сравнения были выявлены болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, такие как железодефицитные гипохромные анемии, фолиеводефицитная анемия. Отметим, что только по этому показателю из перечисленных соматических патологий, не имеющих отношения к метаболическому синдрому, сопровождающему СПКЯ, были получены достоверные различия ($p < 0,001$).

Кроме перечисленной патологии обращает на себя внимание высокая частота доброкачественных изменений молочных желез: в основной группе фиброзно-кистозная мастопатия была диагностирована у 38 (48,7±5,7%) женщин, в группе сравнения – у 27 (40,3±6,0%).

Болезни системы кровообращения (гипертензия вторичная по отношению к эндокринным нарушениям, эссенциальная [первичная] гипертензия) и болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (сахарный диабет 2-го типа, ожирение, нарушение толерантности к

глюкозе) свойственны только больным из основной группы и были выявлены у всех пациенток группы.

Рассматривая расстройства питания и массу тела женщин сравниваемых групп, отметим, что индекс массы тела (ИМТ кг/м²) в основной группе в среднем составил 31,2±0,4 кг/м², в группе сравнения – 24,7±0,2 кг/м² (p<0,001).

Структура сопутствующей СПКЯ гинекологической патологии представлена в табл. 10.

Таблица 10

**Сопутствующая гинекологическая патология у женщин с СПКЯ
(% к общему числу женщин в каждой группе)**

Нозология	Шифр МКБ-10	Основная группа (n = 78)	Группа сравнения (n = 67)	p ₁₋₂
Эндометриоз тазовой брюшины	N80.3	11 14,1±4,0	9 13,4±4,2	>0,05
Аденомиоз	N80.0	26 33,3±5,4	22 32,8±5,8	>0,05
Полип тела матки (гиперплазия эндометрия)	N84	6 7,9±3,0	4 5,9±2,9	>0,05
Хроническая воспалительная болезнь матки	N71.1	14 17,9±4,4	10 14,9±4,4	>0,05
Подострый и хронический вагинит	N76.1	38 48,7±5,7	32 47,7±6,1	>0,05
Воспалительная болезнь шейки матки	N72	11 14,1±4,0	8 11,9±4,0	>0,05
Хронический сальпингит и оофорит	N70.1	9 11,5±3,6	11 16,4±4,6	>0,05
Первичная дисменорея	N94.4	19 24,4±4,9	21 31,3±5,7	>0,05

Примечание:

p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Анализ сопутствующей СПКЯ гинекологической патологии у женщин сравниваемых групп показал, что на первом месте был подострый и хронический вагинит, который выявлен у 38 (48,7±5,7%) женщин основной и 32 (47,7±6,1%) пациенток группы сравнения. За ним по частоте следовал аденомиоз, который определяли у 26 (33,3±5,4%) и 22 (32,8±5,8%) пациенток соответственно. Третье место заняла такая патология, как первичная дисменорея, – у 19 (24,4±4,9%)

женщин основной группы и 21 ($31,3 \pm 5,7\%$) группы сравнения. Значительно реже определялись такие состояния, как хроническая воспалительная болезнь матки, – у 14 ($17,9 \pm 4,4\%$) и 10 ($14,9 \pm 4,4\%$) женщин соответственно.

Эндометриоз тазовой брюшины был выявлен у 11 ($14,1 \pm 4,0\%$) женщин основной группы и у 9 ($13,4 \pm 4,2\%$) пациенток группы сравнения. Примерно с той же частотой у женщин в группах диагностировалась воспалительная болезнь шейки матки – у 11 ($14,1 \pm 4,0\%$) и 8 ($11,9 \pm 4,0\%$) соответственно. Хронический сальпингит и оофорит обнаружен у 9 ($11,5 \pm 3,6\%$) женщин основной и 11 ($16,4 \pm 4,6\%$) группы сравнения. Также в период обследования при подготовке к ЭКО у 6 ($7,9 \pm 3,0\%$) женщин основной группы и 4 ($5,9 \pm 2,9\%$) группы сравнения выявлен полип эндометрия. Отметим, что достоверных различий по всем перечисленным нозологиям в группах не зафиксировано.

Таким образом, анализ социально-медицинского статуса женщин с СПКЯ, вошедших в исследование, свидетельствовал о том, что по основным параметрам выделенные группы были сопоставимыми и не имели достоверных различий. Это позволяет считать полученные в дальнейшем результаты лабораторных исследований достаточно репрезентативными.

2.2. Методы гормонального обследования (ЛГ, ФСГ, ПРЛ, АМГ, тестостерон, ДГЭА-С, инсулин, соматомедин-С)

В процессе работы всем женщинам проводилось определение содержания следующих гормонов в сыворотке крови: лютропина (ЛГ), фоллитропина (ФСГ), пролактина (ПРЛ), антимюллерова гормона (АМГ), тестостерона (Т), дегидроэпиандростерона-С (ДГЭА-С), инсулина и соматомедина-С (IFR-1). Перед гормональным обследованием в рамках настоящей работы из исследования были исключены женщины с гипо- и гипертиреозом, нефункциональной гиперпролактинемией, а также врожденной патологией надпочечников.

Оценку уровня указанных выше гормонов проводили методом иммунохемилюминисцентного анализа на оборудовании IMMULITE 2000 Immunoassay System (фирма DPC, США) в ГБУЗ «МЦ Династия».

Забор крови на содержание ФСГ, ЛГ, ПРЛ осуществлялся утром, натощак из локтевой вены на 3-5 день сохраненного менструального цикла, на содержание ДГЭА-С, Т, АМГ и соматомедина-С – на 8-10 день цикла. При отсутствии регулярных менструаций анализ проводился в любой день дважды с интервалом в 2 недели. Рассчитывались средние значения полученных показателей.

Полученную кровь центрифугировали, сыворотку замораживали и хранили при температуре -22-24 °С в маркированных пробирках типа Эппендорф до проведения анализа. Для проведения анализа использовались стандартные реагенты Siemens Healthcare Diagnostics Inc. (США).

Нормы содержания перечисленных гормонов у женщин репродуктивного возраста отражены в табл. 11.

Таблица 11

Лабораторные нормы содержания гормонов в сыворотке крови

Название гормона	Предельные значения	Единицы измерения
ЛГ	фолликулярная фаза – 2 – 14; овуляторная фаза – 24 – 150; лютеиновая фаза – 2 – 17	МЕ/л
ФСГ	фолликулярная фаза – 3,5 – 13,0; овуляторная фаза – 4,7 – 22,0; лютеиновая фаза – 1,7 – 7,7	МЕ/л
Инсулин	3 – 20	мкЕд/мл
Пролактин	40 – 530	мЕд/л
ДГЭА-С	16 – 30 лет: 2,45 – 14,55; 31 – 40 лет: 1,81 – 9,72; 41 – 50 лет: 0,65 – 7,21	ммоль/л
Тестостерон	0,45 – 3,75	нмоль/л
Соматомедин - С	22 – 25 лет: 129 – 388 25 – 30 лет: 121 – 336 30 – 35 лет: 125 – 311	нг/мл
Антимюллеров гормон	0,5 – 7,0	нг/мл

Всего в ходе работы было исследовано 1150 проб крови.

2.3. Методы биохимического исследования периферической крови

Биохимические исследования крови женщин, входящих в группы сравнения, проводились стандартными методами на анализаторе Stat Fax 4500 по следующим параметрам: ферменты (АЛТ, АСТ), субстраты (глюкоза, железо, креатинин, мочевина, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, холестерин, свободные жирные кислоты).

Что касается определения уровня глюкозы в крови, то помимо биохимического анализа в общем комплексе женщины использовали личные глюкометры. Для диагностики сахарного диабета нами использовались следующие тесты: ГПН (глюкоза плазмы натощак), при этом тестировании женщина не употребляла пищи в течение 8 часов до забора крови; ПТТГ (пероральный тест на толерантность к глюкозе) – первый забор крови проводился натощак, затем женщина выпивала растворенные в 300 миллилитрах чистой воды без газа 75 граммов глюкозы. Весь объем жидкости женщина должна была выпить за 5 мин. Через 1 и 2 часа повторно определялся уровень глюкозы в крови, строилась гликемическая кривая.

Нормальным считалось содержание глюкозы в сыворотке крови в пределах 3,89 – 5,83 ммоль/л. Остальные нормативные значения биохимических параметров отражены в табл. 12.

Таблица 12

Лабораторные нормы биохимических параметров крови

Название показателя	Предельные значения	Единицы измерения
Общий белок	65-85	г/л
Креатинин	27-71	мкмоль/л
Мочевина	3,3-6,6	ммоль/л
Билирубин общий	8,6-20,5	мкмоль/л
Аспаратаминотрансфераза (АСТ)	0,1-0,45	ммоль/(ч·л)
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	0,1-0,68	ммоль/(ч·л)
Холестерин (общий)	3,11-6,48	ммоль/л
ЛПВП	1,04-1,17	ммоль/л
ЛПНП	2,59-3,34	ммоль/л
Свободные жирные кислоты (СЖК)	0,28-0,89	ммоль/л

2.4. Методы ультразвукового исследования

Ультразвуковая диагностика состояния органов репродуктивной системы осуществлялась на сканере «Siemens Acuson Sequoia 512 (OB/Vascular)» премиум класса с 4 датчиками, из которых использовались: 6С2 Transducer (6–2 MHz) и ЕС-10С5 Transducer (5–10 MHz). Автоматический подсчет полученных результатов осуществлялся с помощью компьютерной приставки. Исследования проводились как в динамике менструального цикла до начала терапии, так и в процессе терапии для оценки эффективности лечения.

Для диагностирования СПКЯ нами использовались согласованные критерии ASRM/ESHRE, принятые в Роттердаме (2003): УЗ-регистрация 12 и более фолликулов в яичнике, имеющих диаметр 2 – 9 мм, и/или увеличение овариального объема более 10 мл. Кроме того, нами учитывались критерии УЗ-диагностики ПКЯ Общества по гиперандрогении и СПКЯ (AE-PCOS Society), которые предусматривают наличие 25 и более фолликулов диаметром от 2 до 10 мм в яичнике и/или объем яичника более 10 см³. Проводилась также доплерометрия маточных и яичниковых артерий.

Исследование проводилось трансвагинальным датчиком на 6-7 день регулярного менструального цикла у тех женщин, у которых он был сохранен, и/или в любое время при имеющейся олиго- либо аменорее.

Всего было проведено 1160 ультразвуковых исследований.

2.5. Метод лечебно-диагностической лапароскопии и результаты его применения у женщин с СПКЯ

Диагностическая лапароскопия проводилась кломифенрезистентным женщинам, а также тем пациенткам с СПКЯ, у которых имелись косвенные признаки трубно-перитонеального бесплодия (ТПБ). В основной группе таких женщин было 37 (47,4%), в группе сравнения – 31 (46,3%). Всего было проведено 68 операций.

Объем и продолжительность предоперационной подготовки обуславливались общим состоянием пациентки, характером сопутствующих патологий и метаболических расстройств. Всем женщинам в предоперационном периоде проводилась психопрофилактическая подготовка, коррекция функции желудочно-кишечного тракта, оказывалась витаминная и седативная фармакологическая поддержка.

Непосредственно в предоперационном периоде проводилась профилактика тромбэмболических осложнений (эластическая компрессия нижних конечностей, по показаниям использование прямых антикоагулянтов). Длительность операции в среднем составила $35 \pm 8,5$ мин, средняя кровопотеря – $55,0 \pm 10,5$ мл.

В послеоперационном периоде продолжалась профилактика тромбэмболических и септических осложнений, проводилась интенсивная терапия по общепринятым протоколам: адекватное обезболивание, внутривенное введение солевых растворов, седативная коррекция, восстановление эвакуаторно-моторной функции кишечника. Через 6 часов после завершения операции женщинам разрешалось поворачиваться на бок и садиться, к концу первых суток (при отсутствии противопоказаний) вставать, всем пациенткам назначалась лечебная физкультура. Средняя продолжительность пребывания женщин в стационаре составила $6,2 \pm 1,5$ дня.

Распределение женщин по видам проведенного хирургического вмешательства представлено в табл. 13.

Наиболее часто используемым видом хирургической коррекции в обеих группах была каутеризация ($43,2 \pm 8,3\%$ в основной и $54,8 \pm 9,1\%$ в группе сравнения) и дреллинг ($43,2 \pm 8,3\%$ и $38,7 \pm 8,9\%$ соответственно) яичников. У $45,9 \pm 8,3\%$ пациенток основной и $45,2 \pm 9,1\%$ женщин группы сравнения было произведено рассечение спаек, у $21,6 \pm 6,7\%$ и $16,1 \pm 6,7\%$ соответственно – фимбриолизис. В рамках подготовки к ЭКО двум женщинам основной группы и одной пациентке группы сравнения была проведена двусторонняя тубэктомия, показанием к которой служили гидросальпинкс на фоне хронического сальпингита и выраженный спаечный процесс, сопровождающийся развитием непроходимости маточных труб. Всем женщинам проведена хромогидротубация.

**Распределение женщин по видам хирургического вмешательства
до проведения протокола ЭКО (% к числу женщин в группах)**

Вид хирургического вмешательства	Группы женщин		P ₁₋₂
	Основная группа (n=37)	Группа сравнения (n=31)	
Клиновидная резекция	2 5,4±3,7	1 3,2±3,2	>0,05
Декортикация	3 8,1±4,5	2 6,5±4,5	>0,05
Электродрилинг	16 43,2±8,3	12 38,7±8,9	>0,05
Каутеризация	16 43,2±8,3	17 54,8±9,1	>0,05
Разделение спаек	17 45,9±8,3	14 45,2±9,1	>0,05
Фимбриолизис	8 21,6±6,7	5 16,1±6,7	>0,05
Двусторонняя тубэктомия	2 5,4±3,7	1 3,2±3,2	>0,05
Хромогидротубация	37 100%	31 100%	>0,05

Примечание: p₁₋₂ – показатель достоверности различия результатов в сравниваемых группах

2.6. Методы статистической обработки

Полученные результаты обрабатывались на Intel J1800I-C в среде Windows 7, использовались электронные таблицы (Excel) и прикладная программа Statistica 10, русскоязычная версия (Реброва О.Ю., 2002) [72].

Полученные результаты формировались в вариационные ряды, после чего проводилось вычисление значения средней арифметической (M-Mean), среднеквадратического отклонения ($\sigma = \text{Std. Dev.}$) и стандартной ошибки ($t = \text{Std. Error}$). Достоверность различий между показателями оценивалась t-критерием Фишера – Стьюдента.

Создание графических объектов и описание полученного материала проводились с использованием стандартного офисного пакета программ Microsoft Office (Microsoft Word и Microsoft PowerPoint).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Глава 3

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕНЩИН С СПКЯ ДО ПРОВЕДЕНИЯ СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ В ПРОТОКОЛАХ ЭКО

Как было указано в предыдущей главе, обследование женщин обеих групп проводилось нами на базе Центра планирования семьи и репродукции г. Самары (ныне ГБУЗ «МЦ Династия»). Все женщины были с первичным бесплодием на фоне гиперандрогении яичникового генеза. Основную группу составили 78 женщин с СПКЯ и метаболическими нарушениями, группу сравнения – 67 женщин, не имевших метаболических нарушений.

3.1. Показатели биохимического и гормонального профиля женщин с СПКЯ в сопоставлении с содержанием инсулина и ИФР-1 (соматомедина-С) до проведения ЭКО

Рассматривая биохимические показатели женщин с СПКЯ, следует отметить, что их определение имеет особое значение для выбора терапии заболевания и длительности подготовки к предстоящей беременности.

До обращения в центр по поводу бесплодия все женщины уже имели опыт коррекции метаболических расстройств и обусловленных ими соматических заболеваний. Практически все женщины основной группы на протяжении нескольких лет до принятия репродуктивных решений проходили терапию сахарного диабета 2-го типа, получали препараты, корректирующие АД. Результаты биохимического анализа крови женщин сравниваемых групп представлены в табл. 14.

Анализируя результаты биохимического исследования, полученные у женщин сравниваемых групп, отметим, что их изменения были достаточно прогнозируемыми, учитывая такую сопутствующую патологию, как ожирение

(100% женщин основной группы), НАЖБП ($66,7 \pm 5,3\%$), инсулинорезистентность, гипертонию (100%). В среднем коэффициент атерогенности в основной группе составил $3,9 \pm 0,02$, а в группе сравнения – $2,0 \pm 0,03$ ($p < 0,001$).

Таблица 14

Показатели биохимического анализа крови женщин сравниваемых групп до начала протокола ЭКО ($M \pm m$)

Название показателя	Предельные значения	Группы женщин		P ₁₋₂
		Основная группа (n=78)	Группа сравнения (n=67)	
Общий белок	65-85	$62,8 \pm 1,4$	$66,4 \pm 1,3$	$>0,05$
Креатинин	27-71	$49,5 \pm 2,4$	$52,6 \pm 2,1$	$>0,05$
Мочевина	3,3-6,6	$3,7 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,5$	$>0,05$
Билирубин общий	8,6-20,5	$19,8 \pm 1,3$	$14,5 \pm 1,5$	$<0,05$
АСТ	0,1-0,45	$0,39 \pm 0,03$	$0,22 \pm 0,01$	$<0,001$
АЛТ	0,1-0,68	$0,65 \pm 0,04$	$0,46 \pm 0,02$	$<0,001$
Холестерин (общий)	3,6-5,2	$7,2 \pm 0,05$	$5,9 \pm 0,03$	$<0,001$
ЛПВП	0,86-2,28	$1,47 \pm 0,04$	$1,12 \pm 0,01$	$<0,001$
ЛПНП	1,95-4,51	$3,8 \pm 0,03$	$2,8 \pm 0,01$	$<0,001$
СЖК	0,28-0,89	$1,8 \pm 0,4$	$0,7 \pm 0,1$	$<0,05$

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Наиболее значимые изменения биохимических показателей в группах были получены по таким параметрам, как содержание холестерина – в основной группе оно составило $7,2 \pm 0,05$ ммоль/л, в группе сравнения $5,9 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$), ЛПВП – $1,47 \pm 0,04$ ммоль/л и $1,12 \pm 0,01$ ммоль/л, а также ЛПНП – $3,8 \pm 0,03$ ммоль/л и $2,8 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,001$) соответственно. Значимые изменения наблюдались также в отношении свободных жирных кислот – $1,8 \pm 0,4$ ммоль/л и $0,7 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$). Остальные средние значения биохимических показателей находились в пределах нормы, а различия в основной и сравниваемой группе определялись за счет широкого разброса индивидуальных показателей.

Укажем, что клинические и инструментальные показатели нарушения состояния органов и систем не всегда совпадали с биохимическими

результатами женщин с СПКЯ. Так, из 52 ($66,7 \pm 5,3\%$) женщин основной и 11 ($16,4 \pm 4,6\%$) пациенток группы сравнения, у которых был диагностирован НАЖБП, отклонения от нормальных биохимических показателей были получены у 22 ($28,2 \pm 5,1\%$) женщин основной группы и только у 4 ($6,0 \pm 2,9\%$) группы сравнения ($p < 0,001$). Этот факт указывает на необходимость персонифицированного подхода к оценке клинического варианта течения СПКЯ и выбору объема терапии у женщин.

Особого внимания заслуживало исследование инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ, поскольку развитие этого состояния тесно связано с гиперандрогемией, непосредственной причиной формирования синдрома. Значения содержания глюкозы в крови представлены в табл. 15.

Таблица 15

Значения ПТТГ у женщин сравниваемых групп ($M \pm m$)

Название показателя	Группы женщин		P ₁₋₂
	Основная группа (n=78)	Группа сравнения (n=67)	
ГПН	$6,22 \pm 0,2$	$4,64 \pm 0,2$	$< 0,001$
ПТТГ (через 60 мин)	$9,54 \pm 0,3$	$7,81 \pm 0,3$	$< 0,001$
ПТТГ (через 120 мин)	$7,84 \pm 0,2$	$6,81 \pm 0,2$	$< 0,01$

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Исследования уровня глюкозы свидетельствовали о том, что практически у всех женщин основной группы ее содержание в крови было повышено до проведения ПТТГ и в среднем составило $6,22 \pm 0,2$ ммоль/л, в то время как в группе сравнения практически у всех женщин содержание глюкозы натощак было нормальным и в среднем составляло $4,64 \pm 0,2$ ($p < 0,001$). После проведения ПТТГ в целом ситуация не изменилась: в основной группе через 60 мин от начала проведения нагрузки среднее содержание глюкозы составило $9,54 \pm 0,3$ ммоль/л, в группе сравнения – $7,81 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,001$). Через 120 мин в основной группе сохранялась гипергликемия на уровне $7,84 \pm 0,2$ ммоль/л, в то время как в группе сравнения среднее значение

находилось близко к норме и составляло $6,81 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,01$). Однако, рассматривая индивидуальные значения, следует отметить, что у 16 ($23,9 \pm 5,3\%$) женщин группы сравнения после проведения ПТТГ определялась гипергликемия в пределах $6,8 - 7,8$ ммоль/л. Остальные биохимические показатели у этих пациенток были в пределах нормы. Динамика изменения уровня глюкозы в крови отражена на рис. 2.

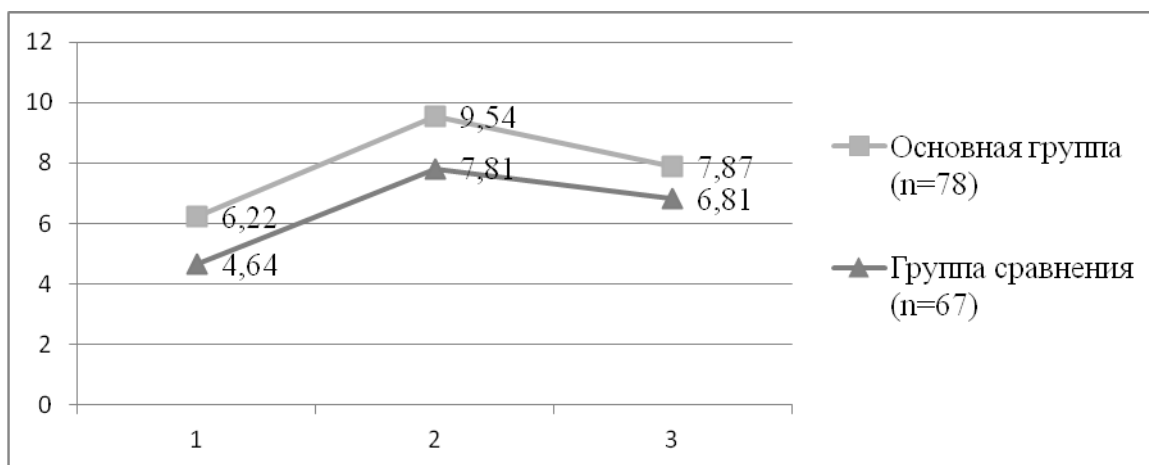


Рис. 2. Гликемические кривые женщин сравниваемых групп (ммоль/л)

Далее нами были проведены гормональные исследования, результаты которых отражены в табл. 16.

Оценивая результаты гормонального анализа крови женщин с СПКЯ, следует отметить, что изменения гормонального фона в обеих группах женщин были однонаправленными, независимо от наличия метаболических нарушений. Причем достоверных различий, за исключением уровня пролактина, в группах не выявлено. В обеих группах было несколько повышено для этого дня цикла содержание ЛГ – в основной группе показатель составил $16,4 \pm 1,3$ МЕ/л, в группе сравнения $15,7 \pm 1,2$ МЕ/л, в то время как содержание ФСГ в аналогичный период менструального цикла равнялось $4,7 \pm 0,6$ МЕ/л и $5,8 \pm 1,1$ МЕ/л соответственно. Вместе с тем соотношение ЛГ/ФСГ в основной группе было в среднем $3,4 \pm 0,2$, в группе сравнения – $2,7 \pm 0,1$ ($p < 0,01$). Такая разница в отношении ЛГ/ФСГ может свидетельствовать о более глубоких нарушениях гипоталамо-гипофизарной системы у женщин с метаболическим синдромом.

**Показатели гормонального профиля женщин сравниваемых групп
до начала протокола ЭКО (M±m)**

Название показателя	Предельные значения	Группы женщин		P ₁₋₂
		Основная группа (n=78)	Группа сравнения (n=67)	
ЛГ	2-14 МЕ/л	16,4±1,3	15,7±1,2	>0,05
ФСГ	3,5–13,0 МЕ/л	4,7±0,6	5,8±1,1	>0,05
Инсулин	3-20 мкЕд/мл	9,7±1,4	8,8±1,2	>0,05
Пролактин	40-530 мЕд/л	479,6±22,1	321,2±26,4	<0,001
ДГЭА-С	2,45 - 14,55 ммоль/л	15,22±1,7	16,03±1,4	>0,05
Тестостерон	0,45-3,75 нмоль/л	3,8±0,6	3,9±0,8	>0,05
Соматомедин – С	121–336 нг/мл	122,4±22,9	186,7±19,4	<0,05
Антимюллеров гормон	0,5 – 7,0 нг/мл	3,7±0,9	3,2±0,7	>0,05

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Заслуживает внимания также содержание пролактина, которое не превышало нормы, но его значения в основной группе были достоверно выше, чем в группе сравнения: 479,6±22,1 мЕд/л и 321,2±26,4 мЕд/л (p<0,001). Рассматривая индивидуальные показатели ПРЛ в группах, следует отметить, что у 11 (14,1±3,6%) женщин основной группы значения ПРЛ составляли от 550 до 625 мЕд/л, что мы расценили как умеренную гиперпролактинемия. В группе сравнения женщин с гиперпролактинемией не выявлено.

Что касается таких маркеров СПКЯ, как содержание андрогенов, то в основной группе среднее содержание тестостерона составило 3,8±0,6 нмоль/л, а в группе сравнения – 3,9±0,8 нмоль/л. Уровень ДГЭА-С также незначительно превышал нормальные показатели и в основной группе составил 15,22±1,7 ммоль/л, в группе сравнения – 16,03±1,4 ммоль/л. Таким образом, гиперандрогению у большинства женщин в обеих группах можно считать умеренной.

Изменения уровня инсулина и соматомедина-С являются одним из важнейших звеньев патогенеза СПКЯ. Однако у подавляющего большинства женщин в обеих группах показатели инсулина находились в пределах нормальных лабораторных значений и в среднем составили в основной группе $9,7 \pm 1,4$ мкЕд/мл, а в группе сравнения – $8,8 \pm 1,2$ мкЕд/мл. Значения соматомедина в основной группе были достоверно ниже, чем у женщин группы сравнения, и составили $122,4 \pm 22,9$ нг/мл против $186,7 \pm 19,4$ нг/мл ($p < 0,05$). Учитывая представленные выше показатели глюкозы, можно с уверенностью диагностировать инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа у всех женщин основной группы, а также у 16 ($23,9 \pm 5,3\%$) женщин группы сравнения.

И, наконец, рассматривая содержание антимюллерова гормона, укажем, что у всех женщин в обеих группах он был в пределах нормы и составил $3,7 \pm 0,9$ нг/мл и $3,2 \pm 0,7$ нг/мл соответственно. Это подтверждало достаточный овариальный резерв и возможность проведения ЭКО всем женщинам сравниваемых групп.

Таким образом, можно выделить особенности гормональной секреции и биохимических показателей женщин с СПКЯ в зависимости от клинической формы заболевания. У пациенток с метаболическими нарушениями на фоне изменения липидного профиля и функции печени имела умеренная гиперпролактинемия, наблюдалось снижение уровня соматомедина-С на фоне инсулинорезистентности при нормальных показателях уровня инсулина в крови. В то же время у женщин с СПКЯ без метаболических нарушений на первый план выходила умеренная гиперандрогения. Для обеих групп было характерно повышение соотношения ЛГ/ФСГ, более выраженное у женщин с метаболическими нарушениями.

3.2. Оценка фолликулярного резерва пациенток сравниваемых групп с СПКЯ

Для подтверждения возможности проведения ЭКО и достоверной оценки фолликулярного резерва нами был проведен сравнительный анализ данных УЗИ женщин сравниваемых групп. Поскольку АМГ не только отражает возможности овариального резерва женщины, но и может служить одним из предикторов развития СГЯ в протоколах ЭКО, нами было сопоставлено его содержание в сравниваемых группах женщин с учетом показателей ультразвукового исследования.

Было установлено, что в зависимости от предшествующего протоколу ЭКО лечению имеются существенные различия внутри групп по содержанию АМГ (табл. 17). Отметим, что лабораторные нормы содержания АМГ у женщин репродуктивного возраста находятся в пределах 0,5 – 7,0 нг/мл.

Таблица 17

Содержание АМГ у женщин с СПКЯ в зависимости от вида хирургического вмешательства (M±m)

Виды хирургического вмешательства	Содержание АМГ, нг/мл		p ₁₋₂
	Основная группа (n=78)	Группа сравнения (n=67)	
Клиновидная резекция	1,8±0,1	1,9±0,2	>0,05
Декортикация	2,2±0,3	2,8±0,3	>0,05
Электродриллинг	4,3±0,1	3,6±0,2	<0,01
Каутеризация	5,2±0,2	3,4±0,3	<0,001
Без вмешательства	3,6±0,2	4,1±0,1	>0,05

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Проведенный анализ содержания АМГ показал, что у тех пациенток, у которых была проведена клиновидная резекция яичников, содержание АМГ существенно снижено в обеих группах и составило в основной группе $1,8 \pm 0,1$ нг/мл, в группе сравнения – $1,9 \pm 0,2$ нг/мл. Похожая картина наблюдалась у женщин с декортикацией в анамнезе – $2,2 \pm 0,3$ нг/мл и $2,8 \pm 0,3$ нг/мл ($p > 0,05$). У женщин основной группы, которым был проведен дриллинг или каутеризация яичников до начала протокола ЭКО, содержание АМГ достоверно выше, чем у женщин с гиперандрогенией без метаболических расстройств, – $4,3 \pm 0,1$ нг/мл и $3,6 \pm 0,2$ нг/мл, а также $5,2 \pm 0,2$ и $3,4 \pm 0,3$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$). Отметим, что среди женщин без вмешательств на яичниках в анамнезе показатели содержания АМГ не имели достоверных различий и составили $3,6 \pm 0,2$ и $4,1 \pm 0,1$ нг/мл ($p > 0,05$).

Эти особенности содержания АМГ в зависимости от вида оперативного вмешательства у женщин с СПКЯ, на наш взгляд, могут быть связаны с тем, что уровень АМГ имеет прямую связь с числом примордиальных фолликулов, часть из которых утрачивается при декортикации или клиновидной резекции яичников. Что же касается каутеризации или дриллинга, то эти методы были более щадящими и в то же время позволяли увеличить число доступных для активации ФСГ фолликулов.

Отметим, что ультразвуковая картина дополняла представление о патологии и помогала оценить в какой-то степени фолликулярный резерв женщин с СПКЯ, но еще большая информативность УЗИ проявлялась в плане дифференциальной диагностики СПКЯ с мультифолликулярными яичниками (рис. 3, 4). На рис. 3 представлена классическая ультразвуковая картина СПКЯ с расположением фолликулов по периферии яичника и четкой визуализацией капсулы яичника.



Рис. 3. УЗ-исследование больной А. (основная группа).
Собственное наблюдение



Рис. 4. УЗ-исследование больной С. (группа сравнения).
Собственное наблюдение

Отметим, что в первом клиническом случае (больная А – основная группа) подсчет фолликулов по данным УЗИ затруднен, в то время как во втором случае (больная С. – группа сравнения) фолликулы визуализируются четко и возможен их подсчет. В первом случае более достоверную информацию при оценке фолликулярного резерва и прогнозе развития СГЯ при проведении протокола ЭКО может дать именно содержание АМГ.

Таким образом, только комплексное обследование женщины с учетом индивидуальных значений позволяет обосновать выбор и методы проведения стимуляции в протоколах ЭКО, о чем более подробно сказано в следующей главе.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГОРМОНАЛЬНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С СПКЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ И ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ПРОТОКОЛА ЭКО

Фармакологическая подготовка к ЭКО включала персонифицированный подбор препаратов, предназначенных для коррекции метаболических нарушений и восстановления нормального менструального цикла.

Помимо фармакологической коррекции все женщины основной группы участвовали в программах снижения веса, в которых предусматривалось снижение объема потребляемых калорий до физиологической потребности (основной обмен + расходы на регулируемую физическую активность), а также занимались лечебной физкультурой, проходили психо- и физиотерапию с привлечением соответствующих специалистов (диетолога, психолога, эндокринолога, кардиолога).

Отметим, что в настоящем исследовании мы рассматривали фармакологическую поддержку, касающуюся именно СПКЯ. Сопутствующая соматическая терапия (гипотензивная, гипогликемическая, седативная и т.д.) назначалась соответствующими специалистами.

Выбор терапии был обусловлен биохимическими показателями крови и клиническим типом течения заболевания. До проведения подготовки к ЭКО часть женщин в различные периоды жизни проходила терапию СПКЯ, в том числе и хирургическую коррекцию с пре- или постоперационной стимуляцией кломифен цитратом.

Укажем, что терапию сопутствующей гинекологической патологии (воспалительные процессы органов репродуктивной системы, перитонеальные спайки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия) женщины обеих групп получали до вступления в программу подготовки к ЭКО.

Целью проводимой нами в рамках подготовки к ЭКО терапии (рис. 5) была нормализация биохимических показателей, восстановление регулярного ритма менструаций с адекватной подготовкой эндометрия к имплантации, а также создание условий для последующего вынашивания беременности. Общее время подготовки в среднем составило 5-6 месяцев.

У женщин **основной группы** мы использовали следующие средства:

1. Бигуаниды (производные метилбигуанида – метформин) – для снижения инсулинорезистентности в тканях. Дозировки подбирались индивидуально и составляли от 500 мг до 3 г в сутки.

2. При ИМТ > 30 наряду с гипокалорийной диетой, физическими нагрузками использовался орлистат – ингибитор кишечной липазы в среднетерапевтической дозировке 120 мг 3 раза в сутки.

3. Агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин) коротким курсом с индивидуально подобранной дозировкой при умеренно выраженной гиперпролактинемии. Контроль уровня пролактина осуществлялся каждые 2 недели приема препарата.

У женщин **обеих групп** мы применяли:

1. Спиринолактон – верошпирон (калий и натрийсберегающий диуретик, конкурентный антагонист верошпирона). Дозировка препарата составляла от 50 мг до 200 мг в сутки, осуществлялся контроль электролитного состава крови и биохимических показателей.

2. Монофазные пероральные контрацептивы с антиандрогенными свойствами в течение трех циклов. После установления ритма менструаций и адекватного ответа эндометрия назначался микронизированный прогестерон во вторую фазу менструального цикла еще на 2-3 цикла.

3. У женщин с высоким уровнем ЛГ, умеренной гиперандрогенией и высоким уровнем эстрадиола в крови, а также с сопутствующими гиперпластическими процессами эндометрия и эндометриозом перед проведением протокола ЭКО применяли агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (α -ГнРГ) (лейпрорелина ацетат, гозерелина ацетат, трипторелина ацетат, бусерелина ацетат) в течение 2-3 месяцев до достижения положительного эффекта.

4. При умеренной или высокой гиперандрогении использовался дексаметазон в индивидуальных дозировках. При наступлении беременности его прием продолжали при высоких показателях тестостерона и 17-КС.

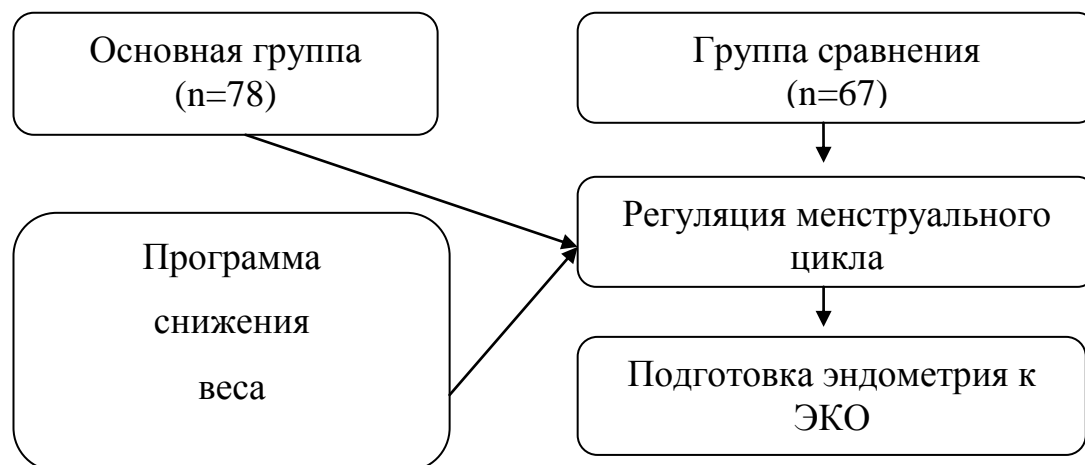


Рис. 5. Основные направления лечебных воздействий на женщин сравниваемых групп до проведения протокола ЭКО

Оценивая биохимические показатели женщин с СПКЯ после проведения терапии, следует отметить, что у большинства пациенток были достигнуты значительные успехи (табл. 18).

Полученные показатели свидетельствовали о положительном эффекте проведенной терапии. У женщин основной группы клинически значимые различия до и после проведения терапии были получены по такому параметру, как содержание свободного холестерина, – после лечения его уровень приблизился к нормальным значениям и составил $6,1 \pm 0,03$ ммоль/л, в группе сравнения – $3,9 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,001$). Существенно изменились уровни ЛПВП – $1,47 \pm 0,04$ ммоль/л и $1,39 \pm 0,02$ ммоль/л, а также ЛПНП – $3,1 \pm 0,02$ ммоль/л и $2,9 \pm 0,02$ ммоль/л ($p > 0,05$) соответственно. Клинически значимые изменения наблюдались также в отношении свободных жирных кислот – $0,8 \pm 0,3$ ммоль/л и $0,6 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$). Отметим, что коэффициент атерогенности в основной группе снизился практически до нормальных значений и составил $3,2 \pm 0,03$, в группе сравнения – $1,8 \pm 0,02$ ($p < 0,001$).

**Показатели биохимического профиля женщин сравниваемых групп
после проведенной терапии (M±m)**

Название показателя	Предельные значения	Группы женщин		P ₁₋₂
		Основная группа (n=78)	Группа сравнения (n=67)	
Общий белок	65-85 г/л	68,4±1,5	67,2±1,5	>0,05
Креатинин	27-71 мкмоль/л	51,6±2,4	53,4±1,8	>0,05
Мочевина	3,3-6,6 ммоль/л	4,1±0,9	4,2±0,5	>0,05
Билирубин общий	8,6-20,5 мкмоль/л	16,8±1,2	15,9±1,6	>0,05
АСТ	0,1-0,45 ммоль/л	0,29±0,02	0,26±0,03	>0,05
АЛТ	0,1-0,68 ммоль/л	0,31±0,03	0,32±0,03	>0,05
Холестерин (общий)	3,6-5,2 ммоль/л	6,1±0,03	3,9±0,04	<0,001
ЛПВП	0,86-2,28 ммоль/л	1,47±0,03	1,39±0,02	>0,05
ЛПНП	1,95-4,51 ммоль/л	3,1±0,02	2,9±0,02	<0,001
СЖК	0,28-0,89 ммоль/л	0,8±0,3	0,6±0,1	>0,05

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Гликемический профиль у женщин основной группы также свидетельствовал о положительной динамике метаболических процессов. У подавляющего большинства женщин глюкоза крови на фоне подобранной терапии находилась в нормальных пределах и в среднем составила в основной группе 4,8±0,2 ммоль/л, в группе сравнения – 4,3±0,3 ммоль/л.

Что касается остальных биохимических параметров, в обеих группах они также находились в пределах нормы, а их значения не имели особой клинической значимости.

Результаты проведенных далее гормональных исследований отражены в табл. 19.

**Показатели гормонального профиля женщин сравниваемых групп
через 6 месяцев подготовки к ЭКО (M±m)**

Название показателя	Предельные значения	Группы женщин		P ₁₋₂
		Основная группа (n=78)	Группа сравнения (n=67)	
ЛГ	2-14 МЕ/л	11,3±1,4	12,6±1,3	>0,05
ФСГ	3,5–13,0 МЕ/л	5,3±0,8	5,4±1,2	>0,05
Инсулин	3-20 мкЕд/мл	9,2±1,4	8,8±1,2	>0,05
Пролактин	40-530 мЕд/л	382,5±19,4	348,2±16,7	<0,001
ДГЭА-С	2,45 - 14,55 ммоль/л	13,81±1,5	14,44±1,3	>0,05
Тестостерон	0,45-3,75 нмоль/л	3,3±0,5	3,2±0,7	>0,05
Соматомедин - С	121–336 нг/мл	295,6±24,3	269,7±29,2	>0,05
Антимюллеров гормон	0,5 – 7,0 нг/мл	3,8±0,4	3,9±0,8	>0,05

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Проведенное лечение благоприятно повлияло на ряд гормональных показателей. Так, у части женщин удалось понизить уровень ЛГ до нормативных значений. В среднем после лечения ЛГ в основной группе определялся в пределах 11,3±1,4 МЕ/л, в группе сравнения – 12,6±1,3 МЕ/л, при этом соотношение ЛГ/ФСГ в основной группе составило 2,1±0,02, в группе сравнения – 2,3±0,02 (p>0,05).

В отношении других показателей, в частности содержания тестостерона, следует отметить, что у большинства женщин в обеих группах его концентрация через 6 месяцев терапии снизилась практически до нормальной. Средняя концентрация тестостерона в основной группе составила 3,3±0,5 нмоль/л, в группе сравнения – 3,2±0,7 нмоль/л. Содержание ДГЭА-С равнялось 13,81±1,5 ммоль/л и 14,44±1,3 ммоль/л соответственно. Отметим, что у 17 (21,7±4,7%) женщин основной группы и 12 (17,9±4,7%) группы сравнения уровень свободного тестостерона был несколько выше нормы и определялся в пределах 3,98 – 4,2 нмоль/л (p>0,005). Показатели ДГЭА-С укладывались в возрастную норму.

Клинические проявления СПКЯ (табл. 20) также существенно уменьшились. У всех женщин в обеих группах нормализовался ритм менструаций. В основной группе средняя потеря массы тела составила $8,5 \pm 1,4$ кг.

Таблица 20

Клинические симптомы СПКЯ через 6 месяцев персонифицированной терапии женщин сравниваемых групп ($M \pm m\%$)

Жалобы и клинические проявления	Группы женщин		p ₁₋₂
	Основная группа (n=78)	Группа сравнения (n=67)	
Раздражительность	12 $15,4 \pm 4,1$	9 $13,4 \pm 4,2$	>0,05
Нарушения сна	3 $3,8 \pm 2,2$	2 $3,0 \pm 2,1$	>0,05
Высокая утомляемость	7 $9,0 \pm 3,3$	5 $4,5 \pm 3,2$	>0,05
Снижение либидо	8 $10,3 \pm 3,5$	6 $9,0 \pm 3,5$	>0,05
Нестабильное артериальное давление	4 $5,1 \pm 2,5$	1 $1,5 \pm 1,5$	>0,05
Отечность	2 $2,6 \pm 1,8$	2 $3,0 \pm 2,1$	>0,05
Потливость	3 $3,8 \pm 2,2$	1 $1,5 \pm 1,5$	>0,05
Мастодиния	5 $6,4 \pm 2,8$	7 $10,4 \pm 3,8$	>0,05
Гирсутизм	53 $67,9 \pm 5,3$	55 $82,1 \pm 4,7$	<0,05
Акне	2 $2,6 \pm 1,8$	9 $13,4 \pm 4,1$	<0,05
Невозможность снизить вес	9 $11,5 \pm 3,6$	1 $1,5 \pm 1,5$	<0,001

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Рассматривая клинические проявления СПКЯ у женщин сравниваемых групп, следует отметить, что такое состояние, как гирсутизм, мало поддавалось коррекции. Не у всех женщин удалось снизить вес до желаемых показателей, вместе с тем качество жизни в целом значительно улучшилось практически у всех женщин группы.

Сравнительная характеристика клинических проявлений СПКЯ у женщин сравниваемых групп до и после лечения в рамках подготовки к реализации программы ЭКО приведена на рис. 6 и 7.

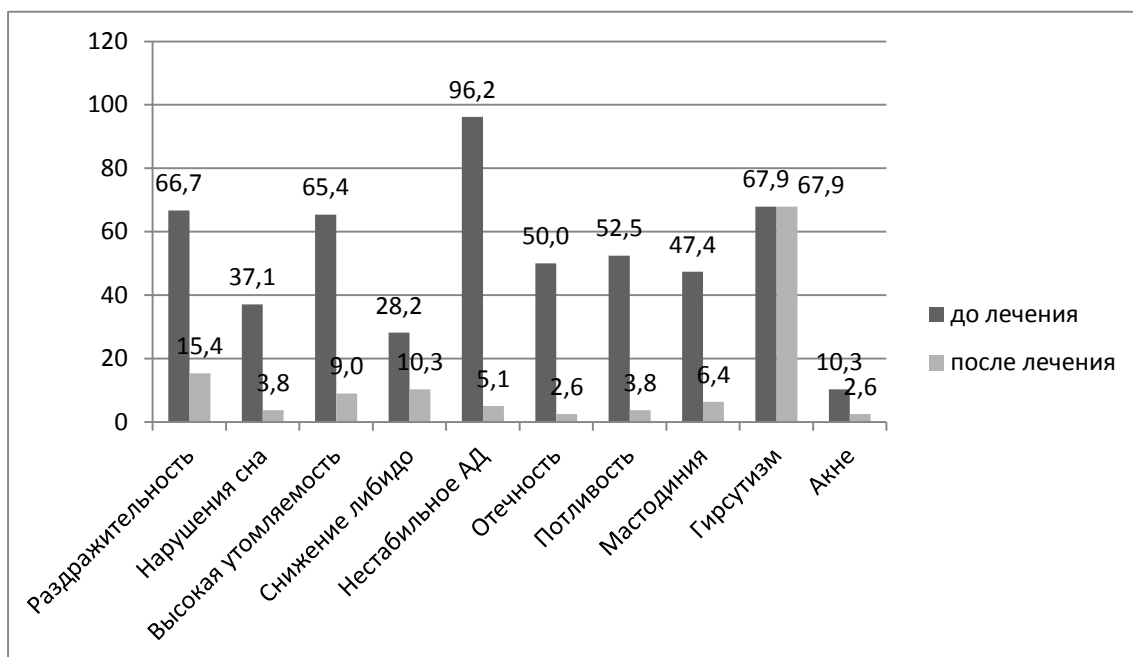


Рис. 6. Клинические проявления СПКЯ у женщин основной группы до и после лечения

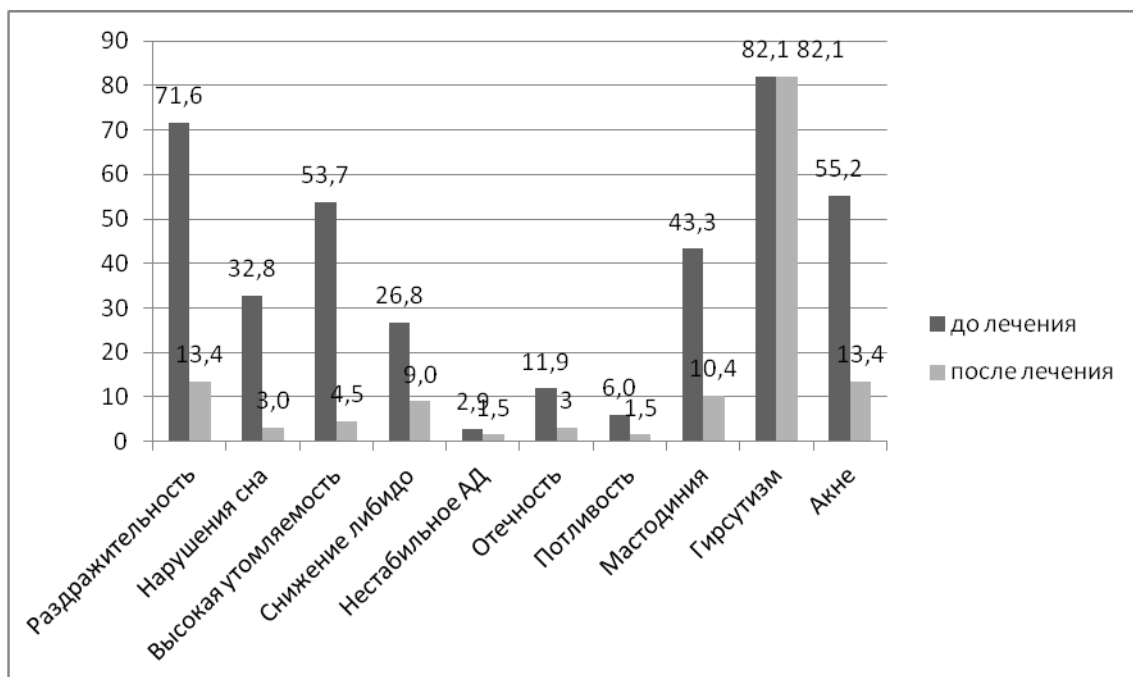


Рис. 7. Клинические проявления СПКЯ у женщин группы сравнения до и после лечения

После завершения подготовительного этапа для женщин обеих групп был подобран протокол ЭКО.

Выбор протокола зависел от клинической формы заболевания, прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников и проводился с учетом предыдущих лечебных воздействий, которые применялись к женщинам до реализации программы подготовки к ЭКО.

«Длинный» протокол с применением агонистов ГнРГ использовался в основном у женщин с низким риском развития СГЯ, изначально высоким уровнем ЛГ, умеренным овариальным резервом, резистентностью к кломифен-цитрату и женщин, у которых в процессе хирургического лечения СПКЯ был выявлен эндометриоз. При проведении таких протоколов учитывалась возможность раннего истощения яичников после стимуляции.

«Короткий» протокол с использованием антагонистов ГнРГ (ганиреликс) применялся у женщин с высоким риском развития СГЯ, достаточным овариальным резервом, отсутствием опыта использования кломифен цитрата и нормальным уровнем ЛГ (ФСГ при этом в большинстве случаев находился на нижней границе нормы). Кроме того, учитывались показатели АМГ. Превышение АМГ концентрации 3,4 нг/мл считалось предиктором развития СГЯ и служило показанием к применению криопротокола (Lee T.H., Liu C.H., Huang C.C. et al., 2008).

В качестве индуктора стимуляции в обеих схемах использовались препараты рекомбинантного женского фолликулостимулирующего гормона (пурегон, гонал).

Распределение женщин по видам применяемого протокола ЭКО представлено на рис. 8.



Рис. 8. Распределение женщин с СПКЯ по протоколам ЭКО

В основной группе длинный протокол использовался в 32 ($41,0 \pm 5,6\%$) случаях, короткий – в 46 ($59,0 \pm 5,6\%$), в группе сравнения – в 26 ($38,8 \pm 6,0\%$) и 41 ($61,2 \pm 6,0\%$) соответственно ($p > 0,05$), т.е. распределение женщин в группах в зависимости от проводимых протоколов было примерно одинаковым.

Что касается триггера овуляции, то в наших схемах использовались препараты ХГЧ и трипторелина ацетат (диферелин).

У женщин с высоким риском развития СГЯ использовались протоколы с криоконсервацией эмбрионов.

После переноса эмбриона проводилась гормональная поддержка гестации препаратами прогестерона, дозировка которых корректировалась в зависимости от уровней хорионического гонадотропина и особенностей развития беременности. Использовался микронизированный прогестерон (утрожестан) или ди-дрогестерон (дюфастон).

Результаты проведенных протоколов ЭКО у женщин сравниваемых групп подробно изложены в следующей главе.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТОКОЛОВ ЭКО У ЖЕНЩИН С СПКЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И БЕЗ НЕГО

Сравнительная оценка полученных результатов протоколов ЭКО у женщин с различными клиническими проявлениями СПКЯ позволила определить приоритетные направления подготовки таких пациенток к реализации их репродуктивной функции.

Данные об эффективности стимуляции в протоколах ЭКО представлены в табл. 21.

Таблица 21

Показатели эффективности проведенных протоколов ЭКО у женщин с СПКЯ ($M \pm m$) (% к общему числу женщин в каждой группе)

Показатель эффективности	Группы женщин		p ₁₋₂
	Основная группа (n=78)	Группа сравнения (n=67)	
Число аспирированных фолликулов (на 1 женщину)	672 8,6±0,2	938 14,0±0,3	<0,001
Число незрелых ооцитов (на 1 женщину)	357 4,6±0,2	520 7,8±0,1	<0,001
Число полученных эмбрионов (на 1 женщину)	158 2,0±0,2	211 3,1±0,3	<0,001

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Полученные данные указывают на то, что у женщин с метаболическим синдромом, сопровождающим СПКЯ, эффективность протоколов ЭКО в целом ниже, чем у пациенток без метаболического синдрома. Так, общее число аспирированных фолликулов на 1 женщину в основной группе составило 8,6±0,2, в то время как в группе сравнения 14,0±0,3 (p<0,001), число незрелых ооцитов на

1 женщину в основной группе составило $4,6 \pm 0,2$, а в группе сравнения $7,8 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). Та же тенденция прослеживалась и в отношении получения эмбрионов – в основной группе было получено в среднем $2,0 \pm 0,2$ эмбриона на 1 женщину, в группе сравнения – $3,1 \pm 0,3$ ($p < 0,001$). Отметим, что число незрелых ооцитов как в основной, так и в сравниваемой группе составило почти половину всей когорты аспирированных ооцитов: $53,1 \pm 1,9\%$ и $55,4 \pm 1,6\%$ соответственно ($p > 0,05$).

Далее мы сравнили эффективность используемых протоколов ЭКО по перечисленным параметрам (табл. 22).

Таблица 22

Сравнительная характеристика результатов ЭКО у женщин основной группы в зависимости от вида используемого протокола ($M \pm m$) (% от общего числа женщин в группе)

Показатель	Используемые протоколы		p ₁₋₂
	Длинный протокол (n=32)	Короткий протокол (n=46)	
Число аспирированных фолликулов (на 1 женщину)	284 $8,8 \pm 0,3$	388 $8,4 \pm 0,4$	$> 0,05$
Число незрелых ооцитов (на 1 женщину)	109 $3,4 \pm 0,3$	266 $5,7 \pm 0,2$	$< 0,001$
Число полученных эмбрионов (на 1 женщину)	81 $2,5 \pm 0,2$	77 $1,6 \pm 0,1$	$< 0,001$

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Анализируя результаты проведенных протоколов ЭКО у женщин основной группы, следует отметить, что число достигших нормального размера фолликулов и в длинном, и в коротком протоколе было примерно одинаково и количество аспирированных ооцитов на 1 женщину в длинном протоколе составило $8,8 \pm 0,3$, в коротком – $8,4 \pm 0,4$ ($p > 0,05$). Вместе с тем в длинном протоколе число незрелых ооцитов на 1 женщину было достоверно меньше, чем в корот-

ком: $3,4 \pm 0,3$ против $5,7 \pm 0,2$ ($p < 0,001$), а количество полученных эмбрионов в длинном цикле достоверно больше, чем в коротком: $2,5 \pm 0,2$ и $1,6 \pm 0,1$ на одну женщину соответственно ($p < 0,001$).

Отметим, что у 11 ($14,1 \pm 4,0\%$) женщин в коротком протоколе развился СГЯ легкой степени. У пациенток, у которых использовался длинный протокол, такого осложнения не было.

Что касается женщин группы сравнения, то их результаты представлены в табл. 23.

Таблица 23

Сравнительная характеристика результатов ЭКО у женщин группы сравнения в зависимости от вида используемого протокола ($M \pm m$)

Показатель	Используемые протоколы		P ₁₋₂
	Длинный протокол (n=26)	Короткий протокол (n=41)	
Число аспирированных фолликулов (на 1 женщину)	359 $13,8 \pm 2,1$	579 $14,1 \pm 1,7$	$>0,05$
Число незрелых ооцитов (на 1 женщину)	139 $5,3 \pm 0,5$	381 $9,2 \pm 0,8$	$<0,001$
Число полученных эмбрионов (на 1 женщину)	87 $3,3 \pm 0,4$	124 $3,0 \pm 0,6$	$>0,05$

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Анализ результатов применения короткого и длинного протокола у женщин группы сравнения свидетельствовал о том, что число аспирированных фолликулов на одну пациентку было примерно одинаковым в обоих протоколах и составило в длинном $13,8 \pm 2,1$, в коротком – $14,1 \pm 1,7$ соответственно ($p > 0,05$). Что касается созревания ооцитов, то выяснилось, что в длинном протоколе качество полученных ооцитов выше, чем в коротком, и число незрелых ооцитов почти в два раза меньше – $5,3 \pm 0,5$ по сравнению с $9,2 \pm 0,8$ в коротком протоколе ($p < 0,001$).

В то же время число эмбрионов у женщин группы сравнения не зависело от объема протокола, и в длинном, и в коротком было почти одинаковым – $3,3 \pm 0,4$ и $3,0 \pm 0,6$ соответственно ($p > 0,05$).

Кроме указанного, у 9 ($13,4 \pm 4,2\%$) женщин группы сравнения в коротком протоколе развился СГЯ. В длинном протоколе у пациенток такого осложнения не возникало.

Сравнивая преимущества длинного и короткого протокола в обеих группах, можно отметить, что число аспирированных ооцитов было примерно одинаковым – $11,0 \pm 0,5$ в длинном протоколе и $11,1 \pm 0,3$ в коротком. Вместе с тем, оценивая качество ооцитов, констатируем, что у женщин в длинном протоколе незрелых фолликулов было достоверно меньше, чем в коротком, – $4,2 \pm 0,5$ и $7,4 \pm 0,3$ соответственно ($p < 0,001$). Что касается полученных эмбрионов, то за длинным протоколом также оставалось преимущество – $2,9 \pm 0,2$ эмбриона против $2,1 \pm 0,3$ в коротком ($p < 0,05$).

Нами были проанализированы также результаты переноса эмбрионов. Укажем, что пригодных к переносу эмбрионов было несколько меньше, чем получено в протоколе ЭКО. В основной группе качественных эмбрионов получилось 97 ($61,4 \pm 3,9\%$), в группе сравнения – 151 ($72,5 \pm 3,1\%$) ($p < 0,05$). Остальные по мере роста подверглись фрагментации.

Отметим, что перенос эмбрионов в криопротоколе осуществлялся женщинам, имеющим риск развития СГЯ, пациенткам с гипопластичным эндометрием, которым необходима была дополнительная гормонотерапия, и женщинам с низкими шансами наступления беременности в настоящем цикле по соматическому состоянию.

В основной группе в настоящем протоколе был выполнен перенос 41 эмбриона ($42,2 \pm 5,0\%$), в криопротоколе – 37 ($38,1 \pm 5,0\%$), остальные 19 ($19,6 \pm 4,1\%$) были подвержены криоконсервации.

В группе сравнения в настоящем протоколе был выполнен перенос 54 эмбрионов ($35,7 \pm 3,9\%$), в криопротоколе – 13 ($8,6 \pm 2,3\%$) и криоконсервированы 84 ($55,6 \pm 4,0\%$) эмбриона ($p < 0,001$).

Ниже приведены данные о распределении эмбрионов в сравниваемых группах (рис. 9).



Рис. 9. Распределение полученных в результате протоколов ЭКО эмбрионов в группах (% от числа полученных качественных эмбрионов)

Укажем, что в основной группе только 30% эмбрионов были пригодны к криоконсервации, в то время как в группе сравнения – больше половины – 55,6%.

Далее мы оценили эффективность проведенной программы ЭКО в плане реализации репродуктивной функции: частоту наступления беременности у женщин в группах и особенности ее развития до 12 недель (до проведения первого скрининга).

Беременность наступила у 26 женщин основной группы ($33,3 \pm 5,4\%$) и у 34 ($50,7 \pm 6,1\%$) группы сравнения ($p < 0,05$) (табл. 24).

Результаты ЭКО у женщин сравниваемых групп (M±m)

Результаты ЭКО	Группы женщин		P ₁₋₂
	Основная группа (n=78)	Группа сравнения (n=67)	
Наступление беременности	26 33,3±5,4	34 50,7±6,1	<0,05
Ранний самопроизвольный аборт (до 12 недель)	9 11,3±3,6	2 3,0±2,1	<0,05
Отсутствие беременности после ПЭ	52 66,7±5,3	33 49,3±6,2	<0,05
Всего прогрессирующих беременностей до 12 недель	17 21,8±4,7	32 47,7±6,1	<0,01

Примечание: p – показатель достоверности различия данных у женщин сравниваемых групп

Из всех наступивших беременностей в основной группе в ранние сроки (до 12 недель) прервалось 9 (11,3±3,6%), в группе сравнения только 2 (3,0±2,1%). У остальных женщин беременность прогрессировала.

Что касается течения первого триместра беременности, то оно имело ряд особенностей. Отметим, что легкая форма СГЯ не являлась противопоказанием к ПЭ, поэтому у 11 (64,7±9,3% от числа беременных в группе) женщин основной группы и у 9 (28,1±8,1% от числа беременных в группе) группы сравнения первый триместр протекал на фоне СГЯ легкой степени, что требовало коррекции состояния и водно-электролитного баланса (p<0,01).

Следующим осложнением первого триместра явилась угроза прерывания беременности, по поводу которой в основной группе были госпитализированы 12 (70,6±11,4% от числа беременных в группе), а в группе сравнения – 8 (25,0±7,8% от числа беременных в группе) женщин (p<0,01). Кроме того, у 8 (47,1±12,5% от числа беременных в группе) женщин основной и 12 (37,5±8,8% от числа беременных в группе) женщин группы сравнения бе-

ременность осложнилась ранним токсикозом различной степени тяжести ($p>0,05$) (рис. 10).

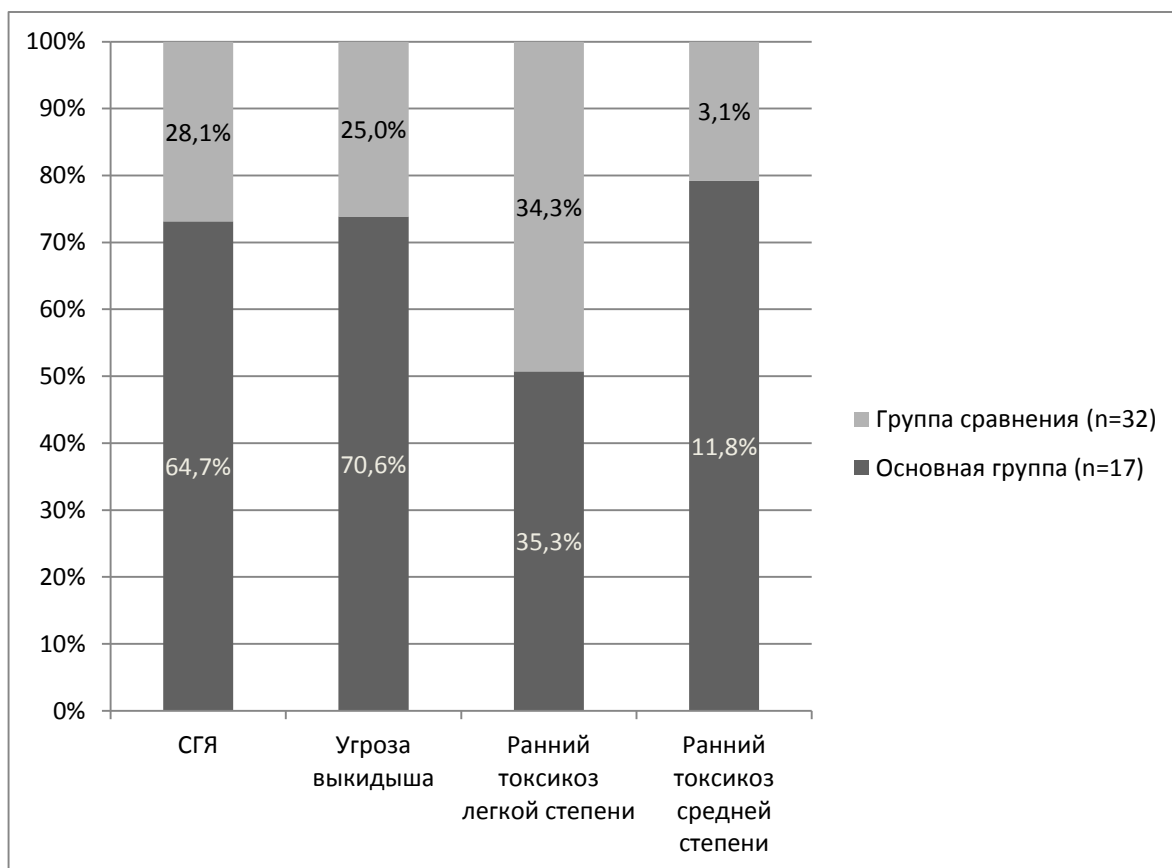


Рис. 10. Осложнения I триместра беременности у женщин с СПКЯ после ЭКО

Отметим, что средний срок развития угрозы прерывания беременности в основной группе составил $5,4\pm 0,3$ недели, а в группе сравнения – $7,9\pm 0,2$ недели ($p<0,001$).

Поддержка беременности проводилась всем женщинам в обеих группах.

В основной группе женщинам, у которых до наступления беременности диагностировался сахарный диабет 2-го типа, назначался инсулин – дозы подбирались индивидуально. В том случае, когда необходима была коррекция артериального давления, препаратом выбора среди гипотензивных средств являлся допамид, тоже в индивидуальной дозировке.

У женщин с высоким уровнем тестостерона и 17-КС продолжалось использование дексаметазона в процессе беременности с динамическим контролем андрогенов.

Всем женщинам в обеих группах назначался микронизированный прогестерон (от 600 мг с постепенным снижением дозы до 200 мг в сутки до 16-й недели гестации) или дидрогестерон (от 60-80 мг с постепенным снижением дозы до 20 мг в сутки до 16-й недели беременности).

Всем женщинам назначались витамины и микроэлементы: фолиевая кислота в профилактической дозе 400 мкг/сут., поливитамины, препараты магния, проводилась йодпрофилактика (200-250 мкг/сут).

При отслойке плодного яйца и появлении кровянистых выделений из половых путей гемостатическая терапия осуществлялась препаратами – ингибиторами фибринолиза (транексам), активаторами образования тромбопластина (дицинон, этамзилат).

Таким образом, подводя итоги исследования, следует отметить, что метаболические расстройства у женщин с яичниковой гиперандрогенией и СПКЯ значительно осложняют проведение протоколов ЭКО.

Алгоритм подготовки и выбор протокола ЭКО у женщин с СПКЯ можно проиллюстрировать следующим образом (рис. 11).



Рис. 11. Алгоритм подготовки женщин с СПКЯ к программе ЭКО в зависимости от клинической формы заболевания

1 этап (продолжительность 5-6 мес.) – подготовительный – коррекция метаболических и клинических проявлений СПКЯ.

2 этап – выбор протокола ЭКО, основанный на результатах предварительной подготовки и данных анамнеза женщин (продолжительность 2-4 нед.).

3 этап – поддержка наступившей беременности или продолжение коррекции метаболических нарушений с восстановлением овуляторного менструального цикла.

У женщин с метаболическим синдромом на фоне СПКЯ целесообразно использовать длинный протокол ЭКО после предварительной коррекции метаболических и гормональных нарушений. Для женщин без метаболических нарушений оптимален ПЭ в криопротоколах, служащий профилактикой тяжелых форм СГЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПКЯ до настоящего времени продолжает оставаться диагнозом исключения. Несмотря на попытки объединить патогенетические моменты в стройную систему и определиться с формулировкой патологии, остается много неясных вопросов, требующих дополнительных исследований и уточнений (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В. и соавт., 2013; Горшинова В.К. и соавт., 2015; Joseph S., Shankar Barai R. et al., 2016 и др.)

Диагностика СПКЯ в настоящее время основывается на положениях Роттердамской конвенции (2003) и включает, прежде всего, диагностику гиперандрогении и олиго/ановуляции, не позволяющих реализовать репродуктивную функцию. Остальные проявления СПКЯ, связанные с инсулинорезистентностью и дислипидемией, продолжают широко обсуждаться в литературе (Michalakis K., Mintziori G., Kaprara A., 2013; Legro R.S., Arslanian S.A. et al., 2013; Klenov V.E., Jungheim E.S., 2014; Lee B., Shao J., 2014 и др.).

Поскольку частота бесплодия у женщин с гиперандрогенией и ановуляцией достигает 90%, вопросы терапии таких пациенток являются крайне актуальными и требуют комплексного решения (Агаджанян Э.С., Ищенко А.И. и соавт., 2016; Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., 2017; Zhu R.R., Xiao S.Q. et al., 2013 и др.).

В связи с изложенным нами было обследовано 145 женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), 78 из которых имели метаболические нарушения, гиперандрогению и страдали сахарным диабетом 2 типа (они составили основную группу), а 67 женщин с гиперандрогенией не имели метаболических нарушений (эти пациентки вошли в группу сравнения). Все женщины обратились в Центр планирования семьи и репродукции г. Самары по поводу первичного бесплодия. Все лечебно-диагностические мероприятия, проводимые в обеих группах, были направлены на восстановление репродуктивной функции пациенток. При отсутствии беременности после проведения терапии и хирургических вмешательств в течение года женщины направлялись на ЭКО.

Критерием включения в основную группу являлось сочетание гиперандрогении, метаболических расстройств (абдоминально-висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, дислипидемия) с СПКЯ (шифр МКБ E28.2). Критерием включения в группу сравнения стала гиперандрогения без метаболических нарушений при наличии СПКЯ.

Критерием исключения из обеих групп являлось отсутствие СПКЯ и бесплодия, обусловленного ановуляцией без гиперандрогении, а также стромальный текоматоз с гиперандрогенией. Отметим, что у всех женщин в обеих группах было диагностировано первичное бесплодие. Диагноз СПКЯ выставлялся пациенткам согласно классическим NIH и AE-PCOS и Роттердамским критериям (ESHRE/ASRM, 2003), после исключения таких состояний, как сахарный диабет 1-го типа, дисфункция коры надпочечников, органическая и функциональная гиперпролактинемия, патология щитовидной железы, андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников, болезнь Кушинга.

Средний возраст женщин в группах составил $27,4 \pm 1,8$ года.

Обследование женщин обеих групп и проведение проколов ЭКО осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава РФ № 107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Учитывая полиморфизм причин развития СПКЯ, мы проанализировали социальные риски развития заболевания в выделенных нами группах.

Анализ социальных рисков свидетельствовал о том, что большинство женщин в основной группе страдали нарушениями пищевого поведения – 72 ($92,3 \pm 3,0\%$), в то время как в группе сравнения таких пациенток было только 8 ($11,9 \pm 4,0\%$) ($p < 0,001$). На втором месте была гиподинамия – у 68 ($87,1 \pm 3,0\%$) и 22 ($32,8 \pm 5,7\%$) пациенток соответственно ($p < 0,05$). На хронический стресс как причину развития нарушений здоровья указывало примерно одинаковое число женщин в обеих группах: 36 ($46,1 \pm 5,7\%$) пациенток основной группы и 29 ($43,3 \pm 6,1\%$) группы сравнения ($p > 0,05$).

В целом клинические проявления СПКЯ можно разделить на следующие группы: нервно-психические расстройства, к которым относятся нарушения сна, раздражительность, утомляемость, снижение либидо (они были общими у женщин всех групп), вегетативные расстройства (нестабильное артериальное давление, отечность, потливость и мастодиния), обменные нарушения (гирсутизм, акне, избыточная масса тела). Если частота встречаемости нервно-психических расстройств не имела достоверных различий в выделенных группах женщин, то вегетативные расстройства отмечали преимущественно женщины основной группы, а обменные – женщины группы сравнения. Так, на нестабильное артериальное давление в основной группе указывали 75 (96,2±2,1%), отечность – 39 (50,0±5,7%), а потливость – 41 (52,5±5,7%) женщина, в группе сравнения пациенток с такими проявлениями было достоверно меньше – 2 (2,9±2,1%), 8 (11,9±4,0%) и 4 (6,0±2,9%) соответственно ($p < 0,001$). Что касается обменных нарушений, то акне и гирсутизм достоверно чаще отмечались женщинами группы сравнения (37 – 55,2±6,1% и 55 – 82,1±4,7%), в то время как на невозможность снизить вес в этой группе пожаловались только 4 (6,0±2,9%) пациентки. В основной группе аналогичные показатели составили 8 (10,3±3,5%), 53 (67,9±5,3%) и 78 (100%) соответственно.

Далее нами были проанализированы виды лечения женщин с СПКЯ, проведенного до настоящего исследования.

Наиболее часто в анамнезе женщин с СПКЯ, как в основной, так и в контрольной группе, присутствовала гормонотерапия (69 – 88,5±3,6% в основной группе, 58 – 86,6±4,2% в группе сравнения, $p > 0,05$). На оперативное лечение СПКЯ указали 37 пациенток в основной группе (47,4±5,6%) и 31 в группе сравнения (46,3±6,1%). Отметим, что 36 (46,1±5,7%) пациенток основной группы и 5 (7,4±3,2%) группы сравнения ($p < 0,001$) пытались снизить вес при помощи различных программ, однако попытки не увенчались успехом. По основным методам лечения, проводившегося до настоящего исследования, достоверных различий в группах женщин не выявлено.

Проанализированы такие характеристики женщин, как социальная занятость, уровень образования и семейное положение, которые также могли оказывать влияние на формирование СПКЯ.

Большинство женщин в группах были служащими (55 – 70,5±5,2% в основной группе, 46 – 68,6±5,7% в группе сравнения), на втором месте по численности находились домохозяйки – 19 (24,4±4,9%) и 15 (22,4±5,1%) соответственно ($p>0,05$). Работницами промышленных предприятий являлись только 4 (5,1±2,5%) женщины из основной группы и 6 (8,9±3,5%) из группы сравнения ($p>0,05$). Достоверных различий по указанным параметрам у пациенток в группах не выявлено.

Установлено, что большая часть женщин в обеих группах имеет высшее образование – 51 (65,4±5,4%) в основной группе и 46 (68,7±5,7%) в группе сравнения. Среднее специальное образование было у 16 (20,5±4,6%) пациенток основной группы и 12 (17,9±4,7%) группы сравнения. Остальные женщины в группах имели среднее образование. Достоверных различий по образовательному цензу также не выявлено.

Большинство женщин сравниваемых групп состояли в зарегистрированном браке – 63 (80,7±4,5%) в основной группе и 57 (85,1±4,4%) в группе сравнения ($p>0,05$). В гражданском браке находились 12 (15,4±4,1%) женщин основной группы и 8 (11,9±4,0%) группы сравнения ($p>0,05$). Остальные женщины указали, что они не замужем.

По таким показателям, как социальное и семейное положение, уровень образования и трудовой статус, статистически значимых различий в группах не выявлено. Отметим также, что все женщины были примерно одного возраста, что позволило считать выделенные группы сопоставимыми, а полученные результаты обследования репрезентативными.

Далее был проведен анализ состояния здоровья женщин сравниваемых групп.

Анализ менструальной функции свидетельствовал о том, что в обеих группах женщин возраст менархе соответствовал показателям здоровой популяции и в среднем составил в основной группе 13,7±0,3 года, в группе сравнения – 14,3±0,2 года ($p>0,05$).

Поскольку одним из ведущих симптомов СПКЯ, помимо метаболических расстройств и гиперандрогении, являются нарушения менструальной функции, нами были проанализированы ее характеристики.

Установлено, что регулярный ритм менструаций наблюдался у 29 ($31,7 \pm 5,5\%$) женщин основной группы и 27 ($40,3 \pm 6,0\%$) группы сравнения. У остальных пациенток в обеих группах имелись различные нарушения цикла. В частности, первичная олигоменорея была в анамнезе у 19 ($24,4 \pm 4,9\%$) женщин основной и 17 ($25,3 \pm 5,4\%$) пациенток группы сравнения, вторичная олигоменорея регистрировалась у 19 ($24,4 \pm 4,9\%$) и 16 ($23,9 \pm 5,2\%$) соответственно. Кроме того, 8 ($10,3 \pm 3,4\%$) и 6 ($8,9 \pm 3,5\%$) женщин в группах указывали на обильные и частые менструации при сохраненном менструальном цикле, а 3 ($3,8 \pm 2,2\%$) женщины в основной и 1 ($1,5 \pm 1,5\%$) в группе сравнения жаловались на обильные и частые менструации при нерегулярном менструальном цикле. По перечисленным параметрам достоверных различий в группах не наблюдалось.

Кроме того, у 28 ($35,9 \pm 5,4\%$) женщин из основной группы и 21 ($35,8 \pm 5,9\%$) из группы сравнения менструации были болезненными ($p > 0,05$).

Анализ сопутствующей экстрагенитальной патологии женщин с СПКЯ свидетельствовал о том, что болезни дыхательной системы (хронические болезни миндалин и аденоидов, хронический бронхит и трахеобронхит) в основной группе диагностированы у 6 ($7,7 \pm 3,0\%$), в группе сравнения – у 4 ($6,0 \pm 2,9\%$) женщин ($p > 0,05$).

Болезни пищеварительной системы, такие как гастроэзофагальный рефлюкс, хронический гастрит и гастродуоденит, функциональная диспепсия, выявлены у 19 ($24,4 \pm 4,9\%$) пациенток основной и 16 ($23,9 \pm 5,2\%$) группы сравнения ($p > 0,05$). Жировая дегенерация печени и неалкогольный стеатогепатит были установлены у 52 ($66,7 \pm 5,3\%$) женщин основной группы и только у 11 ($16,4 \pm 4,6\%$) группы сравнения ($p < 0,001$).

Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, в том числе остеохондроз позвоночника, поражения межпозвоночного диска шейного отдела с болевым синдромом, поражения межпозвоночных дисков шейно-грудного отдела, поражения межпозвоночных дисков грудного, пояснично-грудного и пояснично-крестцового отделов, диагностированы у 58 ($74,3 \pm 5,0\%$) женщин основной группы и у 46 ($68,6 \pm 5,7\%$) женщин группы сравнения ($p > 0,05$).

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит зафиксирован у 5 ($6,4 \pm 3,0\%$) пациенток основной группы и у 3 ($4,5 \pm 2,5\%$) группы сравнения. У 15 ($19,2 \pm 4,5\%$) женщин основной группы и у 2 ($3,0 \pm 2,1\%$) пациенток группы сравнения выявлены болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм, такие как железодефицитные гипохромные анемии, фолиеводефицитная анемия ($p < 0,001$). Только по этому показателю из перечисленных соматических патологий, не имеющих отношения к метаболическому синдрому, сопровождающему СПКЯ, были получены достоверные различия.

Обращает на себя внимание высокая частота доброкачественных изменений молочных желез – в основной группе фиброзно-кистозная мастопатия была диагностирована у 38 ($48,7 \pm 5,7\%$) женщин, в группе сравнения – у 27 ($40,3 \pm 6,0\%$).

Болезни системы кровообращения (гипертензия вторичная по отношению к эндокринным нарушениям, эссенциальная [первичная] гипертензия) и болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (сахарный диабет 2-го типа, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе) свойственны только больным из основной группы и были выявлены у всех пациенток группы.

Индекс массы тела (ИМТ $\text{кг}/\text{м}^2$) в основной группе в среднем составил $31,2 \pm 0,4 \text{ кг}/\text{м}^2$, в группе сравнения – $24,7 \pm 0,2 \text{ кг}/\text{м}^2$ ($p < 0,001$).

При анализе сопутствующей СПКЯ гинекологической патологии у женщин сравниваемых групп отмечено, что на первом месте находится

подострый и хронический вагинит, который был выявлен у 38 ($48,7 \pm 5,7\%$) женщин основной и 32 ($47,7 \pm 6,1\%$) пациенток группы сравнения. На второй позиции аденомиоз, который определяли у 26 ($33,3 \pm 5,4\%$) и 22 ($32,8 \pm 5,8\%$) пациенток соответственно. Третье по частоте место заняла первичная дисменорея – у 19 ($24,4 \pm 4,9\%$) женщин основной группы и 21 ($31,3 \pm 5,7\%$) группы сравнения. Значительно реже определялись такие состояния, как хроническая воспалительная болезнь матки, – у 14 ($17,9 \pm 4,4\%$) и 10 ($14,9 \pm 4,4\%$) женщин соответственно. Эндометриоз тазовой брюшины выявлен у 11 ($14,1 \pm 4,0\%$) женщин основной группы и у 9 ($13,4 \pm 4,2\%$) пациенток группы сравнения. Примерно с той же частотой диагностировалась воспалительная болезнь шейки матки – у 11 ($14,1 \pm 4,0\%$) и 8 ($11,9 \pm 4,0\%$) соответственно. Хронический сальпингит и оофорит выявлен у 9 ($11,5 \pm 3,6\%$) женщин основной и 11 ($16,4 \pm 4,6\%$) группы сравнения. В период обследования при подготовке к ЭКО у 6 ($7,9 \pm 3,0\%$) женщин основной группы и 4 ($5,9 \pm 2,9\%$) группы сравнения обнаружен полип эндометрия. Достоверных различий по всем перечисленным нозологиям в группах не выявлено.

Таким образом, анализ социально-медицинского статуса женщин с СПКЯ, вошедших в исследование, свидетельствовал о том, что по основным параметрам выделенные группы были сопоставимыми и не имели достоверных различий.

До проведения протоколов ЭКО часть женщин получала лечение СПКЯ, в том числе хирургическое.

Лечебно-диагностическая лапароскопия проводилась кломифенрезистентным женщинам, а также тем пациенткам с СПКЯ, у которых имелись косвенные признаки трубно-перитонеального бесплодия. В основной группе таких женщин было 37 ($47,4\%$), в группе сравнения – 31 ($46,3\%$). Всего проведено 68 операций.

Объем и продолжительность предоперационной подготовки определялись общим состоянием пациентки, характером сопутствующих патологий и метаболических расстройств. Всем женщинам в предоперационном периоде проводились психопрофилактическая подготовка, коррекция функции желудочно-кишечного тракта, оказывалась витаминная и седативная фармакологическая поддержка.

Непосредственно в предоперационном периоде проводилась профилактика тромбоэмболических осложнений (эластическая компрессия нижних конечностей, по показаниям использование прямых антикоагулянтов). Длительность операции в среднем составила $35 \pm 8,5$ минут, средняя кровопотеря – $55,0 \pm 10,5$ мл. Средняя продолжительность пребывания женщин в стационаре составила $6,2 \pm 1,5$ дня.

Наиболее часто используемым видом хирургической коррекции в обеих группах были каутеризация ($43,2 \pm 8,3\%$ в основной и $54,8 \pm 9,1\%$ в группе сравнения) и дреллинг ($43,2 \pm 8,3\%$ и $38,7 \pm 8,9\%$ соответственно) яичников. У $45,9 \pm 8,3\%$ пациенток основной и $45,2 \pm 9,1\%$ женщин группы сравнения было произведено рассечение спаек, у $21,6 \pm 6,7\%$ и $16,1 \pm 6,7\%$ соответственно – фимбриолизис. При подготовке к ЭКО двум женщинам в основной группе и одной в группе сравнения проведена двусторонняя тубэктомия, показанием к которой служили гидросальпинкс на фоне хронического сальпингита и выраженный спаечный процесс, сопровождающийся развитием непроходимости маточных труб. Всем женщинам выполнена хромогидротубация.

Анализ результатов биохимических исследований показал, что их изменения были достаточно прогнозируемыми, учитывая такую сопутствующую патологию, как ожирение (100% женщин основной группы), НАЖБП ($66,7 \pm 5,3\%$), инсулинорезистентность и гипертония (100%). В среднем коэффициент атерогенности в основной группе составил $3,9 \pm 0,02$, в то время как в группе сравнения – $2,0 \pm 0,03$ ($p < 0,001$).

Наиболее значимые изменения биохимических показателей в группах были получены по таким параметрам, как содержание холестерина, – в основ-

ной группе оно составило $7,2 \pm 0,05$ ммоль/л, в группе сравнения – $5,9 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$), ЛПВП – $1,47 \pm 0,04$ ммоль/л и $1,12 \pm 0,01$ ммоль/л, а также ЛПНП – $3,8 \pm 0,03$ ммоль/л и $2,8 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,001$) соответственно. Значимые изменения наблюдались также в отношении свободных жирных кислот – $1,8 \pm 0,4$ ммоль/л и $0,7 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$). Остальные средние значения биохимических показателей находились в пределах нормы, а различия в основной и сравниваемой группе определялись за счет широкого разброса индивидуальных показателей.

Клинические и инструментальные показатели нарушения состояния органов и систем не всегда совпадали с результатами биохимического анализа крови женщин с СПКЯ. Так, из 52 ($66,7 \pm 5,3\%$) женщин основной и 11 ($16,4 \pm 4,6\%$) пациенток группы сравнения, у которых был диагностирован НАЖБП, отклонения от нормальных биохимических показателей получены у 22 ($28,2 \pm 5,1\%$) женщин основной группы и только у 4 ($6,0 \pm 2,9\%$) группы сравнения ($p < 0,001$). Этот факт указывает на необходимость персонализированного подхода к оценке клинического варианта течения СПКЯ и выбору объема терапии у женщин.

Особого внимания заслуживало исследование инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ, поскольку развитие этого состояния тесно связано с гиперандрогемией – непосредственной причиной формирования синдрома.

Определение уровня глюкозы свидетельствовало о том, что практически у всех женщин основной группы ее содержание в крови было повышено до проведения ПТТГ и в среднем составило $6,22 \pm 0,2$ ммоль/л, в то время как в группе сравнения практически у всех женщин содержание глюкозы натощак было нормальным и в среднем составляло $4,64 \pm 0,2$ ($p < 0,001$). После проведения ПТТГ в целом ситуация не изменилась. В основной группе через 60 мин от начала проведения нагрузки среднее содержание глюкозы составило $9,54 \pm 0,3$ ммоль/л, в группе сравнения – $7,81 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,001$). Через 120 мин в основной группе сохранялась гипергликемия на уровне $7,84 \pm 0,2$ ммоль/л, в то время как в группе сравнения среднее значение находилось близко к норме и составляло $6,81 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Рассматривая индивидуальные значения, следует отметить, что у 16 (23,9±5,3%) женщин группы сравнения после проведения ПТТГ определялась гипергликемия в пределах 6,8 – 7,8 ммоль/л. Остальные биохимические показатели у этих пациенток были в пределах нормы.

Изменения гормонального фона в обеих группах женщин были однонаправленными, независимо от наличия метаболических нарушений. Достоверных различий, за исключением уровня пролактина, в группах не выявлено. В обеих группах было несколько повышено содержание ЛГ – в основной группе показатель составил 16,4±1,3 МЕ/л, в группе сравнения – 15,7±1,2 МЕ/л, в то время как уровень ФСГ в аналогичный период менструального цикла был 4,7±0,6 МЕ/л и 5,8±1,1 МЕ/л соответственно. Соотношение ЛГ/ФСГ в основной группе составляло в среднем 3,4±0,2, в группе сравнения – 2,7±0,1 ($p<0,01$). Такая разница в отношении ЛГ/ФСГ может свидетельствовать о более глубоких нарушениях гипоталамо-гипофизарной системы у женщин с метаболическим синдромом.

Уровень пролактина соответствовал норме, но его значения в основной группе были достоверно выше, чем в группе сравнения, – 479,6±22,1 мЕд/л против 321,2±26,4 мЕд/л ($p<0,001$). Рассматривая индивидуальные показатели в группах, следует отметить, что у 11 (14,1±3,6%) женщин основной группы значения ПРЛ составляли от 550 до 625 мЕд/л, что мы расценили как умеренную гиперпролактинемию. В группе сравнения женщин с гиперпролактинемией не выявлено.

Что касается таких маркеров СПКЯ, как содержание андрогенов, то в основной группе среднее содержание тестостерона составило 3,8±0,6 нмоль/л, а в группе сравнения – 3,9±0,8 нмоль/л. Уровень ДГЭА-С также незначительно превышал нормальные показатели и в основной группе составил 15,22±1,7 ммоль/л, в группе сравнения – 16,03±1,4 ммоль/л. Таким образом, гиперандрогению у большинства женщин в обеих группах можно считать умеренной.

У подавляющего большинства женщин в обеих группах показатели инсулина находились в пределах нормальных лабораторных значений и в среднем составили в основной группе $9,7 \pm 1,4$ мкЕд/мл, а в группе сравнения – $8,8 \pm 1,2$ мкЕд/мл.

В отношении соматомедина картина была несколько иной: в основной группе его значения были достоверно ниже, чем в группе сравнения, и составили $122,4 \pm 22,9$ нг/мл против $186,7 \pm 19,4$ нг/мл ($p < 0,05$). Учитывая полученные показатели глюкозы, можно с уверенностью диагностировать инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа у всех женщин основной группы, а также у 16 ($23,9 \pm 5,3\%$) женщин группы сравнения.

Содержание антимюллера гормона у всех женщин в обеих группах было в пределах нормы и составило $3,7 \pm 0,9$ нг/мл и $3,2 \pm 0,7$ нг/мл соответственно, что указывало на достаточный овариальный резерв и возможность проведения ЭКО всем женщинам сравниваемых групп.

Таким образом, можно выделить особенности гормональной секреции и биохимических показателей женщин с СПКЯ в зависимости от клинической формы заболевания. У пациенток с метаболическими нарушениями на фоне изменения липидного профиля и функции печени отмечались умеренная гиперпролактинемия, снижение уровня соматомедина-С на фоне инсулинорезистентности при нормальных показателях уровня инсулина в крови. В то же время у женщин с СПКЯ без метаболических нарушений на первый план выходила умеренная гиперандрогения. Для обеих групп было характерно повышение соотношение ЛГ/ФСГ, более выраженное у женщин с метаболическими нарушениями.

Для подтверждения возможности проведения ЭКО и достоверной оценки фолликулярного резерва был проведен сравнительный анализ данных УЗИ женщин сравниваемых групп. Поскольку АМГ не только отражает возможности овариального резерва женщины, но и может служить одним из предикторов развития СГЯ в протоколах ЭКО, было сопоставлено его содержание в сравниваемых группах женщин, кроме того, учитывались показатели ультразвукового исследования.

Проведенный анализ содержания АМГ у женщин показал, что у тех пациенток, которым проведена клиновидная резекция яичников, содержание АМГ было существенно снижено как в основной, так в сравниваемой группе и составило в основной группе $1,8 \pm 0,1$ нг/мл, в группе сравнения – $1,9 \pm 0,2$ нг/мл. Похожая ситуация была у женщин с декортикацией в анамнезе – $2,2 \pm 0,3$ нг/мл и $2,8 \pm 0,3$ нг/мл ($p > 0,05$) соответственно. У женщин основной группы, которым проведен дриллинг или каутеризация яичников до начала протокола ЭКО, содержание АМГ было достоверно выше, чем у женщин из группы сравнения, – $4,3 \pm 0,1$ нг/мл и $3,6 \pm 0,2$ нг/мл против $5,2 \pm 0,2$ и $3,4 \pm 0,3$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$). В подгруппе женщин без вмешательств на яичниках в анамнезе показатели содержания АМГ не имели достоверных различий и составили $3,6 \pm 0,2$ и $4,1 \pm 0,1$ нг/мл ($p > 0,05$).

Эти особенности содержания АМГ в зависимости от вида оперативного вмешательства у женщин с СПКЯ, на наш взгляд, могут быть связаны с тем, что уровень АМГ имеет прямую связь с числом примордиальных фолликулов, часть из которых утрачивается при декортикации или клиновидной резекции яичников. Методы каутеризации и дриллинга более щадящие и в то же время позволяют увеличить число доступных для активации ФСГ фолликулов.

Ультразвуковая картина дополняла представление о патологии и помогала оценить в какой-то степени фолликулярный резерв женщин с СПКЯ. Наибольшей информативностью УЗИ обладает в плане дифференциальной диагностики СПКЯ с мультифолликулярными яичниками.

Фармакологическая подготовка к ЭКО включала персонифицированный подбор препаратов, предназначенных для коррекции метаболических нарушений и восстановления нормального менструального цикла.

Помимо фармакологической коррекции все женщины основной группы участвовали в программах снижения веса, предусматривающих снижение объема потребляемых калорий до физиологической потребности (основной обмен + расходы на регулирующую физическую активность), занимались лечебной физкультурой, проходили психо- и физиотерапию с привлечением соответствующих специалистов (диетолога, психолога, эндокринолога, кардиолога).

Выбор терапии был обусловлен биохимическими показателями крови и клиническим типом течения заболевания. До проведения подготовки к ЭКО часть женщин в различные периоды жизни получала терапию СПКЯ, в том числе хирургическую коррекцию с пре- или постоперационной стимуляцией кломифен цитратом.

Целью терапии при подготовке к ЭКО была нормализация биохимических показателей, восстановление регулярного ритма менструаций с адекватной подготовкой эндометрия к имплантации, а также создание условий для последующего вынашивания беременности. Общее время подготовки в среднем составило 5-6 месяцев.

У женщин **основной группы** использовались следующие средства:

1. Бигуаниды (производные метилбигуанида – метформин) – для снижения инсулинорезистентности в тканях. Дозировки подбирались индивидуально и составляли от 500 мг до 3 г в сутки.

2. При ИМТ > 30 наряду с гипокалорийной диетой, физическими нагрузками использовался орлистат – ингибитор кишечной липазы в среднетерапевтической дозировке 120 мг 3 раза в сутки.

3. Агонисты допаминовых рецепторов (бромокриптин) коротким курсом с индивидуально подобранной дозировкой при умеренно выраженной гиперпролактинемии. Контроль уровня пролактина осуществлялся каждые 2 недели приема препарата.

У женщин **обеих групп** применялись:

1. Спиринолактон – верошпирон (калий и натрийсберегающий диуретик, конкурентный антагонист верошпирона). Дозировка препарата составляла от 50 мг до 200 мг в сутки, осуществлялся контроль электролитного состава крови и биохимических показателей.

2. Монофазные пероральные контрацептивы с антиандрогенными свойствами в течение трех циклов, после установления ритма менструаций и адекватного ответа эндометрия назначался микронизированный прогестерон во вторую фазу менструального цикла еще на 2-3 цикла.

3. У женщин с высоким уровнем ЛГ, умеренной гиперандрогенией и высоким уровнем эстрадиола в крови, а также с сопутствующими гиперпластическими процессами эндометрия и эндометриозом перед проведением протокола ЭКО применяли агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (α -ГнРГ) (лейпрорелина ацетат, гозерелина ацетат, трипторелина ацетат, бусерелина ацетат) в течение 2-3 месяцев до достижения положительного эффекта.

4. При умеренной или высокой гиперандрогении использовался дексаметазон в индивидуальных дозировках. При наступлении беременности его прием продолжали при высоких показателях тестостерона и 17-КС.

Оценивая биохимические показатели женщин с СПКЯ после проведения терапии, следует отметить, что у большинства пациенток были достигнуты значительные успехи.

У женщин основной группы клинически значимые различия до и после проведения терапии были получены по содержанию свободного холестерина – после лечения его уровень приблизился к нормальным значениям и составил $6,1 \pm 0,03$ ммоль/л, в группе сравнения этот показатель – $3,9 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,001$). Существенно изменились уровни ЛПВП – $1,47 \pm 0,04$ ммоль/л и $1,39 \pm 0,02$ ммоль/л, а также ЛПНП – $3,1 \pm 0,02$ ммоль/л и $2,9 \pm 0,02$ ммоль/л ($p > 0,05$) соответственно. Клинически значимые изменения наблюдались также в отношении свободных жирных кислот – $0,8 \pm 0,3$ ммоль/л и $0,6 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно ($p > 0,05$). Коэффициент атерогенности в основной группе снизился практически до нормальных значений и составил $3,2 \pm 0,03$, в группе сравнения – $1,8 \pm 0,02$ ($p < 0,001$).

Гликемический профиль у женщин основной группы также свидетельствовал о положительной динамике метаболических процессов. У подавляющего большинства женщин глюкоза крови на фоне подобранной терапии находилась в нормальных пределах и в среднем составила в основной группе $4,8 \pm 0,2$ ммоль/л, в группе сравнения – $4,3 \pm 0,3$ ммоль/л.

Что касается остальных биохимических параметров, в обеих группах они также находились в пределах нормы, а их значения не имели особой клинической значимости.

Проведенное лечение благоприятно повлияло на ряд гормональных показателей. Так, у части женщин удалось понизить уровень ЛГ до нормальных значений. В среднем после лечения ЛГ в основной группе определялся в пределах $11,3 \pm 1,4$ МЕ/л, в группе сравнения – $12,6 \pm 1,3$ МЕ/л, при этом соотношение ЛГ/ФСГ в основной группе составило $2,1 \pm 0,02$, в группе сравнения – $2,3 \pm 0,02$ ($p > 0,05$).

Концентрация тестостерона у большинства женщин в обеих группах через 6 месяцев терапии снизилась практически до нормальной. Средняя концентрация тестостерона в основной группе составила $3,3 \pm 0,5$ нмоль/л, в группе сравнения – $3,2 \pm 0,7$ нмоль/л. Уровень ДГЭА-С составил $13,81 \pm 1,5$ ммоль/л и $14,44 \pm 1,3$ ммоль/л соответственно. У 17 ($21,7 \pm 4,7\%$) женщин основной группы и 12 ($17,9 \pm 4,7\%$) группы сравнения уровень свободного тестостерона был несколько выше нормы и определялся в пределах $3,98 - 4,2$ нмоль/л ($p > 0,005$). Показатели ДГЭА-С укладывались в возрастную норму.

Клинические проявления СПКЯ также существенно уменьшились. У всех женщин в обеих группах нормализовался ритм менструаций. В основной группе средняя потеря массы тела составила $8,5 \pm 1,4$ кг.

Такие состояния, как гирсутизм, мало поддавались коррекции. Не всем женщинам удалось снизить вес до желаемых показателей, вместе с тем качество жизни в целом значительно улучшилось практически у всех женщин группы.

После завершения подготовительного этапа для женщин обеих групп был выбран протокол ЭКО. Выбор протокола основывался на клинической форме заболевания, прогнозе развития синдрома гиперстимуляции яичников и осуществлялся с учетом лечения, проведенного женщинам до подготовки к ЭКО.

«Длинный» протокол с применением агонистов ГнРГ использовался в основном у женщин с низким риском развития СГЯ, изначально высоким уровнем ЛГ, умеренным овариальным резервом, резистентностью к кломифен цит-

рату и тех женщин, у которых в процессе хирургического лечения СПКЯ был выявлен эндометриоз. При проведении таких протоколов учитывалась возможность раннего истощения яичников после стимуляции.

«Короткий» протокол с использованием антагонистов ГнРГ (ганиреликс) применялся у женщин с высоким риском развития СГЯ, достаточным овариальным резервом, отсутствием опыта применения клостилбегита и нормальным уровнем ЛГ (ФСГ при этом в большинстве случаев находился на нижней границе нормы). Кроме того, учитывались показатели АМГ, превышение АМГ концентрации 3,4 нг/мл считалось предиктором развития СГЯ и служило показанием к криопротоколу (Lee T.H., Liu C.H., Huang C.C. et al., 2008).

В качестве индуктора стимуляции в обеих схемах использовались препараты рекомбинантного женского фолликулостимулирующего гормона (пурегон, гонал).

У женщин основной группы длинный протокол использовался в 32 (41,0±5,6%) случаях, короткий – в 46 (59,0±5,6%), у пациенток группы сравнения – в 26 (38,8±6,0%) и 41 (61,2±6,0%) случае соответственно ($p > 0,05$), т.е. распределение в группах в зависимости от проводимых протоколов было примерно одинаковым.

Что касается триггера овуляции, то в наших схемах использовались препараты ХГЧ и трипторелина ацетат (диферелин).

У женщин с высоким риском развития СГЯ использовались протоколы с криоконсервацией эмбрионов. После переноса эмбриона проводилась гормональная поддержка гестации препаратами прогестерона, дозировка которых корректировалась в зависимости от уровней хорионического гонадотропина и особенностей развития беременности. Использовался микронизированный прогестерон (утрожестан) или дидрогестерон (дюфастон).

Сравнительная оценка полученных результатов протоколов ЭКО у женщин с различными клиническими проявлениями СПКЯ позволила выбрать приоритетные направления подготовки таких пациенток к реализации их репродуктивной функции.

Полученные данные указывали на то, что у женщин с метаболическим синдромом, сопровождающим СПКЯ, эффективность проведения протоколов ЭКО в целом ниже, чем у пациенток без метаболического синдрома. Так, общее число аспирированных фолликулов на 1 женщину в основной группе составило $8,6 \pm 0,2$, в то время как в группе сравнения – $14,0 \pm 0,3$ ($p < 0,001$). Число незрелых ооцитов на 1 женщину в основной группе составило $4,6 \pm 0,2$, а в группе сравнения – $7,8 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). Та же тенденция прослеживалась и в отношении получения эмбрионов – в основной группе было получено в среднем $2,0 \pm 0,2$ эмбриона на 1 женщину, в группе сравнения – $3,1 \pm 0,3$ ($p < 0,001$). Число незрелых ооцитов как в основной, так и в сравниваемой группе составило почти половину всей когорты аспирированных ооцитов: $53,1 \pm 1,9\%$ и $55,4 \pm 1,6\%$ соответственно ($p > 0,05$).

Число достигших нормального размера фолликулов и в длинном, и в коротком протоколе было примерно одинаково и число ооцитов на 1 женщину в длинном протоколе составило $8,8 \pm 0,3$, в коротком – $8,4 \pm 0,4$ ($p > 0,05$). Вместе с тем в длинном протоколе число незрелых ооцитов на 1 женщину было достоверно меньше, чем в коротком: $3,4 \pm 0,3$ против $5,7 \pm 0,2$ ($p < 0,001$), и количество полученных эмбрионов было достоверно больше, чем в коротком протоколе: $2,5 \pm 0,2$ и $1,6 \pm 0,1$ на одну женщину соответственно ($p < 0,001$).

У 11 ($14,1 \pm 4,0\%$) женщин при проведении короткого протокола развился СГЯ легкой степени. При использовании длинного протокола таких осложнений не было.

Анализ результатов применения короткого и длинного протокола у женщин группы сравнения свидетельствовал о том, что число аспирированных фолликулов на одну пациентку было примерно одинаковым в обоих протоколах и составило в длинном $13,8 \pm 2,1$, в коротком – $14,1 \pm 1,7$ ($p > 0,05$). Что касается созревания ооцитов, то выяснилось, что в длинном протоколе качество полученных ооцитов выше, чем в коротком; число незрелых ооцитов в коротком протоколе составило $9,2 \pm 0,8$, в то время как в длинном почти в два раза меньше – $5,3 \pm 0,5$ ($p < 0,001$).

В то же время число эмбрионов у женщин сравниваемой группы не зависело от объема протокола, и в длинном, и в коротком было почти одинаковым – $3,3 \pm 0,4$ и $3,0 \pm 0,6$ соответственно ($p > 0,05$).

Кроме того, у 9 ($13,4 \pm 4,2\%$) женщин группы сравнения в коротком протоколе развился СГЯ. При реализации длинного протокола таких случаев не наблюдалось.

Сравнивая результаты проведения длинного и короткого протокола в обеих группах, можно отметить, что число аспирированных ооцитов было примерно одинаковым – $11,0 \pm 0,5$ в длинном протоколе и $11,1 \pm 0,3$ в коротком. В то же время следует отметить, что в длинном протоколе незрелых фолликулов у женщин было достоверно меньше, чем в коротком, – $4,2 \pm 0,5$ против $7,4 \pm 0,3$ ($p < 0,001$). Что касается количества полученных эмбрионов, то здесь преимущество было у длинного протокола – $2,9 \pm 0,2$ против $2,1 \pm 0,3$ в коротком ($p < 0,05$).

Были проанализированы также результаты переноса эмбрионов. Укажем, что пригодных к переносу эмбрионов было несколько меньше, чем получено в протоколе ЭКО. В основной группе качественных эмбрионов получилось 97 ($61,4 \pm 3,9\%$), в группе сравнения – 151 ($72,5 \pm 3,1\%$) ($p < 0,05$). Остальные по мере роста подверглись фрагментации.

Перенос эмбрионов в криопротоколе осуществлялся у женщин с риском развития СГЯ, пациенток с гипопластичным эндометрием, которым необходима была дополнительная гормонотерапия, и женщин с низкими шансами наступления беременности в настоящем цикле по соматическому состоянию.

В основной группе в настоящем протоколе был выполнен перенос 41 эмбриона ($42,2 \pm 5,0\%$), в криопротоколе – 37 ($38,1 \pm 5,0\%$), остальные 19 ($19,6 \pm 4,1\%$) были подвержены криоконсервации.

В группе сравнения в настоящем протоколе был выполнен перенос 54 ($35,7 \pm 3,9\%$) эмбрионов, в криопротоколе – 13 ($8,6 \pm 2,3\%$), законсервированы 84 ($55,6 \pm 4,0\%$) эмбриона ($p < 0,001$).

В основной группе только 30% эмбрионов были пригодны к криоконсервации, в то время как в группе сравнения – больше половины – 55,6%.

Отметим, что беременность наступила у 26 женщин основной группы ($33,3\pm 5,4\%$) и у 34 ($50,7\pm 6,1\%$) группы сравнения ($p<0,05$).

Из всех наступивших беременностей в основной группе в ранние сроки (до 12 недель) прервалось 9 ($11,3\pm 3,6\%$), в группе сравнения только 2 ($3,0\pm 2,1\%$). У остальных женщин беременность прогрессировала.

Течение первого триместра беременности имело ряд особенностей. Отметим, что легкая форма СГЯ не являлась противопоказанием к ПЭ. У 11 ($64,7\pm 11,9\%$ от числа беременных в группе) женщин основной группы и у 9 ($28,1\pm 8,1\%$ от числа беременных в группе) группы сравнения первый триместр протекал на фоне СГЯ легкой степени, что требовало коррекции состояния и водно-электролитного баланса ($p<0,01$).

Следующим осложнением первого триместра явилась угроза прерывания беременности, по поводу которой в основной группе были госпитализированы 12 ($70,6\pm 11,4\%$ от числа беременных в группе), а в группе сравнения – 8 ($25,0\pm 7,8\%$ от числа беременных в группе) женщин ($p<0,01$). Кроме того, у 8 ($47,1\pm 12,5\%$ от числа беременных в группе) женщин в основной и 12 ($37,5\pm 8,8\%$ от числа беременных в группе) в группе сравнения беременность осложнилась ранним токсикозом различной степени тяжести ($p>0,05$). Отметим, что средний срок развития угрозы прерывания беременности в основной группе составил $5,4\pm 0,3$ недели, а в группе сравнения – $7,9\pm 0,2$ недели ($p<0,001$).

Поддержка беременности проводилась всем женщинам в обеих группах.

Тем женщинам основной группы, у которых до наступления беременности диагностировался сахарный диабет 2-го типа, назначался инсулин – дозы подбирались индивидуально. В случае, когда необходима была коррекция артериального давления, препаратом выбора среди гипотензивных средств был допамид, тоже в индивидуальной дозировке.

У женщин с высоким уровнем тестостерона и 17-КС было продолжено использование дексаметазона в процессе беременности с динамическим контролем андрогенов.

Всем женщинам в обеих группах назначался микронизированный прогестерон (от 600 мг с постепенным снижением дозы до 200 мг в сутки до 16-й недели гестации) или дидрогестерон (от 60-80 мг с постепенным снижением дозы до 20 мг в сутки до 16-й недели беременности).

Всем женщинам назначались витамины и микроэлементы: фолиевая кислота в профилактической дозе 400 мкг/сут., поливитамины, препараты магния, проводилась йодпрофилактика (200-250 мкг/сут).

При клинике отслойки плодного яйца и появлении кровянистых выделений из половых путей гемостатическая терапия осуществлялась препаратами – ингибиторами фибринолиза (транексам), активаторами образования тромбoplastина (дицинон, этамзилат).

Подводя итоги исследования, следует отметить, что метаболические расстройства у женщин с яичниковой гиперандрогенией и СПКЯ значительно осложняют проведение протоколов ЭКО.

Алгоритм подготовки и выбор протокола ЭКО у женщин с СПКЯ можно сформулировать следующим образом:

1 этап (продолжительность 5-6 мес.) – подготовительный – коррекция метаболических и клинических проявлений СПКЯ.

2 этап – выбор протокола ЭКО, основанный на результатах предварительной подготовки и данных анамнеза женщин (продолжительность 2-4 нед.).

3 этап – поддержка наступившей беременности или продолжение коррекции метаболических нарушений с восстановлением овуляторного менструального цикла.

У женщин с метаболическим синдромом на фоне СПКЯ целесообразно использовать длинный протокол ЭКО после предварительной коррекции метаболических и гормональных нарушений. Для женщин без метаболических нарушений оптимален ПЭ в криопротоколах, служащий профилактикой тяжелых форм СГЯ.

ВЫВОДЫ

1. Для большинства женщин с СПКЯ и метаболическими нарушениями (основная группа) характерны расстройства пищевого поведения – 72 (92,3±3,0%), гиподинамия – 68 (87,1±3,0%), вегетативные расстройства (нестабильное артериальное давление, отечность, потливость, мастодиния). У этих пациенток чаще наблюдались жировая дегенерация печени и неалкогольный стеатогепатит, которые диагностированы у 52 (66,7±5,3%) пациенток основной группы и только у 11 (16,4±4,6%) группы сравнения ($p<0,001$), а также железодефицитная гипохромная анемия, фолиеводефицитная анемия – 15 (19,2±4,5%) против 2 (3,0±2,1%) соответственно ($p<0,001$).

2. У пациенток с метаболическими нарушениями отмечались умеренная гиперпролактинемия, снижение уровня соматомедина-С на фоне инсулинорезистентности при нормальных показателях уровня инсулина в крови. В то же время у женщин с СПКЯ без метаболических нарушений на первый план выходила умеренная гиперандрогения. Для обеих групп было характерно повышение соотношения ЛГ/ФСГ, более выраженное у женщин с метаболическими нарушениями.

Наиболее значимые изменения биохимических показателей в группах получены по содержанию холестерина, ЛПВП, ЛПНП, свободных жирных кислот. Их значения в основной группе составили 7,2±0,05 ммоль/л, 1,47±0,04 ммоль/л, 3,8±0,03 ммоль/л и 1,8±0,4 ммоль/л соответственно и были достоверно выше, чем в группе сравнения – 5,9±0,03 ммоль/л, 1,12±0,01 ммоль/л, 2,8±0,01 ммоль/л и 0,7±0,1 ммоль/л.

3. Установлено влияние хирургического лечения СПКЯ на уровень АМГ: у пациенток обеих групп, перенесших клиновидную резекцию яичников, содержание АМГ было существенно снижено и составило в основной группе 1,8±0,1 нг/мл, в группе сравнения 1,9±0,2 нг/мл. Аналогичная ситуация наблю-

далась у женщин с декортикацией в анамнезе – $2,2 \pm 0,3$ нг/мл и $2,8 \pm 0,3$ нг/мл соответственно ($p > 0,05$). У женщин основной группы, которым до начала протокола ЭКО проведен дриллинг или каутеризация яичников, содержание АМГ было достоверно выше, чем у женщин с гиперандрогенией без метаболических расстройств, – $4,3 \pm 0,1$ нг/мл и $3,6 \pm 0,2$ нг/мл против $5,2 \pm 0,2$ и $3,4 \pm 0,3$ нг/мл соответственно ($p < 0,001$). У женщин без вмешательств на яичниках в анамнезе показатели содержания АМГ не имели достоверных различий и составили $3,6 \pm 0,2$ и $4,1 \pm 0,1$ нг/мл ($p > 0,05$). Ультразвуковая картина дополняла представление о патологии и помогала оценить фолликулярный резерв женщин с СПКЯ, однако у женщин с метаболическим синдромом большую информативность имели значения АМГ, поскольку подсчет фолликулов у женщин с ожирением 2-3 степени УЗ-методами затруднителен.

4. У женщин с метаболическим синдромом, сопровождающим СПКЯ, эффективность проведения протоколов ЭКО в целом ниже, чем у пациенток с нормальной массой тела. Общее число аспирированных фолликулов на 1 женщину в основной группе составило $8,6 \pm 0,2$, в то время как в группе сравнения – $14,0 \pm 0,3$ ($p < 0,001$), число незрелых ооцитов на 1 женщину в основной группе составило $4,6 \pm 0,2$, а в группе сравнения – $7,8 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). В основной группе было получено в среднем $2,0 \pm 0,2$ эмбриона на 1 женщину, в группе сравнения – $3,1 \pm 0,3$ ($p < 0,001$). Число незрелых ооцитов как в основной, так и в сравниваемой группе составило почти половину всей когорты аспирированных ооцитов: $53,1 \pm 1,9\%$ и $55,4 \pm 1,6\%$ соответственно ($p > 0,05$).

У пациенток с метаболическим синдромом на фоне СПКЯ целесообразно использовать длинный протокол ЭКО после предварительной коррекции метаболических и гормональных нарушений. Для женщин без метаболических нарушений оптимален ПЭ в криопротоколах, служащий профилактикой тяжелых форм СГЯ.

5. Терапия, проводимая в рамках подготовки к программе ЭКО, способствует нормализации биохимических показателей. Так, уровень свободного холестерина приблизился к нормальным значениям и составил $6,1 \pm 0,03$ ммоль/л в основной группе и $3,9 \pm 0,04$ ммоль/л в группе сравнения. В группах нормализовались также уровни ЛПВП – $1,47 \pm 0,04$ ммоль/л и $1,39 \pm 0,02$ ммоль/л, ЛПНП – $3,1 \pm 0,02$ ммоль/л и $2,9 \pm 0,02$ ммоль/л, содержание свободных жирных кислот составило $0,8 \pm 0,3$ ммоль/л и $0,6 \pm 0,1$ ммоль/л соответственно.

Комплексная терапия способствует восстановлению регулярного менструального цикла, адекватной подготовке эндометрия, увеличению частоты наступления беременности. В основной группе беременность наступила у 26 женщин ($33,3 \pm 5,4\%$), в группе сравнения – у 34 ($50,7 \pm 6,1\%$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У женщин с СПКЯ подготовка к ЭКО должна включать персонализированную терапию метаболических нарушений до нормализации биохимических показателей, восстановление регулярного ритма менструаций с адекватной подготовкой эндометрия к ЭКО, а также создание условий для последующего вынашивания беременности. Общее время подготовки в среднем составляет 5-6 месяцев.

2. У женщин с ожирением, гиперинсулинемией и гипертензией обосновано использование следующих лекарственных средств:

- 1) бигуаниды (производные метилбигуанида – метформин) – для снижения инсулинорезистентности в тканях. Дозировки подбираются индивидуально и составляют от 500 мг до 3 г в сутки;
- 2) при ИМТ > 30 наряду с гипокалорийной диетой, физическими нагрузками можно использовать орлистат – ингибитор кишечной липазы в среднетерапевтической дозировке 120 мг 3 раза в сутки;
- 3) агонисты дофаминовых рецепторов (бромкриптин) коротким курсом с индивидуально подобранной дозировкой при умеренно выраженной гиперпролактинемии. Контроль уровня пролактина должен проводиться каждые 2 недели приема препарата;
- 4) спиронолактон – верошпирон (калий и натрийсберегающий диуретик, конкурентный антагонист верошпирона). Дозировка препарата от 50 мг до 200 мг в сутки, необходим контроль электролитного состава крови и биохимических показателей;
- 5) монофазные пероральные контрацептивы с антиандрогенными свойствами в течение трех циклов, после установления ритма менструаций и адекватного ответа эндометрия – микронизированный прогестерон во вторую фазу менструального цикла еще на 2-3 цикла;
- 6) у женщин с высоким уровнем ЛГ, умеренной гиперандрогенией и высоким уровнем эстрадиола в крови, а также с сопутствующими гиперпластическими процессами эндо- и миометрия и эндометриозом перед

проведением протокола ЭКО необходимо применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ) (лейпрорелина ацетат, гозерелина ацетат, трипторелина ацетат, бусерелина ацетат) в течение 2-3 месяцев до достижения положительного эффекта;

- 7) дексаметазон в индивидуальных дозировках при умеренной или высокой гиперандрогении. При наступлении беременности необходимо продолжать его прием при высоких показателях тестостерона и 17-КС.

3. Выбор протокола ЭКО должен осуществляться с учетом клинической формы заболевания, прогноза развития синдрома гиперстимуляции яичников и лечения в анамнезе, проведенного женщинам до подготовки к программе ЭКО.

4. «Короткий» протокол с использованием антагонистов ГнРГ (ганиреликс) рекомендуется применять у женщин с высоким риском развития СГЯ, достаточным овуляторным резервом, отсутствием опыта использования кломифенцитрата и нормальным уровнем ЛГ (ФСГ при этом может находиться на нижней границе нормы). При этом должны учитываться показатели АМГ, превышение АМГ концентрации 3,4 нг/мл может считаться предиктором развития СГЯ.

5. «Длинный» протокол с применением агонистов ГнРГ рекомендуется использовать у женщин с низким риском развития СГЯ, изначально высоким уровнем ЛГ, умеренным овариальным резервом, резистентностью к кломифенцитрату и тех пациенток, у которых в процессе хирургического лечения СПКЯ был выявлен эндометриоз. При проведении таких протоколов должна учитываться возможность раннего истощения яичников после стимуляции.

6. При фармакологической поддержке беременности женщинам с метаболическим синдромом и без него следует назначать микронизированный прогестерон (от 600 мг с постепенным снижением дозы до 200 мг в сутки до 16-й недели гестации) или дидрогестерон (от 60-80 мг с постепенным снижением дозы до 20 мг в сутки до 16-й недели беременности). При повышенном уровне андрогенов необходимо применение дексаметазона с динамическим контролем андрогенов. У женщин с сахарным диабетом 2-го типа коррекция гипергликемии должна осуществляться инсулином, препаратом выбора при гипертонии является допамид.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведенное исследование оставляет ряд нерешенных вопросов, касающихся патогенеза отдельных клинических форм развития СПКЯ, профилактики невынашивания беременности у женщин с метаболическими нарушениями и СПКЯ. Требуют дальнейшего изучения вопросы влияния медикаментозной терапии на течение беременности, роды и развитие детей у матерей с СПКЯ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян, Э.С. Эффективность лапароскопического лазерного дреллинга яичников при синдроме поликистозных яичников в программе вспомогательных репродуктивных технологий / Э.С. Агаджанян, А.И. Ищенко, Е.А. Соснова // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 9. – С. 73-78.
2. Аганезова, Н.В. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины / Н.В. Аганезова, С.С. Аганезов // *Акушерство и гинекология*. – 2016. – № 6. – С. 18-25.
3. Балтер, Р.Б. Клинические особенности женщин с хронической ановуляцией в зависимости от метаболических нарушений / Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович, Т.В. Иванова // *Научные исследования и разработки в эпоху глобализации: сб. статей междунар. научно-практ. конф.* – Самара, 2016. – С. 106-109.
4. Белоцерковцева, Л.Д. Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение: учеб. пособ. / Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, Е.В. Корнеева, Ю.И. Майер, О.Ю. Шишанок, Е.Н. Ерченко. – М.: Академия естествознания, 2010. – 73 с.
5. Беляев, Н.Г. Особенности метаболизма кальция в условиях гиперандрогении / Н.Г. Беляев, Е.Г. Болотова // *Сибирский медицинский журнал*. – 2012. – № 1. – С. 26-29.
6. Беляков, Н.А. Инсулинорезистентность и синдром поликистозных яичников. Ч. II. Патогенез, роль гиперинсулинемии и гиперандрогенемии, генетическая взаимосвязь / Н.А. Беляков, С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов // *Эффективная терапия*. – 2002. – № 3. – С. 16-29.
7. Богданова, П.С. Антимюллеров гормон (АМГ) у девочек-подростков с гиперандрогенией / П.С. Богданова // *Проблемы эндокринологии*. – 2012. – Т. 58. – № 1. – С. 9-16.
8. Боярский, К.Ю. Роль антимюллера гормона в норме и при различных гинекологических заболеваниях / К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков, Е.А. Машкова // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2009. – Т. 58. – № 3. – С. 75-85.

9. Бронштейн, М.Э. Гистологические и гистохимические изменения в яичниках при синдроме Штейна-Левенталя: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Э. Бронштейн. – М., 1968. – 42 с.
10. Буеверов, А.О. Возможности лечения лекарственных поражений печени в условиях необходимости приема гепатотоксичных препаратов / А.О. Буеверов // Лечащий врач. – 2009. – № 2. – С. 40-42.
11. Бутрова, С.А. Ожирение и сахарный диабет: общность этиологии и профилактики / С.А. Бутрова, А.А. Плохая // Сахарный диабет. – 2005. – Т. 3. – № 28. – С. 45-50.
12. Ведзижева, Э.Р. К вопросу о патогенезе репродуктивных нарушений у женщин с ожирением / Э.Р. Ведзижева, И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская, Е.П. Гитель, И.В. Васильева // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С. 18-24.
13. Вербовой, А.Н. Содержание оментина и других адипокинов в крови больных с нарушенной толерантностью к глюкозе / А.Н. Вербовой, Е.А. Соломонова // Врач. – 2012. – № 11. – С. 79-81.
14. Виноградова, Л.В. Гормональные особенности циклов ЭКО, стимулированных человеческим менопаузальным гонадотропином и рекомбинатным ФСГ в протоколах с антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона / Л.В. Виноградова, Н.Г. Мишиева, А.Н. Абубакиров, Л.А. Левков, М.В. Мартынова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 11. – С. 88-95.
15. Выдрыч, А.Н. Ожирение в практике врача-гинеколога: клинический случай / А.Н. Выдрыч // Consilium medicum. – 2015. – Т. 17. – № 6. – С. 49-55.
16. Гаспаров, А.С. Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия у больных с поликистозными яичниками: дис. ... д-ра мед. наук / А.С. Гаспаров. – М., 1996. – 274 с.
17. Глухов, Н.В. Ультразвуковое исследование яичников (эндокринная патология яичников и нарушения овуляции): учебно-метод. пособие / Н.В. Глухов, С.Ю. Чубриева // СПб.: Издательский дом СПбМАПО. – 2006. – 44 с.

18. Гончаров, Н.П. Особенности метаболизма дегидроэпиандростерона и современные возможности его использования для коррекции нарушений репродуктивной функции / Н.П. Гончаров, И.И. Дедов, Г.В. Кация, А.А. Гависова, Г.Т. Сухих // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 7. – С. 18-26.
19. Горшинова, В.К. Персонализация программы экстракорпорального оплодотворения у женщин с избыточной массой тела и ожирением на основании оценки функциональной активности митохондриального аппарата: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.К. Горшинова. – М., 2016. – 24 с.
20. Горшинова, В.К. Влияние ожирения на исходы лечения в программе экстракорпорального оплодотворения, ретроспективное исследование за 2013 г. / В.К. Горшинова, Н.В. Десяткова, Н.А. Беляева, В.Ю. Смольникова, Е.А. Калинина // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 6. – С. 79-83.
21. Даренская, М.А. Анализ про- и антиоксидантной активности крови у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников и бесплодием / М.А. Даренская, С.И. Колесников, Л.А. Гребенкина, И.Н. Данусевич, Л.М. Лазарева, Я.Г. Надеяева, З.Ю. Даржаев, О.А. Никитина, Т.А. Базарова, Л.И. Колесникова // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 8. – С. 86-91.
22. Дедов, И.И. Эндокринология: учебник / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.Ф. Фадеев. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 328 с.
23. Дедов, И.И. Распространенность и клиническая картина синдрома поликистозных яичников в популяции Москвы / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.В. Чеботникова, А.В. Ильин, Г.Н. Давыдова, Г.С. Колесникова, Е.В. Иванникова // *Проблемы эндокринологии*. – 2010. – Т. 56. – № 4. – С. 3-8.
24. Деркач, Д.А. Хирургическое лечение ановуляции (обзор литературы) / Д.А. Деркач, Т.А. Пономарева, Е.А. Карпова, Е.Н. Андреева // *Проблемы репродукции*. – 2009. – № 2. – С. 67-72.

25. Долгушина, Н.В. Роль адипокинов и генов – регуляторов адипокинов в эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с избыточной массой тела / Н.В. Долгушина, Н.В. Десяткова, А.Е. Донников, М.Ю. Высоких, Ю.А. Суханова, О.А. Долгушин, А.А. Пархоменко // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 2. – С. 71-78.
26. Дорожкин, В.К. Лечение метаболического синдрома у пациенток с синдромом поликистозных яичников / В.К. Дорожкин, О.Б. Калинин, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Л.В. Калинин, Т.А. Тезикова, Г.М. Сресели, Н.В. Козадаева, И.М. Пономарева // *Вопросы управления в развитии системы первичной медико-санитарной помощи: актуальные вопросы гематологии: сб. статей научно-практ. конф.* – Самара, 2017. – С. 104-105.
27. Дударова, А.Х. Различные методики оплодотворения ооцитов и их взаимосвязь с результативностью программ вспомогательных репродуктивных технологий при лечении бесплодия / А.Х. Дударова, В.Ю. Смольникова, Н.П. Макарова, В.К. Горшинова, А.Ю. Попова, С.И. Гамидов, Е.А. Калинина // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 7. – С. 96-103.
28. Зыкова, Т.А. Клинические и метаболические аспекты синдрома поликистозных яичников: дис. ... д-ра мед. наук / Т.А. Зыкова. – М., 2001. – 379 с.
29. Зыкова, Т.А. Роль таурина в коррекции метаболических дисфункций у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников / Т.А. Зыкова, Л.В. Уледева // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 11. – С. 65-69.
30. Зыкова, Т.А. Взаимодополняющие эффекты гипогликемических препаратов в процессе коррекции доклинических нарушений метаболизма при синдроме поликистозных яичников / Т.А. Зыкова, Л.В. Уледева // *Акушерство и гинекология*. – 2014. - № 11. – С..102-106.
31. Информационный бюллетень ВОЗ № 311, январь 2015 г. // www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/
32. Ищенко, А.И. Лапароскопия в диагностике и лечении некоторых форм женского бесплодия / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина, Ю.В. Чушков // *Новые технологии и малоинвазивная хирургия в гинекологии*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 88-94.

33. Калинина, Е.А. Применение «мягкого» протокола стимуляции супероуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий: эффективность и безопасность / Е.А. Калинина, М.В. Березикова, О.В. Бурменская, Л.А. Подрез // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 4(2). – С. 51-56.
34. Калинкина, О.Б. Оценка функции эндотелия в предгравидарном периоде и исходы беременности у пациенток с бесплодием эндокринного генеза / О.Б. Калинкина, В.А. Мельников, И.В. Моисеева и др. // *Здоровье и образование в XXI веке: науч. тр. 7-й междунар. науч.-практ. конф., 23-26 ноября*. – М., 2006. – С. 328.
35. Калинкина, О.Б. Влияние ожирения на репродуктивное здоровье женщины / О.Б. Калинкина, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, О.Р. Аравина // *Аспирантский вестник Поволжья*.-2016.- № 5-6. – С. 55-61.
36. Каронова, Т.Л. Уровень 25(ОН) витамина D и компоненты метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста при различном генотипе АраI полиморфизма гена рецептора витамина D / Т.Л. Каронова, Е.В. Цветкова, А.А. Ключина, Е.П. Михеева, О.Д. Беляева, А.А. Костарева, Е.Н. Гринева // *Артериальная гипертензия*. – 2013. – Т. 19. – № 1. – С. 66-75.
37. Карпова, Е.А. Применение бигуанидов при синдроме поликистозных яичников / Е.А. Карпова, А.А. Пищулин, Е.Н. Андреева // *Ожирение и метаболизм*. – 2004. – № 1. – С. 30.
38. Кирющенко, А.П. Поликистозные яичники / А.П. Кирющенко, М.Г. Совчи // *Акушерство и гинекология*. – 1994. – № 1. – С. 11-14.
39. Клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения Российской Федерации «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)». Письмо Министерства здравоохранения РФ от 10 июня 2015 г. № 15-4/10/2-2814. – М., 2015.
40. Козуб, Н.И. Поликистоз яичников / Н.И. Козуб // *Международный медицинский журнал*. – 1998. – № 4. – С. 67-70.

41. Комаров, Е.К. Роль инсулинорезистентности в патогенезе гиперандрогении у женщин с нарушением репродуктивной функции / Е.К. Комаров, Е.А. Михнина, Л.И. Великанова // Проблемы репродукции. – 2005. – № 5. – С. 25-31.
42. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12. – № 6. – С. 41-81.
43. Косыгина, А.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани / А.В. Косыгина, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55. – № 1. – С. 44-50.
44. Кузнецова, И.В. Роль снижения веса в лечении репродуктивных нарушений у женщин / И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская, Э.Р. Веджижева, И.В. Васильева // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 12. – С. 26-30.
45. Кулаков, В.И. Сравнительная оценка методов лечения бесплодия у женщин с синдромом поликистозных яичников / В.И. Кулаков, Т.А. Назаренко, Л.Н. Кузьмичев, Т.Н. Чечурова, К. Э. Киракосян // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. – 2004. – № 1. – С. 23-28.
46. Липман, А.Д. Способ лазерного лечения поликистозных яичников: патент РФ №2169024 / А.Д. Липман, А.И. Ищенко, В.М. Зуев, А.Ю. Черемных, Т.А. Джигладзе. – 2014.
47. Мальцева, Л.И. Витамин D и риск метаболического синдрома у больных с нарушением репродуктивной функции / Л.И. Мальцева, Е.А. Гафарова // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 120-125.
48. Мартазанова, Б.А. Гормональный профиль после замены триггера овуляции у женщин с высоким риском развития синдрома гиперстимуляции яичников / Б.А. Мартазанова, Н.Г. Мишиева, И.А. Ведихина, А.А. Аксененко, С.М. Ипен, М.Х. Ибрагимова, Т. Ю. Иванец, А.Н. Абубакиров // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 6. – С. 84-90.

49. Махмуд, Т. Ожирение как репродуктивный барьер. Готовы ли мы к этой проблеме? / Т. Махмуд // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 7. – С. 21-25.
50. Мишарина, Е.В. Инсулинорезистентность и гиперандрогенемия / Е.В. Мишарина, В.Л. Бородина, О.Б. Главнова, И.П. Николаенков, В.В. Потин, М.А. Тарасова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – № 1. – С. 75-86.
51. Назаренко, Т.А. Синдром поликистозных яичников / Т.А. Назаренко. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 207 с.
52. Назаренко, Т.А. Синдром поликистозных яичников: современный подход к диагностике и лечению бесплодия / Т.А. Назаренко. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 21-51.
53. Назаренко, Т.А. Особенности лечения бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников, в том числе после ЭКО / Т.А. Назаренко, А.С. Гаспаров, Л.Н. Кузьмичев, Е.А. Калинина // Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия. Теоретические и практические подходы. Руководство для врачей. – 2-е изд. – М.: МИА, 2004. – С. 470-496.
54. Найдуква, А.А. Генетические аспекты формирования синдрома поликистозных яичников / А.А. Найдуква, Е.К. Каприна, А.Е. Донников, Г.Е. Чернуха // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 3. – С. 16-22.
55. Найдуква, А.А. Возрастные аспекты оценки уровня антимюллера гормона при синдроме поликистозных яичников / А.А. Найдуква, Е.К. Каприна, Т.Ю. Иванец, Г.Е. Чернуха // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3. – С. 95-100.
56. Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции // Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции. – ВОЗ, 4 издание. – 2009. – М., 2012.
57. Никитин, И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания / И.Г. Никитин // Российские медицинские вести. – 2010. – Т. 4. – № 1. – С. 41-46.

58. Николаенков, И.П. Активность овариальной ароматазы у больных синдромом поликистозных яичников / И.П. Николаенков, В.В. Потин, М.А. Тарасова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – № 1. – С. 10-16.
59. Николаенков, И.П. Антимюллеров гормон и синдром поликистозных яичников / И.П. Николаенков, В.В. Потин, М.А. Тарасова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62. – № 6. – С. 55-59.
60. Никонова, Л.В. Метаболическая активность жировой ткани и ее роль в формировании инсулинорезистентности / Л.В. Никонова, С.В. Тишковский, О.В. Гулинская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1. – С. 7-9.
61. Приказ Минздрава России от 30.08.2012 № 107N «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
62. Парфенова, Н.С. Адипонектин: благоприятное воздействие на метаболические и сердечно-сосудистые нарушения / Н.С. Парфенова, Д.А. Танявский // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19. – № 1. – С. 84-96.
63. Передереева, Е.В. Гормон лептин и проблемы репродукции / Е.В. Передереева, А.А. Лушникова, А.Д. Фрыкин, А.А. Пароконная // Злокачественные опухоли. – 2012. – Т. 2. – № 1. – С. 35-39.
64. Пищулин, А.А. Овариальная гиперандрогения и метаболический синдром / А.А. Пищулин, Е.А. Карпова // Гинекология. Регулярные выпуски «РМЖ». – 2001. – № 2. – С. 93.
65. Подзолкова, Н.М. Течение беременности и перинатальные исходы у женщин с нарушениями жирового обмена / Н.М. Подзолкова, М.И. Агеева, М.Ю. Скворцова, Т.В. Перова, И.Д. Никишина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 86-92.
66. Подзолкова, Н.М. Протеомные аспекты синдрома поликистозных яичников / Н.М. Подзолкова, Ю.А. Колода // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 5. – С. 53-60.

67. Подзолкова, Н.М. Терапия бесплодия у пациенток с ожирением: современный взгляд на проблему / Н.М. Подзолкова, Ю.А. Колода, А.В. Подзолков // Проблемы репродукции. – 2012. – № 3. – С. 37-41.
68. Потин, В.В. Способ оценки ароматазной активности / В.В. Потин, М.А. Тарасова, М.И. Ярмолинская. – Пат. № 2481587; опубл. 10.05.2013. Бюл. № 13.
69. Прилепская, В.Н. Контрацепция и возможности персонафицированного подхода к ее назначению в различные возрастные периоды женщины / В.Н. Прилепская, Е.А. Межевитинова, Е.В. Иванова, Р.А. Сасунова // Фарматека. – 2014. – № 4. – С. 6-10.
70. Райтенберг, Г.Е. Метаболический синдром / Г.Е. Райтенберг. – М.: Мед-пресс-информ, 2007. – 224 с.
71. Расин, М.С. Системное воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе синдрома поликистозных яичников / М.С. Расин, В.П. Житник // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 8. – С. 26-30.
72. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа-Сфера, 2002. – 242 с.
73. Репина, М.А. Метаболический синдром у женщин: методические рекомендации / М.А. Репина, С.Р. Кузьмина-Крутецкая; под ред. Э.К. Айламазян. – СПб.: Издательство Н-Л, 2011. – 45 с.
74. Репродуктивная эндокринология / Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. – М., 1998. – 429 с.
75. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 944 с.
76. Руководство по репродуктивной медицине: пер. с англ. / Под ред. Б. Карра, Р. Блэкуэлла, Р. Азиза. – М.: Практика, 2015. – 832 с.

77. Рябова С.А. Новый практический взгляд на терапию вульвогинального кандидоза/ С.А. Рябова, А.В. Приходько, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Н.А. Краснова, О.Б. Калинин, Л.Н. Худякова // Практическая медицина– 2017. – № 7(108). – С. 134-137.
78. Савельева, И.В. Прегравидарная подготовка и ее влияние на гестационные исходы у беременных с метаболическим синдромом / И.В. Савельева, С.В. Баринков // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 19. – С. 1412-1416.
79. Савина, В.А. Роль ароматазы p450 в патогенезе синдрома поликистозных яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Савина. – СПб., 2012. – 28 с.
80. Савина, В.А. Ароматазная активность при синдроме поликистозных яичников / В.А. Савина, В.В. Потин, М.А. Тарасова, Н.Н. Ткаченко // Материалы VI Всероссийского конгресса эндокринологов. – М., 2012. – С. 502.
81. Савина, В.А. Аллельные варианты гена CYP19 (ароматазы p450) и активность ароматазы p450 у больных синдромом поликистозных яичников / В.А. Савина, Н.Ю. Швед, В.В. Потин, М.А. Тарасова, М.И. Ярмолинская, Т.Э. Иващенко, В.С. Баранов // Медицинская генетика. – 2012. – Т. 11. – № 4. – С. 36-41.
82. Самойлович, Я.А. Дефицит овариальной ароматазы как причина нормогонадотропной ановуляции / Я.А. Самойлович, В.В. Потин, М.А. Тарасова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 2. – С. 25-31.
83. Симонова, О.С. Спорные вопросы патогенеза синдрома поликистозных яичников / О.С. Симонова, Е.А. Сандакова, И.В. Терещенко // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. XXIII. – № 1. – С. 125-130.
84. Сметник, В.П. Значение жировой ткани в формировании гормонального статуса у женщин / В.П. Сметник // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2007. – № 4. – С. 6-13.
85. Сметник, В.П. Синдром поликистозных яичников / В.П. Сметник // Медицинские новости. – 2001. – № 9. – С. 42-43.

86. Соболева, Е.Л. Гирсутизм: пособие для врачей / Е.Л. Соболева, В.В. Потин, М.А. Тарасова; под ред. Э.К. Айламазян. – СПб., 2007. – 50 с.
87. Соснова, Е.А. Синдром поликистозных яичников / Е.А. Соснова, А.Н. Стрижаков // Клинические лекции по акушерству и гинекологии: учеб. пособие. – Т. 2, лекция № 4. – М.: Медицина, 2010. – С. 108-136.
88. Сухих, Г.Т. Эндокринно-метаболические особенности у пациенток с синдромом поликистозных яичников / Г.Т. Сухих, А.М. Бирюкова, Т.А. Назаренко, Э.Р. Дуринян // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 45-49.
89. Сухих, Г.Т. Переход на новый уровень ведения гипертензивных и метаболических осложнений при беременности: современные критерии диагностики гестационного сахарного диабета / Г.Т. Сухих, В.И. Краснопольский, Н.К. Рунихина, О.Н. Ткачева, З.С. Ходжаева, В.А. Петрухин, М.В. Шестакова, Ф.Ф. Бурумкулова, Р.М. Есаян, О.И. Колегаева, Н.В. Шарашкина, Т.В. Кирсанова, Л.В. Кошель // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 3. – С. 4-9.
90. Сыркашева, А.Г. Современные представления о дифференцированном подходе к выбору протокола стимуляции суперовуляции в циклах ЭКО / А.Г. Сыркашева, М.В. Агаршева, М.Г. Андреева, Н.В. Долгушина, Е.А. Калинина, Е.Л. Яроцкая // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 5. – С. 38-43.
91. Тюмина О.В. Здоровье женщин позднего репродуктивного возраста с бесплодием: монография / О.В. Тюмина, В.А. Мельников. – М.: Академия естествознания, 2016. – С. 84-90.
92. Уварова, Е.В. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) / Е.В. Уварова, Ю.П. Григоренко // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2007. – № 6. – С. 41-61.
93. Уварова, Е.В. Синдром поликистозных яичников с позиций современных данных патогенеза / Е.В. Уварова, Е.П. Хашенко // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2013. – № 5. – С. 54-60.

94. Успенская, Ю.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациенток с синдромом поликистозных яичников / Ю.Б. Успенская, И.В. Кузнецова, Э.Р. Веджижева // *Consilium Medicum*. – 2016. – Т. 18. – № 6. – С. 52-58.
95. Хащенко, Е.П. Показатели митохондриального функционирования у девочек-подростков с синдромом поликистозных яичников с учетом наличия метаболических нарушений и избыточного веса / Е.П. Хащенко, Ю.А. Суханова, С.В. Пятаева, М.А. Володина, Н.В. Тарасова, Д.В. Цвиркун, Е.В. Уварова, М.Ю. Высоких // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 7. – С. 104-113.
96. Хащенко, Е.П. Современные подходы к диагностике и ведению пациенток с синдромом поликистозных яичников в подростковом возрасте / Е.П. Хащенко, Е.В. Уварова // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 5. – С. 5-9.
97. Чернуха, Г.Е. Современные представления о синдроме поликистозных яичников / Г.Е. Чернуха // *Consilium medicum*. – 2002. – № 4 (8, приложение). – С. 123-126.
98. Чернуха, Г.Е. Представленность неслучайной инактивации хромосомы X и полиморфизма гена андрогенного рецептора при различных фенотипах синдрома поликистозных яичников / Г.Е. Чернуха, Ю.И. Немова, И.В. Блинова, В.В. Руденко // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 4. – С. 38-43.
99. Чернуха, Г.Е. Новые возможности коррекции нарушений функции репродуктивной системы при синдроме поликистозных яичников / Г.Е. Чернуха, Е.К. Каприна, А.А. Найдуква // *Контрацепция и эндокринная гинекология*. – 2015. – № 9. – С. 34-38.
100. Шифрина, Ю.О. Молекулярные аспекты инсулинорезистентности / Ю.О. Шифрина, О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин // *Российские медицинские вести*. – 2012. – № 3. – С. 17-25.
101. Эндокринная система, спорт и двигательная активность: пер. с англ. / Под ред. У.Дж. Кремера и А.Д. Рогола. – М.: Олимп. литература, 2008. – 600 с.

102. Abdelmalek, M.F. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance / M.F. Abdelmalek, A.M. Diehl // *Med Clin North Am.* – 2007. – № 91. – P. 1125-1149.
103. Agacayak, E. Levels of Neopterin and other Inflammatory Markers in Obese and Non-Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome / E. Agacayak, S.Y. Tunc, S. Sak // *Med Sci Monit.* – 2015. – N 21. – P. 2446–2455.
104. Amato, A.A. Idealized PPAR γ -based therapies: lessons from bench and bedside / A.A. Amato, F. de Assis Rocha Neves // *PPAR Res.* – 2012. – P. 678-687.
105. Ambekar, A.S. Proteomics of follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome suggests molecular defects in follicular development / A.S. Ambekar, D.S. Kelkar, S.M. Pinto // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – T. 100. – N2. – P. 744-753.
106. Angelidis, G. Ghrelin: new insights into female reproductive system-associated disorders and pregnancy / G. Angelidis, K. Dafopoulos, C.I. Messini, V. Valotassiou, P. Georgoulis, I.E. Messinis // *Reprod. Sci.* – 2012. – T. 19. – N 9. – P. 903-910.
107. Apovian, C.M. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline / C.M. Apovian, L.J. Aronne, D.H. Bessesen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Feb. – T. 100. – N 2. – P. 342-362.
108. Artini, P.G. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study / P.G. Artini, O.M. Di Berardino, F. Papini et al. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2013. – T. 29. – N 4. – P. 375-379.
109. Avc, M.E. Effects of maternal obesity on antenatal, perinatal, and neonatal outcomes / M.E. Avc, F. Sanlıkan, M. Celik, A. Avc, M. Kocaer, A.J. Göçmen // *Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2014. – N 20. – P. 1-13.
110. Awartani, K.A. Metformin and polycystic ovary syndrome: a literature review / K.A. Awartani, A.P. Cheung // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2002. – T. 24. – N 5. – P. 393-401.

111. Baranova, A. Molecular signature of adipose tissue in patients with both nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and polycystic ovarian syndrome (PCOS) / A. Baranova, T.P. Tran, A. Afendy // *J Transl Med.* – 2013. – N. 11. – P. 133.
112. Baranova, A. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease / A. Baranova, T.P. Tran, A. Birerdinc, Z.M. Younossi // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2011. – N 33. – P. 801-804.
113. Barbieri, R.L. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism / R.L. Barbieri // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1986. – T. 62. – N 5. – P. 904-910.
114. Barthelmess, E.K. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective Front / E.K. Barthelmess, R.K. Naz // *Biosci. (Elite Ed).* – 2015. – N 6. – P. 104-119.
115. Best practices of ASRM and ESHRE. A joint meeting between the American Society for Reproductive Medicine and the European Society of Human Reproduction and Embryology. – Cortina d'Ampezzo, Italy, 1-3 March 2012.
116. Bianchi, L. A methodological and functional proteomic approach of human follicular fluid en route for oocyte quality evaluation / L. Bianchi, A. Gagliardi, G. Campanella, C. Landi, A. Capaldo, A. Carleo // *J. Proteomics.* – 2013. – N 90. – P. 61-76.
117. Boeing, H. Obesity and cancer – the update 2013 / H. Boeing // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – T. 27. – N 2. – P. 219-227.
118. Bohler, H. Jr. Adipose tissue and reproduction in women / H. Jr. Bohler, S. Mokshagundam, S.J. Winters // *Fertil. Steril.* – 2010. – T. 94. – N 3. – P. 795-825.
119. Brower, M.A. Further investigation in europeans of susceptibility variants for polycystic ovary syndrome discovered in genome-wide association studies of Chinese individuals / M.A. Brower, M.R. Jones, J.I. Rotter, R.M. Krauss, R.S. Legro, R. Azziz, M.O.J. Goodarzi // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – T. 100. – N 1. – P. 182-186.

120. Cakal, E. Serum lipocalin-2 as an insulin resistance marker in patients with polycystic ovary syndrome / E. Cakal, M. Ozkaya, Y. Engin-Ustun, Y.J. Ustun // *Endocrinol. Invest.* – 2011. – T. 34. – N 2. – P. 97-100.
121. Cakmak, H. A novel "delayed start" protocol with gonadotropin-releasing hormone antagonist improves outcomes in poor responders / H. Cakmak, N. Tran, M. Zamah, M. Cedars, M. Rosen // *Fertil. Steril.* – 2014. – T. 101. – N 5. – P. 1308-1314.
122. Cankaya, S. Insulin resistance and its relationship with high molecular weight adiponectin in adolescents with polycystic ovary syndrome and a maternal history of polycystic ovary syndrome / S. Cankaya, B. Demir, S.E. Aksakal // *Fertil Steril.* – 2014. – N 102. – P. 826-830.
123. Carlomagno, G. Inositol safety: clinical evidences / G. Carlomagno, V. Unfer // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2011. – T. 15. – N 8. – P. 931-936.
124. Čedíková, M. Effect of overweight on the outcome of assisted reproductive technology in infertile women / M. Čedíková, V. Babuška, P. Lhotská, P. Lošan, N.H. Zech, M. Králíčková, Z. Novotný // *Ceska Gynekol.* – 2014. – T. 79. – N 1. – P. 16-21.
125. Cerda, C. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome / C. Cerda, R.M. Perez-Ayuso, A. Riquelme // *J Hepatol.* – 2007. – T. 47. – N 3. – P. 412-417.
126. Chabrolle, C. Adiponectin increases insulin-like growth factor I-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells / C. Chabrolle, L. Tosca, C. Rame, P. Lecomte, D. Royère, J. Dupont // *J. Fertil. Steril.* – 2009. – T. 92. – N 6. – P. 1988-1996.
127. Chalasani, N. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine // *Hepatology.* – 2012. – N. 55. – P. 2005-2023.

128. Chang, Y.H. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review / Y.H. Chang, D.M. Chang, K.C. Lin, S.J. Shin, Y.J. Lee // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2011. – T. 27. – N 6. – P. 515-527.
129. Choi, D.H. The apolipoprotein A-I level is downregulated in the granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome and affects steroidogenesis / D.H. Choi, W.S. Lee, M. Won, M. Park, H.O. Park, E. Kim // *Proteome Res.* – 2010. – T. 9. – N 9. – P. 4329-4336.
130. Choi, J. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: origins of difference / J. Choi, J. Smitz // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2014. – T. 383. – N 1(2). – P. 203-213.
131. Ciotta, L. Effects of myoinositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial / L. Ciotta, M. Stracquadiano, I. Pagano // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2011. – T. 15. – N 5. – P. 509-514.
132. Cırık, D.A. What do we know about metabolic syndrome in adolescents with PCOS? / D.A. Cırık, B.J. Dilbaz // *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* – 2014. – T. 15. – N 1. – P. 49-55.
133. Condorelli, R.A. Myoinositol: does it improve sperm mitochondrial function and sperm motility? / R.A. Condorelli, S. La Vignera, S. Bellanca // *Urology.* – 2012. – T. 79. – N 6. – P. 1290-1295.
134. Conway, G. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology / G. Conway, D. Dewailly, E. Diamanti-Kandarakis, H.F. Escobar-Morreale, S. Franks, A. Gambineri // *Eur. J. Endocrinol.* – 2014. – T. 171. – N 4. – P. 1-29.
135. Crujeiras, A.B. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge / A.B. Crujeiras, F.F. Casanueva // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – T. 34. – N 5. – P. 123-136.
136. Cui, L. Polycystic ovary syndrome susceptibility single nucleotide polymorphisms in women with a single PCOS clinical feature / L. Cui, G. Li, W. Zhong, Y. Bian, S. Su, Y. Sheng // *Hum. Reprod.* – 2015. – T. 30. – N 3. – P. 732-736.

137. Cui, L. Genotype-phenotype correlations of PCOS susceptibility SNPs identified by GWAS in a large cohort of Han Chinese women / L. Cui, H. Zhao, B. Zhang, Z. Qu, J. Liu, X. Liang // *Hum. Reprod.* – 2013. – T. 28. – N 2. – P. 538-544.
138. Cumming, P.C. The role of the anion gap in detecting and managing mixed metabolic acid-base disorders / P.C. Cumming, R.L. Reid // *Clin Endocrinol Metab.* – 1984. – N 23. – P. 333-349.
139. D'Anna, R. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women / R. D'Anna, V. Di Benedetto, P. Rizzo // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012. – T. 28. – N 6. – P. 440-442.
140. Dağ, Z.Ö. Impact of obesity on infertility in women / Z.Ö. Dağ, B.J. Dilbaz // *Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* – 2015. – T. 16. – N 2. – P. 111-117.
141. Dai, G. Different protein expression patterns associated with polycystic ovary syndrome in human follicular fluid during controlled ovarian hyperstimulation / G. Dai, G. Lu // *Reprod. Fertil. Dev.* – 2012. – T. 24. – N 7. – P. 893-904.
142. De Kat, A.C. Back to the basics of ovarian aging: a population-based study on longitudinal anti-Müllerian hormone decline / A.C. De Kat, Y.T. van der Schouw, M.J. Eijkemans, G.C. Herber-Gast, J.A. Visser, W.M. Verschuren, F.J. Broekmans // *BMC Med.* – 2016. – T. 14. – N 1. – P. 151.
143. De Leo, V. Evaluation of the treatment with D-chiro-inositol on levels of oxidative stress in pcos patients / V. De Leo, A. La Marca, V. Cappelli // *Minerva Ginecol.* – 2012. – T. 64. – N 6. – P. 531-538.
144. De Leo, V. The administration of metformin during pregnancy reduces polycystic ovary syndrome related gestational complications / V. De Leo, M.C. Musacchio, P. Piomboni, A. Di Sabatino, G. Morgante // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2011. – T. 157. – N 1. – P. 63-66.
145. Dewailly, D. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women / D. Dewailly, C.Y. Andersen, A. Balen, F. Broekmans, N. Dilaver, R. Fanchin // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – T. 20. – N 3. – P. 370-385.

146. Diamanti-Kandarakis, E. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications / E. Diamanti-Kandarakis, A. Dunaif // *Endocr. Rev.* – 2012. – T. 33. – N 6. – P. 981-1030.
147. Dobbs, R. The McKinsey Global Institute. Overcoming obesity: An initial economic analysis Discussion paper / R. Dobbs, C. Sawers, F. Thompson, J. Manyika, J. Woetzel, P. Child, S. McKenna, A. Spatharou. – New York: McKinsey & Company; 2014.
148. EBCOG. Standards of Care for Women's Health in Europe: Obstetrics and Neonatal Services. 2014 // www.ebcog.eu
149. El-Mazny, A. Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome / A. El-Mazny, N. Abou-Salem, W. El-Sherbiny, A. El-Mazny // *Int J Gynaecol Obstet.* – 2010. – T. 109. – P. 239-241.
150. Escobar-Morreale H.F. Iron metabolism and the polycystic ovary syndrome / H.F. Escobar-Morreale // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2012. – T. 23. – N 10. – P. 509-515.
151. Escobar-Morreale, H.F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / H.F. Escobar-Morreale, M. Luque-Ramirez, F. Gonzalez // *Fertil. Steril.* – 2011. – T. 95. – N 3. – P. 1048-1058.
152. Fouany, M.R. Is there a role for DHEA supplementation in women with diminished ovarian reserve? / M.R. Fouany, F.I.J. Sharara // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2013. – N. 30. – P. 1239-1244.
153. Fruhbeck, G. Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders / G. Fruhbeck // *Methods Mol. Biol.* – 2008. – T. 456. – P. 1-22.
154. Galazis, N. Proteomic biomarkers of type 2 diabetes mellitus risk in women with polycystic ovary syndrome / N. Galazis, T. Afxentiou, M. Xenophontos, E. Diamanti-Kandarakis, W. Atiomo // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – T. 168. – N 2. – P. 33-43.

155. Galazis, N. Proteomic biomarkers of preterm birth risk in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and biomarker database integration / N. Galazis, N. Docheva, K.H. Nicolaides, W. Atiomo // *PLoS One*. – 2013. – T. 8. – N 1. – P. 53801.
156. Galazis, N. Proteomic biomarkers of endometrial cancer risk in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and biomarker database integration / N. Galazis, Y.L. Pang, M. Galazi, Z. Haoula, R. Layfield, W. Atiomo // *Gynecol. Endocrinol.* – 2013. – T. 29. – N 7. – P. 638-644.
157. Gangale, M.F. Long-term metformin treatment is able to reduce the prevalence of metabolic syndrome and its hepatic involvement in young hyperinsulinaemic overweight patients with polycystic ovarian syndrome / M.F. Gangale, L. Miele, A. Lanzone // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2011. – T. 75. – P. 520-527.
158. Gao, T. Low circulating ghrelin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / T. Gao, L. Wu, F. Chang, G. Cao // *Endocr J.* – 2016. – T. 63. – N 1. – P. 93-100.
159. Gauna, C. Somatostatin, cortistatin, ghrelin and glucose metabolism / C. Gauna, A.J. van der Lely // *J Endocrinol Invest.* – 2005. – T. 28. – P. 127-131.
160. Geliebter, A. Cortisol and ghrelin concentrations following a cold pressor stress test in overweight individuals with and without Night Eating / A. Geliebter, S. Carnell, M.E. Gluck // *Int. J. Obes.(London)*. – 2013. – T. 37. – N 8. – P. 1104-1108.
161. Genazzani, A.D. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients / A.D. Genazzani, A. Prati, S. Santagni // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012. – T. 28. – N 12. – P. 969-973.
162. Gerasimenko, J.V. Bile acids induce Ca release from both the endoplasmic reticulum and acidic intracellular calcium stores through activation of inositol trisphosphate receptors and ryanodine receptors / J.V. Gerasimenko, S.E. Flowerdew, S.G. Voronina // *J. Biol. Chem.* – 2006. – T. 281. – N 52. – P. 40154–40163.

163. Gomez-Meade, C.A. Cardiometabolic health among gastric bypass surgery patients with polycystic ovarian syndrome / C.A. Gomez-Meade, G. Lopez-Mitnik, S.E. Messiah // *World J Diabetes*. – 2013. – N 4. – P. 64–69.
164. Gonzalez, F. Hyperandrogenism induces a proinflammatory TNF α response to glucose ingestion in a receptor-dependent fashion / F. Gonzalez, C.L. Sia, D.M. Bearson, H.E. Blair // *Endocrine J Clin Endocrinol Metab*. – 2016. – N 51. – P. 211–221.
165. González, F. Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction / F. González // *Steroids*. – 2012 – T. 77. – N 4. – P. 300-305.
166. Goodman, N.F. 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 – part 1 / N.F. Goodman, R.H. Cobin, W. Futterweit // *Endocr Pract*. – 2015. – T. 21. – N 11. – P. 1291–1300.
167. Grzechocinska, B. The role of vitamin D in impaired fertility treatment / B. Grzechocinska, F.A. Dabrowski, A. Cyganek, M. Wielgos // *Neuro Endocrinol. Lett*. – 2013. – T. 34. – N 8. – P. 756-762.
168. Güdücü, N. Serum visfatin levels in women with polycystic ovary syndrome / N. Güdücü, H. İşçi, U. Görmüş, A.B. Yiğiter, I. Dünder // *Gynecol. Endocrinol*. – 2012. – T. 28. – N 8. – P. 619-623.
169. Gul, O.O. Evaluation of insulin resistance and plasma levels for visfatin and resistin in obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome / O.O. Gul, S. Cander, B. Gul, E. Açıkgöz, E. Sarandol, C. Ersoy // *Eur. Cytokine Netw*. – 2015. – T. 26. – N 4. – P. 73-78.
170. Guo, S. Decoding insulin resistance and metabolic syndrome for promising therapeutic intervention / S. Guo // *J. Endocrinol*. – 2014. – T. 220. – N 2. – P. 1-3.

171. Gupta, S. Power of proteomics in linking oxidative stress and female infertility / S. Gupta, J. Ghulmiyyah, R. Sharma, J. Halabi, A. Agarwal // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – P. 916212.
172. Hilali, N. Increased prolidase activity and oxidative stress in PCOS / N. Hilali, M. Vural, H. Camuzcuoglu, A. Camuzcuoglu, N. Aksoy // *Clin. Endocrinol.* – 2013. – T. 79. – N 1. – P. 105-110.
173. Homburg, R. The relationship of serum anti-Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study / R. Homburg, A. Ray, P. Bhide, A. Gudi, A. Shah, P. Timms, K. Grayson // *Hum. Reprod.* – 2013. – T. 28. – N 4. – P. 1077-1083.
174. Huang, R. Increased serum chemerin concentrations in patients with polycystic ovary syndrome: Relationship between insulin resistance and ovarian volume / R. Huang, J. Yue, Y. Sun, J. Zheng, T. Tao, S. Li et // *Clin. Chim. Acta.* – 2015. – N. 450. – P. 366-369.
175. Iliodromiti, S. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data / S. Iliodromiti, T.W. Kelsey, R.A. Anderson, S.N. Nelson // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – T. 98. – N 8. – P. 3332-3340.
176. Insenser, M. Proteomics and polycystic ovary syndrome / M. Insenser, H.F. Escobar-Morreale // *Expert Rev. Proteomics.* – 2013 – T.10. – N 5. – P. 435-447.
177. Insenser, M. A nontargeted study of muscle proteome in severely obese women with androgen excess compared with severely obese men and non-hyperandrogenic women / M. Insenser, R. Montes-Nieto, M.A. Martinez-Garcia, H.F. Escobar-Morreale // *Eur. J. Endocrinol.* – 2016. – T. 174. – N 3. – P. 389-398.
178. Inzucchi, S.E. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / S.E. Inzucchi, R.M. Bergenstal, J.B. Buse, M. Diamant, E. Ferrannini, M. Nauck // *Diabetologia.* – 2012. – T. 55. – N 6. – P. 1577-1596.

179. Jia, J. Association between retinol-binding protein 4 and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis / J. Jia, J. Bai, Y. Liu, J. Yin, P. Yang, S. Yu // *Endocr. J.* – 2014. – T. 61. – N 10. – P. 995-1002.
180. Joseph, S. PCOSKB: A Knowledge Base on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with PolyCystic Ovary Syndrome / S. Joseph, R. Shankar Barai, R. Bhujbalrao, S. Idicula-Thomas // *Nucleic Acids Res.* – 2016. – T. 44. – N 1. – P. 1032-1035.
181. Jungheim, E.S. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis / E.S. Jungheim, S.B. Schon, M.B. Schulte, D.A. DeUgarte, S.A. Fowler, M.G. Tuuli // *Hum. Reprod.* – 2013. – T. 28. – N 10. – P. 2720-2727.
182. Jungheim, E.S. Fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: a decision analysis of different oral ovulation induction agents / E.S. Jungheim, A.O. Odibo // *Fertil. steril.* – 2010. – T. 94. – N 7. – P. 2659–2664.
183. Jungheim, E.S. Obesity and reproductive function / E.S. Jungheim, J.L. Travieso, K.R. Carson // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2012. – T. 39. – N 4. – P. 479-493.
184. Jungheim, E.S. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility / E.S. Jungheim, J.T. Travieso, M.M. Hopeman // *Nutr. Rev.* – 2013. – N 71. – P. 3-8.
185. Kawamura, K. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment / K. Kawamura, Y. Cheng, N. Suzuki, M. Deguchi, Y. Sato, S. Takae // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2013. – T. 110. – N 43. – P. 17474-17479.
186. Kim, Y.S. Apolipoprotein A-IV as a novel gene associated with polycystic ovary syndrome / Y.S. Kim, B.H. Gu, B.C. Choi, M.S. Kim, S. Song, J.H. Yun // *Int. J. Mol. Med.* – 2013. – T. 31. – N 3. – P. 707-716.
187. Klenov, V.E. Obesity and reproductive function: a review of the evidence / V.E. Klenov, E.S. Jungheim // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2014. – T. 26. – N 6. – P. 455-460.

188. Koiou, E. Weight loss significantly reduces serum lipocalin-2 levels in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome / E. Koiou, K. Tziomalos, I. Katsikis, E.A. Kandaraki, E. Kalaitzakis, D. Delkos // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012. – T. 28. – N 1. – P. 20-24.
189. Konieczny, V. Synthesis of inositol phosphate-based competitive antagonists of inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptors / V. Konieczny, J.G. Stefanakis, E.D. Sitsanidis, N.A. Ioannidou, N.V. Papadopoulos, K.C. Fylaktakidou // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – T. 14. – N 8. – P. 2504-2514.
190. Kotb, M.M. Does dehydroepiandrosterone improve pregnancy rate in women undergoing IVF/ICSI with expected poor ovarian response according to the Bologna criteria? / M.M. Kotb, A.M. Hassan, A.M. AwadAllah // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – N. 200. – P. 11-15.
191. Kuang, Y. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol) / Y. Kuang, Q. Chen, Q. Hong, Q. Lyu, A. Ai, Y. Fu // *Reprod. Biomed. Online.* – 2014. – T. 29. – N 6. – P. 684-691.
192. Kushnir, V.A. Relative importance of AMH and androgens changes with aging among non-obese women with polycystic ovary syndrome / V.A. Kushnir, N. Halevy, D.H. Barad, D.F. Albertini, N. Gleicher // *J. Ovarian Res.* – 2015. – N 8. – P. 45.
193. Lazaros, L. Influence of FSHR diplotypes on ovarian response to standard gonadotropin stimulation for IVF/ICSI / L. Lazaros, E. Hatzi, N. Xita, A. Takenaka, N. Sofikitis, K. Zikopoulos, I. Georgiou// *J. Reprod. Med.* – 2013. – T. 58. – N 9-10. – P. 395-401.
194. Lebbi, I. Ovarian drilling in PCOS: is it really useful? / I.Lebbi, R. Ben Temime, A. Fadhlaoui, A. Feki // *Front. Surg.* – 2015. – N 2. – P. 30.
195. Lee, B. Adiponectin and energy homeostasis / B. Lee, J. Shao // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2014. – T. 15. – N 2. – P. 149-156.
196. Lee, T.H. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles / T.H. Lee, C.H. Liu, C.C. Huang, Y.L. Wu, Y.T. Shih, H.N. Ho, Y.S. Yang, M.S. Lee // *Hum Reprod.* – 2008 – Jan. – T. 23. – N 1. – P. 160-167.

197. Leiviskä, J. Apolipoprotein A-I and B in laboratory diagnostics of dyslipidemia--what benefits do we gain compared with cholesterol measurements? / J. Leiviskä // *Duodecim Lääketieteellinen Aikakauskirja*. – 2014. – T. 130. – N 22. – P. 2331–2337.
198. Legge, A. The impact of maternal body mass index on in vitro fertilization outcomes / A. Legge, R. Bouzayen, L. Hamilton, D.J. Young // *Obstet. Gynaecol. Can.* – 2014. – T. 36. – N 7. – P. 613-619.
199. Legro, R.S. Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism / R.S.Legro // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – T. 95. – N 12. – P. 5305–5313.
200. Legro, R.S. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline / R.S. Legro, S.A. Arslanian, D.A. Ehrmann, K.M. Hoeger, M.H. Murad, R. Pasquali, C.K. Welt // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – T. 98. – N 12. – P. 4565-4592.
201. Li, X.J. Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis / X.J. Li, Y.X. Yu, C.Q. Liu, W. Zhang, H.J. Zhang, B. Yan // *Clin. Endocrinol. (Oxford)*. – 2011. – T. 74. – N 3. – P. 332-339.
202. Li, Y. Administration of ghrelin improves inflammation, oxidative stress, and apoptosis during and after non-alcoholic fatty liver disease development / Y. Li, J. Hai, L. Li // *Endocrine*. – 2013. – N. 43. – P. 376–386.
203. Lisi, F. Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study / F. Lisi, P. Carfagna, M.M. Oliva // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2012. – N 10. – P. 52.
204. Louwers, Y.V. Cross-ethnic meta-analysis of genetic variants for polycystic ovary syndrome / Y.V. Louwers, L. Stolk, A.G. Uitterlinden, J.S. Laven // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – T. 98. – N 12. – P. 2006-2012.
205. Machtinger, R. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes / R. Machtinger, C.M. Combelles, S.A. Missmer, K.F. Correia, J.H. Fox, C. Racowsky // *Hum. Reprod.* – 2012. – T. 27. – N 11. – P. 3198-3207.

206. Macut, D. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome / D. Macut, K. Tziomalos, I. Božić-Antić // *Hum Reprod.* – 2016. – 76 p.
207. Mahde, A. Study of omentin1 and other adipokines and hormones in PCOS patients / A. Mahde, M. Shaker, Z. Al-Mashhadani // *Oman Med. J.* – 2009. – T. 24. – N 2. – P. 108-118.
208. Mahmood, T. Obesity: A ticking time bomb for reproductive health / T. Mahmood, S. Arulkumaran // London: Elsevier, 2013.
209. Mantzoros, C.S. Leptin in relation to the lipodystrophyassociated metabolic syndrome / C.S. Mantzoros // *Diabetes Metab J.* – 2012. – T. 36. – N 3. – P. 181-189.
210. Martos-Moreno, G.Á. Proteomic analysis allows for early detection of potential markers of metabolic impairment in very young obese children / G.A. Martos-Moreno, L. Sackmann-Sala, V. Barrios, D.E. Berrymann, S. Okada, J. Argente, J.J. Kopchick // *Int. J. Pediatr. Endocrinol.* – 2014. – N 1. – P. 9.
211. McAllister, J.M. 3rd. Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype / J.M. McAllister, B. Modi, B.A. Miller, J. Biegler, R. Bruggeman, R.S. Legro, J.F. Strauss // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2014. – T. 111. – N 15. – P. 1519-1527.
212. Meehan, K.L. Proteomics and the search for biomarkers of female reproductive diseases / K.L. Meehan, A. Rainczuk, L.A. Salamonsen, A.N. Stephens // *Reproduction.* – 2010. – T. 140. – N 4. – P. 505-519.
213. Michalakis, K. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review / K. Michalakis, G. Mintziori, A. Kaprara // *Metabolism.* – 2013. – T. 62. – N 4. – P. 457-478.
214. Minozzi, M. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients / M. Minozzi, M. Nordio, R. Pajalich // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2013. – T. 17. – N 4. – P. 537-540.

215. Montes-Nieto, R. A nontargeted proteomic study of the influence of androgen excess on human visceral and subcutaneous adipose tissue proteomes / R. Montes-Nieto, M. Insenser, M.A. Martinez-Garcia, H.F. Escobar-Morreale // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – T. 98. – N 3. – P. 576-585.
216. Motta, A.B. The role of obesity in the development of polycystic ovary syndrome / A.B. Motta // *Curr. Pharm. Des.* – 2012. – T. 18. – N 17. – P. 2482-2491.
217. Musacchio, M.C. Evaluation of the myo-inositol-monacolin K association on hyperandrogenism and on the lipidic metabolism parameters in PCOS women / M.C. Musacchio, V. Cappelli, A. Di Sabatino // *Minerva Ginecol.* – 2013. – T. 65. – N 1. – P. 89–97.
218. Nafiye, Y. The effect of serum and intrafollicular insulin resistance parameters and homocysteine levels of nonobese, nonhyperandrogenemic polycystic ovary syndrome patients on in vitro fertilization outcome / Y. Nafiye, K. Sevtap, D. Muammer // *Fertil. Steril.* – 2010. – T. 93. – N 6. – P. 1864-1869.
219. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); Feb. 2013. (Clinical guideline; no. 156).
220. National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome. Final report. Executive summary. Bethesda, Maryland; 2012. – P. 1-14.
221. Ndefo, U.A. Polycystic ovary syndrome: a review of treatment options with a focus on pharmacological approaches / U.A. Ndefo, A. Eaton, M.R. Green // *P&T Journal.* – 2013. – T. 38. – N 6. – P. 336-338.
222. Nordio, M. The combined therapy with myoinositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone / M. Nordio, E. Proietti // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2012. – T. 16. – N 5. – P. 575-581.

223. Pacchiarotti, A. Ovarian stimulation protocol in IVF: An up-to-date review of the literature / A. Pacchiarotti, H. Selman, C. Valeri, S. Napoletano, M. Sbracia, G. Antonini // *Curr. Pharm. Biotechnol.* – 2016. – T. 17. – N 4. – P. 303-315.
224. Papaleo, E. Myo-inositol products in polycystic ovary syndrome (PCOS) treatment: quality, labeling accuracy, and cost comparison / E. Papaleo, M. Molgora, L. Quaranta // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2011. – T. 15. – N 2. – P. 165–174.
225. Qin, J.C. The effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on women with diminished ovarian reserve (DOR) in IVF cycle / J.C. Qin, L. Fan, A.P. Qin // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2017. – T. 46. – N 1. – P. 1-7.
226. Rago, R. Effect of myo-inositol and alpha-lipoic acid on oocyte quality in polycystic ovary syndrome non-obese women undergoing in vitro fertilization: a pilot study / R. Rago, I. Marcucci, G. Leto, L. Caponecchia, P. Salacone, P. Bonanni // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2015. – T. 29. – N 4. – P. 913-923.
227. Rak-Mardyla, A. Ghrelin role in hypothalamus-pituitary-ovarian axis / A. Rak-Mardyla // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2013. – T. 64. – N 6. – P. 695-704.
228. Roa, J. Connecting metabolism and reproduction: Roles of central energy sensors and key molecular mediators / J. Roa, M. Tena-Sempere // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2014. – T. 397. – N 1. – P. 4-14.
229. Roa, J. Metabolic control of puberty onset: new players, new mechanisms / J. Roa, D. Garcia-Galiano, J.M. Castellano, F. Gaytan, L. Pinilla, M. Tena-Sempere // *Mol Cell Endocrinol.* – 2010. – N 324. – P. 87–94.
230. Rohleder, N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress / N. Rohleder // *Psychosom. Med.* – 2014. – T. 76. – N 3. – P. 181-189.
231. Rojas, J. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth / J. Rojas, M. Chávez, L. Olivar, M. Rojas, J. Morillo, J. Mejías // *Int. J. Reprod. Med.* – 2014. – P. 719050.

232. Saha, L. Pharmacotherapy of polycystic ovary syndrome: an update / L. Saha, S. Kaur, P.K. Saha // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2012. – T. 26. – N 1. – P. 54–62.
233. Schernthaner, G. Do we still need pioglitazone for the treatment of type 2 diabetes? A risk-benefit critique in 2013 / G. Schernthaner, C.J. Currie, G.H. Schernthaner // *Diabetes Care.* – 2013. – T. 36 (Suppl. 2). – P.155-161.
234. Shao, W. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 controls gut and brain proglucagon gene expression and glucose homeostasis / W. Shao, D. Wang, Y.T. Chiang, W. Ip, L. Zhu, F. Xu // *Diabetes.* – 2013. – T. 62. – N 3. – P. 789-800.
235. Shen, W.J. Relationships between TCF7L2 genetic polymorphisms and polycystic ovary syndrome risk: a meta-analysis / W.J. Shen, T.R. Li, Y.J. Hu, H.B. Liu, M. Song // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2014. – T. 12. – N 4. – P. 210-219.
236. Singh, N. Correlation of body mass index with outcome of in vitro fertilization in a developing country / N. Singh, P. Gupta, S. Mittal, N. Malhotra // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – T. 285. – N 1. – P. 259-263.
237. Song do, K. FTO gene variants are associated with PCOS susceptibility and hyperandrogenemia in young Korean women / K. Song do, H. Lee, J.Y. Oh, Y.S. Hong, Y.A. Sung // *Diabetes Metab. J.* – 2014. – T. 38. – N 4. – P. 302-310.
238. Spanos, N. Adipokines, insulin resistance and hyperandrogenemia in obese patients with polycystic ovary syndrome: cross-sectional correlations and the effects of weight loss / N. Spanos, K. Tziomalos, D. Macut, E. Koiou, E.A. Kandaraki, D. Delkos // *Obes. Facts.* – 2012. – T. 5. – N 4. – P. 495-504.
239. Stimpfel, M. Comparison of GnRH agonist, GnRH antagonist, and GnRH antagonist mild protocol of controlled ovarian hyperstimulation in good prognosis patients / M. Stimpfel, E. Vrtacnik-Bokal, B. Pozlep, I. Virant-Klun // *Int. J. Endocrinol.* – 2015. – P. 385049.

240. Stofkova, A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity / A. Stofkova // *Endocr. Regul.* – 2010. – T. 44. – N 1. – P. 25-36.
241. Taylor, P.D. Maternal obesity and the developmental programming of hypertension: a role for leptin / P.D. Taylor, A.M. Samuelsson, L. Poston // *Acta Physiol. (Oxford)*. – 2014. – T. 210. – N 3. – P. 508-523.
242. Tian, R. A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health / R. Tian, G. Hou, D. Li, T.F. Yuan // *The Scientific World Journal*. – 2014. – P. 780616.
243. Tobler, K.J. Worldwide survey of IVF practices: trigger, retrieval and embryo transfer techniques / K.J. Tobler, Y. Zhao, A. Weissman, A. Majumdar, M. Leong, Z. Shoham // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2014. – T. 290. – N 3. – P. 561-568.
244. Tsilidis, K.K. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies / K.K. Tsilidis, J.C. Kasimis, D.S. Lopez, E.E. Ntzani, J.P. Ioannidis // *Br. Med. J.* – 2015. – N 350. – P. 7607.
245. Tsouma, I. Adipokines, insulin resistance and hyperandrogenemia in obese patients with polycystic ovary syndrome: cross-sectional correlations and the effects of weight loss / I. Tsouma, E. Kouskouni, S. Demeridou, M. Boutsikou, D. Hassiakos, A. Chasiakou // *Gynecol. Endocrinol.* – 2014. – T. 30. – N 7. – P. 516-519.
246. Turan, G.A. Erratum to: Myo-inositol is a promising treatment for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): an animal study / G.A. Turan, F. Eskicioglu, O.N. Sivrikoz, H. Cengiz, S. Adakan, E.B. Gur // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2016. – T. 293. – N 3. – P. 691.
247. Unfer, V. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial / V. Unfer, G. Carlomagno, P. Rizzo // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2011. – T. 15. – N 4. – P. 452–457.

248. Valsamakis, G. Metabolic and other effects of pioglitazone as an add-on therapy to metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) / G. Valsamakis, K. Lois, S. Kumar, G. Mastorakos // *Hormones (Athens)*. – 2013. – T. 12. – N 3. – P. 363-378.
249. Wang, P. Hypomethylation of the LH/choriogonadotropin receptor promoter region is a potential mechanism underlying susceptibility to polycystic ovary syndrome / P. Wang, H. Zhao, T. Li, W. Zhang, K. Wu, M. Li // *Endocrinology*. – 2014. – T. 155. – N 4. – P. 1445-1452.
250. Whiting, L. D-chiro-inositol attenuates epinephrine-stimulated hepatic glucose output in the isolated perfused liver independently of insulin / L. Whiting, R.N. Danaher, K. Ruggiero // *Horm. Metab. Res.* – 2013. – T. 45. – N 5. – P. 394–397.
251. Xiao, J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis / J. Xiao, C. Su, X. Zeng // *PLoS One*. – 2014 – T. 9. – N 9. – P. 106854.
252. Yang, H.Y. The correlation of plasma omentin-1 with insulin resistance in non-obese polycystic ovary syndrome / H.Y. Yang, Y. Ma, X.H. Lu, X.H. Liang, Y.J. Suo, Z.X. Huang // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2015. – T. 76. – N 5. – P. 620-627.
253. Yen, S.S.C. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders // *Reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management*. – Philadelphia: Saunders W.B., 1986. – P. 462–487.
254. Youssef, M.A.F.M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology / M.A.F.M. Youssef, F. Van der Veen, H.G. Al-Inany, M.H. Mochtar, G. Griesinger, M. Nagi Mohesen // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – N 10. – P. 8046.

255. Zhang, J. Dehydroepiandrosterone improves the ovarian reserve of women with diminished ovarian reserve and is a potential regulator of the immune response in the ovaries / J. Zhang, X. Qiu, Y. Gui, Y. Xu, D. Li, L. Wang // *Biosci. Trends.* – 2015. – T. 9. – N 6. – P. 350-359.
256. Zhang, J. The plasma level and gene expression of resistin in polycystic ovary syndrome / J. Zhang, L. Zhou, L. Tang, L. Xu // *Gynecol. Endocrinol.* – 2011. – T. 27. – N 12. – P. 982-987.
257. Zhu, R.R. Comparison of the efficiency between in-vitro maturation and in-vitro fertilization after early follicular phase GnRH agonist down-regulation in infertile women with polycystic ovary syndrome / R.R. Zhu, S.Q. Xiao, J.Z. Zhao, J. Lin, P.Y. Wang, C.C. Jin, W.M. Jin // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2013. – Nov. – T. 48. – N 11. – P. 833-837.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	Адренкортикотропный гормон
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АМГ	Антимюллеров гормон
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВРТ	Вспомогательные репродуктивные технологии
ГнРГ	Гонадотропин-рилизинг гормон
ГПН	Глюкоза плазмы натощак
ГСПГ	Глобулин, связывающий половые гормоны
ДГЭА-С	Дегидроэпиандростерон-сульфат
ДГТ	Дигидротестостерон
ИМТ	Индекс массы тела
ИПФР	Инсулиноподобный фактор роста
ИР	Инсулинорезистентность
ИСТ	Индекс свободного тестостерона
ЛПНП	Липопротеины низкой плотности
ЛПВП	Липопротеины высокой плотности
ЛГ	Лютеинизирующий гормон
МЗ РФ	Министерство здравоохранения Российской Федерации
МКБ-Х	Международная классификация болезней 10-го пересмотра
НМЦ	Нарушения менструального цикла
НАЖБП	Неалкогольная жировая болезнь печени
ПЭ	Перенос эмбриона
ПРЛ	Пролактин
ПНЖК	Полиненасыщенные жирные кислоты
ПТТГ	Пероральный тест на толерантность к глюкозе
ТЗ	Трийодтиронин

СТГ	Соматотропный гормон
СЖК	Свободные жирные кислоты
СГЯ	Синдром гиперстимуляции яичников
СПКЯ	Синдром поликистозных яичников
ТПБ	Трубно-перитонеальное бесплодие
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФСГ	Фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ	Хорионический гонадотропин
ЭКО	Экстракорпоральное оплодотворение