

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой:

Д.м.н., профессор Ниаури Д. А.

« » _____ 2016 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему:

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ МЕТОДАМИ
ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ У
ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ.**

Выполнила студентка 604 группы

Бойко Анна Юрьевна

Научный руководитель

д.м.н.проф. Гзгзян Александр Мкртичевич

Санкт-Петербург

2016

2.2.5. Оценка частоты возникающих осложнений.....	33
Заключение	34
Выводы	35
Список литературы.....	37

Список сокращений.

аГнРГ - агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

АМТ - антимюллеров гормон

ВРТ - вспомогательные репродуктивные технологии

ГнРГ - гонадотропин релизинг гормон

ДГЭА-С - дегидроэпиандростендион-сульфат

ИКСИ (ICSI) - интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

ИМТ - индекс массы тела

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

МЧГ - мочевые гонадотропины

ЛГ- лютеинизирующий гормон

рФСГ - рекомбинантный фолликуло-стимулирующий гормон

СГЯ - синдром гиперстимуляции яичников

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

УЗИ - ультразвуковое исследование

чМГ - человеческие менопаузальные гонадотропины

ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение.

β -ХГЧ - бета субъединица хорионического гонадотропина

Введение.

Актуальность работы.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одним из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста. В последние годы становится все более очевидным, что синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является более широкой проблемой, чем просто репродуктивное расстройство. СПКЯ включает в себя огромный спектр симптомов, которые начинают проявляться в препубертате и продолжаются в постменопаузальном периоде. Большую роль играют метаболические нарушения, которые могут влиять на пациентов в течение всей жизни. Также немаловажной остается проблема бесплодия для женщин с СПКЯ как в медицинском, так и в психологическом аспекте. Показатели распространенности СПКЯ сильно варьируют в зависимости от используемых критериев диагностики и особенностей популяционной выборки. Считается, что общей популяции женщин репродуктивного возраста распространенность синдрома составляет от 6-9% до 19,9% (1,2,3,4,5,6). Среди женщин, имеющих нарушения менструального цикла, частота выявления СПКЯ по данным различных исследований колеблется от 17,4% до 46,4%. У пациенток с клиническими проявлениями гиперандрогении СПКЯ занимает ведущее место, достигая при использовании различных критериев 72,1 %-82%, а у женщин с

ановуляторным бесплодием СПКЯ выявляется в 55-91 % случаев (7,8,9,10). В структуре бесплодных браков синдром поликистозных яичников составляет до 35-85 % (Е.Н. Андреева, А.Ф. Веснина, 2010 г.) Из данных статистики можно сделать вывод, что диагностика и лечение СПКЯ является актуальной проблемой для современной медицины как с точки зрения соматического, так и репродуктивного здоровья пациентов. Таким образом, можно сказать, что на сегодняшний день СПКЯ является очень распространённым заболеванием, которое является одной из причин эндокринного бесплодия. Несмотря на высокую частоту данного заболевания и многолетнюю историю его изучения, лечение бесплодных женщин с СПКЯ до сих пор остается одной из нерешенных проблем современной медицины. Но методы ВРТ, на которые сделан акцент в данной работе, является основным способом преодоления бесплодия у женщин в СПКЯ. Показаниями для использования ВРТ являются:

1. Неэффективность стимуляции овуляции и хирургических методов лечения;
2. Наличие сопутствующей патологии (трубно-перитонеальный фактор бесплодия, эндометриоз, мужской фактор)
3. Необходимость предимплантационной диагностики.

(Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome 2008 г.)

Цели и задачи исследования.

Целью исследования является оценка эффективности лечения бесплодия методами ВРТ у женщин с СПКЯ.

Задачами исследования являются:

1. Определение клинической характеристики обследуемых пациенток,

2. Оценка результативности протоколов ЭКО у женщин с СПКЯ в группах пациентов с каутеризацией яичников в анамнезе и не подвергавшихся оперативному лечению.
3. Оценка суммарных доз препаратов гонадотропных гормонов в группах сравнения,
4. Изучение эффективности эмбриологического этапа ЭКО: оценка количества полученных ооцитов, эмбрионов и их качества в группах сравнения.
5. Оценка частоты возникающих осложнений (синдрома гиперстимуляции яичников) в обеих группах.

Результаты представленной работы позволят выбрать оптимальную тактику ведения больных с СПКЯ и улучшить результаты восстановления нарушенной репродуктивной функции и профилактики отдаленных осложнений.

Глава 1.

1.1.Современные взгляды на диагностику СПКЯ.

СПКЯ - полигенное эндокринное расстройство. Ведущими признаками СПКЯ являются: гиперандрогения, менструальная дисфункция, овуляторная дисфункция и поликистозная морфология яичников.

Диагностика СПКЯ основана на регистрации клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной, овуляторной функции, а также морфологии яичников с помощью УЗИ. В настоящее время для диагностики СПКЯ используются критерии Национального института здоровья США (НИН) (1990) [16], пересмотренные в 2012 году [19]; согласованные критерии Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE), принятые в Роттердаме (2003) [17] и критерии Общества по гиперандрогениям и СПКЯ (AE-PCOS Society) (2006) [18]. В соответствии с критериями НИН (1990) для диагностики СПКЯ необходимо обязательное

наличие олигоановуляции, гиперандрогенемии и/или гирсутизма. Данный подход позволяет диагностировать так называемый «классический СПКЯ» [16]. Согласованные критерии ASRM/ESHRE (2003) расширяют круг пациенток, у которых можно диагностировать СПКЯ, так как предполагают наличие любых 2-х из 3-х признаков: олигоановуляция, гиперандрогенемия и/или гирсутизм, поликистозная морфология яичников по УЗИ [17]. Критерии AE-PCOS Society (2006) предусматривают обязательное наличие 2-х из 2-х признаков: гирсутизм и/или гиперандрогенемия; олигоановуляция и/или поликистозная морфология [18]. После пересмотра критериев N1H (1990) в 2012 году было принято решение о предпочтительном использовании для постановки диагноза СПКЯ согласованных критериев ASRM/ESHRE (2003) с обязательным указанием клинических вариантов [19]. Данный подход к диагностике СПКЯ поддерживается и Endocrine Society (США)[21].

Диагностика клинической гиперандрогении. Используется оценка гирсутизма по шкале Ферримана-Галлвея. Распространенность гирсутизма при классическом СПКЯ достигает 75%. У представительниц европеоидной и негроидной рас патогномичным является повышение значения суммы баллов по указанной шкале > 8 баллов, хотя по некоторым данным о гирсутизме свидетельствует его повышение > 6 [8, 20,21,37]. У представительниц Юго-Восточной Азии диагностически значимо повышение суммы баллов по шкале Ф-Г > 3 [22]. Диагностическое значение при СПКЯ имеет повышение в сыворотке крови уровней общего тестостерона и свободного тестостерона, при этом наиболее информативным является повышение свободного тестостерона, тогда как ДЭАС и андростендион являются вспомогательными маркерами биохимической гиперандрогении при СПКЯ [8, 17, 21]. Наиболее эффективно: исследование концентраций общего тестостерона с помощью жидкостной хроматографии с масс-

спектрометрией (LC-MS), газовой хроматографии с масс-спектрометрией (GC-MS), а также - РИА с экстракцией органическими растворителями с последующей хроматографией [8,26]. Наиболее полезным для диагностики гиперандрогенемии и последующего наблюдения пациентов является вычисление свободной фракции тестостерона на основании тестостерона, определенного с помощью высококачественных методов, и секс-стероид-связывающего глобулина [17,25]. Критериями диагностики овуляторной дисфункции являются: нарушения менструального цикла (НМЦ): продолжительность цикла менее 21 дня, или более 35 дней. НМЦ встречаются в среднем у 75-85% пациенток с СПКЯ [8, 21]; при сохранном менструальном цикле необходимо измерение прогестерона в сыворотке крови на 20-24 дни цикла и при снижении уровня прогестерона ниже 3-4 нг/мл цикл считается ановуляторным. О наличии хронической овуляторной дисфункции свидетельствует отсутствие овуляции в 2-х циклах из 3-х [8,18]. В соответствии с согласованными критериями ASRM/ESHRE, принятыми в Роттердаме (2003), для диагностики поликистозных яичников при ультразвукографии необходимо наличие в яичнике 12 и более фолликулов, имеющих диаметр 2-9 мм, и/или увеличение овариального объема более 10 мл [17]. Предпочтительно использование трансвагинального доступа, при регулярных менструациях - в ранней фолликулярной фазе, а при олиго/аменорее - либо в любое время, либо на 3-5 дни после менструации, индуцированной прогестероном. Для диагностики поликистозных яичников достаточно, если данным критериям отвечает хотя бы один яичник. В спорных случаях при дифференциальной диагностике МФЯ и СПКЯ в качестве диагностического критерия следует использовать пульсационный индекс (ПИ) в стромальных артериях яичника, определяемый методом доплерометрии в импульсном режиме: ПИ ниже 1,2 с большой

вероятностью свидетельствует о наличии СПКЯ [3].

СПКЯ является диагнозом –исключением, поэтому необходимо проводить тщательный дифференциальный диагноз. Дифференциальная диагностика СПКЯ прежде всего предполагает исключение заболеваний щитовидной железы, гиперпролактинемии и неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников [21].

В клинике СПКЯ зачастую можно диагностировать явление инсулинорезистентности. В качестве скрининга на нарушение толерантности к глюкозе и сахарного диабета 2 типа (СД 2) у пациенток с СПКЯ рекомендовано проведение 2-часового перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы (ПГТТ) [21]. В практической деятельности на первом этапе обследования рекомендуется исследовать уровень глюкозы натощак, а затем проводить П.ГТТ [33]. Если нет возможности проведения ПГТТ, для скрининга нарушений углеводного обмена у женщин с СПКЯ рекомендуется определение гликозилированного гемоглобина [21]. Повторное проведение ПГТТ рекомендуется каждые 3-5 года или чаще, если имеется центральное ожирение, существенная прибавка веса и/или симптомы развития диабета [21]. «Золотым стандартом» диагностики инсулинорезистентности (ИР) является эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест с внутривенным введением инсулина и одновременной инфузией глюкозы для поддержания стабильного уровня гликемии. Упрощенной моделью 7 клэмп-теста является внутривенный глюкозотолерантный тест (ВГТТ), основанный на многократном определении гликемии и инсулина крови [8]. К методам непрямой оценки ИР относятся индексы НОМА и QUIСКИ, которые могут использоваться в клинической практике. К клиническим маркерам инсулинорезистентности у пациенток с СПКЯ относится нигроидный акантоз

(папиллярно-пигментная дистрофия кожи в виде локализованных участков бурой гиперпигментации в области кожных складок, чаще шеи, подмышечных впадин, паховой области, которые гистологически характеризуются гиперкератозом и папилломатозом). При СПКЯ рекомендуется физикальное исследование с оценкой наличия нигроидного акантоза [21].

1.2. Консервативное лечение СПКЯ.

Индивидуальный план ведения пациентки составляется с учетом основных жалоб, репродуктивных установок, наличия риска сердечно-сосудистых заболеваний и прочих факторов [27]). В данном разделе рассмотрим только лечение бесплодия при СПКЯ. Поскольку при СПКЯ высок риск ановуляторного бесплодия, у женщин, заинтересованных в беременности, рекомендуется оценивать менструальную и овуляторную функцию [21]. Цель лечения - восстановление овуляторных менструальных циклов. При этом должны быть исключены другие причины бесплодия в паре (трубно-перитонеальный, мужской факторы) [21].

В большинстве случаев, проблемы фертильности у женщин с СПКЯ результатом отсутствия овуляции (ановуляция), но ановуляции может не быть единственной причиной этих проблем. Перед началом лечения бесплодия, возможно, связанного с СПКЯ, следует убедиться, что исключены другие причины [34].

Изменения в образе жизни, такие как снижение массы тела, могут вызвать изменения взаимоотношений в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе, которые позволят наступить зачатию у женщин с СПКЯ [35,36]. Исследования показывают, что изменения образа жизни могут помочь

восстановить овуляцию и улучшить показатели частоты наступления беременности среди женщин с СПКЯ [36,37]. Проводилось исследование, в ходе которого 1112 женщин с СПКЯ, имевшие симптомы менструальной дисфункции, потеряли более 5% от их первоначального веса. Из них 953 забеременели и получили хороший клинический эффект (регулярный менструальный цикл) [38].

Если путем снижения массы тела эффект не был достигнут. Необходимо перейти к лекарственной индукции овуляции. С этой целью наиболее часто используется кломифен цитрат. Это является наиболее распространенным методом лечения бесплодия у женщин с СПКЯ. Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) рекомендует кломифена цитрат в качестве препарата выбора для пациентов с СПКЯ с бесплодием.

Женщины, получающие кломифен, более вероятно, будут иметь осложнение в виде многоплодной беременности, чем женщины, которые достигают беременности естественным путем. У каждой десятой женщины с беременностью, наступившей в результате применения кломифена цитрата, имеет место многоплодие. [40]

Рекомендуется использование кломифена цитрата (КЦ) в качестве терапии первой линии для лечения ановуляторного бесплодия при СПКЯ [21, 2]. При отборе пациенток для применения КЦ рекомендуется принимать во внимание ИМТ, возраст пациентки, наличие прочих факторов бесплодия [28]. Кломифен цитрат назначается в среднем по 50-100 мг в день, в течение 5 дней, начиная со 2-5 дня спонтанного или индуцированного менструального цикла. Стартовая доза составляет, как правило, 50 мг в день, максимальная суточная доза - 150 мг. Эффективность стимуляции овуляции достигает 70-80%, частота зачатия - 22% на цикл. Повышенный индекс свободного

тестостерона, ИМТ, наличие аменореи, увеличенный объем яичников являются предикторами неэффективного применения КЦ [29]. Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) при применении КЦ развивается редко, частота многоплодной беременности не превышает 10 % [28].

Наряду с КЦ в качестве терапии первой линии для лечения бесплодия при СПКЯ рекомендуется применение индукции овуляции с помощью летрозола [21, 30]. Летрозол является столь же эффективным, что и кломифен.

NIH в настоящее время проводит исследования с целью сравнить безопасность и эффективность летрозола с кломифеном для лечения бесплодия, связанные с СПКЯ.

При возникновении резистентности к терапии кломифен цитратом, рекомендуется его использование в сочетании с метформином. Хотя этот препарат как правило, используется для лечения диабета, оно также может быть использовано в качестве вспомогательного средства для регулирования овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников.

Было доказано, что метформин может быть использован в качестве монотерапии или вместе с кломифеном, когда последний оказывается неэффективным [35,39].

Данные показывают, что метформин-как самостоятельно, так и в комбинации с кломифеном увеличивает количество овуляции, но это не приводит к увеличению частоты беременностей. [42].

Использование метформина у пациенток с СПКЯ и бесплодием рекомендуется только при нарушениях углеводного обмена или для профилактики синдрома гиперстимуляции яичников у женщин с СПКЯ при

использовании ВРТ [21]. Метформин не одобрен FDA для лечения СПКЯ связанных с бесплодием.

В качестве 2-й линии терапии, при неэффективности кломифен цитрата или отсутствии условий для его применения проводится стимуляция овуляции гонадотропинами или лапароскопия [28]. При СПКЯ предпочтителен режим использования препарата ФСГ с постепенным увеличением дозировки гонадотропина (так называемый Step-up режим). Стартовая доза препарата ФСГ составляет 37,5-50 МЕ в день, при отсутствии роста фолликулов через неделю стимуляции доза ФСГ увеличивается на 50%. При адекватном росте фолликулов дозировка ФСГ остается прежней. Step-down режим предполагает использование высоких начальных доз ФСГ - 100-150 МЕ в день с последующим снижением дозы, однако для использования данного протокола требуется большой клинический опыт и его применение ограничено (28). Продолжительность использования гонадотропинов не должна превышать 6 циклов.

Это лечение является дорогостоящим и имеет более высокий риск многоплодной беременности, чем лечение с кломифеном [37]. Врач вынужден использовать частые лабораторные анализы и УЗИ, чтобы наблюдать, как организм реагирует на терапию [37]: при проведении стимуляции гонадотропинами рекомендуется мониторировать овариальный ответ [28].

1.3. Хирургическое лечение СПКЯ.

Основные показания к лапароскопии у женщин с СПКЯ и бесплодием [28]: резистентность к кломифенцитрату, высокий уровень ЛГ, прочие показания к лапароскопической операции у пациенток с СПКЯ (эндометриоз, трубно-

перитонеальный фактор бесплодия), невозможность мониторинга при использовании гонадотропинов. Эффективность электрокаутеризации и применения гонадотропинов сопоставимы [31,32]. Эта операция достоверно может увеличить вероятность овуляции и могут быть рассмотрена, если консервативная терапия оказалась неэффективной.

В электрокаутеризации яичников хирург делает небольшой лапаротомный (лапароскопический) разрез, затем использует иглу с электрическим током, чтобы проколоть и уничтожить небольшую часть паренхимы яичника. Операция приводит к снижению уровня андрогенов, которые тормозят овуляцию.

Для достижения эффекта при СПКЯ достаточно 4-х пункций яичника, с большим их числом ассоциировано возрастание риска преждевременной овариальной недостаточности [28]. Результаты проведенного проспективного когортного исследования Н. Gjonnaess (2010 г.) показали, что у женщин с СПКЯ после электрокаутеризации яичников овуляторные менструальные циклы наблюдаются в 92%, а беременность наступает в 59% случаев. Е. Mohammed (2007 г.) провел рандомизированное контролируемое исследование, где было проведено сравнительное изучение лапароскопической каутеризации яичников и диагностической лапароскопии. В результате было показано, что у пациенток после каутеризации яичников в 55,6% случаев отмечается снижение уровней ЛГ и андрогенов по сравнению с таковым на 10% в контрольной группе. Кроме того, после каутеризации яичников повышение уровня пролактина в течение 6—10 недель после операции наблюдается значительно чаще — в 27,8% по сравнению с 6,7% в контрольной группе [33]. Повышение уровня пролактина после оперативного вмешательства на яичниках может нарушать процесс восстановления

фертильности у больных с СПКЯ, способствовать формированию НЛФ [33]. Но известно, что любое оперативное вмешательство обуславливает уменьшение фолликулярного аппарата, выраженность редуцирующего влияния на фолликулярный резерв находится в прямой зависимости от объема выполняемой операции. Кроме того, у отдельных больных реакции даже на небольшую хирургическую травму яичников могут носить гиперергический характер, что связано с индивидуальными особенностями течения репаративных процессов, которые невозможно предвидеть заранее.

Это может приводить к замещению значительной части функциональной ткани яичников на соединительную, т.е. к её чрезмерному склерозированию.

Таким образом, после операции можно ожидать значительного подавления исходно высокой андрогенсекретирующей функции яичников, т.е. падения общего тестостерона до аномально низких значений. Последнее можно рассматривать как возможный фактор риска для бедного ответа на гонадотропины в программах ЭКО, поскольку тестостерон в физиологических концентрациях потенцирует чувствительность рецепторов растущих фолликулов к стимулирующему эффекту ФСГ. Также существует риск необратимого повреждения яичников и развития их истощения, когда достижение беременности становится возможным только при применении донорских программ. [48,50,51].

В последние годы появлялись сообщения о том, что при хирургическом лечении бесплодия при СПКЯ целесообразно выполнять операции только на одном яичнике. По мнению авторов, одностороннее вмешательство на яичниках по критерию восстановления естественной фертильности не уступает двусторонней операции, но при этом не возникает проблем с

последующим использованием ЭКО. Однако в этих работах не сопоставлялось влияние одно- и двусторонних вмешательств на яичниках на степень падения общего тестостерона в послеоперационном периоде, и не уточнялась связь уровня яичниковых андрогенов с эффективностью хирургического лечения и с результатами ЭКО, а так же не проводилось изучение целесообразности дополнительного использования препаратов экзогенного тестостерона на этапе индукции овуляции в программах ЭКО у лиц с гормонально подтвержденным ослаблением андрогенсекретирующей функции яичников. [46,47,49].

У 50% пациентов после лапароскопии требуется индукция овуляции. Использование КЦ рекомендуется, если через 12 недель после лапароскопии овуляция отсутствует. После 6 месяцев применения кломифен цитрата соответственно возможно использование гонадотропинов [28].

1.4. Особенности ЭКО у женщин с СПКЯ.

Применение в клинической практике методов вспомогательных репродуктивных технологий показало, что эффективность экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона (ПЭ) при СПКЯ значительно ниже, чем при других формах женского бесплодия, при этом очень высок риск развития синдрома гиперстимуляции яичников [50,52]. Как правило, эффективность стимуляции моноовуляции у пациенток с СПКЯ, ассоциированным с бесплодием, выше в молодом возрасте (до 35 лет). У женщин старше 35 лет эффективность стимуляции заметно снижена. По-видимому, это связано с ухудшением качества ооцитов, с синдромом «пустого фолликула» и с присоединением других факторов, таких как хронический воспалительный процесс, хронический эндометрит, резистентность к

индукторам овуляции [2]. Но тем не менее, выявлена высокая эффективность метода ЭКО: частота наступления беременности составляет до 85% [2].

Оперативное вмешательство на яичниках при эндометриоидных кистах яичника, яичниковой форме СПКЯ в анамнезе прогностически неблагоприятно для успешного применения ЭКО [1].

Успех программы ЭКО у пациенток с СПКЯ зависит от длительности предварительного консервативного лечения [1]. У пациенток с СПКЯ с предварительным консервативным лечением свыше одного года отмечается достоверное снижение эффективности протоколов стимуляции агонистами ГнРГ в сочетании с гонадотропинами по сравнению с пациентами с длительностью консервативного лечения до года [1]. Важен тот факт, что эффективность применения протокола стимуляции суперовуляции с использованием агонистов ГнРГ и рекомбинантного ФСГ у пациенток с СПКЯ с длительностью предварительного консервативного лечения до одного года сопоставима с таковыми показателями при длительности консервативного лечения более года. Таким образом, чем длительнее период неэффективного консервативного лечения, тем ниже вероятность наступления маточной беременности при ЭКО у пациенток с СПКЯ [1]. Оценка эффективности ЭКО у пациенток с СПКЯ в зависимости от характера оперативного вмешательства показала, что из 287 пациенток клиновидная резекция была выполнена у 190, у остальных 97 проведены эндокоагуляция, диатермокоагуляция, электрокаутеризация гонад. 19 пациенток (10%) после клиновидной резекции яичников у которых была начата стимуляция суперовуляции, не дошли до этапа пункции фолликулов, поскольку отсутствовал ответ на стимуляцию. Очевидно, это было связано с уменьшением объема яичников после операции и снижением их резервных

возможностей [1]. Анализ частоты наступления беременности в зависимости от схемы стимуляции суперовуляции показал, что в той или иной степени удовлетворительные результаты были получены при использовании протоколов с агонистами ГнРГ и рекомбинантным ФСГ в среднем 19,5%. При использовании схемы стимуляции с агонистами ГнРГ и чМГ эффективность ЭКО была ниже, составив в среднем 11,4% [1]. Анализ эффективности ЭКО у больных после клиновидной резекции яичников показал, что если после клиновидной резекции яичников путем лапаротомии частота наступления маточной беременности на цикл стимуляции составила 6,3%, то после лапароскопии - 10,7%. [1]. При СПКЯ по данным литературы маточную беременность удается получить у 20,3% пациенток [1]. В исследовании Калининой С.В. (2015 г.) наименее эффективной в исследовании из 321 человек оказалась схема с применением протокола с агонистами ГнРГ и чМГ (17,7%), а наиболее эффективным оказался протокол с агонистами ГнРГ и рекомбинантным ФСГ (22,9%) Следует отметить, что у больных с СПКЯ овуляция может возникнуть спонтанно под действием эндогенного пика ЛГ, даже без введения овуляторной дозы препаратов хорионического гонадотропина, в связи с чем у этих пациенток оправданно применение «длинных» протоколов с агонистами ГнРГ, так как сопровождается подавлением высокого уровня собственного ЛГ. В Минске в 2015 году было проведено исследование, включающее 463 пациентки, целью которого было определение оптимального протокола ЭКО для женщин с СПКЯ. В исследуемой группе 1 группе (длинный протокол) в 2,4 раза выше процент осложнений по сравнению со 2 группой (короткий протокол) (соответственно 15,8% и 6,7%). В исследуемой группе 1 группе процент пустых фолликулов 2 раза ниже по сравнению со 2 группой (8,0% и 16,5%) 6. В исследуемой группе 1 группе ниже показатели наступления беременности

по сравнению со 2 группой (42,8% и 61,5% соответственно). В исследуемой группе 1 группе частота родов составила 83%, что в 1,5 раз выше, чем во 2 группе- 56,25% [2]. Выбор протокола стимуляции суперовуляции должен быть индивидуален и строго обоснован в каждом конкретном случае. Более традиционным является применение длинных протоколов стимуляции суперовуляции. Но современные тенденции репродуктивных технологий направлены в сторону все более широкого использования коротких протоколов, с целью снижения таких тяжелых осложнений, как СГЯ 2-3 степени тяжести.

Поскольку у пациенток СПКЯ при проведении стимуляции суперовуляции в программе ЭКО является факторами повышенного риска развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), была проанализирована зависимость частоты развития СГЯ от вида применяемого протокола. При использовании протоколов с агонистами ГнРГ и рФСГ количество созревающих фолликулов составило 12,4, а при применении протокола с агонистами ГнРГ и чМГ - 12,5, то есть число было одинаковым. Частота оплодотворения полученных ооцитов также не различалась и составила 69% и 68% соответственно. Однако при применении протоколов с агонистами ГнРГ и чМГ значительно увеличивается риск развития гиперстимуляции [1]. Так, СГЯ легкой степени в случае использования схемы с агонистами ГнРГ и чМГ развивался несколько чаще, чем при стимуляции агонистами ГнРГ и рФСГ (соответственно 13,8 и 7,6%), хотя статистически значимых различий не выявлено. СГЯ средней тяжести при использовании схемы с агонистами ГнРГ и чМГ составил 28,3%, при стимуляции агонистами ГнРГ и рФСГ он диагностирован достоверно реже - в 9,8% случаев. Тяжелый СГЯ развивался только при применении агонистов ГнРГ, поскольку в этих протоколах для

созревания фолликулов требовалось большее количество гонадотропинов. Кроме того, был проведен сравнительный анализ гиперстимуляций в зависимости от состава гонадотропного препарата. Достоверно чаще маточная беременность наступала при использовании протоколов с рФСГ - 46,9%, и именно в этой подгруппе наблюдалось достоверно меньшее число гиперстимуляций - менее 10% [1]. Иная картина наблюдалась при применении чМГ (75 ЕД ФСГ и 75 ЕД ЛГ), когда достоверно чаще встречались гиперстимуляции - в 39,8% случаев, и достоверно реже диагностировались беременности - 28,4%. Показатели наступления беременности в ходе применения мочевого ФСГ (метродин) приближались к таковым при использовании рекомбинантных ФСГ, но частота СГЯ была достоверно выше и встречалась у каждой пятой пациентки. Таким образом, у пациенток с СПКЯ применение рекомбинантного ФСГ способствует снижению частоты СГЯ.

При СПКЯ, как правило, отмечается увеличение базального уровня гонадотропинов (больше за счет ЛГ), сенсбилизация рецепторов яичников к воздействию гонадотропинов, повышение кровотока в строме органа. Стартовую дозу гонадотропинов следует подбирать в соответствии с индексом массы тела пациентки: женщинам с ИМТ менее 23 кг/м² не рекомендуется назначать более 150 МЕ ФСГ в сутки [3]. Поэтому, учитывая совокупность всех факторов, определяющих при СПЯ гиперчувствительность к проводимой стимуляции, у пациенток с СПЯ было предложено проводить ВРТ со стимуляцией овуляции «одним фолликулом», для чего была разработана следующая схема:

1. Для развития одного доминантного фолликула начинать протокол с

введения только части (1/2-2/3) ампулы 35-45 МЕ гонадотропинов.
2. Повышать эту дозу на 1/2 ампулы (35 МЕ) каждые 7 дней [4].

Была предложена и другая схема – в обратном порядке, согласно которой инициацию развития фолликулов начинают с введения ежедневно в течение 3-4 дней 150-225 МЕ (2-3 ампулы) гонадотропинов, после достижения доминантным фолликулом размеров 9-10 мм дозу снижают до 75 МЕ (1 ампула) в день для поддержания развития фолликула. Другими исследователями была предложена модификация удлиненного протокола индукции овуляции, при которой изначально ФСГ назначается также в более низких дозах – 2/3 ампулы (52,5 МЕ). Результаты лечения в исследуемой группе тоже оказались лучше в сравнении со стандартным протоколом индукции, что говорит в пользу применения гонадотропинов в низких дозах и в удлиненном режиме при индукции овуляции у ановуляторных пациенток с СПЯ [4].

В процессе индукции овуляции необходимо обращать внимание не только на диаметр и число лидирующих фолликулов, но и на объем яичника на 6-7 день введения гонадотропинов, поскольку объем яичника на 6-7 день стимуляции более 20 см³ является фактором риска развития синдрома гиперстимуляции яичников [3].

Но, следует учитывать, что по мнению некоторых авторов применение длинного протокола и протокола с ант-ГнРГ у женщин с СПКЯ ассоциировано с получением достоверно большего числа эмбрионов хорошего качества по сравнению с группой пациенток, стимулированных в коротком протоколе с агонистами (39,2%, 38,7%, 29,2%). Отсутствие беременностей в этой группе позволяет предположить нецелесообразность

применения данного протокола для лечения бесплодия у пациенток с СПКЯ [5]. Поэтому применение антагонистов ГнРГ в программах ЭКО у пациенток с СПКЯ должно осуществляться сообразно критериям включения больных в данные протоколы: уровень ЛГ < 15 МЕ/л, объем яичников < 15 см³, с количеством фолликулов менее 15 в каждом яичнике, оперативные вмешательства на яичниках, предполагающих возможность «бедного» ответа [5].

Что касается эмбриологического этапа ЭКО, достоверно доказано влияние гиперандрогемии при СПКЯ на качество эмбрионов. Если сравнивать женщин с СПКЯ и без, то можно обнаружить, что в фолликулярной жидкости преовуляторных фолликулов женщин с исходной гиперандрогемией уровень тестостерона и индекс свободных андрогенов достоверно увеличены, а оксидантно/антиоксидантное равновесие сдвинуто в сторону увеличения общей оксидантной активности. У пациенток с исходной гиперандрогемией уровни лептина и глобулина, связывающего половые гормоны, в фолликулярной жидкости имеют существенное значение для получения ооцитов и эмбрионов высокого качества, и достижения беременности в результате экстракорпорального оплодотворения. Вероятность наступления беременности в случае избытка андрогенов выше при переносе в полость матки женщин эмбрионов, у которых больший объем бластомеров и более тонкая zona pellucida [6].

Глава 2.

2.1 Материалы и методы исследования.

На базе ФГБНУ НИИ Акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта был проведен ретроспективный анализ историй болезней 65 женщин с ановуляторным бесплодием и синдромом поликистозных яичников в анамнезе.

1-я группа: 37 пациентки с электрокаутеризацией яичников в анамнезе с целью лечения СПКЯ.

2-я группа: 28 пациенток без операций на яичниках в анамнезе.

У всех пациенток использовался протокол с антагонистом гонадотропин релизинг фактора (АнтГтР). В качестве индуктора овуляции использовался препарат рекомбинантного ФСГ (Гонал-Ф Merk Serono, Пурегон, MSD) в дозе 75-150 единиц со 2-3-го дня менструального цикла. Стартовая доза подбиралась индивидуально в зависимости от возраста и веса пациентки. Стимуляция проводилась под УЗ- контролем. Рекомбинантный ХГЧ (Овитрель Merk Serono) использовался в качестве триггера овуляции, когда два фолликула достигали диаметра 17 -18 мм. Пункция фолликулов проводилась трансвагинально через 34-36 часов после введения ХГЧ. Перенос эмбрионов (не более 2-х) осуществлялся на 5-е сутки развития (среднее время культивирования составило 4 дня). В некоторых случаях, также, производилась криоконсервация эмбрионов для последующего возможного использования в криоциклах.

В ходе исследования были оценены следующие параметры: возраст пациенток, возраст менархе, длительность бесплодия, уровни половых гормонов в обеих группах (ФСГ, ЛГ, эстроген, прогестерон, пролактин, тестостерон, АМГ), суммарная доза препаратов гонадотропных гормонов, количество полученных ооцитов, эффективная доза, качество полученных эмбрионов, частота наступления беременности в цикле ЭКО, частота возникновения синдрома гиперстимуляции яичников.

Эффективная доза – это отношение суммарной дозы гонадотропинов к количеству полученных зрелых ооцитов. Этот показатель условно отражает ту дозу препаратов гонадотропинов, которое необходимо для созревания одного ооцита. Следовательно, чем выше эффективная доза, тем ниже ответ яичников на стимуляцию.

Успешность протокола ЭКО оценивалась на основании следующих показателей:

- анализ β -ХГЧ на 14 день переноса эмбрионов (биохимическая беременность);
- наличие плодного яйца в полости матки через 7-10 после анализа на β -ХГЧ (беременность по УЗИ).

Для обработки результатов исследования использовали пакет компьютерных программ «Statistica -5». Описание полученного материала производилось с помощью характеристики положения (меры центральной тенденции) и характеристики рассеяния. В качестве характеристики положения и рассеяния для количественных данных использовались среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), использовались медиана.

Статистическую значимость различий между количественными критериями оценивали с помощью коэффициента Стьюдента, для оценки корреляции признаков использован критерий Пирсона с поправкой Йейтса, или критерий хи квадрат для качественных признаков.

Критерии включения: женщины с СПКЯ, планирующие беременность, возраст пациенток от 30 до 42 лет, АМГ > 3,0 нг/мл, опсоменорея, на УЗИ > 12 фолликулов в яичниках.

Критерии исключения: пациентки с миомой матки, эндометриозом, гиперпролактинемией, нарушениями функции щитовидной железы, надпочечниковой гиперандрогенией, гонадотропной недостаточностью гипофиза и первичной яичниковой недостаточностью, пациентки с противопоказаниями для вынашивания беременности.

Конечные точки исследования: уровень ХГЧ более 100 международных единиц на 14- й день после предполагаемой овуляции, визуализация плодного яйца в полости матки на 21-й день после овуляции по УЗИ.

2.2 Результаты исследования.

2.2.1. Общая характеристика исследуемых женщин

Данные, полученные в ходе исследования позволили сформировать следующие две группы сравнения:

- 1 группа – женщины с диагнозом СПКЯ, у которых была проведена операция электрокаутеризации яичников в анамнезе. n=37.
- 2 группа – женщины с диагнозом СПКЯ, у которых не было операций на яичниках. n=28.

Статистически значимых различий между двумя группами по возрасту менархе не обнаружено. Однако статистически значимые различия выявлены между двумя группами по возрасту пациенток, показателям длительности бесплодия и частоте первичного бесплодия. Эти данные представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток в группах больных с хирургическим лечением СПКЯ в анамнезе (группа1) и без операции на яичниках (группа2).

	1 группа (n=37)	2 группа (n=28)	P
Возраст, лет	32,4 ±0,54	35.1±0,6	0,006
Возраст менархе, лет	13,48 (± 1,23)	13,43 (± 1,07)	0,994
Длительность бесплодия,	7,002±0,63	4,3±0,5	0,0079

лет			
Процент первичного бесплодия, %	62,16%	77,7 %	0.006

Так же были выявлены различия в показателях АМГ, что характеризует сохранность овариального резерва. В 1 группе уровень АМГ оказался ниже, чем во второй, что говорит о большей сохранности овариального резерва и о потенциально лучшем ответе на терапию в ходе ЭКО в группе женщин без операции на яичниках в анамнезе. Наглядно эти различия представлены на рисунке 1.

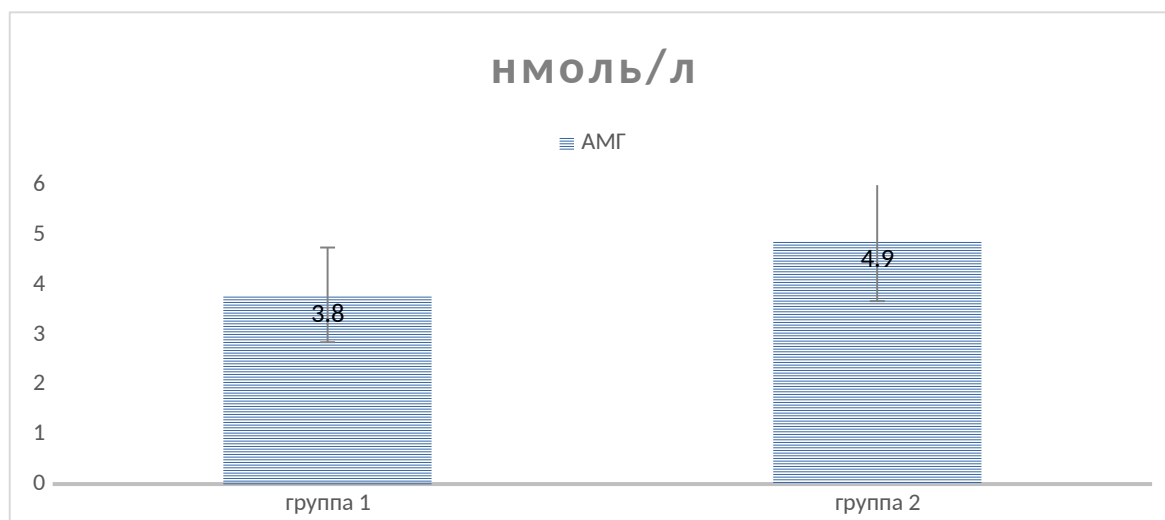


Рисунок 1. Различие уровней АМГ в группах больных с хирургическим лечением СПКЯ в анамнезе (группа1) и без операции на яичниках (группа2). (p=0,0397).

Если рассматривать показатели уровней гормонов, то статистически достоверных различий выявлено не было (табл. 2), за исключением уровня тестостерона, который в 1 группе оказался ниже, чем во 2.

Таблица 2. Уровни гонадотропинов, пролактина и половых гормонов в крови в группах больных с хирургическим лечением СПКЯ в анамнезе (группа1) и без операции на яичниках (группа2).

	1 группа (n=37)	2 группа (n=28)	P
ФСГ, МЕ/л	6,28±0,37	4,9±0,27	0,0506
ЛГ, МЕ/л	6,4±0,93	7,08±0,87	0,0694
E ₂ , нмоль/л	191,1±75,4	175,6±67,	0,0579
Прогестерон, нмоль/л	19,12±5,36	30,3±8,5	0.056
Пролактин, нмоль/л	299,36±49,	378,2±69,	0,0597
Тестостерон, нмоль/л	2,14±0,7	4,75±2,1	0.034

2.2.1. Оценка показателей ЭКО у женщин с СПКЯ в двух группах.

При изучении основных параметров процедуры ЭКО были получены следующие результаты:

Таблица 3. Сравнение основных параметров процедуры ЭКО в группах больных с хирургическим лечением СПКЯ в анамнезе (группа1) и без операции на яичниках (группа2).

	1 группа (n=38)	2 группа (n=27)	P
Суммарная доза гонадотропинов,	2268±148,1	1308±102,1	0,0021
	8	2	

МЕ			
Количество полученных фолликулов	11,2±1,11	18,1±1,12	0,0013
Количество переносимых эмбрионов	1,94 (± 1,06)	1,61 (± 0,67)	0,646

При сравнении исследуемых групп по суммарной дозе гонадотропинов были выявлены значимые различия между первой и второй группами: в первой она оказалась достоверно выше, чем во второй ($p \leq 0,05$).

Отличились и количества полученных ооцитов в обеих группах: во второй оно достоверно выше, чем в первой ($p \leq 0,05$).

Анализируя данные таблицы 3, можно сделать вывод о том, что статистически значимых различий между двумя группами по количеству перенесенных эмбрионов не обнаружено.

Ожидаемо были получены достоверно различные средние эффективные дозы: в первой они были выше, чем во второй ($p \leq 0,05$), наглядно это продемонстрировано на рисунке 2.

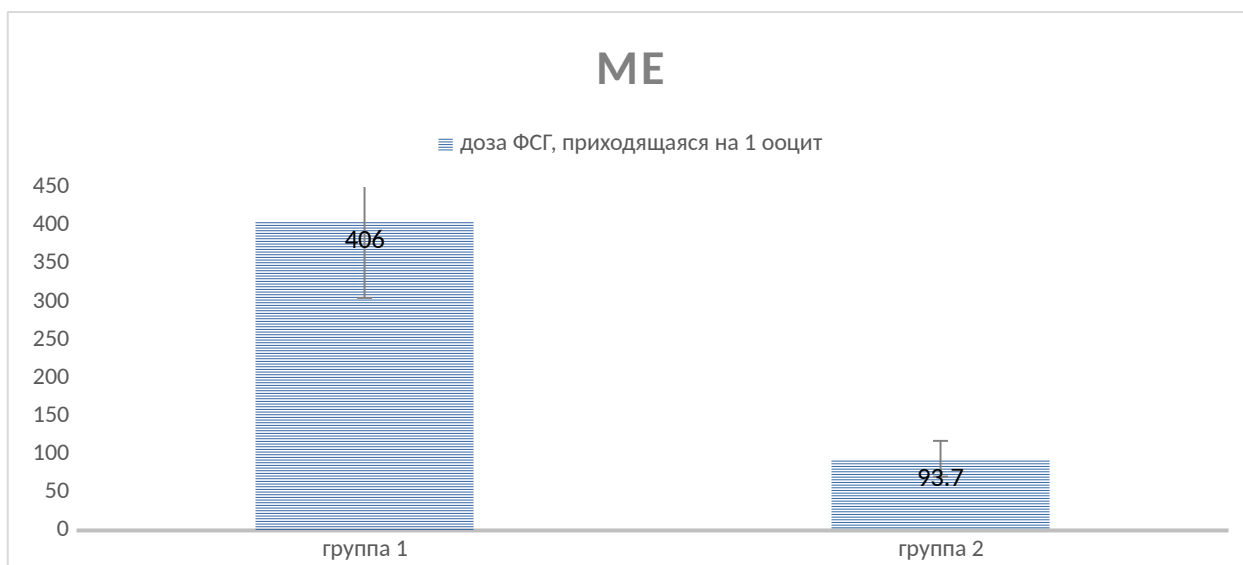


Рисунок 2. Различия показателей средней эффективной дозы в группах больных с хирургическим лечением СПКЯ в анамнезе (группа1) и без операции на яичниках (группа2) ($p=0,001$).

Таким образом, наглядно показано, что на стимуляцию ооцита в яичниках, подвергшихся операции, требуется большая доза препаратов гонадотропных гормонов.

2.2.3. Оценка эмбриологического этапа.

При оценке эмбриологического этапа не было выявлено достоверных различий между показателями в обеих группах. Количество эмбрионов хорошего качества, соответствующих типу А и В (по А. Van Steirterghem et al., 1995) у пациенток, перенесших операцию на яичниках в анамнезе ($5,7 \pm 0,6$), достоверно не отличалось от показателя в группе больных без хирургического лечения ($6,8 \pm 0,5$) ($p= 0,0506$). Однако, учитывая представленное значение p , можно говорить о тенденции к получению большего количества качественных эмбрионов во второй группе больных.

2.2.4. Сравнение исходов программы ЭКО.

При изучении двух групп по частоте наступления беременности (биохимические показатели/ УЗИ данные) в ходе процедуры ЭКО были обнаружены статистически значимые различия между 2 группами.

Исследование показало, что частота наступления беременности гораздо выше у женщин без операций на яичниках в анамнезе ($\chi^2 = 7.12$, при $p = 0,01$). Наглядно это продемонстрировано на рисунке 3. Полученные данные отражают представление о том, что операция на яичниках снижает эффективность последующего лечения бесплодия методами ВРТ.

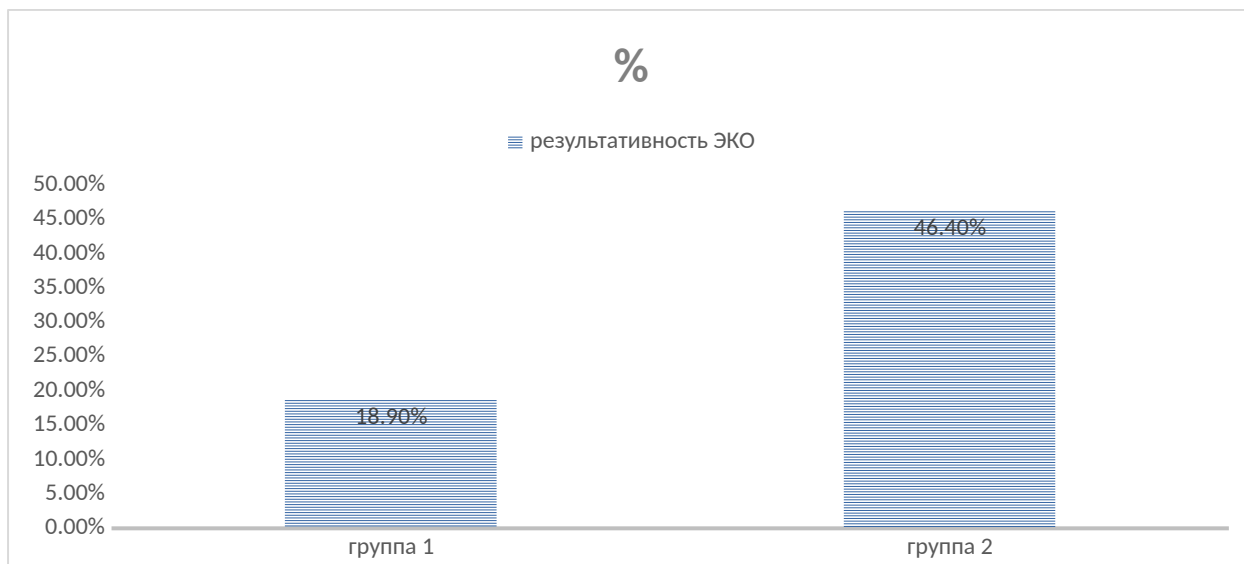


Рисунок 3. Частота наступления беременности в группах больных с хирургическим лечением СПКЯ в анамнезе (группа1) и без операции на яичниках (группа2).

2.2.5. Оценка частоты возникающих осложнений.

При оценке частоты возникновения осложнений было выявлено, что СГЯ в группе пациенток с оперативным лечением СПКЯ в анамнезе возникал намного реже, чем в группе, где оперативное лечение не применялось ($\chi^2 = 8.32$, при $p = 0,01$). См. рис. 4. Полученные данные отражают повышенную

реактивность яичников на стимулирующее действие гонадотропинов и диктуют необходимость применения протоколов стимуляции суперовуляции, позволяющих профилактировать развитие этого серьезного осложнения. К мерам такой профилактики прежде всего относятся: применение протоколов с антагонистами гонадотропин релизинг гормона, позволяющие заменять триггер овуляция с ХГЧ на агонист ГНРГ, отменять перенос эмбрионов в полость матки, прибегая к технологии криоконсервации всех эмбрионов хорошего качества для дальнейшего использования в криопротоколах.

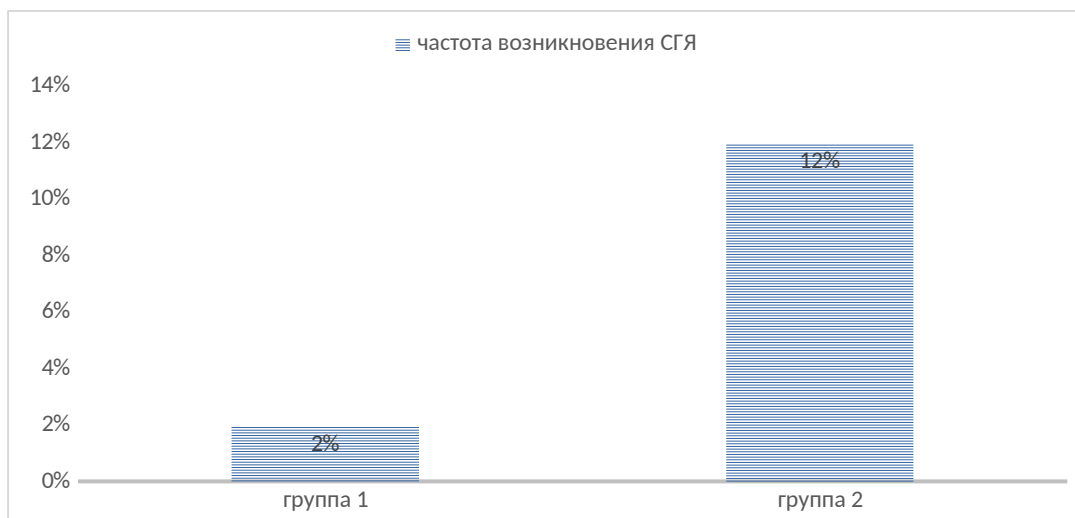


Рисунок 4. Сравнение частоты возникновения синдрома гиперстимуляции яичников в группах больных с хирургическим лечением СПКЯ в анамнезе (группа 1) и без операции на яичниках (группа 2).

Заключение.

Синдром поликистозных яичников был и остается одним из наиболее изучаемых заболеваний в гинекологической эндокринологии и репродуктологии.

Данное исследование наглядно показало отдаленные последствия операции электрокаутеризации яичников, используемую для лечения СПКЯ. В последние 20 лет существует тенденция к увеличению «популярности» данной процедуры. По мнению Johnson, N. (2011 г.) каждая 4 женщина с диагнозом СПКЯ подвергается операции и, безусловно, электрокаутеризация яичников дает хороший клинический эффект в отношении восстановления регулярности менструаций, снижения содержания андрогенов в крови и, соответственно, симптомов гиперандрогемии и восстановлении овуляции. В то же время, эти эффекты могут носить временный характер, а при отсутствии заинтересованности в беременности, репродуктивная функция у этих больных может не реализоваться. В дальнейшем, при необходимости получить желанную беременность, может возникнуть необходимость в индукции овуляции, но поскольку ответная реакция яичников на стимулирующее действие всех современных средств, применяемых для стимуляции овуляции у пациентов с хирургическим лечением СПЯ снижена эффективность этого метода, в целом, снижается. Это касается и эффективности применения методов ВРТ. Таким образом, применение электрокаутеризации яичников с целью лечения СПКЯ приводит к достоверному снижению овариального резерва и осложняет проведение программ ВРТ. Именно поэтому, исходя из результатов исследования, рекомендуется в первую очередь реализовать репродуктивную функцию пациенток с СПКЯ, а затем, при необходимости переходить к использованию оперативных методик лечения.

Выводы:

1. У пациенток с проведенной электрокаутеризацией яичников овариальный резерв ниже, чем у пациенток без операций в анамнезе (уровень АМГ в группе пациенток с каутеризацией яичников в анамнезе $3,8 \pm 1,02$ нмоль/л, в группе без операции в анамнезе $4,9 \pm 1,23$ нмоль/л ($p=0,0397$)).
2. Частота наступления беременности, в результате проведения ЭКО у пациенток с электрокаутеризацией яичников в анамнезе в 2.5 раза ниже (18,9%), чем у пациенток без операций на яичниках (46.4%) ($\chi^2 = 7.12$, при $p=0,01$).
3. Для получения 1 ооцита в группе пациенток с операцией в анамнезе требуется в 4 раза большая доза гонадотропинов ($406 \pm 102,5$ МЕ), чем в группе сравнения ($93,7 \pm 89,45$ МЕ) ($p=0.001$).
4. Количество эмбрионов хорошего качества в обеих группах достоверно не отличаются ($p= 0,0506$).
5. Риск возникновения синдрома гиперстимуляции яичников в 6 раз выше в группе пациенток, не подвергавшихся оперативному лечению (12%), чем в группе с каутеризацией яичников в анамнезе (2%) ($\chi^2 = 8.32$, при $p=0,01$).

Список литературы:

1. Калинина С.Е., Резервы Повышения эффективности ЭКО при лечении бесплодия у женщин с гинекологическими заболеваниями, М., 2015 г.
2. Т. А. Смирнова, А. М. Камлюк, А. В. Трифонова, Вспомогательные репродуктивные технологии при синдроме поликистозных яичников, Минск, 2015 г.
3. Смирнова А.А. Прогнозирование исхода индукции овуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников, М., 2004 г.
4. Андреева Е. Н., А.Ф. Веснина, Особенности использования вспомогательных репродуктивных технологий при синдроме поликистозных яичников, «Трудный пациент» №78, М., 2005 г.
5. Киракосян К. Э. Современные подходы к индукции овуляции у больных с СПКЯ, М, 2005 г.

6. Феськов А. М., Сомова Е. В. Особенности микроокружения ооцитов и морфологии эмбрионов у женщин с СПКЯ, Харьков, 2010 г.
7. Практическое руководство по лечению женского бесплодия, обусловленного нарушениями процесса овуляции/ Т.А. Назаренко и др. Москва. 2005.-С. 5-8.
8. Фанченко Н.Д. Лабораторная диагностика нарушений центральной регуляции репродуктивной системы/ Н.Д. Фанченко Проблемы репродукции. 2001.-№ 1.-С. 100-103.
9. Asuncion M, Caivo R M , San Mil Ian JL, Sancho J. A vila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:2434-8.
10. Azziz R. Woods KS, Reyna R. Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89:2745-9.
11. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C'R, Bergiele AT. Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:4006-11.
12. March W A . Moore VM , Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod. Hum Reprod. 2010 Feb; 25(2):544-51.
13. Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, X. D. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. Gynecol Obstet Invest. 2010; 69:274-80.

14. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali II. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Mum Reprod.* 2012 Oct; 27(10):3067-73.
15. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):453-62.
16. Azziz R, Carmina E, Devvaily D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009 Feb;91(2):456-88.
17. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan; 91(1):2-6.
18. Hardiraan P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361:1810.
19. Gadducci A, Gargini A, Pala E, et al. Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? *Gynecol Endocrinol* 2005; 20:200.
20. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome - a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec; 92(12):4546-56.
21. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, and Jacobs FI. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin. Endocrinol.* 2000 52: 595-600
22. Randevara HS, Tan BK, Weickert MO, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2012; 33:812.
23. Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F,

- Haseltine G, eds. Polycystic Ovary Syndrome, 1st ed. Oxford, England: Blackwell Scientific; 1992:377-384
- 24 Rotterdam ESM RE/ASRM -Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19:41-7.
- 25 Azziz R, Carmina J2, Dewailly D et al. Position statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Nov; 91(11):4237-45.
- 26 <http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/docs/FinalReport.pdf>
- 27 Escobar-Morreale JF1, Carmina E, Dewailly D et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism : a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. Hum Reprod Update. 2012 Mar-Apr; 18(2): 146-70.
- 28 Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM , Murad MH, Pasquali R, Welt CK. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Dec; 98(12):4565-9.
- 29 Cheewadhanaraks S, Peeyananjarassri K, Choksuchat C Clinical diagnosis of hirsutism in Thai women. J Med Assoc Thai. 2004 May;87(5):459-63.
- 30 Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. Hum Reprod Update 2010; 16:51-64.
- 31 Karrer-Voegeli S, Rev F, Reymond MJ, Meuwly JY , Gaillard RC, Gomez F. Androgen dependence of hirsutism , acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism . Medicine (Baltimore). 2009; 88:32-45.
- 32 Rosner W. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Feb; 92(2):405-13,

- 33 Stanczyk F.Z. Diagnosis of hyperandrogenism : Biochemical criteria Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2006 Vol. 20, No. 2, pp. 177-191.
- 34 Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO: 4th ed. 2010
- 35 Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Thessaloniki ESHRE/A SRM -Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Hum Reprod. 2008 Mar; 23(3):462-77.
- 36 Imam BI, Eijkemans MJ, te Velde ER et al. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. Fertil Steril. 2002 Jan;77(1):91-7.
- 37 NIH/NICHD Reproductive Medicine Network. Effect of letrozole versus clomiphene on live birth in women with anovulatory infertility due to polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized double-blind multicenter trial. Fertil Steril. 2013; 100
- 38 Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jun 13; 6:CD001122.
- 39 Bayram N, vanWely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, van derVeen F. Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. BMJ 2004; 328:192
- 40 Mohammed E. Hyperprolactinaemia after laparoscopic ovarian drilling: an unknown phenomenon. Reprod Endocrin 2005;3:3.
- 41 American Society for Reproductive Medicine. (2011). Frequently asked questions about infertility. Retrieved December 22, 2011,
- 42 ACOG. (2011). Polycystic ovary syndrome. Retrieved May 10, 2012, from (PDF - 73 KB)

- 43 Moran, L. J., Pasquali, R., Teede, H. J., Hoeger, K. M., & Norman, R. J. (2009). Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: A position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertility and Sterility*, 92, 1966–1982.
- 44 Legro, R. S. (2007). Pregnancy considerations in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 50, 295–304.
- 45 Kiddy, D.S., Hamilton-Fairley, D., Bush, A., Short, F., Anyaoku, V., Reed, M.J., et al. (1992). Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* (Oxford), 36, 105-111.
- 46 National Cancer Institute. (2006). *Oral contraceptives and cancer risk: Questions and answers*. Retrieved December 22, 2011,
- 47 Goodarzi, M. O., Dumesic, D. A., Chazenbalk, G., & Azziz, R. (2011). Polycystic ovary syndrome: Etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature Reviews Endocrinology*, 7, 219–231.
- 48 Johnson, N. (2011). Metformin is a reasonable first-line treatment option for non-obese women with infertility related to anovulatory polycystic ovary syndrome—A meta-analysis of randomised trials. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 51, 125–129.
- 49 Vause, T. D., Cheung, A. P., Sierra, S., Claman, P., Graham, J., Guillemin, J. A., et al.; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (2010). Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 32, 495–502.
- 50 U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2000). *VANIQTM (eflornithine hydrochloride) cream, 13.9%*. Retrieved December 22, 2011
- 51 He, D., & Jiang, F. (2011). Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biomedicine Online*, 23, 91–96.

52 FDA. (2010). *Femara (letrozole) tablets: Highlights of prescribing information.*

Retrieved December 22, 2011,

53 Bielah K. M. Amenorrhea/ K.M.Bielak И Medicine Journal. 2001. Vol. 2.- P. 125-132.

54 August 2002, Washington, DC. / ZT Bloomgarden И Diabetes Care.

55 Central Adiposity Determines Prevalence Differences of the Metabolic Syndrome. / C. Lorenzo, M. Serrano-Rios, M. T. Martinez-Larrad et al.И Obes. Res.-2003.-Vol. 11.-N.12.-P. 1480-1487.

56 Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment/ W.Kidson ИMJA. 2005. - Vol. 169. - P. 537-540.

57