МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ
ИМЕНИ В. И. КРАСНОПОЛЬСКОГО

На правах рукописи

Гарина Анастасия Олеговна

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГРАММ ЭКО У ПАЦИЕНТОК С ФЕНОТИПАМИ A И D СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

3.1.4. Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН, профессор, д. м. н., К. В. Краснопольская

Москва – 2025 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……..…4

ГЛАВА 1. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……....15

1.1. Синдром поликистозных яичников и бесплодие: клиническая картина, подходы к диагностике и классификации ….……...…15

1.2. Патогенетические аспекты бесплодия при синдроме поликистозных яичников…….……..…….…....22

1.3. Медикаментозная терапия, используемая при синдроме поликистозных яичников…….……..…..30

1.4. Хирургическая коррекция ановуляторного бесплодия при синдроме поликистозных яичников……..…….……...37

1.5. Применение вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с синдромом поликистозных яичников.……...…….....39

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……..…...…..45

2.1. Материалы исследования……...45

2.2. Методы исследования……...……...…….…….49

2.2.1. Стандартизированное обследование перед вступлением в программу экстракорпорального оплодотворения…….……...49

2.2.2. Специализированное обследование пациенток с фенотипами A и D синдрома поликистозных яичников перед включением в программу экстракорпорального оплодотворения……..……..52

2.2.3. Ведение пациенток в программах экстракорпорального оплодотворения....53

2.2.4. Методы статистического анализа…….…….56

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……..……..……58
3.1. Классификация пациенток. Описание групп и подгрупп…..…..…..……58
3.2. Анамнестические данные……..……...59
3.3. Специализированное обследование (продолжительность олигоменореи, инсулинорезистентность, полиморфизмы гена рецептора фолликулостимулирующего гормона, полиморфизмы фолатного цикла)….....63
3.4. Результаты программ экстракорпорального оплодотворения …...….....71
3.4.1. Характер ответа яичников на стимуляцию суперовуляции……..…..71
3.4.2. Результаты программ экстракорпорального оплодотворения: эмбриологический этап……..……..….81
3.4.3. Результаты программ экстракорпорального оплодотворения: частота наступления беременности……...83
3.4.4. Структура отмены переносов эмбрионов в программах экстракорпорального оплодотворения …….....86
3.4.5. Частота ранних репродуктивных потерь…….……..91
3.4.6. Применение фоллитропинов с различными способами синтеза……94

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ……..96

ЗАКЛЮЧЕНИЕ……..…..105

ВЫВОДЫ……..……..106

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……107

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……..……108

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Бесплодие представляет собой распространенную медико-социальную проблему, затрагивающую значительную часть населения: в различных регионах Российской Федерации (РФ) колеблется от 17,2% до 24% [1, 2]. При этом около 40 % случаев бесплодия приходится на женщин, 40 % – на мужчин, 10 % – на обоих партнеров, а в 10 % имеет место неясный генез бесплодия [3].

В структуре бесплодия различают несколько факторов, одним из наиболее часто встречающихся причин женского бесплодия является эндокринный фактор, диагностируемый у 25% бесплодных пар и характеризующийся ановуляцией либо олигоовуляцией [2]. В структуре эндокринного бесплодия значительную часть занимает синдром поликистозных яичников (СПЯ), составляя 85% всех случаев ановуляции или олигоовуляции. В зависимости от региона в популяции СПЯ выявляется у 2–26% пациенток репродуктивного возраста [1,2,4–6], а согласно обновлению международного руководства по СПЯ 2023 года распространенность СПЯ составляет от 10% до 13% [7].

Клиническая картина синдрома поликистозных яичников крайне разнообразна. Для пациенток с СПЯ в различных сочетания характерны нарушения менструального цикла, отсутствие желанной беременности, избыточный вес, инсулинорезистентность, акне, гирсутизм, клиническая картина депрессии, повышенные риски атипической гиперплазии и рака эндометрия, сердечно-сосудистой патологии. У пациенток с СПЯ значительно повышен риск сахарного диабета 2 типа, дислипидемии, сердечно-сосудистой патологии, гиперплазии и рака эндометрия и рака молочной железы, а также тревожного расстройства и депрессии. При этом распространенность метаболического синдрома у больных СПЯ в два раза выше, чем в популяции: около 22% женщин в возрасте до 20 лет и 53% женщин от 30 до 39 лет, страдающих СПЯ, имеют метаболический синдром [8].

Из-за множественной гетерогенности синдрома до сих пор нет единого мнения о критериях, на которых должен основываться диагноз СПЯ. Согласно данным Роттердамского консенсуса 2003 года синдром поликистозных яичников может быть диагностирован при наличии как минимум двух из трех критериев: олиго- или ановуляция, клиническая и/или биохимическая гиперандрогения, поликистозная структура яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ) [9], при этом фенотип СПЯ (A, B, C, D) определяется сочетанием признаков. Использование Роттердамских критериев было принято в 2018 году международным научно-обоснованным руководством по диагностике и лечению СПЯ [10]. Согласно обновлению международного руководства по СПЯ 2023 года возможно использовать показатель антимюллерова гормона (АМГ) в качестве альтернативы УЗИ для диагностики СПЯ у взрослых [7]. Эти критерии не учитывают другие патологические признаки, такие как инсулинорезистентность и связанная с ней компенсаторная гиперинсулинемия, которые играют ключевую роль в патогенезе синдрома; они встречаются примерно у 80% женщин с СПЯ и избыточной массой тела и у 30–40% женщин с СПЯ без избыточной массы тела [3, 11]. Существенная роль в патогенезе СПЯ принадлежит наследственной предрасположенности, а также эпигенетическим факторам, которые определяют особенности функционирования ферментов и изменения в метаболических путях [12] под влиянием течения периода внутриутробного развития, образа жизни женщины, питания, воздействия экологии и факторов среды. В последнее время изучается роль полиморфизмов фолатного цикла, приводящих к гипергомоцистеинемии – одного из потенциальных факторов развития СПЯ. Также значимая роль отводится генетически обусловленному снижению рецепторов к гонадотропинам, особенно полиморфизму гена рецептора ФСГ (фолликулостимулирующего гормона) Asn680Ser (замена нуклеотида аланина на гуанин, приводящая к замене аминокислоты аспарагина на серин в белке), приводящему к нарушению овуляторной функции и формированию олигоменореи.

В настоящее время остаются трудности в диагностике и лечении синдрома, поскольку ведущие симптомы могут варьировать в зависимости от

возраста. Не существует стандартизированного лечения СПЯ, схема лечения подбирается с учетом индивидуальных потребностей [4]. Лечение подбирается индивидуально с целью коррекции определенных жалоб и симптомов. Применение лекарственных препаратов может быть направлено на коррекцию менструального цикла, гиперандрогении, акне, инсулинорезистентности либо индукцию овуляции. Поддержание здорового образа жизни всегда является приоритетом в аспекте коррекции проявлений СПЯ. Применяемая на сегодняшний день терапия лишь помогает скорректировать метаболические нарушения, избыточный рост волос и дерматологические проблемы, провести стимуляцию овуляции. При наступлении беременности у пациенток с СПЯ повышен риск ранних репродуктивных потерь, гестационного сахарного диабета, макросомии плода, гестационной артериальной гипертензии и преэклампсия [13], поэтому нормализация образа жизни, коррекция инсулинорезистентности, выявление и коррекция патологии углеводного обмена необходимы еще на этапе планирования беременности.

Наиболее распространенными и одновременно сложными в структуре СПЯ с точки зрения коррекции бесплодия являются пациентки с фенотипами A и D СПЯ, которые подразумевают наличие критериев олигоменореи и ановуляции и поликистозную картину яичников по данным УЗ-исследования. Зачастую ввиду неэффективности использования у пациенток с данными фенотипами методов восстановления естественной фертильности, таких как лапароскопическая каутеризация яичников, контролируемая индукция овуляции (КИО), приходится прибегать к методам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При достижении беременности в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) для пациенток с СПЯ характерен неадекватный ответ на стимуляцию суперовуляции: монофолликулярный рост либо рост малого количества фолликулов («бедный» ответ) либо, напротив, рост большого количества фолликулов (гиперергический ответ), приводящий к риску развития синдрома гиперстимуляции яичников. Стоит отметить, что около 60% программ ЭКО оканчиваются неудачей, при этом причиной неудач программ является неудовлетворительное качество яйцеклеток, малая доля бластоцист

удовлетворительного качества даже у пациенток оптимального репродуктивного периода [14].

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на большое количество проводимых исследований, в настоящее время нет четких дифференцированных подходов к проведению программ ВРТ у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Имеющиеся исследования направлены либо на изолированное сравнение фенотипов СПЯ, либо, напротив, на сопоставление параметров инсулинорезистентности, хирургического анамнеза, генетических маркеров снижения рецепторной чувствительности к молекуле ФСГ, эффективности различных протоколов стимуляции по параметрам ответа на стимуляцию суперовуляции (ССО) и частоты наступления беременности без акцентов на особенности каждого фенотипа.

Уточнение факторов риска «бедного» и гиперергического ответа у различных фенотипов СПЯ позволит увеличить количество программ ЭКО с адекватным ответом на стимуляцию, что приведет к снижению частоты отмены переноса ввиду отсутствия эмбрионов хорошего качества либо риска синдрома гиперстимуляции яичников.

Для оптимального подхода к выбору тактики ведения программ ЭКО необходим комплексный анализ гормональных, метаболических, генетических особенностей у пациенток с различными фенотипами СПЯ, что позволит повысить частоту наступления беременности в программах ЭКО. Персонифицированный подход к планированию программ ЭКО позволит снизить риск ранних репродуктивных потерь.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является повышение эффективности лечения бесплодия при помощи программ ВРТ у пациенток с фенотипами A и D синдрома поликистозных яичников.

Задачи исследования

1. Проанализировать частоту встречаемости фенотипов A и D СПЯ в структуре пациенток оптимального репродуктивного возраста, проходящих лечение методом ЭКО.
2. Изучить частоту инсулинорезистентности, полиморфизмов фолатного цикла, полиморфизмов гена рецептора ФСГ (Asn680Ser) у пациенток с фенотипами A и D СПЯ.
3. Определить характер ответа яичников на стимуляцию у пациенток с фенотипами A и D СПЯ при наличии инсулинорезистентности, при наличии полиморфизмов гена рецептора ФСГ (Asn680Ser).
4. Провести анализ частоты наступления беременности и ранних репродуктивных потерь в зависимости от фенотипа СПЯ, инсулинорезистентности, наличия оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе.
5. Определить характер ответа яичников на стимуляцию у пациенток с СПЯ при использовании гонадотропинов с разными технологиями синтеза.
6. Разработать алгоритм персонализированного подхода к лечению бесплодия при помощи программ ВРТ у пациенток с фенотипами A и D СПЯ.

Научная новизна

Разработаны эффективные персонализированные подходы к лечению бесплодия у пациенток с СПЯ в зависимости от фенотипа (A или D).

Впервые проведена корреляционная связь ответа яичников на стимуляцию суперовуляции у пациенток с фенотипами A и D СПЯ в зависимости от наличия полиморфизмов гена рецептора ФСГ (Asn680Ser), выделены группы риска по «бедному» и гиперергическому ответу, определено влияние оперативного вмешательства на яичниках на ответ яичников на стимуляцию суперовуляции.

Впервые проведена оценка частоты отмен переноса эмбрионов в программах ЭКО, частоты наступления беременности (ЧНБ) и ранних репродуктивных потерь (РРП) среди пациенток с СПЯ в зависимости от фенотипа, наличия полиморфизмов гена рецептора ФСГ (Asn680Ser), фолатного цикла, инсулинорезистентности, продолжительности олигоменореи.

Определена роль рекомбинантных препаратов ФСГ при проведении программ ЭКО у пациенток с фенотипами A и D СПЯ.

Теоретическая и практическая и значимость

На основании результатов исследования разработан алгоритм по тактике ведения пациенток программ ЭКО, позволяющий увеличить кумулятивную частоту наступления беременности у пациенток с фенотипами A и D СПЯ.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось на базе отделения репродуктологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В. И. Краснопольского». Программы ЭКО проводились сотрудниками отделения репродуктологии (руководитель отделения – член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, Ксения Владиславовна Краснопольская).

Проведено обследование, ретроспективный и проспективный анализ исходов программ ВРТ у 64 пациенток с фенотипами A и D СПЯ и 30 пациенток группы контроля.

Для решения задач использовались:

1. Клинические методы исследования (анамнестические данные, сбор жалоб, общий осмотр, гинекологическое исследование).

2. Лабораторные и инструментальные методы исследования согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 года № 803н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению".

3. Оценка гормонального статуса.

4. Оценка показателей овариального резерва (уровень гормона АМГ и количество антральных фолликулов по данным УЗИ

5. Исследование на инсулинорезистентность.

6. Специализированное обследование пациенток с СПЯ на полиморфизмы фолатного цикла.

7. Специализированное обследование пациенток с СПЯ на полиморфизмы гена рецептора ФСГ (Asn680Ser).

8. Проведение стандартной программы ЭКО.

9. Анализ ответа яичников на стимуляцию, эмбриологической картины, частоты наступления беременности.

От всех пациенток, включенных в исследование, было получено информированное согласие на участие в научном исследовании. Исследования было одобрено этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИИАГ.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота встречаемости полиморфизмов гена рецепторов ФСГ (Asn680Ser) у пациенток с фенотипами A и D СПЯ в 3 раза выше, чем у пациенток контрольной группы, и оказывает влияние на ответ яичников на стимуляцию суперовуляции в программах ЭКО, тогда как полиморфизмы фолатного цикла встречаются с одинаковой частотой в фенотипах A и D СПЯ и выше, чем у

пациенток контрольной группы. Инсулинорезистентность встречается чаще в группе пациенток с фенотипом А.

2. Характер ответа яичников на стимуляцию суперовуляции зависит от фенотипа и наличия полиморфизмов гена рецептора ФСГ (Asn680Ser) и инсулинорезистентности. У пациенток с более длительной олигоменореей (более 90 дней) частота полиморфизмов гена рецептора ФСН (Asn680Ser) выше по сравнению с пациентками с менее продолжительной олигоменореей.

3. У пациенток с фенотипом А частота ранних репродуктивных потерь выше по сравнению с пациентками с фенотипом D, несмотря на высокую кумулятивную частоту наступления беременности. Частота ранних репродуктивных потерь не зависит от наличия или отсутствия оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе.

Степень достоверности результатов исследования

Для статистической обработки использовали статистические пакеты IBM SPSS Statistics v22 (IBM Corp., США) и Statistica v.12.

Все полученные количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Предполагалось, что исследуемое распределение не отличается от нормального распределения (нулевая гипотеза – что распределения одинаковые). При получении $p < 0.05$ нулевая гипотеза отвергается. Соответственно, исследуемое распределение отличается от нормального.

Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате M (SD), где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате Me (Q 25%; Q 75%), где Me — медиана, а Q 25% и Q 75% — верхний и нижний квартили.

Качественные показатели представлены как в абсолютных, так и в относительных величинах (%).

Для нахождения различий между группами пациенток для нормально распределенных числовых показателей использовали критерий ANOVA (для нескольких групп при равенстве дисперсий) и затем применяли попарное сравнение групп с помощью t-критерия Стьюдента для 2-х независимых выборок с поправкой Бонферрони на непрерывность. В случае не подтверждения гипотезы о нормальном распределении для сравнения количественных данных применяли непараметрические методы Круаскала-Уоллиса (для нескольких групп) и затем осуществляли попарное сравнение групп с помощью U-критерия Манна-Уитни для несвязанных совокупностей. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони.

Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками использовали метод Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность ($\chi 2$), точный критерий Фишера для небольших выборок. При невозможности применения критерия Хи-квадрат Пирсона (использовался Z-критерий (аналог t-критерия Стьюдента для долей), а для 0% и 100% - с поправкой для концевых точек. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Производился ROC-анализ с расчетом площади под кривой (Area Under Curve – AUC).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором определено направление исследования. Автором сформулированы задачи исследования, выбраны группы пациенток. Автор в рамках работы в отделении репродуктологии проводил набор пациенток для исследования, сбор анамнестических данных у 64 пациенток с фенотипами A и D СПЯ. Автор самостоятельно назначал обследование пациенток и на основании анамнестических данных, показателей лабораторных и инструментальных исследований определял тактику достижения беременности пациентками. Автор самостоятельно проводил программы ЭКО и оценивал их эффективность.

Произведена систематизация, статистическая обработка и анализ полученных данных. Автором в составе коллектива подготовлены публикаций по теме исследования.

Внедрение и апробация полученных результатов

Результаты, полученные при проведении исследования, внедрены в практическую работу отделения репродуктологии ГБУЗ МО «МОНИИАГ имени академика В. И. Краснопольского», ГБУЗ МО «Видновский перинатальный центр», кабинетов бесплодного брака Московской области.

Полученные результаты исследования доложены на XVII Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (тезисы), I Областном конгрессе «Подмосковные вечера. У Истоков жизни» (доклад), на научно-практической конференции «Медицина для будущего; от планирования к беременности и родам», на научно-практической конференции «Московский врач. Вопросы репродуктологии в повседневной практике гинеколога».

Диссертационная работа выполнялась в рамках научно-исследовательской работы отделения репродуктологии 2022 года ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В. И. Краснопольского».

Апробация диссертации состоялась 24 июня 2024 года на заседании Учёного совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В. И. Краснопольского».

Публикация результатов

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы в рецензируемых научных журналах, определенных перечнем ВАК РФ, Scopus, учебно-методическое пособие в рамках научно-исследовательской работы отделения репродуктологии 2022 года.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 122 страницах компьютерного текста, содержит 20 таблиц, 14 рисунков. Структура диссертации включает введение, литературный обзор, демонстрацию собственных данных, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, который содержит 16 источников отечественной и 84 зарубежной литературы.

ГЛАВА 1. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Синдром поликистозных яичников и бесплодие: клиническая картина, подходы к диагностике и классификации

Бесплодие представляет собой состояние, характеризующееся отсутствием наступления клинической беременности в течение 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции у женщин до 35 лет или в течение 6 месяцев у женщин старше 35 лет, и представляет собой распространенную во всем мире проблему, затрагивающая значительную часть населения. Частота бесплодия в различных регионах РФ колеблется от 17,2% до 24% [1, 2]. В структуре причин бесплодия различают несколько факторов. Около 40 % случаев бесплодия приходится на женщин, 40 % - на мужчин, 10 % - на обоих партнеров, а в 10 % имеет место неясный генез бесплодия [3].

Одним из наиболее часто встречающихся женских факторов бесплодия является эндокринный фактор, диагностируемый у 25% бесплодных пар и характеризующийся ановуляцией либо олигоовуляцией [2]. В структуре эндокринного бесплодия значительную часть занимает синдром поликистозных яичников (СПЯ), составляя 85% всех случаев ановуляции или олигоовуляции. В зависимости от региона в популяции СПЯ выявляется у 2–26% пациенток репродуктивного возраста [1,2,4-6]. Согласно обновлению международного руководства по СПЯ 2023 года распространенность СПЯ составляет от 10% до 13% [7].

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является многофакторным состоянием, проявляющееся нарушением метаболизма, репродуктивного здоровья, психологического благополучия, способным привести к проблемам со здоровьем различного спектра у женщин оптимального репродуктивного периода и старшего

возраста, что определяет его как значимую социальную и экономическую проблему.

Клиническая картина синдрома поликистозных яичников крайне разнообразна. Для пациенток с СПЯ в различных сочетания характерны нарушения менструального цикла, отсутствие желанной беременности, избыточный вес, инсулинорезистентность, акне, гирсутизм, клиническая картина депрессии, повышенные риски атипической гиперплазии и рака эндометрия, сердечно-сосудистой патологии.

У пациенток с СПЯ значительно повышен риск сахарного диабета 2 типа, дислипидемии, сердечно-сосудистой патологии, гиперплазии и рака эндометрия и рака молочной железы, а также тревожного расстройства и депрессии. При этом распространенность метаболического синдрома у больных СПЯ в два раза выше, чем в популяции: около 22% женщин в возрасте до 20 лет и 53% женщин от 30 до 39 лет, страдающих СПЯ, имеют метаболический синдром [8].

У большинства пациенток репродуктивного периода СПЯ является фактором риска бесплодия, поскольку, как правило, приводит к отсутствию овуляции: олигоменорея или ановуляция – наиболее частые проявления СПЯ, которыми страдают до 74% женщин с СПЯ [6]. Большинство женщин не признают наличие диагноза СПЯ до тех пор, пока не столкнутся с трудностями в наступлении беременности. Проблема наступления беременности в связи с ановуляцией имеет место у 70–80% пациенток с СПЯ [15].

Женщины с СПЯ подвержены повышенному риску гиперплазии эндометрия. У женщин с СПЯ перименопаузального периода риск развития рака эндометрия может быть увеличен в четыре раза [16]. При СПЯ повышен риск невынашивания беременности, а также таких осложнений беременности, как гестационный сахарный диабет, макросомия плода, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия. После наступления беременности женщины с СПЯ находятся в группе риска риск ранних репродуктивных потерь, гестационного сахарного диабета, макросомии плода, гестационной артериальной гипертензии и

преэклампсии [13, 17]. Эти осложнения усиливаются при наличии гиперандрогении [4].

В настоящее время остаются трудности в диагностике и лечении синдрома, поскольку ведущие симптомы могут варьировать в зависимости от возраста. Не существует стандартизированного лечения СПЯ, схема лечения подбирается с учетом индивидуальных потребностей [4]. Лечение подбирается индивидуально с целью коррекции определенных жалоб и симптомов. Лекарственные препараты могут направлены коррекцию менструального цикла, гиперандрогении, акне, инсулинорезистентности либо индукцию овуляции. Поддержание здорового образа жизни всегда является приоритетом в аспекте коррекции проявлений СПЯ. Применяемая на сегодняшний день терапия лишь помогает уменьшить метаболические нарушения, избыточный рост волос и дерматологические проблемы, провести стимуляцию овуляции.

Несмотря на то, что СПЯ является довольно распространенным, подходы к классификации синдрома продолжают обсуждаться. Из-за множественной гетерогенности синдрома до сих пор нет единого мнения о критериях, на основании которых должен основываться диагноз СПЯ.

Впервые I.F. Stein и M.L. Leventhal в 1935 году определили СПЯ как состояние олигоменореи и поликистоза яичников с различной степенью выраженности акне, ожирения и гирсутизма [18]. В настоящее время не существует специального диагностического теста, который бы однозначно определял наличие СПЯ.

Критерии, предложенные в апреле 1990 года на конференции Национального института здравоохранения (NIH) и Национального института здоровья детей и развития человека (NICHD), являются одной из принятых классификаций для СПЯ. Критерии 1990 года включали следующие особенности: 1) гиперандрогения; 2) ановуляция или олигоовуляция; 3) исключение нескольких связанных с ними заболеваний, например, щитовидной железы, гиперпролактинемии и врожденной гиперплазии надпочечников [19].

В мае 2003 года в Роттердаме члены Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology) и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM – The American Society for Reproductive Medicine) организовали конференцию для решения вопроса о включении в классификацию УЗ-картину поликист озных яичников в определение СПЯ состояния яичников по параметру количества антральных фолликулов). Согласно Роттердамскому консенсусу, постановка диагноза СПЯ основывается на 3 специфических критериях, а именно: олиго- или ановуляция, гиперандрогения – биохимическая (избыточная продукция андрогенов) или клиническая (гирсутизм, андрогенная алопеция, акне или вирилизация) и ультразвуковая оценка морфологии яичников (объем яичника более 10 мл и/или более 10 антральных фолликулов в яичнике). Синдром поликистозных яичников может быть диагностирован при наличии как минимум двух из трех критериев [9], при этом фенотип СПЯ (A, B, C, D) определяется сочетанием признаков (Таблица 1).

Таблица 1 – Роттердамские критерии классификации СПЯ

	Олиго- или ановуляция	Клиническая и/или биохимическая гиперандрогения	Поликистозное строение яичников по данным УЗИ
Фенотип A	+	+	+
Фенотип B	+	+	-
Фенотип C	-	+	+
Фенотип D	+	-	+

Указанные критерии не учитывают другие признаки, такие как инсулинорезистентность и связанная с ней компенсаторная гиперинсулинемия, которые играют одну из ключевых ролей в патогенезе синдрома и встречаются

примерно у 80% женщин с СПЯ и ожирением и у 30–40% женщин с СПЯ при отсутствии ожирения [3,11].

Конференцией, проведенной в 2006 году Androgen Excess и Обществом СПЯ (АЕ-СПЯ), также были предложены меры по диагностике СПЯ: (1) гиперандрогенизм, который включает в себя либо гирсутизм (вид волос на лице), либо гиперандрогенемию (биохимический анализ); (2) дисфункция яичников, включающая олигоовуляцию/ановуляцию или поликистоз яичников; и (3) исключение других факторов, связанных с избыточной выработкой андрогенов [20].

Использование Роттердамских критериев было принято в 2018 году международным научно-обоснованным руководством по диагностике и лечению СПЯ [10]. Согласно обновлению международного руководства по СПЯ 2023 года возможно использовать показатель антимюллерова гормона в качестве альтернативы УЗИ для диагностики СПЯ у взрослых [7]. При наличии олигоменореи и гиперандрогении ультразвуковое исследование или АМГ для диагностики не требуются. У подростков необходимы как гиперандрогения, так и овуляторная дисфункция, при этом УЗИ и АМГ не целесообразно ввиду низкой специфичности и частого наличия мультифолликулярных яичников по данным УЗИ у девочек-подростков.

В последнее десятилетие для более точного подхода не только к диагностике, но и к выбору терапевтического лечения был введен и принят во внимание метаболический аспект, а именно, инсулинорезистентность (ИР) и вызванная ею компенсаторная гиперинсулинемия.

При обследовании пациентки необходимо исключить наличие эндокринной патологии, способной приводить к нарушениям менструального цикла – патология щитовидной железы, гиперпролактинемия, неклассическая форма врожденной гиперплазии надпочечников. При аменорее и других более атипичных признаках рекомендуется дальнейшее обследование с целью исключения гипогонадотропного гипогонадизма, болезни Кушинга, андрогенпродуцирующих опухолей. Андрогенный статус может оцениваться как по биохимическим показателям, так и

по клиническим. Клинически о наличии андрогенного избытка свидетельствуют кожные проявления, такие как гирсутизм (по модифицированной шкале Ферримана-Галлея), акне или алопеция. Существуют значительные этнические различия в клинических проявлениях гиперандрогении, и обследование часто ограничивается самолечением гирсутизма. Если нерегулярные менструации присутствуют наряду с гиперандрогенизмом, биохимическим или клиническим, то использование УЗИ органов малого таза для постановки диагноза СПЯ не требуется. Хотя определение полного фенотипа без ультразвукового исследования ограничено, клинический диагноз возможен и без этого метода диагностики.

Ультразвуковая морфология является наиболее сложным критерием, так как существуют различия в стандартах при определении количества фолликулов. По мере совершенствования технологий УЗИ увеличивается возможность увидеть большее количество фолликулов, поэтому использованные ранее критерии не соответствуют современным возможностям УЗ-исследования.

В 2014 году общество по изучению избытка андрогенов и СПЯ опубликовало рекомендации [21]. В соответствии с обзором доступной литературы, для определения морфологии поликистозных яичников рекомендуется использовать количество фолликулов на яичник, а порог рекомендуется установить на уровне ≥25, но только при использовании более новой технологии, обеспечивающей максимальное разрешение фолликулов яичников (например, частота датчика ≥8 мегагерц). Руководство рекомендует использовать объем яичников для УЗ-диагностики поликистозных яичников, если технология оценки количества антральных фолликулов недоступна для повседневной практики. При использовании УЗ-исследования СПЯ предлагается использовать более новые технологии для адекватной характеристики количества фолликулов. Международное руководство по доказательной медицине [10] включило систематический обзор (11 исследований с 2961 взрослыми пациентками) ультразвуковых исследований в диагностике СПЯ и пришло к выводу, что для критериев количества антральных фолликулов (КАФ) оптимальной чувствительностью и специфичностью является более 20 фолликулов на яичник по

крайней мере в одном яичнике. Имеющиеся данные об объеме яичников не указывают на рекомендуемое изменение критерия объема яичников на более 10 мл.

Уровень АМГ рассматривался как альтернатива ультразвуковому подсчету КАФ для диагностики поликистозных яичников или как независимый маркер СПЯ. Гормон АМГ вырабатывается клетками гранулезы ранних фолликулов, что позволяет широко использовать данный маркер в повседневной практике для оценки овариального резерва. В связи с увеличенным количеством антральных и малых антральных фолликулов общий уровень АМГ в сыворотке крови в 2–3 раза выше у женщин с диагнозом СПЯ, чем у женщин с нормальной репродуктивной функцией и умеренным количеством антральных фолликулов, и коррелирует с ультразвуковыми показателями КАФ [4]. Поскольку АМГ представляет собой независимый от уровня гонадотропинов гормон, его уровень не зависит от менструального цикла.

I. Cimino и соавторы опубликовали результаты собственных исследований, подтверждающие, что АМГ увеличивает гонадотропин-рилизинг-гормон-зависимую пульсационную секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ), поддерживая центральное действие АМГ на нейроны, вырабатывающие гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ). Повышенная пульсационная выработка ЛГ является важной патофизиологической особенностью многих случаев СПЯ как одной из наиболее распространенных причин женского бесплодия, при котором уровень циркулирующего АМГ также часто повышен. Однако, происхождение этих нарушений остается неизвестным. Полученные исследователями результаты позволяют выдвинуть гипотезу о том, что АМГ-зависимая регуляция высвобождения ГнРГ может быть вовлечена в патофизиологию фертильности и обладать терапевтическим потенциалом для лечения бесплодия у пациенток с СПЯ [22].

1.2. Патогенетические аспекты бесплодия при синдроме поликистозных яичников

Патогенез СПЯ сложен и многофакторен. В формировании патологии имеет значение образ жизни, экологические факторы, особенности протекания эмбрионального периода. В последнее время все больше внимания уделяется генетическим фактором, так, в настоящее время определены сотни генов-кандидатов, которым предписывается роль в формировании патогенеза СПЯ.

В норме у женщин с регулярным менструальным циклом гипоталамус выделяет гонадотропин-рилизинг-гормон и стимулирует гипофиз вырабатывать лютеинизирующий гормон и фолликулостимулирующий гормон. При СПЯ имеет место несбалансированная передача сигналов оси гипоталамус – гипофиз – яичники, повышенная амплитуда импульсов гипофизарной активности, проявляющаяся в высоком уровне ЛГ в сыворотке крови и нормальной или относительно низкой секрецией ФСГ, что позволяет выявить высокое соотношение ЛГ к ФСГ (более 2,5). ЛГ преимущественно действует на клетки теки и провоцирует синтез андрогенов в яичнике, что, скорее всего, связано с пониженной чувствительностью к отрицательной обратной связи со стероидными гормонами [4].

Избыток тестостерона преобразуется 5α-редуктазой в дигидротестостерон, приводя к гиперандрогенемии, которая может вызывать гирсутизм. Кроме того, уровень эстрона в плазме крови повышается из-за активности ароматазы (более активной при СПЯ по сравнению с популяцией), которая превращает андростендион в эстрогены. Эти события предрасполагают к хроническому гиперэстрогенному состоянию с изменением скорости превращения эстрадиола в эстрон, что предрасполагает к повышенному риску пролиферации эндометрия и возможному увеличению риска развития рака эндометрия. Важно отметить, что гиперандрогенное состояние снижает синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), определяя более высокий уровень несвязанных циркулирующих

стероидов (в основном андрогенов), что также провоцирует появление гирсутизма и акне.

У женщин с СПЯ часто наблюдается инсулинорезистентность, характеризующаяся высокой базальной секрецией инсулина и снижением инсулинового ответа на нагрузку глюкозой. Избыток инсулина действует синергично с лютеинизирующим гормоном, стимулируя выработку андрогенов клетками теки, что еще больше усугубляет гиперандрогению. При этом гиперсекреция андрогенов способствует отложению абдоминального жира. Ожирение является одним из наиболее распространенных заболеваний, осложняющих состояние СПЯ [23]. До 90% женщин с СПЯ имеют более высокий индекс массы тела (ИМТ), что усиливает инсулинорезистентность [22]. Дисфункция жировой ткани и отложение висцерального жира могут провоцировать гиперинсулинемию и инсулинорезистентность, что еще больше усиливает синтез андрогенов в яичниках: исследования показывают, что инсулин действует на яичники, повышая выработку андрогенов, в клетках теки яичников. Ожирение изменяет механизм синтеза стероидов, значительно повышая активность эстрогенов в висцеральной жировой ткани. Повышенный уровень эстрогена стимулирует выработку ЛГ и снижает уровень ФСГ, что приводит к гиперплазии тека-клеток и гранулезных клеток. Это стимулирует биосинтез андрогенов и ароматизацию, способствуя гиперандрогенемии и гипероэстрогенемии у женщин с ожирением, страдающих СПЯ [24]. Таким образом, возникает порочный круг: инсулинорезистентность усугубляется связанным с гиперандрогенией накоплением жировой ткани и, действуя на тека-клетки, усиливает секрецию андрогенов у женщин [25].

Согласно данным S. Alesci и соавторов, у женщин с СПЯ инсулин, как правило, значительно повышает чувствительность коры надпочечников к активации адренокортикотропного гормона и повышает синтез андрогенов. Значительно более высокие показатели инсулина коррелируют со снижением уровня глобулина, связывающего половые гормоны, что еще в большей степени способствует гиперандрогении [26].

L.C. Torchen и соавторы отмечают, что частота инсулинорезистентности составляет около 70 % у женщин с ожирением и около 30 % у женщин с нормальными показателями индекса массы тела [27,28]. В структуре пациенток с СПЯ схожего веса и возраста вероятность выявления нарушения толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности значительно выше по сравнению с женщинами без СПЯ. Среди женщин с ИМТ < 25 кг/м2 распространенность СПЯ составляет 4,3%, а среди женщин с ИМТ > 30 кг/м2 – 14%. При этом избыточный вес или ожирение имеют место в 50–70% случаев СПЯ [5].

СПЯ имеет много общего с метаболическим синдромом по патофизиологическим и клиническим признакам, включая абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемию. Исследования показали, что распространенность метаболического синдрома при СПЯ варьирует в различных популяциях и почти в 2 раза выше, чем у сопоставимых по возрасту женщин в общей популяции. Метаболический синдром определяется как совокупность метаболических нарушений, включающих абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемию и артериальную гипертензию. Как и в случае ожирения в целом, инсулинорезистентность и дислипидемия, характерные для метаболического синдрома, оказывают негативное влияние на фертильность и беременность, нарушая развитие эмбриона, ухудшая восприимчивость эндометрия и ухудшая репродуктивные результаты [29].

Ожирение и СПЯ оказывают влияние на восприимчивость эндометрия во время имплантации, которые были тщательно исследованы, вытекая из метаболических изменений, влияющих на метаболизм глюкозы, гиперинсулинемию и гиперандрогению, и способных регулировать децидуализацию. По мнению S. Marinelli и соавторов, нарушении восприимчивости эндометрия, возникающее в результате нарушений обмена веществ, может негативно повлиять на правильную эмбриональную имплантацию, что приведет к более высокой частоте выкидышей и бесплодия. Такие осложнения были связаны с последствиями нарушения метаболизма глюкозы, компенсаторной

гиперинсулинемии у пациенток с инсулинорезистентностью и воздействием гиперандрогении на эндометрии во время окна имплантации [30].

Необходимо всегда проводить детальное анамнестическое исследование, чтобы выявить не только наличие наследственной предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа, но и тот факт, что пациентки с СПЯ могут родиться с малым для гестационного возраста весом в связи с внутриутробно задержкой рост, либо с диабетической фетопатией вследствие гестационного сахарного диабета у матери. Как подтверждают A.S. de Melo и соавторы, указанные осложнения беременности предрасполагают и провоцируют инсулинорезистентность у плода, а также предрасполагают к СПЯ [31].

В патогенезе СПЯ существенная роль принадлежит генетической предрасположенности. В настоящее время определено порядка 100 генов-кандидатов, отвечающих за его развитие. В основе патогенеза лежат изменения генов, кодирующих рецепторы гонадотропинов, андрогенов, лептина. Дефект гена нарушает биохимические пути, что обусловливает дисфункцию яичников [32,33].

Семейная кластеризация случаев СПЯ указывает на генетический вклад в развитие синдрома. СПЯ обычно следует неменделевской модели наследования, соответствующей сложной генетической архитектуре, аналогичной наследованию сахарного диабета 2 типа и ожирению, которая отражает взаимодействие генов восприимчивости и факторов окружающей среды. Геномные исследования СПЯ позволили получить важные сведения о путях развития заболевания и показали, что существующие диагностические критерии не отражают глубинных различий в биологии, связанных с различными формами СПЯ. M. Dapas опубликовали научный обзор генетического анализа СПЯ, включая обзор геномных методологий, ориентированный на широкую аудиторию клиницистов [34].

Исследования D. Hiam и соавторов в систематическом обзоре определили в общей сложности 19 генных локусов риска СПЯ, расположенных в нейроэндокринном, метаболическом и репродуктивном путях [35]. Генные локусы были расположены в нейроэндокринной, метаболической и репродуктивной системах. В целом, наиболее надежными оказались генные локусы THADA, FSHR,

INS-VNTR и DENND1A, которые в настоящее время требуют подтверждения. Исследования моно- и дизиготных близнецов показали, что наследуемость СПЯ составляет около 70 % [36].

У женщин европейского происхождения систематический обзор генов-кандидатов, проведенный L. Qiu и соавторами, показал, что мононуклеотидные замены rs6166 в гене рецептора ФСГ может быть более значимым генетическим вариантом [37]. Локус гена рецептора ФСГ также был значительно связан уровнем гонадотропинов (ФСГ и ЛГ), что указывает на то, что он может быть фактором генетической предрасположенности к СПЯ.

F. Day и соавторы провели мета-анализ на основе данных более 10 тысяч пациенток с СПЯ и более 100 тысяч пациенток группы контроля, выявили 3 новых локуса и подтвердили 11 ранее зарегистрированных локусов, которым может быть отведена патогенетическая роль в формировании СПЯ. Установлена причинно-следственная связь между генетическими вариантами, связанными с такими показателями как индекс массы тела, уровень инсулина, временя наступления менопаузы, депрессия, аллопецией и СПЯ [38].

Большое значение в патогенезе СПЯ в настоящее время отводится полиморфизмам генов, кодирующим ферменты фолатного цикла. Фолатный цикл представляет собой каскад реакций, важнейшим звеном которого является утилизация гомоцистеина путем превращения в метионин. Реакции протекают под действием ферментов, коферментами для которых служат производные фолиевой кислоты. Восстановление фолатов протекает при участии фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Метильная группа переносится на витамин B12, образуя метилкобаламин. С метилкобаламина метильная группа с помощью фермента метионин-синтазы (MTR) передается гомоцистеину, превращая его в метионин. Для поддержания активности фермента метионин-синтазы необходимо восстановительное метилирование с помощью фермента метионин-синтазы-редуктазы (MTRR). Нарушения фолатного цикла способствуют гипергомоцистеинемии, а гомоцистеин обладает выраженным токсическим, атерогенным и тромбофилическим действием, что также может лежать в основе

патогенеза и прогрессирования клинических проявлений СПЯ. У носителей полиморфизмов гена MTHFR C677T и A1298C СПЯ встречается значительно чаще, и носительство данных полиморфных вариантов может вносить свой вклад в развитие синдрома поликистозных яичников [39-41]. По данным Qi Q. и соавторов варианты гена MTHFR CT и TT C677T могут повышать риск развития СПЯ; генотип TT может повышать риск развития инсулинорезистентности у пациенток с СПЯ, при этом уровень фолатов в эритроцитах крови пациенток с СПЯ снижен [42]. Полиморфизмы MTHFR A1298C и MTRR A66G способствуют повышению уровня гомоцистеина, чем опосредуют свое влияние на патогенез СПЯ A1298C [40]. Гомоцистеин обладает выраженным токсическим, атерогенным и тромбофилическим действием, что может лежать в основе патогенеза и прогрессирования СПЯ.

В качестве звеньев патогенеза СПЯ рассматривают наличие полиморфизмов гена рецептора ФСГ, которые нарушают сигналы от молекулы ФСГ, усугубляя клинические проявления СПЯ. Гены молекулы ФСГ и гены рецепторов ФСГ и ЛГ играют важную роль в патогенезе СПЯ, фолликулогенезе, овуляции, имеют тесную связь с его симптомами, включая избыточный уровень гонадотропных гормонов, наличие гиперинсулинемии и гиперандрогении [43].

В исследование O. Valkenburg и соавторов были включены 518 европеоидных женщин с СПЯ и 2996 пациенток контрольных групп из общей популяции [44]. Сравнивали распределение генотипов между пациентками и контрольной группой. Затем были изучены ассоциации с клиническими особенностями СПЯ. Однонуклеотидные полиморфизмы были выбраны в ГнРГ (Trp16Ser [rs6185]), ФСГ-рецепторе (FSHR, Ala307Thr [rs6165] и Asn680Ser [rs6166]) и ЛГ-рецепторе (18insLQ, Asn291Ser [rs12470652] и Ser312Asn [rs2293275]). По данным результатов исследования, полиморфизм гена FSHR Asn680Ser ассоциировался с более высокими уровнями гонадотропных гормонов, а также с более высокой частотой гиперандрогении, то есть определял выраженность клинических проявлений СПЯ и, таким образом, влиял на фенотип СПЯ. Не было выявлено различий в риске развития СПЯ в зависимости от вариантов гена рецептора ФСГ.

Реакция яичников на стимуляцию суперовуляции может зависеть от генотипа рецептора ФСГ. Одной из причин недостаточного ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами в рамках программ ЭКО может быть наличие полиморфизмов в гене рецептора ФСГ, что снижает рецепторную чувствительность как к эндогенной молекуле фолликулостимулирующего гормона, так и при применении рекомбинантных фоллитропинов в программах ВРТ. У женщин, перенесших программы ЭКО, некоторые полиморфизмы гена рецептора ФСГ ассоциируются с более низкими уровнями эстрадиола после ССО, что свидетельствует о более низкой чувствительности рецептора ФСГ. Кроме того, в трех различных исследованиях было показано, что женщины с СПЯ и без него, имеющие аллельный вариант рецептора ФСГ Asn680Ser, имеют более высокий базальный уровень ФСГ [45].

Несмотря на высокую распространенность СПЯ и связанные с ним существенные экономические затраты, вопрос этиологии СПЯ остается открытым. По оценкам E. Stener-Victorin и соавторов генетические маркеры, ассоциированные с СПЯ, на сегодняшний день объясняют лишь около 10% от его наследуемости, которая оценивается в 70%. Однако появляется все больше доказательств того, что в патогенез СПЯ вносит вклад измененное эпигенетическое программирование, обусловленное гормональной дисрегуляцией при внутриутробном развитии. Мужчины и родственники женщин с СПЯ также подвержены повышенному риску развития связанных с СПЯ репродуктивных и метаболических нарушений [46].

Для преодоления инфертильности пациенток с СПЯ используются поведенческие, терапевтические и хирургические методы лечения.

Эпидемиологические данные в подавляющем большинстве случаев подтверждают тесную связь между ожирением и бесплодием, невынашиванием беременности, а также повышенной частотой осложнений беременности для матери и плода. В связи с этим медицинские общества рекомендуют снизить вес у женщин с ожирением до начала лечения бесплодия [47]. Важнейшее значение имеют изменения в образе жизни: отказ от курения, диета, физическая активность и снижение веса наличии ожирения либо избыточной массы тела [48].

Поддержание здорового образа жизни всегда является приоритетом для уменьшения осложнений СПЯ. Нормализация веса на этапе прегравидарной подготовки повышает вероятность зачатия и оказывает благоприятное воздействие на здоровье плода.

Снижение веса на 5–10% у женщин с ИМТ более 30 кг/м^2 может быть достаточным нормализации овуляторной функции и менструального цикла [49], а также повышает эффективность препаратов, нацеленных на индукцию овуляции. Если ИМТ превышает 35 кг/м^2, а изменения образа жизни, проводимые более 1 года, не дали результатов, может быть рассмотрено применение бариатрической хирургии [49].

Терапевтическое лечение основано только на симптомах и осложнениях СПЯ [50]. В настоящее время не существует конкретных лекарственных препаратов для лечения СПЯ. Препараты всегда направлены коррекцию олигоменореи, ановуляции, гиперандрогении, инсулинорезистентности, снижение веса. Терапия, применяемая до сих пор, помогает только уменьшить метаболические эффекты, проблемы с овуляцией, избыточный рост волос и дерматологические проблемы. Пациентки с СПЯ представляют собой неоднородную популяцию в соответствии с диагностическими критериями. Важно определить, какие группы пациенток получают наибольшую пользу от того или иного метода лечения для обеспечения индивидуального подхода.

Согласно клиническим рекомендациям по СПЯ [1] индукция овуляции при помощи кломифена цитрата (КЦ) или летрозола, а также применение препаратов метформина остаются первой линией медикаментозного лечения бесплодия у женщин с СПЯ при отсутствии других мужских или женских факторов бесплодия. При неэффективности терапии первой линии решается вопрос о проведении стимуляции овуляции при помощи гонадотропинов либо о применении хирургических методов, направленных на восстановление естественной фертильности. Так, эндоскопический дриллинг яичников занимает все большее место в лечении бесплодия. При неэффективности терапии первой и второй линии

коррекции бесплодия при СПЯ рекомендуется переходить к программам вспомогательных репродуктивных технологий.

1.3. Медикаментозная терапия, используемая при синдроме поликистозных яичников

Кломифена цитрат

Кломифена цитрат относится к группе антиэстрогенов и является препаратом первой линии для стимуляции овуляции при ановуляторном бесплодии. Действие кломифена цитрата основано на блокировке рецепторов эстрогенов в гипоталамусе: под контролем механизма отрицательной обратной связи происходит повышение уровня эндогенных гонадотропинов, что индуцирует рост доминантного фолликула. Кломифена цитрат принимают в течение пяти дней подряд, начиная с 2–5 дня менструального цикла. Прием КЦ должен проводиться под контролем УЗИ, чтобы определить день овуляции и предотвратить многоплодную беременность (риск 11%). В качестве мониторинга на 11–14 день проводится ультразвуковое исследование, а также измерение роста фолликулов и толщины эндометрия. Если овуляция не наступает после приема дозы 150 мг в день, пациентка определяется как резистентная к КЦ.

Летрозол

Летрозол относится к семейству ингибиторов ароматазы, вызывает снижение уровня эстрадиола. Это в значительной степени снижает риск мультифоликулярного ответа на стимуляцию и, как следствие, многоплодной беременности, что является одним из основных преимуществ летрозола по сравнению с кломифена цитратом. Стоит отметить, что летрозол не влияет на функцию рецепторов эстрогенов в эндометрии, то есть приводит к уменьшению толщины эндометрия и выработке цервикальной слизи в цикле контролируемой стимуляции овуляции.

Исследование R. Wang и соавторов продемонстрировало большую частоту живорождения и клинической беременности при использовании летрозола, меньший временной промежуток до наступления беременности по сравнению с кломифена цитратом [51].

Напротив, исследование R.B. Mejia и соавторов показало более высокую частоту овуляции при использовании летрозола, однако доказательств более высокой частоты наступления беременности нет [52], а результаты исследований S. Franik и соавторы подтвердили, что летрозол имеет более высокие показатели живорождения чем кломифена цитрат [53]

Сохраняются рекомендации, согласно которым летрозол является предпочтительной терапией для женщин с резистентностью или неудачей при использовании КЦ при отсутствии других факторов бесплодия.

Гонадотропины

При неэффективности контролируемой индукции овуляции препаратами кломифена цитрата и летрозола в качестве второй линии терапии используют преапарты гонадотропинов. Для пациенток с СПЯ основные рекомендации в настоящее время сводятся к использованию низкодозированной ступенчатой схемы для предотвращения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и многоплодной беременности, поскольку большое количество антральных фолликулов у женщин с СПЯ предрасполагает к развитию СГЯ.

Метформин

В настоящее время для коррекции инсулинорезистентности и нормализации массы тела веса применяют препараты метформина, аналоги глюкагоноподобного пептида-1, тиазолидиндионы [54].

Метформин является препаратом группы бигуанидов. Его эффекты связаны с воздействием на печень: ингибирование печеночного глюконеогенеза, увеличение чувствительности печени и периферических тканей к сигналам инсулина, повышение активности инсулиновых рецепторов, что способствует

периферической утилизации глюкозы и снижению уровня инсулина [55]. Под воздействием препаратов метформина повышается уровень белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста и ГСПГ [56]. Исследования показывают влияние препаратов метформина и на овариальный стероидогенез [57].

Исследования in vitro с использованием ооцитов человека и животных продемонстрировали способность препарата оказывать влияние на синтез андрогенов и эстрадиола, на рекрутинг фолликулов, что обуславливает его использование среди пациенток с СПЯ с целью коррекции бесплодия и профилактики патологии беременности [6].

Прием метформина целесообразен для пациенток, имеющих гиперинсулинемию, нигроидный акантоз или семейный анамнез сахарного диабета [58]. Посредством снижения уровня инсулина и андрогенов метформин положительно влияет на клиническое течение СПЯ. При приеме метформина могут определяться нормализация овуляторной и менструальной функции, снижение массы тела, восстановление чувствительности к инсулину [59]. Однако, важно отметить, что при использовании препаратов в терапевтическом диапазоне доз зачастую определяются такие побочные эффекты как тошнота, рвота, диарея, вследствие чего приверженность пациенток к назначенному лечению остается невысока [14,60]. Длительный прием метформина приводит к дефициту витаминов группы В, в частности В12 [61], что следует учитывать при назначении курса лечения.

При СПЯ прием метформина, особенно в сочетании с модификацией образа жизни, нормализует менструальный цикл, способствует коррекции уровня глюкозы и ИМТ, снижает инсулинорезистентность и оказывает положительное влияние на липидный профиль. Низкая стоимость, доступность и низкий профиль побочных эффектов метформина поддерживают его использование. Наиболее распространенными побочными эффектами, связанными с метформином, являются желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, рвота, тошнота, что значительно снижает комплайенс.

Применение метформина снижает гиперандрогению не лучше, чем оральные контрацептивы, но, как недавно стало известно, большое значение имеют индивидуальные проявления СПЯ, поскольку только при нарушении чувствительности к инсулину (т.е. при компенсаторной гиперинсулинемии) метформин проявляет большую эффективность в отношении всех признаков СПЯ, включая гиперандрогению. Другие метаболически активные гормоны, такие как лептин, резистин, адипонектин и грелин, положительно активируются при приеме метформина и таким образом участвуют в улучшении репродуктивной функции на уровне гипоталамуса-гипофиза-яичников.

Ряд исследований показали, что метформин в качестве монотерапии или в сочетании с КЦ увеличивает количество овуляторных циклов у женщин с СПЯ, но не увеличивает число живорождений [62,63], в связи с чем применение только метформина может быть неэффективно для индукции овуляции и ограничено применением при инсулинорезистентности при СПЯ и при сахарном диабете 2 типа.

Использование метформина в сочетании с КЦ или летрозолом может улучшить показатели овуляции в подгруппе женщин с ожирением. В мета-анализе R. Wang и соавторов были проанализированы результаты 20 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавших 3962 женщины с СПЯ. В шести РКИ сравнивалось применение летрозола и КЦ у 1284 женщин. По сравнению с КЦ летрозол продемонстрировал лучшие показатели клинической беременности и живорождения, сократил время до наступления беременности. В восьми РКИ сравнивалось использование только КЦ и комбинации КЦ с метформином у 1039 женщин. Применение комбинации может улучшить клинические показатели беременности и сократить время до наступления беременности, но не выявлено достоверной разницы в показателях живорождения. Мета-анализ показал положительную корреляцию между исходным уровнем инсулина и влиянием лечения на рождаемость при сравнении комбинации КЦ с метформином и монотерапии КЦ [51].

Метформин также используется в качестве дополнительного препарата при проведении программ ЭКО у женщин с СПЯ. В Кокрановском исследовании 2020 года были проанализированы результаты 13 РКИ. При использовании метформина наблюдалось повышение частоты наступления клинической беременности по сравнению с плацебо, но показатель частоты живорождений не увеличивался. Кроме того, использование метформина снижало вероятность развития синдрома гиперстимуляции яичников [64].

Аналоги глюкагоноподобного пептида-1

Аналоги глюкагоноподобного пептида (АГПП-1) оказывают положительное влияние на чувствительность к инсулину, снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний [65]. Среди пациенток с СПЯ с ожирением данный препарат может быть использован с терапевтической целью на этапе прегравидарной подготовки [57].

АГПП-1 не увеличивают риск гипогликемии и имеют хороший профиль безопасности. Наиболее часто встречающиеся нежелательные явления (легкие или умеренные диспептические нарушения примерно у 40% пациенток) могут быть снижены при постепенном титровании дозировки препарата. Исследования применения АГПП-1 показали значительное улучшение функции репродуктивной системы, нормализацию показателей массы тела, уровня инсулина и состояния сердечно-сосудистой системы после лечения эксенатидом или лираглутидом [65].

Отрицательной стороной назначения АГПП-1 является их высокая стоимость среди всех лекарственных препаратов, направленных на коррекцию уровня глюкозы и инсулинорезистентности. Применение препарата ограничено его высокой стоимостью и низкой доступностью, но появляющиеся данные свидетельствуют о его высокой эффективности в лечении ожирения у женщин с СПЯ по сравнению с метформином [66]. В России для снижения веса используется лираглутид, другие препараты данной группы (ребелсас, оземпик, трулисити) применяются при наличии нарушений углеводного обмена.

Тиазолидиндионы

Возможно назначение пациенткам с СПЯ препаратов группы тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон). Их использование показано пациенткам с выраженной инсулинорезистентностью [58]. Тиазолидиндионы – пероральные противодиабетические препараты, увеличивающие чувствительность к инсулину на уровне периферических тканей [67], стимулируют транскрипцию генов, ответственных за метаболизм липидов и глюкозы, повышают чувствительность к инсулину, снижают уровень глюкозы, уменьшают объем жировой ткани. При этом тиазолидиндионы не нормализуют уровень андрогенов и могут способствовать увеличению веса пациенток, в связи с чем не относятся к препаратам первой линии инсулиносенсибилизирующей терапии для женщин с СПЯ, нацеленных на беременность [68]. Тиазолидиндионы назначают пациенткам при неэффективности либо плохой непереносимости препаратов метформина [69]. Пиоглитазон относятся к препаратам категории C FDA, поскольку в исследованиях на животных вызывают задержку роста плода, в связи с чем их назначение для нормализации овуляторной функции нецелесообразно [13].

Тиазолидиндионы вызывают такие побочные эффекты, как задержка жидкости, отечность, увеличение массы тела, переломы, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда и рак мочевого пузыря [3, 70].

Инозитолы

В последнее десятилетие были предложены новые интегративные подходы к лечению инсулинорезистентности при СПЯ с использованием различных соединений, таких как инозитолы в двух клинически активных изоформах, т.е. мио-инозитол и d-хироинозитол.

Инозитол представляет собой одну из терапевтических альтернатив, которой в последнее время уделяет внимание большое количество исследователей [56,71]. Инозитол может вырабатываться в клетках человека и действует как внутриклеточный вторичный мессенджер для тиреотропного гормона (ТТГ), ФСГ, инсулина. Один из изомеров инозитола усиливает транспорт глюкозы в клетках

транспортировку глюкозы через стимуляцию транслокации глюкозного транспортера типа 4 (GLUT-4) на клеточную мембрану, другой снижает высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани. D-хиро-инозитол в яичниках регулирует индуцированный инсулином синтез андрогенов. Миоинозитол и D-хиро-инозитол являются сенсибилизирующими инсулин агентами и способствуют работе фермента, индуцирующего превращение глюкозы в гликоген. Мио-инозитол модулирует активацию утилизации глюкозы и транспортеров глюкозы, а также регулирует поглощение глюкозы и сигналы ФСГ в яичниках. Пациенткам с СПЯ назначаются препараты с обоими типами молекул.

Мио-инозитол представляет собой предшественник фосфолипидов, контролирующих высвобождение кортикальных гранул, ингибирование полиспермии и мейоз. Мио-инозитол входит в состав фолликулярной среды и необходим для нормального хода процессов внутри фолликула [54]. Его концентрация в фолликулярной жидкости напрямую коррелирует с качеством ооцитов и эмбрионов в программах ВРТ. Большие концентрации мио-инозитола являются маркером хорошего качества яйцеклеток [72]. Снижение концентрации инозитола в фолликулярной жидкости может задерживать высвобождение внутриклеточного кальция, необходимого для правильного созревания ооцитов. Исследования концентрации мио-инозитола в фолликулярной жидкости у пациенток с СПЯ показали пятисоткратное ее снижение, что сопровождалось инсулинорезистентностью [73].

A. Bevilacqua и соавторы показали, что прием мио-инозитола при планировании ЭКО снижает дозировку применяемых гонадотропинов, уменьшает продолжительность стимуляции, повышает качество яйцеклеток и эмбрионов, увеличивает частоту наступления беременности [74]. Прием препарата в течение 2–3 месяцев до проведения программы ЭКО уменьшал продолжительность стимуляции, повышал качество получаемых ооцитов, увеличивал долю зрелых ооцитов, демонстрировал лучшие показатели оплодотворения и большее количество бластоцист хорошего качества [14].

Витамин D

В настоящее время появляется все больше данных, демонстрирующих роль витамина D в патогенезе СПЯ [75]. Витамин D стимулирует экспрессию рецепторов инсулина. При его дефиците определяется инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гиперандрогения. У пациенток репродуктивного возраста с СПЯ и избытком массы тела использование препаратов витамина D способствует коррекции инсулинорезистентности и снижению веса [76].

Достижение целевого уровня витамина D при терапии в течение 12 недель у пациенток с СПЯ и инсулинорезистентностью оказывает положительный эффект на показатели общего тестостерона, ГСПГ, индекс свободных андрогенов [77].

1.4. Хирургическая коррекция ановуляторного бесплодия при синдроме поликистозных яичников

Альтернативным вариантом лечения второй линии является оперативное вмешательство на яичниках, нацеленное на восстановление спонтанной овуляции [78]. Действительно, этот метод может быть предложен после 4–6 циклов КИО. Различают следующие оперативные методики: дриллинг яичников (отверстия в яичнике глубиной 0,5 см на расстоянии 1 см), каутеризация (неглубокие насечки на яичниках), демедулляция (удаление мозгового слоя яичника), декортикация (удаление поверхностного слоя (капсулы) яичника) [79], а также клиновидная резекция. Клиновидная резекция может приводить к спаечному процессу и хирургическим осложнениям и применялась до появления техники каутеризации и дриллинга яичников.

Механизм действия хирургического лечения до сих пор плохо изучен. По-видимому, хирургическое воздействие на яичниках нарушает местный синтез андрогенов, что снижает их ингибирующий эффект на созревание фолликулов. Более низкий уровень андрогенов снижает периферическую конверсию андрогенов в эстрогены и уменьшает положительную обратную связь на секрецию ЛГ.

Рекрутинг новых фолликулов разрешается спонтанно или с помощью экзогенной стимуляции ФСГ.

Традиционный лапароскопический дриллинг может быть сопряжен с потенциальным риском снижения овариального резерва [45, 80], поэтому его следует рассматривать только при сочетании двух критериев – при наличии высокого овариального резерва и с целью коррекции олигоменореи при отсутствии овуляции [81].

Овариальный дриллинг считается более эффективным по сравнению с гонадотропинами с точки зрения частоты живорождения при более низких рисках ятрогенных осложнений при терапии гонадотропинами [79]: следует учитывать, что операция подвергает женщин рискам, связанным с хирургическим вмешательством, таким как осложнения после анестезии, инфекционные осложнения, спаечный процесс. Эндокринные эффекты этой процедуры более продолжительны, а после ее выполнения повышается чувствительность яичников к последующим препаратам для индукции овуляции.

Методика в 70–80% случаев стимулирует наступление овуляции и беременности, корректирует менструальный цикл [78], а также снижает выраженность гирсутизма и акне. Дриллинг яичников не требует ультразвукового мониторинга и позволяет избежать риска многоплодной беременности или СГЯ. В литературе имеются разные данные об эффективности дриллинга яичников.

По данным K. Seow и соавторов частота овуляции составляет 30–90 %, а частота беременности – 13–80 % [34]. Методика более эффективна при небольшой длительности бесплодия (до 3 лет), молодом репродуктивном возрасте пациентки (до 35 лет) и небольшом количестве антральных фолликулов (до 50). Высокий ИМТ (>35 кг/м2), инсулинорезистентность и гиперандрогения представляют с собой отрицательные прогностические признаки эффективности методики.

В 2020 году в Кохрановском обзоре были получены доказательства умеренного качества того, что лапароскопический дриллинг яичников снижает количество многоплодных беременностей и может приводить к меньшему риску СГЯ [49].

L. Della Corte и соавторы сравнивали эффективность методики трансвагинальной лапароскопией со стандартным лапароскопическим дриллингом яичников при лечении ановуляторного бесплодия у женщин с СПЯ, резистентных к медикаментозной терапии, оценивая эффективность методик с точки зрения частоты овуляции и наступления беременности. Был проведен поиск в основных электронных базах данных (MEDLINE, EMBASE, Web of Science, PubMed и Cochrane Library) с 1994 по октябрь 2022 года с целью оценки роли хирургического вмешательства у пациенток с СПЯ, резистентных к фармакологическому лечению. В обзоре было проанализировано 17 исследований. Во всех проанализированных исследованиях более чем у 50% пациенток после хирургического лечения произошла спонтанная овуляция без существенных различий между двумя хирургическими методиками. Роды наступили более чем у 40% пациенток, причем чаще после стандартной лапароскопии, хотя было зарегистрировано 8 внематочных беременностей и 63 выкидыша. Сообщалось о более низком риске образования спаек после проведения трансвагинального дриллинга. Четких данных о влиянии операции на регуляцию менструального цикла не получено. Описано снижение уровня ЛГ и АМГ в сыворотке крови, а также соотношения ЛГ/ФСГ по сравнению с дооперационным уровнем при обеих методиках лапароскопии [82].

1.5. Применение вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с синдромом поликистозных яичников

При неэффективности методов первой и второй линии лечения ановуляторного бесплодия у пациенток с СПЯ (КИО с гонадотропинами, лапароскопия) пациентке следует предложить экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО).

Хотя для оценки фенотипической неоднородности СПЯ были предложены различные методы классификации, в настоящее время не существует надежного фенотипа для прогнозирования клинических результатов ЭКО [83].

Основными осложнениями для женщин, проходящих программы ЭКО, являются многоплодная беременность и СГЯ. С целью снижения риска многоплодной беременности рекомендуется проводить перенос одного эмбриона [84]. Неблагоприятные акушерские исходы у пациенток с СПЯ чаще встречаются в группе ЭКО по сравнению с самопроизвольной беременностью, и некоторые из них сохраняются при корректировке на одноплодную беременность и возраст матери [85].

При планировании программы ЭКО для снижения рисков СГЯ и получения адекватного количества ооцитов важен выбор оптимального протокола стимуляции яичников и выбора триггера финального созревания ооцитов. При риске развития СГЯ рекомендуется отсрочить перенос эмбриона: криоконсервировать эмбрионы хорошего качества с последующим переносом размороженного эмбриона в криопротоколе.

В протоколах ЭКО используется комбинированное действие гонадотропинов с агонистом либо антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона, использующихся в клинической практике для предотвращения преждевременного всплеска лютеинизирующего гормона во время циклов стимуляции и, как следствие, предотвращения овуляции.

Согласно клиническим рекомендациям по СГЯ и по СПЯ с целью уменьшения длительности стимуляции и суммарной дозы гонадотропинов, снижения частоты синдрома гиперстимуляции яичников посредством замены триггера созревания ооцитов на агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) у пациенток с СПЯ предпочтительно применение протоколов с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (антГнРГ) [86]. Множественные исследования продемонстрировали более редкое развитие СГЯ, более низкие суммарные дозы применяемых гонадотропинов и меньшую продолжительность стимуляции в протоколах с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона по сравнению с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона [87 – 89].

При этом исследование S. Kadoura и соавторов показало, что между протоколами с агонистами и антагонистами ГнРГ не было существенных различий

в частоте клинической беременности, частоте живорождений, многоплодной беременности и выкидыша [89]. Исследование X. Xu и соавторов продемонстрировало большую вероятность субоптимального ответа на стимуляцию в программах ЭКО у пациенток с СПЯ, проходящих протокол с антГнРГ, по сравнению с аГнРГ [90].

После пункции фолликулов в яичниках появляются множественные кисты желтых тел, что приводит к увеличению размеров яичников с повышенной проницаемостью сосудов, в результате чего образуется скопление свободной жидкости в брюшной полости. Эстрогены, прогестерон и местные цитокины высвобождаются как фактор роста эндотелия сосудов, что способствует повышению проницаемости сосудов. Создание третьего пространства может привести к гиповолемии, почечной недостаточности. Женщины с СПЯ предрасположены к развитию синдрома гиперстимуляции яичников из-за большого количества антральных фолликулов, повышенного АМГ и высокого риска гиперергического ответа. В исследовании R. Muharam и соавторов приведено сравнение ответов на стимуляцию среди женщин с СПЯ и женщин без СПЯ с уровнем АМГ >4 нг/мл. Результаты показали, что женщины с СПЯ имеют более высокий риск СГЯ в программах ЭКО, чем женщины без СПЯ [91].

После достижения фолликулами достаточного размера для получения зрелых ооцитов следующим шагом является выбор наиболее эффективного триггера. Рекомбинантный хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) является установленным стандартом для большинства протоколов, однако пациентки с СПЯ, как правило, имеют более высокий риск СГЯ, и в таком случае ХГЧ не всегда является лучшим вариантом [92].

После пункции фолликулов, получения ооцитов и формирования эмбрионов необходимо рассмотреть возможность свежего переноса эмбриона либо тактики криоконсервации всех полученных эмбрионов во избежание развития СГЯ. Рандомизированное контролируемое исследование Z. Chen и соавторов продемонстрировало, что стратегия криоконсервации всех эмбрионов (freeze-all) для пациенток с СПЯ привела к более низкому показателю СГЯ, более низкой

частоте выкидыша и более высокому показателю живорождений [93]. Напротив, исследование S. Santos-Ribeiro не показало достоверных различий в частоте клинической беременности и живорождения между стратегией freeze-all и свежим переносом. Однако, при свежем переносе частота СГЯ отмечалась у 8,6% пациенток по сравнению с 0% у пациенток без переноса [94]. В целом, стратегия криоконсервации всех эмбрионов, по-видимому, дает лучший результат более низкой частоты СГЯ для пациенток с СПЯ.

В исследовании K. Deepika и соавторов кумулятивный показатель живорождения был выше после переноса размороженных эмбрионов, полученных в результате циклов, в которых в качестве триггера использовался аГнРГ по сравнению с ХГЧ [95].

Y. He и соавторы проанализировали роль метаболического синдрома в исходах программ ЭКО у пациенток с СПЯ. Метаболический синдром был выявлен у 410 из 1508 бесплодных женщин с синдромом поликистозных яичников (27,2%). Пациентки с метаболическим синдромом имели большую продолжительность бесплодия по сравнению с пациентками без метаболического синдрома. Во время стимуляции яичников пациенткам с метаболическим синдромом требовались значительно более высокие и длительные дозы гонадотропинов, было получено меньше ооцитов, меньше эмбрионов хорошего качества, худшие показатели оплодотворения, чаще определялся синдром гиперстимуляции яичников по сравнению с пациентками без метаболического синдрома. Кумулятивная частота живорождения не показала значительных различий между группами. Анализ показал, что женщины с синдромом поликистозных яичников с метаболическим синдромом предрасположены к худшим результатам программ ЭКО и большей частоте гестационных осложнений [29].

В исследовании W. Wang и соавторов выявлены факторы риска прерывания беременности у женщин с СПЯ: более высокий ИМТ, большее количество антральных фолликулов, повышенная концентрация глюкозы через 2 часа после нагрузки при проведении орального глюкозотолерантного теста, перенос эмбрионов в стимулированном цикле. Наличие указанных факторов требует

тщательного мониторинга метаболического статуса пациентки на этапе планирования программы ЭКО и при наступлении беременности [96].

У 30–40% пациенток с СПЯ имеет место инсулинорезистентность и гиперандрогения [97]. В исследовании H. Wang и соавторов дана оценка влияния индекса HOMA (homeostasis model assessment of insulin resistance) на исходы программ ЭКО у пациенток без СПЯ и избыточной массы тела. Исследовались показатели качества ооцитов, процент зрелых ооцитов, показатели оплодотворения, морфологические характеристики эмбрионов и кумулятивный показатель живорождения. Исследование показало, что процент зрелых ооцитов и количество бластоцист были значительно ниже в группе пациенток с инсулинорезистентностью по сравнению с группой без инсулинорезистентности. Гомоцистеин, 25-OH-витамин D и аутоиммунные параметры были одинаковыми в двух группах [98].

Эффект мио-инозитола при проведении программ ВРТ был изучен многими авторами. P. Merviel и соавторы провели обзор литературы о влиянии применения мио-инозитола у женщин с СПЯ в программах ЭКО, подтверждающий его эффективность в нормализации функции яичников, улучшении качества ооцитов и эмбрионов при СПЯ [97].

Проведенные A. Wdowiak и соавторами исследования определили, что добавление мио-инозитола перед стимуляцией яичников может улучшить чувствительность к гонадотропинам, снизить продолжительность стимуляции, положительно повлиять на качество ооцитов и эмбрионов, на показатели оплодотворения и частоту наступлени клинической беременности [99].

Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование K. Rajasekaran и соавторов, сравнивающее применение препаратов метформина и мио-инозитола, показало, что показатели оплодотворения, дробления и количество эмбрионов хорошего качества были значительно выше в группе пациенток, получавших мио-инозитол, по сравнению с группой метформина. Однако частота имплантации и количество эмбрионов для криоконсервации были схожими между группами. Мио-инозитол так же эффективен, как и метформин, в снижении риска

СГЯ и обеспечивает лучшие результаты ВРТ у женщин с СПЯ, проходящих циклы ЭКО с антагонистами ГнРГ, без различий по частоте развития СГЯ [100].

.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в период с 2021 по 2024 год в отделении репродуктологии Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (директор института – д. м. н., профессор РАН, Р.Г. Шмаков, руководитель отделения репродуктологии – член-корр. РАН, д. м. н., профессор, К.В. Краснопольская). Исследование получило одобрение Этического комитета МОНИИАГ: выписка №3 из протокола заседания №9 Независимого Локального Этического Комитета (НЛЭК) при ГБУЗ МО МОНИИАГ от 17.12.2021. В исследование включены 64 пациентки с диагнозом «бесплодие» с СПЯ, а также группа контроля – 30 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием (ТПБ), которым проводилось лечение методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Проводился ретроспективный и проспективный анализ исходов программ ВРТ. Все пациентки, включенные в исследование, дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

2.1. Материалы исследования

На первом этапе работы была определена распространённость фенотипов A и D в общем контингенте пациенток оптимального репродуктивного возраста, планирующих программу ЭКО (всего 1232 пациентки за 2021 год); фенотипическая структура СПЯ среди пациенток молодого репродуктивного возраста. Данные представлены в главе «Результаты».

Для обеспечения однородности выборки и исключения факторов, которые могли бы повлиять на результаты исследования, были установлены критерии включения и исключения.

Критерии включения:

- пациентки с первичным либо вторичным бесплодием;
- возраст пациенток от 24 до 36 лет;

– фенотипы A и D СПЯ;

– проведение нативной программы ЭКО и ЭКО-крио;

– добровольное согласие пациенток на участие в исследовании.

Критерии исключения:

– возраст 36 лет и более;

– возраст менее 24 лет;

– пациентки с гинекологическим возрастом менее 8 лет со времени менархе, поскольку первые 8 лет после становления менструального цикла характеризуются высокой частотой мультифолликулярных яичников, которые в указанный возрастной период могут быть вариантом нормы;

– атипическая гиперплазия и рак эндометрия;

– сахарный диабет 1-го и 2-го типа;

– мужской фактор бесплодия, требующий хирургического вмешательства для получения сперматозоидов;

– патология кариотипа хотя бы одного из супругов;

– противопоказания к беременности и/или ЭКО.

Была сформирована группа пациенток с СПЯ с фенотипами A и D, участвовавших в ЭКО. В исследовании приняли участие пациентки с фенотипами A и D СПЯ, которым была проведена программа ЭКО (всего 64 пациентки). Деление на группы проводилось в зависимости от фенотипа – A или D. Деление пациенток обоих фенотипов на подгруппы проводилось в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе оперативной лапароскопии, нацеленной на коррекцию овуляторной функции (каутеризация, дриллинг или резекция яичников, далее по тексту – операция).

Группу I представили 35 пациенток с фенотипом A СПЯ, которые дополнительно были разделены на подгруппы Ia и Iб с учетом наличия либо отсутствия операции в анамнезе. Таким образом, в группе I было выделено 2 подгруппы пациенток:

– подгруппа Iа – 23 пациентки с фенотипом А СПЯ, с операцией в анамнезе;

– подгруппа Iб – 12 пациенток с фенотипом А СПЯ, без операции в анамнезе.

Группу II представили 29 пациенток с фенотипом D СПЯ, которые дополнительно были разделены на подгруппы IIа и IIб с учетом наличия либо отсутствия каутеризации яичников в анамнезе. Таким образом, в группе II было выделено 2 подгруппы пациенток:

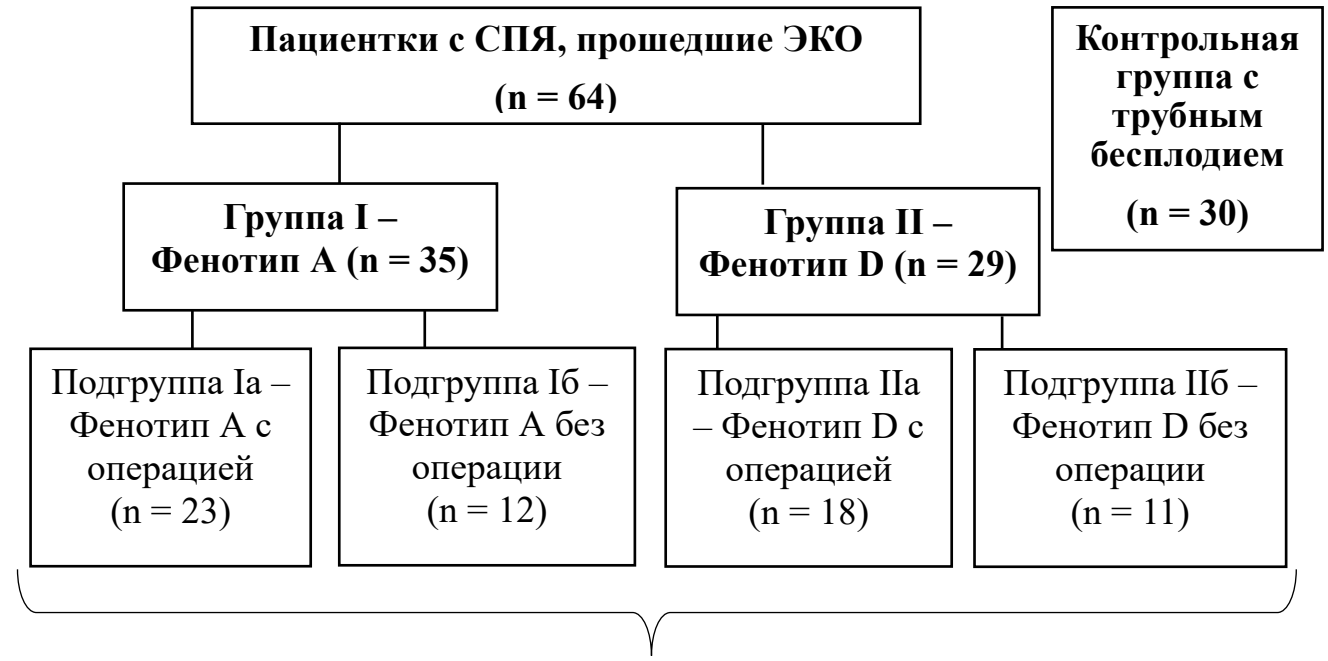
– подгруппа IIа – 18 пациентки с фенотипом D СПЯ, с операцией в анамнезе;

– подгруппа IIб – 11 пациенток с фенотипом D СПЯ, без операции в анамнезе.

Группу контроля представили 30 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием без СПЯ в возрасте от 24 до 36 лет.

Был проведен углубленный анализ пациенток с фенотипами А и D СПЯ, проходивших программу ЭКО (64 пациентки, из них 35 с фенотипом А, 29 с фенотипом D СПЯ). Был проанализирован ответ яичников на стимуляцию и исходы программ ВРТ по частоте наступления беременности и частоте ранних репродуктивных потерь.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



- Оценка продолжительности олигоменореи
- Обследование на полиморфизмы гена рецептора ФСГ
- Обследование на полиморфизмы фолатного цикла
- Обследование на инсулинорезистентность

Проведение программы ЭКО, оценка эффективности ВРТ у пациенток с фенотипами A и D по показателям ответа яичников на стимуляцию, ЧНБ, частоты РРП в зависимости от показателей обследования

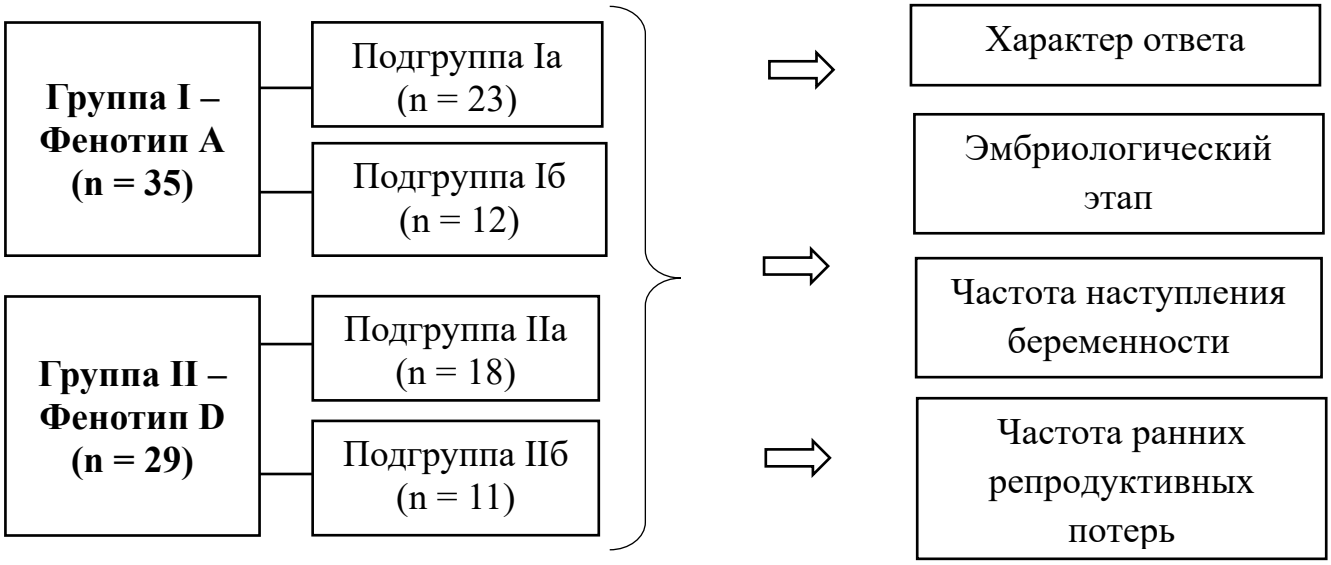


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2. Методы исследования

2.2.1. Стандартизированное обследование перед вступлением в программу экстракорпорального оплодотворения

В соответствии с концепцией исследования был разработан план обследования пациенток, включающий определение фенотипа СПЯ согласно Роттердамским критериям, генетические маркеры-предикторы ответа яичников на стимуляцию и оценку результатов программ ЭКО.

Все пациентки прошли обследование, регламентированное следующими приказами Министерства Здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ):

– приказ МЗ РФ от 1 ноября 2012 года No572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология»;

– приказ МЗ РФ от 31 июля 2020 года No 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Первичное обследование включало сбор жалоб, анамнеза жизни, акушерско-гинекологического анамнеза, общий осмотр, гинекологическое исследование. Всем пациенткам проводилось назначение клинико-инструментальных и лабораторных исследований.

При сборе анамнеза учитывались следующие данные: возраст, сопутствующая экстрагенитальная патология, перенесенные инфекционные заболевания, оперативные вмешательства и травмы, наследственность, наличие профессиональных вредностей, пагубных привычек, гемотрансфузий и аллергических реакций.

Акушерско-гинекологический и репродуктивный анамнез включал: характеристики менструального цикла (менархе, регулярность менструального цикла, продолжительность выделений, объем и длительность кровотечения, болезненность); начало половой жизни; количество половых партнеров; семейное положение; используемые методы контрацепции, количество и исход

беременностей – абортов, выкидышей, неразвивающихся, внематочных беременностей и родов. Имело значение наличие осложнений. Оценивалась регулярность половой жизни, длительность бесплодия и применяемые методы, нацеленные на достижение желанной беременности. У пациенток, получавших в прошлом лечение по поводу бесплодия, уточнялись примененные методики, оценивалась их эффективность. Данные фиксировались в личной карте пациентки.

Общий осмотр включал оценку телосложения, наличия ожирения, его тип и степень, наличие гирсутизма (с оценкой по шкале Ферримана-Голлвея) и других симптомов, характерных для различных эндокринных заболеваний. Состояние молочных желез оценивалось при помощи визуального осмотра и пальпации.

Гинекологическое обследование включало бимануальное исследование с целью оценки размера матки, ее консистенции, положения, подвижности и состояние придатков. Проводился осмотр шейки матки и влагалища в зеркалах.

Стандартные методы исследования включали:

- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- общий анализ мочи;
- коагулограмму;
- микроскопическое исследование отделяемого шейки матки и влагалища;
- исследование уровня антител классов M, G к вирусу иммунодефицита человека-1/2 совместно с определением антигена p24;
- определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови или определение антигена (HbsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови;
- определение суммарных антител классов M и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в крови;
- определение в крови антител к краснухе;
- определение группы крови и резус-фактора;
- цитологическое исследование;

– кольпоскопию;

– полимеразную цепную реакцию на инфекции, передающиеся половым путем;

– флюорографию;

– ЭКГ;

– консультация терапевта с целью получения заключения о возможности проведения программы ЭКО;

– УЗИ органов малого таза;

– УЗИ молочных желез;

– оценку гормонального статуса (АМГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиола, общего тестостерона, пролактина, дегидроэпиандростерона-сульфата, ТТГ, свободной фракции тироксина, антител к тиреопероксидазе и антител к тиреоглобулину).

При выявлении патологии по данным обследования проводилась терапия совместно с профильным специалистом.

При подозрении на патологию органов малого таза с целью дифференциальной диагностики образований яичников и определения дальнейшей тактики назначался экспертный УЗИ с применением вагинального датчика E3-12A на аппарате экспертного класса SAMSUNG WS80OA.

При наличии показаний применялись эндоскопические методики – лапароскопия и гистероскопия. Операции выполнялись в соответствии со стандартными методиками с использованием оборудования немецкой компании KARL STORZ.

Гистероскопию использовали с целью уточнения состояния полости матки и цервикального канала: исключения патологии эндометрия (полипов, гиперплазии), синехий полости матки и цервикального канала, наличия внутриматочной перегородки, деформации полости матки миоматозными узлами и т.д. По показаниям проводилась биопсия эндометрия, раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала, гистерорезекция.

При наличии патологии органов малого таза, требующей хирургической подготовки перед проведением программы ЭКО и планированием беременности

(гидросальпинкс, образования яичников, миома матки), проводилась лечебно-диагностическая лапароскопия.

В ходе стимуляции овуляции в протоколах ЭКО проводился ультразвуковой мониторинг роста фолликулов (их количество и размеры), оценка структуры и толщины эндометрия трансвагинальным доступом с применением аппарата фирмы “Samsung” Medison SONOACE (Корея) с использованием датчика EC4-9.

Для диагностики «биохимической» беременности на 14-й день после переноса эмбрионов исследовали концентрацию β-субъединицы ХГЧ. Через 21–28 дней после переноса эмбриона проводилось УЗИ органов малого таза для подтверждения «клинической» беременности.

2.2.2. Специализированное обследование пациенток с фенотипами A и D синдрома поликистозных яичников перед включением в программу экстракорпорального оплодотворения

При обращении с жалобами на бесплодие всех пациенток с признаками фенотипов A и D СПЯ обследовали на инсулинорезистенотность (показатель индекс HOMA), гликированный гемоглобин, проводили глюкозотолерантный тест. При выявлении отклонений пациентку направляли на консультацию к эндокринологу для подбора терапии. С целью формирования однородной выборки в исследование включали пациенток с инсулинорезистентностью, получавших препараты метформина.

При планировании проведения программы ЭКО назначалось специализированное обследование:

– Анализ крови на полиморфизмы фолатного цикла (Asn680Ser) (далее – полиморфизм гена рецептора ФСГ или полиморфизм);

– Анализ крови на полиморфизмы гена рецептора молекулы ФСГ.

Назначение метаболической подготовки включало:

– Назначение подготовительной терапии (препараты фолиевой кислоты или L-метилфолата).

2.2.3. Ведение пациенток в программах экстракорпорального оплодотворения

Этапы стандартной программы экстракорпорального оплодотворения:

1) Стимуляция суперовуляции с УЗ-мониторингом роста фолликулов и состояния эндометрия

Для стимуляции суперовуляции в программах ЭКО использовался протокол с антагонистами ГнРГ (антГнРГ). Стимуляция суперовуляции проводилась препаратами рекомбинантного ФСГ – фоллитропин-α (ФТ-α) или фоллитропин-δ (ФТ- δ).

Стартовая дозировка фоллитропина-α определялась эмпирически на основании количества антральных фолликулов, показателей гормонального статуса и антропометрических параметров (веса, индекса массы тела) и варьировала от 100 до 225 МЕ в сутки. В процессе проводимой стимуляции используемая доза могла быть изменена, причем максимальная доза не превышала 300 МЕ в сутки.

Дозировка фоллитропина-δ была определена в соответствии с руководством, приложенным к инструкции по использованию препарата, согласно которой у женщин с АМГ > 2,03 нг/мл количество назначаемого действующего вещества могло варьировать в диапазоне 0,10–0,19 мкг/кг массы тела в зависимости от концентрации АМГ. При АМГ < 2,03 нг/мл масса тела не учитывалась, руководство рекомендовало назначение максимальной суточной дозы препарата (12 мкг). Подобранная доза ФТ-δ не подвергалась корректировке на протяжении всего цикла стимуляции яичников.

Ультразвуковое исследование проводилось при вступлении в программу ЭКО, далее для контроля роста фолликулов. Первый УЗ-мониторинг состоялся на 6 или 7 день стимуляции, далее каждые 1–3 дня в зависимости от размеров и темпов роста фолликулов. При отсутствии адекватного ответа проводилась корректировка схемы стимуляции. Для предотвращения пика ЛГ и овуляции применялся препарат антГнРГ (Цетрореликс 0,25 мг) при достижении растущими фолликулами диаметра

13–14 мм. При достижении 3 фолликулами диаметра 18 мм назначался триггер овуляции – препарат ХГЧ в дозе 3000–10000 МЕ.

При проявлении гиперергического ответа яичников (≥ 20 растущих фолликулов), независимо от наличия или отсутствия клинических признаков раннего СГЯ, с профилактической целью к препаратам ХГЧ добавлялся второй триггер - аГнРГ 0,2 мг. Перенос эмбрионов в нативном цикле в таких случаях не проводился, все полученные эмбрионы высокого качества подвергали криоконсервации для минимизации риска СГЯ.

2) **Пункция фолликулов** проводилась через 35–36 часов после введения триггера овуляции под внутривенным наркозом в асептических условиях операционной. Трансвагинальным доступом под УЗ- контролем при помощи аспирационной иглы (17GOocyteRecoverySet 330 mm) проводилась пункция всех фолликулов диаметром более 15 мм. Аспирированную в пробирки фолликулярную жидкость с кумулюсно-ооцитарными комплексами передавали эмбриологам.

3) **Оплодотворение полученных ооцитов** спермой супруга проводили спустя 38–40 часов после введения триггера овуляции путем рутинного инсеминации (ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение), ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида), ПИКСИ (физиологическая интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида).

4) **Культивирование эмбрионов** на протяжении 5–6 суток после пункции до стадии бластоцисты выполняли в эмбриологической лаборатории. Оценку морфологии эмбрионов проводили на 1-е и 5-е сутки после оплодотворения). На 5-е сутки культивирования эмбриологом проводилась оценка состояния эмбрионов согласно классификации Гарднера, определялось наличие бластоцист, пригодных к переносу в полость матки и криоконсервации.

5) **Перенос эмбрионов** в полость матки осуществлялся на 5-е сутки культивирования (5-е сутки после пункции) на стадии бластоцисты (всем пациенткам был перенесен 1 эмбрион с наилучшими морфологическими характеристиками). Перенос проводился после обработки в условиях малой операционной под УЗ-навигацией с использованием одноразового катетера

(COOK). После переноса всем пациенткам назначалась поддержка посттрансферного периода препаратами микронизированного прогестерона трансвагинально в дозе 600 мг/сутки. Оставшиеся эмбрионы высокого качества подвергались криоконсервации. При наличии эмбрионов, отстающих в развитии, культивирование продолжалось до 6-х суток с последующей криоконсервацией бластоцист пригодного качества.

Перенос эмбриона отменялся при гиперергическом ответе с целью профилактики риска развития СГЯ, а также в случае отсутствия эмбрионов высокого качества.

6) **Диагностика беременности**

На 14 день после переноса эмбрионов определяли концентрацию β-субъединицы ХГЧ в венозной плазме для диагностики «биохимической» беременности. При подтверждении биохимической беременности прием препаратов поддержки продолжался до подтверждения «клинической» беременности на 21–28-й день после переноса, после чего наблюдение беременности продолжалось до результатов первого скрининга.

При сопоставлении терапевтической эффективности гонадотропинов ФТ-δ и ФТ-α проводился анализ следующих показателей: число полученных ооцитов, доля зрелых ооцитов, показатели оплодотворения, число полученных бластоцист хорошего качества, частота наступления клинической беременности, доля женщин с выполненной криоконсервацией эмбрионов. Ответ яичников на стимуляцию суперовуляции интерпретировали как нормергический (получение от 4 до 20 ооцитов), «бедный» (получение 1–3 ооцитов), и гиперергический (получение 20 и более ооцитов).

Безопасность гонадотропинов оценивали по частоте развития клинических проявлений СГЯ. Проводился анализ структуры отмены переносов эмбрионов.

Эффективность проведенной программы ЭКО определялась по показателю частоты наступления клинически подтвержденной беременности. Показатель частоты ранних репродуктивных потерь (в 1-м триместре) рассчитывался как отношение потерь к общему числу клинических беременностей.

2.2.4. Методы статистического анализа

Сведения о пациентках были закодированы и введены в базу данных, созданную с помощью программы Microsoft Excel.

Для статистической обработки использовали статистические пакеты IBM SPSS Statistics v22 (IBM Corp., США) и Statistica v.12.

Все полученные количественные параметры были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Предполагалось, что исследуемое распределение не отличается от нормального распределения (нулевая гипотеза – что распределения одинаковые). При получении $p < 0.05$, нулевая гипотеза отвергается. Соответственно, исследуемое распределение отличается от нормального.

Числовые параметры, имеющие нормальное распределение, представлены в формате M(SD), где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение среднего значения. Параметры, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в формате Me (Q 25%; Q 75%), где Me — медиана, а Q 25% и Q 75% — верхний и нижний квартили.

Качественные показатели представлены как в абсолютных, так и в относительных величинах (%).

Для нахождения различий между группами пациенток для нормально распределенных числовых показателей использовали критерий ANOVA (для нескольких групп при равенстве дисперсий) и затем применяли попарное сравнение групп с помощью t-критерия Стьюдента для 2-х независимых выборок с поправкой Бонферрони на непрерывность. В случае неподтверждения гипотезы о нормальном распределении для сравнения количественных данных применяли непараметрические методы Круаскала-Уоллиса (для нескольких групп) и затем осуществляли попарное сравнение групп с помощью U-критерия Манна-Уитни для несвязанных совокупностей. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони.

Для сравнения дихотомических показателей между независимыми выборками использовали метод Хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность ($\chi 2$), точный критерий Фишера для небольших выборок. При невозможности применения критерия Хи-квадрат Пирсона (использовался Z-критерий (аналог t-критерия Стьюдента для долей), а для 0% и 100% - с поправкой для концевых точек. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Производился ROC-анализ с расчетом площади под кривой (Area Under Curve – AUC).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Классификация пациенток. Описание групп и подгрупп

Для выполнения поставленной цели было обследовано 1232 пациенток молодого репродуктивного возраста до 36 лет, обратившихся с целью проведения программы ЭКО. В структуре пациенток, планирующих ЭКО, распространенность эндокринного бесплодия составила 26,62% (328 из 1232). В общей структуре пациенток было выделено 269 пациенток с СПЯ, что составило 82,01% (269 из 328) в структуре эндокринного бесплодия. Таким образом, среди пациенток молодого репродуктивного возраста до 36 лет, обратившихся в ЭКО, частота встречаемости СПЯ составила 21,83% (269 из 1232), а частота встречаемости пациенток с фенотипами A и D – 15,02%. Частота встречаемости фенотипов A, B, C, D СПЯ представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Структура пациенток молодого репродуктивного возраста с СПЯ, планирующих ЭКО

Фенотип	**A**	**B**	**C**	**D**
Частота встречаемости (% от 269)	36,06% (n = 97)	20,07% (n = 54)	11,15% (n = 30)	32,71% (n = 88)

Основное место в структуре пациенток с СПЯ, обратившихся в ЭКО, занимают фенотипы A и D СПЯ с частотой 68,77% (185 из 269). Это подтверждает тезис, что основное место в структуре бесплодия приходится на фенотипы A и D.

В соответствии с критериями включения и исключения для участия в исследовании было отобрано 64 пациентки с фенотипами A и D СПЯ.

Принимая во внимание, что пациентки с СПЯ согласно клиническим рекомендациям на первом этапе проходят лечение бесплодия с помощью методов восстановления естественной фертильности, в том числе, лечебно-

диагностическую лапароскопию, из всех пациенток, включенных в исследование, большинство – 64,06% (n = 41) имели в анамнезе операцию (каутеризация, дриллинг, резекция яичников), которое, однако, оказалось неэффективным.

Так, оперативное вмешательство на яичниках в анамнезе в структуре пациенток с фенотипом А имело место у 65,71% (23 из 35), с фенотипом D – у 62,07% пациенток.

Согласно дизайну исследования, обе группы были разделена на 2 подгруппы с учетом наличия каутеризации яичников в анамнезе (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациенток по группам и подгруппам

Группа	**I – фенотип A** (n = 35)		**II – фенотип D** (n = 29)	
Подгруппа	**Iа – с операцией в анамнезе** (n = 23)	**Iб – без операции в анамнезе** (n = 12)	**IIа – с операцией в анамнезе** (n = 18)	**IIб – без операции в анамнезе** (n = 11)
Среди всех пациенток	35,94%	18,75%	28,12%	17,19%
В структуре группы	65,71%	34,29%	62,07%	37,39%

3.2. Анамнестические данные

В соответствии с намеченным планом, все пациентки проходили этап сбора анамнеза, физикального осмотра, клиническое обследование (см. 2.2. Методы исследования).

По результатам анализов выявлено, что у пациенток с фенотипом А (группы I) превалировало ожирение, в то время как для фенотипа D (группа II) более характерной была нормальная масса тела. При внутригрупповом сравнении различий отмечено не было.

У пациенток обеих групп более часто встречалось первичное бесплодие. При внутригрупповом сравнении отмечена большая частота первичного бесплодия у пациенток с оперативным вмешательством на яичниках в анамнезе (О+) по

сравнению с пациентками без оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе (О-) для обоих фенотипов, что может быть связано с непосредственным их обращением к ЭКО в связи с неэффективностью методов ВЕФ.

Частота сопутствующих мужского и трубно-перитонеального факторов бесплодия оказалась сопоставима в обеих группах и при внутригрупповом сравнении. При анализе репродуктивного анамнеза выявлено, что частота невынашивания беременности в анамнезе была значительно выше у пациенток группы I (фенотип A) и составила 28,57% против 6,9% для группы II (фенотип D).

Анамнестические данные представлены в Таблице 4, Таблице 5, Рисунке 2 и Рисунке 3.

Таблица 4 – Анамнестические данные. Межгрупповое сравнение

	Фенотип A (n = 35)	**Фенотип D** (n = 29)	**P $_{A–D}$**	**ТПБ – группа контроля** (n = 30)	**P $_{A- контроль}$**	**P $_{D- контроль}$**
ИМТ **До 25** **25–30** **Более 30**	 10 (28,57%) 9 (25,71%) 16 (45,71%)	 15 (51,72%) 7 (24,14%) 7 (24,14%)	0,196	 16 (53,3%) 11 (36,67%) 3 (10%)	0,006*	0,258
Бесплодие **I** **II**	 24 (68,57%) 11 (31,43%)	 23 (79,31%) 6 (20,69%)	0,327	 8 (26,67%) 22 (73,33%)	0,004*	< 0,001*
Возраст: медиана, диапазонное значение	33 (30–34) 32,1 ± 2,8	31 (28–33) 30,8 ± 3,5	0,0687	31 (28–32) 31,4 ± 4,2	0,437	0,622
Длительность бесплодия	4 (2–10)	6 (3–9)	0,2959	-	-	-
Сопутствующий мужской фактор	10 (28,57%)	8 (27,59%)	0,931	2 (6,67%)	0,0165*	0,0312*
Сопутствующее ТПБ	10 (28,57%)	5 (17,24%)	0,278	30 (100%)	0,631	0,516
Невынашивание беременности	10 (28,57%)	2 (6,9%)	0,0186*	7 (23,3%)	< 0,001*	< 0,001*
Полиморфизмы фолатного цикла	30 (85,71%)	24 (82,76%)	0,745	5 (16,67%)	< 0,001*	< 0,001*

Примечание – * p < 0,05 – статистически значимые различия между группами (двусторонний точный критерий Фишера)

Таблица 5 – Анамнестические данные. Внутригрупповое сравнение

	Фенотип A (n = 35)			**Фенотип D** (n = 29)				
	O+ (n = 23)	**O-** (n = 12)	**P Ia-Iб**	**O+** (n = 18)	**O-** (n = 11)	**P IIa-IIб**	**P Ia-IIa**	**P Iб-IIб**
ИМТ **До 25** **25–30** **Более 30**	6 (26,09%) 6 (26,09%) 11(47,83)	4 (33,33%) 3 (25,0%) 5 (41,67%)	0,661 0,944 0,729	11 (61,11%) 5 (27,78%) 2 (11,11%)	4 (36,36%) 2 (18,18%) 5 (45,45%)	0,3622 0,8896 0,5409	0,0221* 0,9043 0,0066*	0,878 0,692 0,854
Бесплодие **I** **II**	19 (82,61%) 4 (17,39%)	5 (41,67%) 7 (58,33%)	0,017*	17 (94,44%) 1 (5,56%)	6 (54,55%) 5 (45,45%)	0,0101*	0,224	0,538
Возраст	31,5 ± 3,1	33,3 ± 1,7	0,109	31 (28–33)	30,9 ± 4,5	0,750	0,258	0,1962
Длительность бесплодия	5 (2–8)	3,5 (2–10)	0,9165	7,5 (4–9)	3 (2–8)	0,007*	0,074	0,7119
Сопутствующий мужской фактор	6 (26,09%)	4 (33,33%)	0,6615	3 (16,67%)	5 (45,45%)	0,1095	0,4623	0,5561
Сопутствующее ТПБ	5 (21,74%)	5 (41,67%)	0,2393	3 (16,67%)	2 (18,18%)	0,9180	0,6822	0,2153
Невынашивание беременности	3 (13%)	7 (58,33%)	0,0074*	-	2 (18,18%)	0,4358	0,5388	0,0404*
Полиморфизмы фолатного цикла	19 (82,61%)	11 из 12 (91,66%)	0,4257	15 (83,33%)	9 (81,82%)	0,9180	0,9514	0,4926

Примечание – * $p < 0,05$ – статистически значимые различия между подгруппами Ia и Iб (двусторонний точный критерий Фишера)

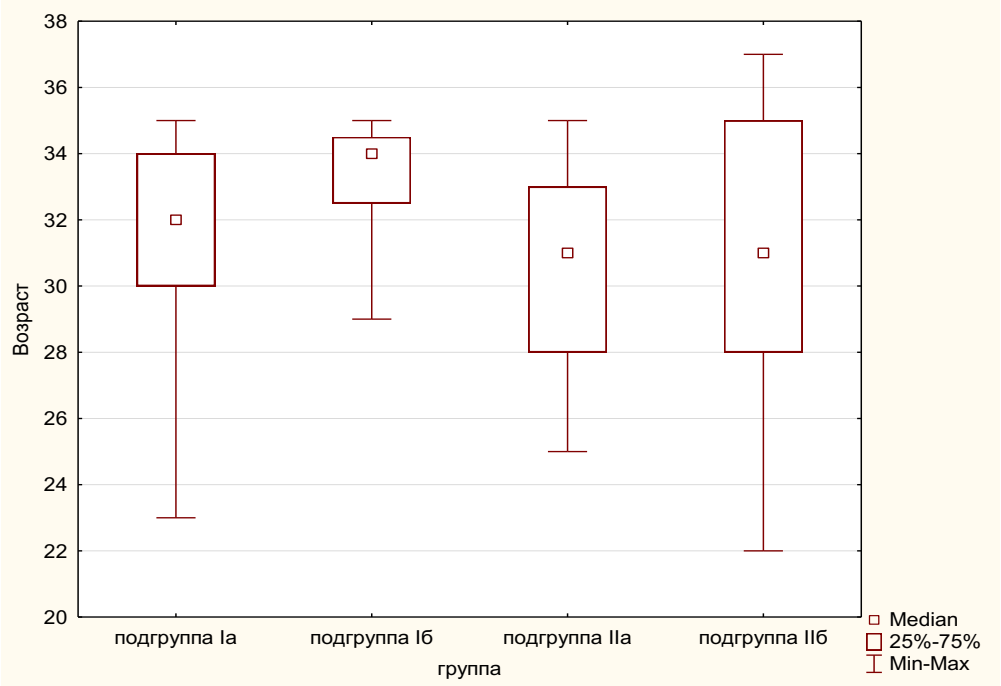


Рисунок 2 – Анамнестические данные. Возраст пациенток

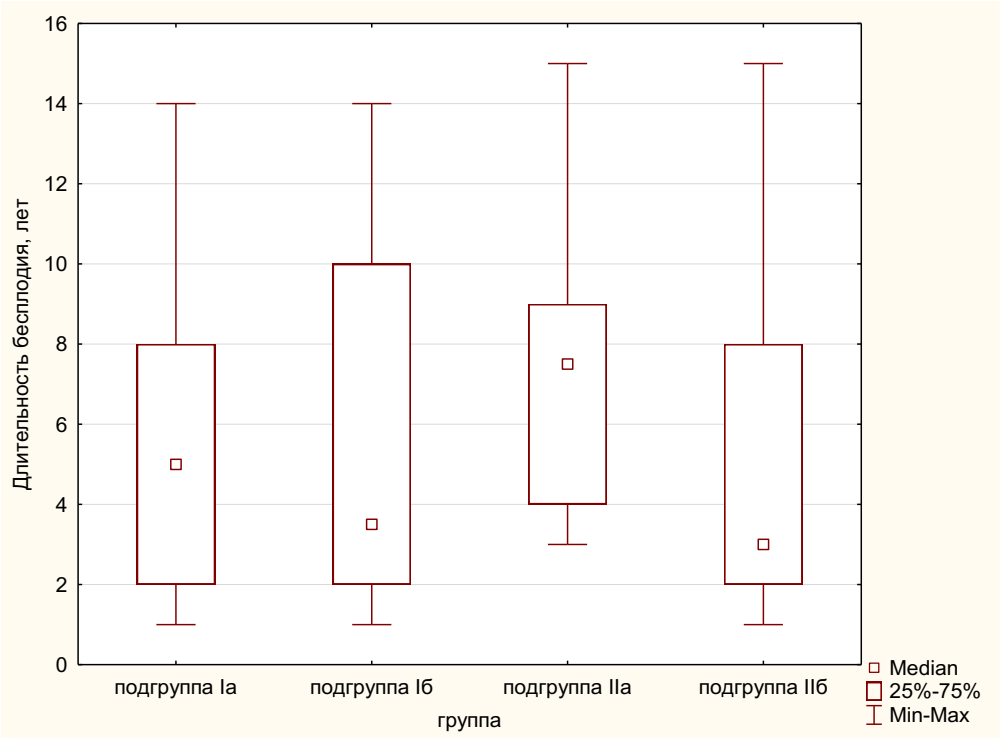


Рисунок 3 – Анамнестические данные. Продолжительность бесплодия

3.3. Специализированное обследование (продолжительность олигоменореи, инсулинорезистентность, полиморфизмы гена рецептора фолликулостимулирующего гормона, полиморфизмы фолатного цикла)

Олигоменорея

Данные были проанализированы по параметрам инсулинорезистентности, полиморфизмов гена рецептора ФСГ и фолатного цикла. Все включенные в исследование пациентки с фенотипами A и D имели олигоменорею. Однако, длительность олигоменореи варьировала, и согласно дизайну исследования было решено разделить пациенток по параметрам продолжительности олигоменореи: умеренная олигоменорея (до 90 дней) и выраженная олигоменорея (более 90 дней). Полученные результаты представлены в Таблице 6 и Таблице 7.

Таблица 6 – Частота встречаемости параметров олигоменореи различной продолжительности, инсулинорезистентности, полиморфизмов гена рецептора ФСГ и фолатного цикла (сравнение групп и подгрупп)

		Фенотип A (n = 35)			**Фенотип D** (n = 29)		
		O+ (n = 23)	**O-** (n = 12)	**Всего** (n = 35)	**O+** (n = 18)	**O-** (n = 11)	**Всего** (n = 29)
Олигоменорея	**< 90**	n = 14 (60,87%)	n = 6 (50%)	n = 20 (57,14%)	n = 13 (72,22%)	n = 6 (54,55%)	n = 19 (65,52%)
	> 90	n = 9 (39,13%)	n = 6 (50%)	n = 15 (42,86%)	n = 5 (27,78%)	n = 5 (45,45%)	n = 10 (34,48%)
Инсулинорезистентность		n = 12 (52,17%)	n = 6 (50,00%)	n = 18 (51,42%*)	n = 5 (27,78%)	n = 4 (36,36%)	n = 9 (31,03%*)
Полиморфизмы гена рецептора ФСГ		n = 15 (65,22%)	n = 7 (58,33%)	n = 22 (62,86%)	n = 13 (72,22%)	n = 8 (72,73%)	n = 21 (72,41%)

Примечание – * $p < 0,05$ – статистически значимые различия между группами I и II (двусторонний точный критерий Фишера)

Таблица 7 – Частота встречаемости параметров олигоменореи различной продолжительности, инсулинорезистентности, полиморфизмов гена рецептора ФСГ и фолатного цикла (сравнение с группой контроля)

		Фенотип А (n = 35)			**Фенотип D** (n = 29)			**ТПБ** (n = 30)
		О+ (n = 23)	**О-** (n = 12)	Всего (n = 35)	**О+** n = 30	**О-** (n = 11)	**Всего** (n = 29)	-
Олигоменорея	**< 90**	n = 14 (60,87%*)	n = 6 (50%*)	n = 20 (57,14%*)	n = 13 (72,22%*)	n = 6 (54,55%)	n = 19 (65,52%*)	-
	> 90	n = 9 (39,13%*)	n = 6 (50%*)	n = 15 (42,86%*)	n = 5 (27,78%)	n = 5 (45,45%*)	n = 10 (34,48%*)	-
Инсулинорезистентность		n = 12 (52,17%*)	n = 6 (50,0%*)	n = 18 (51,42%*)	n = 5 (27,78%)	n = 4 (36,36%)	n = 9 (31,03%)	n = 5 (16,6%)
Полиморфизм гена рецептора ФСГ		n = 15 (65,22%*)	n = 7 (58,3%*)	n = 22 (62,86%*)	n = 13 (72,22%*)	n = 8 (72,73%*)	n = 21 (72,41%*)	n = 4 (13,3%)
Полиморфизмы фолатного цикла		n = 19 (82,61%*)	n = 11 (91,66%*)	n = 30 (85,71%*)	n = 15 (83,33%*)	n = 9 (81,82%)	n = 24 (82,76%*)	n = 17 (56,6%)

Примечание – * $p < 0,05$ статистически значимое различие по сравнению с группой контроля (двусторонний точный критерий Фишера)

Было отмечено, что при разделении пациенток по длительности олигоменореи чаще встречалась олигоменорея менее 90 дней среди пациенток обеих групп. Общая частота олигоменореи до 90 дней в исследуемой когорте пациенток составила 60,94% **(**39 из 64). В структуре I группы олигоменорея продолжительностью до 90 дней имела место у 57,14% пациенток, в структуре группы II – у 65,52% пациенток.

Олигоменорея более 90 дней встречалась реже: общая частота в исследуемой когорте составила 39,06%. При этом олигоменорея продолжительностью более 90 дней встречалась несколько чаще у пациенток фенотипом А (группы I) – в 42,6% по сравнению с пациентками с фенотипом D (группа II), для которых частота встречаемости олигоменореи более 90 дней составила 34,48%.

Анализ наличия или отсутствия оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе показал, что у пациенток обеих групп с операцией в анамнезе частота олигоменореи до 90 дней была выше по сравнению с пациентками без операции на яичниках в анамнезе: 60,87% для подгруппы Iа по сравнению с 50,00% для подгруппы Iб; 72,22% для подгруппы IIа по сравнению с 54,55% для подгруппы IIб.

Длительная олигоменорея более 90 дней чаще встречалась у пациенток без операции на яичниках в анамнезе, хотя и при наличии операции в анамнезе оставалась достаточно высокой: 50% подгруппы Iб по сравнению с 39,13% подгруппы Iа; 45,45% подгруппы IIб по сравнению с 27,78% подгруппы IIа.

Инсулинорезистентность

Общая частота инсулинорезистентности в исследуемой когорте пациенток была довольна высока и составила 42,19% (27 из 64) при 16,6% у контрольной группы. Обращает на себя внимание, что инсулинорезистентность достоверно более часто встречалась у группы I (51,42%) по сравнению с группой II (31,03%) ($p = 0,0168$). Двусторонний точный критерий Фишера) и не различалась при внутригрупповом анализе ($p > 0,05$): частота инсулинорезистентности в подгруппе Iа составила 52,17%, в подгруппе Iб – 50,00%; частота инсулинорезистентности в подгруппе IIа составила 27,78%, в подгруппе IIб – 36,36%. Таким образом, каутеризация/резекция яичников не оказывала влияния на инсулинорезистентность.

Полиморфизм гена рецептора фолликулостимулирующего гормона

Обращают на себя внимание результаты, полученные при анализе на полиморфизмы гена рецептора ФСГ, которые показали, что полиморфизм гена рецептора ФСГ имел место у 43 из 64 пациенток, что составило 67,19%, что значительно чаще по сравнению с контрольной группой. При этом полиморфизмы гена рецептора ФСГ несколько чаще встречались у пациенток группы II – 72,41% против 62,86% группы I. При внутригрупповом сравнении существенных отличий не было выявлено: частота встречаемости полиморфизма гена рецептора ФСГ у

пациенток в подгруппе Iа составила 65,22%, в подгруппе Iб – 58,33%; частота встречаемости полиморфизма гена рецептора ФСГ в подгруппе IIа составила 72,22%, в подгруппе IIб – 72,73%.

Полиморфизмы генов фолатного цикла

Частота встречаемости полиморфизмов генов фолатного цикла была высока во всех когортах обследованных пациенток, составила 84,38% пациенток, и не различалась при межгрупповом сравнении: среди пациенток I группы имела место у 85,71%, среди пациенток II группы – у 82,76%.

При внутригрупповом сравнении различий также выявлено не было: так, полиморфизмы генов фолатного цикла определялись в подгруппе Iа с частотой 82,61%, в подгруппе Iб с частотой 91,66%, в подгруппе IIа с частотой 83,33%, в подгруппе IIб – с частотой 81,82%.

В связи с высокой частотой выявляемости полиморфизмов генов фолатного цикла и отсутствием различий при межгрупповом и внутригрупповом сравнении, было решено не принимать во внимание при дальнейших расчетах наличие полиморфизма.

Проанализирована частота сочетания рассмотренных параметров (полиморфизмы гена рецептора ФСГ, длительность олигоменореи, наличие инсулинорезистентности) с целью выявления взаимосвязи.

Полиморфизмы гена рецептора фолликулостимулирующего гормона и продолжительность олигоменореи

Результаты проведенного исследования показали, что полиморфизм гена рецептора ФСГ чаще встречается у группы II (фенотип D) – имел место у 72,41% пациенток, по сравнению с группой I (фенотип A) - 62,86%. Согласно данным анамнеза олигоменорея продолжительностью до 90 дней имела место у 57,14% пациенток группы I и у 65,52% пациенток группы II. Олигоменорея более 90 дней была определена у 42,86% пациенток группы I и у 34,48% пациенток группы II. Полученные данные представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Частота полиморфизма гена рецептора ФСГ у пациенток с различной продолжительностью олигоменореи

		Фенотип A (n = 35)			**Фенотип D** (n = 29)		
		O+ (n = 23)	O- (n = 12)	Всего (n = 35)	O+ (n = 18)	O- (n = 11)	Всего (n = 29)
Олигоменорея до 90 дней (n = 39)	**Полиморфизм +** (n = 21)	n = 7	n = 2	20	n = 9	n = 3	19
	Полиморфизм - (n = 18)	n = 7	n = 4		n = 4	n = 3	
Олигоменорея более 90 дней (n = 25)	**Полиморфизм +** (n = 22)	n = 8	n = 5	15	n = 4	n = 5	10
	Полиморфизм - (n = 3)	n = 1	n = 1		n = 1	n = 0	

Анализ наличия или отсутствия полиморфизмов гена рецептора ФСГ при различной продолжительности олигоменореи выявило достоверно большую частоту встречаемости полиморфизма гена рецептора ФСГ при олигоменорее более 90 дней.

Для олигоменореи до 90 дней частота встречаемости полиморфизма для обеих групп составила: 53,85% (21 из 39). Для группы I – 45,0% (9 из 20), для подгруппы Iа – 50% (7 из 14), для подгруппы Iб – 33,33% (2 из 6). Для группы II – 63,16% (12 из 19), для подгруппы IIа – 69,23% (9 из 13), для подгруппы IIб – 50% (3 из 6).

Для олигоменореи более 90 дней частота встречаемости полиморфизма составила: 88,00 % (22 из 25) – для обеих групп, что достоверно выше, чем в группе I и демонстрирует роль полиморфизма гена рецептора ФСГ в формировании длительной олигоменореи. Межгрупповой анализ не показала различий: частота встречаемости полиморфизма гена рецептора ФСГ при олигоменорее продолжительность более 90 дней составила для группы I – 86,67% (13 из 15), для подгруппы Iа – 88,89% (8 из 9), для подгруппы Iб – 83,33% (5 из 6), что сопоставимо с данными, полученными для группы II – 90,00% (9 из 10), для подгруппы IIа – 80,00% (4 из 5), для подгруппы IIб –100,00% (5 из 5).

Таким образом, частота встречаемости полиморфизма гена рецептора ФСГ была выше у пациенток с олигоменореей более 90 дней – 88,00 %, против 53,85% у пациенток с олигоменореей менее 90 дней (p = 0,0015). При этом при межгрупповом сравнении в обоих типах олигоменореи полиморфизмы гена рецептора ФСГ несколько чаще выявлялась у группы II, что соответствует большей частоте встречаемости полиморфизмов гена рецептора ФСГ у пациенток с фенотипом D СПЯ.

Инсулинорезистентность и продолжительность олигоменореи

При оценке инсулинорезистентности результаты показали, что инсулинорезистентность, которой принадлежит значимая роль в патогенезе СПЯ, встречается у 51,42% пациенток с фенотипом А СПЯ (группа I), что достоверно более часто по сравнению с пациентками с фенотипом D (группа II), у которых инсулинорезистентность имела место в 31,03%. Полученные данные представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Частота инсулинорезистентности у пациенток с различной продолжительностью олигоменореи

		Фенотип А (n = 35)			**Фенотип D** (n = 29)		
		О+ (n = 23)	**О-** (n = 12)	**Всего** (n = 35)	**О+** (n = 18)	**О-** (n = 11)	**Всего** (n = 29)
Олигоменорея до 90 дней (n = 39)	**ИР+** (n = 13)	n = 6	n = 2	n = 20	n = 4	n = 1	n = 19
	ИР - (n = 26)	n = 8	n = 4		n = 9	n = 5	
Олигоменорея более 90 дней (n = 25)	**ИР+** (n = 14)	n = 6	n = 4	n = 15	n = 1	n = 3	n = 10
	ИР - (n = 11)	n = 3	n = 2		n = 4	n = 2	

В исследуемой когорте пациенток превалировала олигоменорея до 90 дней составила 60,94% **(**39 из 64), при этом в структуре I группы имела место у 57,14% пациенток, в структуре группы II – у 65,52% пациенток. Олигоменорея более 90 дней встречалась у 39,06% всех пациенток, участвовавших в исследовании. При этом олигоменорея продолжительностью более 90 дней встречалась несколько

чаще у пациенток группы I – в 42,6% по сравнению с пациентками группы II, для которых частота встречаемости олигоменореи более 90 дней составила 34,48%.

По результатам анализа для пациенток с олигоменореей до 90 дней частота встречаемости инсулинорезистентности для обеих групп составила 33,33% (13 из 39). Среди пациенток группы I с олигоменореей до 90 дней инсулинорезистентность определялась у 40,0% (8 из 20), среди пациенток подгруппы Iа – 42,86% (6 из 14), среди пациенток подгруппы Iб – 33,33% (2 из 6). Среди пациенток группы II с олигоменореей до 90 дней инсулинорезистентность определялась у 26,32% (5 из 19), среди подгруппы IIа – у 30,77% пациенток (4 из 13), среди подгруппы IIб – у 16,67% пациенток (1 из 6).

Согласно результатам обследования пациенток с олигоменореей более 90 дней частота встречаемости инсулинорезистентности составила 56,00 % (14 из 25) для обеих групп, что выше, чем для пациенток с олигоменореей до 90 дней ($p = 0,063$). Таким образом, выявлена тенденция к наличию взаимосвязи. Частота инсулинорезистентности среди пациенток с олигоменореей более 90 дней группы I составила 66,67% (10 из 15), среди пациенток подгруппы Iа – 66,67% (6 из 9), среди пациенток подгруппы Iб – 66,67% (4 из 6). Частота инсулинорезистентности среди пациенток с олигоменореей более 90 дней группы II составила 40,00% (4 из 10), для подгруппы IIа – 20,00% (1 из 5), для подгруппы IIб – 60,00% (3 из 5). При межгрупповом сравнении в обоих подтипах олигоменореи инсулинорезистентность встречалась чаще у пациенток группы I (с фенотипом А), что связано с общей большей частотой встречаемостью инсулинорезистентности у пациенток с фенотипом А.

Таким образом, инсулинорезистентность встречалась более часто у пациенток с олигоменореей более 90 дней – 56,00 % по сравнению с 33,33% для пациенток с олигоменореей до 90 дней, что демонстрирует роль инсулинорезистентности в формировании длительной олигоменореи. Операция на яичниках в анамнезе не оказывало влияния на наличие или отсутствие инсулинорезистентности.

Полиморфизмы гена рецептора фолликулостимулирующего гормона и инсулинорезистентность

Анализ результатов исследования показал, что полиморфизмы гена рецептора ФСГ встречаются довольно часто у пациенток обеих групп: у 62,86% I группы и у 72,41% пациенток группы II. Инсулинорезистентность имела место у 51,42% пациенток с фенотипом А СПЯ (группа I), что достоверно более часто по сравнению с пациентками с фенотипом D (группа II), у которых инсулинорезистентность имела место в 31,03%. Данные представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Частота сочетания инсулинорезистентности и полиморфизмов гена рецептора ФСГ

		Фенотип A (n = 35)			**Фенотип D (n = 29)**		
		O+ (n = 23)	**O–** (n = 12)	**Всего** (n = 35)	**O+** (n = 18)	**O–** (n = 11)	**Всего** (n = 29)
ИР+ (n = 27)	**Полиморфизм +** (n = 21)	n = 10	n = 4	18	n = 4	n = 3	9
	Полиморфизм - (n = 6)	n = 2	n = 2		n = 1	n = 1	
ИР– (n = 37)	**Полиморфизм +** (n = 22)	n = 5	n = 3	17	n = 9	n = 5	20
	Полиморфизм – (n = 15)	n = 6	n = 3		n = 4	n = 2	

Для когорты пациенток с инсулинорезистентностью частота встречаемости полиморфизма гена рецептора ФСГ для пациенток обеих групп составила 77,78% (21 из 27). Для пациенток группы I частота встречаемости полиморфизма гена рецептора ФСГ составила 77,78% (14 из 18) и имела место среди пациенток подгруппы Iа у 83,33% (10 из 12), среди пациенток подгруппы Iб – у 66,67% (4 из 6). Частота встречаемости полиморфизма гена рецептора ФСГ среди пациенток группы II – 77,78% (7 из 9), среди пациенток подгруппы IIа – 80,00% (4 из 5), среди пациенток подгруппы IIб – 75,00% (3 из 4).

Для когорты пациенток без инсулинорезистентности частота встречаемости полиморфизма гена рецептора ФСГ для пациенток обеих групп составила 59,46%

(22 из 37), среди пациенток группы I – 47,06% (8 из 17), для подгруппы Ia – 83,33% (5 из 6), для подгруппы Iб – 50,00% (3 из 6), среди пациенток группы II – 70,00% (14 из 20), для подгруппы IIa – 69,23% (9 из 13), для подгруппы IIб – 71,43% (5 из 7).

Надо подчеркнуть, что несмотря на отсутствие какой-либо известной и очевидной патогенетической связи, полиморфизмы гена рецептора ФСГ выявлялись несколько чаще у пациенток с инсулинорезистентностью (p = 0,112).

3.4. Результаты программ экстракорпорального оплодотворения

3.4.1. Характер ответа яичников на стимуляцию суперовуляции

Всем 64 пациенткам, включенным в исследование, проводились программы ЭКО со стимуляцией суперовуляции. Стимуляция проводилась препаратом рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (РФСГ) – фоллитропин-α либо фоллитропин-δ.

Дозировка фоллитропина-α подбиралась эмпирически, исходя из антропометрических параметров (вес, ИМТ), уровня АМГ, картины УЗИ, с учетом высоких рисков гиперергического ответа у пациенток с СПЯ. Дозировка фоллитропина-δ определялась по инструкции, приложенной к препарату (доза определялась весом и уровнем АМГ).

Частота встречаемости «бедного», нормергического, гиперергического ответов

В ходе исследования проводился анализ ответа яичников на стимуляцию суперовуляции по критериям «бедного» (до 4 ооцитов), нормергического (от 4 до 18–20 ооцитов), гиперегрического (более 20 ооцитов) ответов. Полученные данные представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Ответ яичников на ССО у различных групп и подгрупп

	Фенотип A (n = 35)			**Фенотип D (n = 29)**			**Группа контроля**	**p A-контроль**	**p D-контроль**
	O+ (n = 23)	**O –** (n = 12)	**Всего** (n = 35)	**O+** (n = 18)	**O –** (n = 11)	**Всего** (n = 29)	**Всего** (n = 30)		
«Бедный» (n = 23) 35,94%	n = 9 (39,13%)	n = 5 (41,67%)	n = 14 (40%)	n = 7 (38,89%)	n = 2 (18,18%)	n = 9 (31,03%)	n = 3 (10,00%)	0,0059*	0,0575
Нормергический (n = 25) 39,06%	n = 10 (43,48%)	n = 3 (25,00%)	n = 13 (37,14%)	n = 6 (33,33%)	n = 6 (54,55%)	n = 12 (41,38%)	n = 25 (83,33%)	0,0003*	0,0012*
Гиперергический (n = 16) 25,00%	n = 4 (17,39%)	n = 4 (33,33%)	n = 8 (22,86%)	n = 5 (27,78%)	n = 3 (27,27%)	n = 8 (27,59%)	n = 2 (6,67%)	0,0925	0,0348*

Примечание – * $p < 0,05$ статистически значимое различие по сравнению с группой контроля (двусторонний точный критерий Фишера)

Анализ ответа яичников показал суммарную довольно высокую частоту встречаемости «бедного» и гиперергического ответа, при этом гиперергический ответ встречался у меньшей доли пациенток (25,00%), тогда как превалировал «бедный» и нормергический ответ. Частота бедного ответа составила 35,94% (23 из 64), частота нормергического ответа – 39,06% (25 из 64).

Анализ ответа яичников с фенотипами A и D показал, что у пациенток с фенотипом A (группы I) частота «бедного» ответа составляла 40% (14 из 35) и была выше, чем у пациенток с фенотипом D (группа II), у которых «бедный» ответ встречался в 31,03% (9 из 29).

Нормергический ответ встречался несколько чаще у фенотипа D, но достоверно не различался между двумя группами и составлял 37,14% (13 из 35) для группы I и 41,38% (12 из 29) для группы II.

Частота гиперергического ответа была несколько выше у пациенток фенотипа D, но достоверно не различался между двумя группами и составлял 22,86% (8 из 35) для группы I и 27,59% (8 из 29) для группы II.

Принимая во внимание, что обратившиеся в программу ЭКО пациентки в 64,06% (n = 41) случаев имели в анамнезе оперативное вмешательство на яичниках. В проводимом нами исследовании мы оценивали характер ответа яичников у

пациенток с наличием или отсутствием вмешательств на яичниках в анамнезе. При наличии операции в анамнезе частота бедного ответа составила 39,02% (16 из 41), частота нормергического ответа – 39,02% (16 из 41), частота гиперергического ответа – 21,96% (9 из 41). При отсутствии оперативного вмешательства в анамнезе частота бедного ответа составила 30,43% (7 из 23), частота нормергического ответа – 39,13% (9 из 23), частота гиперергического ответа – 30,43% (7 из 23).

Данный анализ показал, что оперативное вмешательство на яичниках приводит к снижению гиперергического ответа, не приводит к снижению «бедного» ответа. При этом нормергический ответ яичников сопоставим с когортой пациенток без оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе. Частота «бедного» ответа несколько выше у пациенток с оперативным вмешательством на яичниках в анамнезе, связи с чем мы проанализировали данные с учетом фенотипа СПЯ и наличия или отсутствия оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе.

Для подгруппы Iа частота бедного ответа составила 39,13% (9 из 23), частота нормергического – 43,48% (10 из 23), частота гиперергического – 17,39% (4 из 23). Для подгруппы Iб частота бедного ответа составила 41,67% (5 из 12), частота нормергического – 25,00% (3 из 12), гиперергического – 33,33% (4 из 12). Для подгруппы IIа частота бедного ответа составила 38,89% (7 из 18), частота нормергического – 33,33% (6 из 18), частота гиперергического – 27,78% (5 из 18). Для подгруппы IIб частота бедного ответа составила 18,18% (2 из 11), частота нормергического – 54,55% (6 из 11), частота гиперергического – 27,27% (3 из 11). Наибольшая частота «бедного» ответа отмечалась у пациенток с фенотипом А без оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе, что опровергает предположение об увеличении частоты «бедного» ответа при наличии операции в анамнезе. Это позволило прийти к заключению, что наличие или отсутствие каутеризации или резекции яичников в анамнезе не изменяет частоту нормергического ответа.

Структура ответов яичников на стимуляцию суперовуляции и наличие операции на яичниках в анамнезе

В структуре «бедного», нормергического и гиперергического ответов не было выявлено достоверных различий по наличию либо отсутствию оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе, однако, имела место тенденция к большей частоте наличия оперативного вмешательства в анамнезе для «бедного» ответа.

Так, в структуре «бедного» ответа наличие операции в анамнезе имело место 69,57% пациенток (16 из 23), ее отсутствие – у 30,43 % пациенток (7 из 23). В структуре нормергического ответа наличие операции в анамнезе имело место у 64% пациенток (16 из 25), ее отсутствие – у 36% пациенток (9 из 25). В структуре гиперергического ответа наличие операции в анамнезе имело место у 56,25% пациенток (9 из 16), ее отсутствие – у 43,75% пациенток (7 из 16). Данные представлены на Рисунке 4.

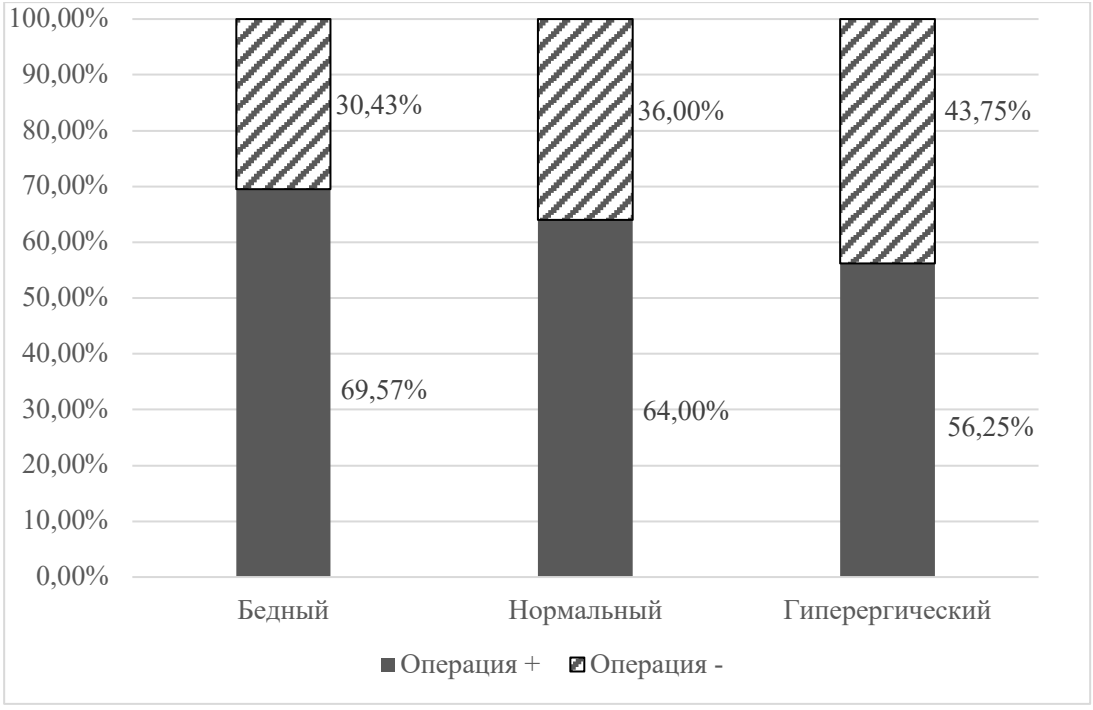


Рисунок 4 – Структура ответов яичников на ССО и наличие операции на яичниках в анамнезе

Соотношение фенотипов A и D синдрома поликистозных яичников в структуре ответов яичников на стимуляцию суперовуляции

Анализ соотношения фенотипов A и D СПЯ в структуре ответов яичников на ССО показал, что в структуре «бедного» ответа фенотип A встречается в 60,87% (14 из 23), в то время как частота фенотипа D составила 39,13% (9 из 23).

В структуре нормергического и гиперергического ответов фенотипы A и D встречаются с одинаковой частотой. Так, в структуре нормергического ответа фенотип A имел место у 52% пациенток (13 из 25), фенотип D – у 48% пациенток (12 из 25). В структуре гиперергического ответа фенотип A имел место у 50,00% пациенток (8 из 16), фенотип D – у 50,00% пациенток (8 из 16). Таким образом, фенотип A можно считать прогностическим маркером «бедного» ответа. Данные представлены на Рисунке 5.

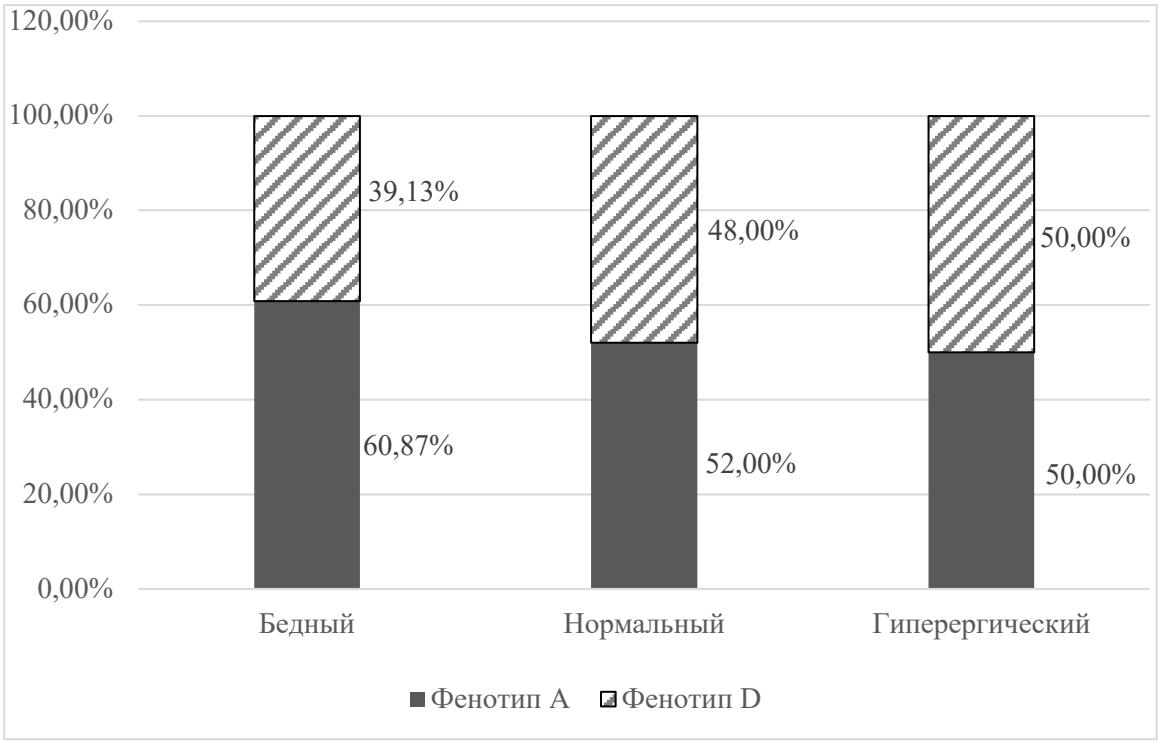


Рисунок 5 – Соотношение фенотипов A и D СПЯ в структуре ответов яичников на ССО

Анализ ответа на ССО в зависимости от наличия полиморфизма гена рецептора ФСГ (без учета фенотипа)

Учитывая высокую частоту встречаемости полиморфизма гена рецептора ФСГ у обеих групп, у всех пациенток был проведен анализ ответов яичников на ССО в зависимости от наличия либо отсутствия полиморфизма гена рецептора ФСГ. Анализ результатов показал, что наличие полиморфизма гена рецептора ФСГ приводит к большей частоте «бедного» ответа.

В структуре пациенток с полиморфизмами гена рецептора ФСГ преобладал «бедный» ответ с частотой 41,86 % (18 из 43), частота нормергического ответа составила 39,53% (17 из 43), в то время как частота гиперергического ответа – всего 18,60 % (8 из 43). В структуре пациенток без полиморфизма гена рецептора ФСГ частота «бедного» ответа составила всего 23,81 % (5 из 21), нормергический ответ встречался с частотой 38,09% (8 из 21), частота гиперергического ответа составила 38,09% (8 из 21). Данные представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Ответ яичников на ССО в зависимости от наличия полиморфизма гена рецептора ФСГ

	Полиморфизм + (n = 43)	**Полиморфизм –** (n = 21)	p полиморфизм+ и полиморфизм-
«Бедный» ответ (n = 23)	n = 18 (41,86%)	n = 5 (23,8%)	0,047*
Нормергический ответ (n = 25)	n = 17 (39,53%)	n = 8 (38,1%)	1,00
Гиперергический ответ (n = 16)	n = 8 (18,60%)	n = 8 (38,1%)	0,062

Примечание – * $p < 0,05$ статистически значимое различие по сравнению с группой контроля (двусторонний точный критерий Фишера)

Полученные данные подчеркивают значимость полиморфизма гена рецептора ФСГ как предиктора «бедного» ответа, тогда как отсутствие полиморфизма само по себе может быть предиктором гиперергического ответа.

Межгрупповое сравнение характера ответа яичников на ССО показало, что при наличии полиморфизма гена рецептора ФСГ у пациенток «бедный ответ» встречается чаще, при этом достоверно более часто встречался у пациенток с фенотипом А. Так, в структуре пациенток с полиморфизмами гена рецептора ФСГ с фенотипом А (n = 22) преобладал «бедный» ответ с частотой 50% (11 из 22), тогда как в структуре пациенток с фенотипом D (n = 21) «бедный» ответ встречался с частотой 33,33 % (7 из 21).

Нормергический ответ в структуре пациенток с полиморфизмами гена рецептора ФСГ с фенотипом А встречался с частотой 36,36% (8 из 22), с фенотипом D с частотой 42,86% (9 из 21).

Частота гиперергического ответа в структуре пациенток с полиморфизмами гена рецептора ФСГ с фенотипом А составила всего 13,64 % (3 из 22), для фенотипа D частота гиперергического ответа составила 23,81 % (5 из 21).

В структуре пациенток с фенотипом А без полиморфизма гена рецептора ФСГ (n = 13) встречался «бедный» ответ с частотой 23,08 % (3 из 13), нормергический ответ с частотой 38,46% (5 из 13), частота гиперергического ответа составила 38,46% (5 из 13).

В структуре пациенток с фенотипом D без полиморфизма гена рецептора ФСГ (n = 8) встречались: «бедный» ответ с частотой 25 % (2 из 8), нормергический ответ с частотой 37,5% (3 из 8), частота гиперергического ответа составила 37,5% (3 из 8). Данные представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Анализ ответа яичников на ССО в зависимости от наличия полиморфизма гена рецептора ФСГ – межгрупповое сравнение

	Группа I (n = 35)			**Группа II** (n = 29)		
	«Бедный» ответ	Нормергический ответ	Гиперергический ответ	«Бедный» ответ	Нормергический ответ	Гиперергический ответ
Полиморфизм + (n = 43)	n = 11	n = 8	n = 3	n = 7	n = 9	n = 5
Полиморфизм - (n = 21)	n = 3	n = 5	n = 5	n = 2	n = 3	n = 3

Полиморфизмы гена рецептора фолликулостимулирующего гормона и ответ яичников на стимуляцию суперовуляции

Анализ ответа яичников в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизма гена рецептора ФСГ показал наиболее высокую частоту встречаемости полиморфизма гена рецептора ФСГ в структуре «бедного» ответа. Так, частота встречаемости полиморфизма гена рецептора ФСГ в структуре «бедного» ответа составила 78,26% (18 из 23), в структуре нормергического ответа – 68,0% (17 из 25), в структуре гиперергического ответа – 50,0% (8 из 16). Данные представлены на Рисунке 6.

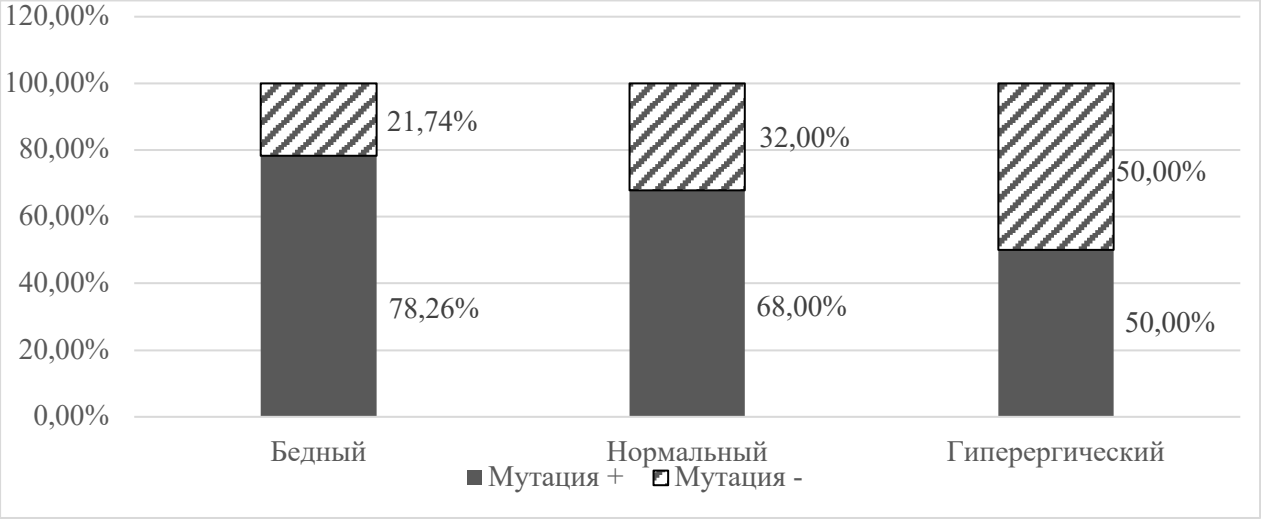


Рисунок 6 – Полиморфизмы гена рецептора ФСГ и ответ яичников на ССО

В структуре пациенток с фенотипом A частота встречаемости полиморфизма в структуре «бедного» ответа составила 78,57% (11 из 14), в структуре нормергического ответа – 61,54% (8 из 13), в структуре гиперергического ответа – 37,5% (3 из 8).

В структуре пациенток с фенотипом D частота встречаемости полиморфизма в структуре «бедного» ответа составила 77,78% (7 из 9), в структуре нормергического ответа – 75,00% (9 из 12), в структуре гиперергического ответа – 62,5% (5 из 8).

Инсулинорезистентность и ответ яичников на стимуляцию суперовуляции

При анализе ответа на ССО в зависимости от наличия инсулинорезистентности было выявлено, что в структуре пациенток с инсулинорезистентностью преобладали «бедный» ответ с частотой 40,74% (11 из 27) и нормергический ответ с частотой 44,44% (12 из 27), в то время как частота гиперергического ответа составила всего 14,81 % (4 из 27).

В структуре пациенток без инсулинорезистентности различий не было выявлено: частота «бедного» ответа составила 32,43% (12 из 37), нормергического – 35,14% (13 из 37), гиперергического – 32,43 % (12 из 37). Данные представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Ответ яичников на ССО в зависимости от наличия инсулинорезистентности

	ИР + (n = 27)	**ИР –** (n = 37)	**p** ИР+ и ИР-
«Бедный» ответ (n = 23)	n = 11	n = 12	0,304
Нормергический ответ (n = 25)	n = 12	n = 13	0,305
Гиперергический ответ (n = 16)	n = 4	n = 12	0,0473*

Примечание – * p < 0,05 статистически значимое различие по сравнению с группой контроля (двусторонний точный критерий Фишера)

Межгрупповой анализ ответа яичников на ССО в зависимости от наличия инсулинорезистентности показал, что в структуре пациенток с инсулинорезистентностью с фенотипом A (n = 18) частота «бедного» ответа составила 44,44% (8 из 18), нормергического – 38,89% (7 из 18), гиперергического – 16,67 % (3 из 18), в то время как в структуре пациенток с инсулинорезистентностью с фенотипом D (n = 9) частота «бедного» ответа была

несколько ниже и составила 33,33% (3 из 9), нормергического –несколько выше – 55,56% (5 из 9), гиперергического – сопоставима – 11,11 % (1 из 9).

В структуре пациенток с фенотипом А без инсулинорезистентности (n = 17) частота бедного ответа составила 35,29% (6 из 17), нормергического – 35,29% (6 из 17), гиперергического – 29,41 % (5 из 17). В структуре пациенток с фенотипом D без инсулинорезистентности (n = 20) результаты были сопоставимы с фенотипом А: частота бедного ответа составила 30% (6 из 20), нормергического – 35% (7 из 20), гиперергического – 35% (7 из 20). Данные представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Анализ ответа яичников на ССО в зависимости от наличия инсулинорезистентности – межгрупповое сравнение

	Группа I (n = 35)			**Группа II (n = 29)**		
	«Бедный» ответ	Нормергический ответ	Гиперергический ответ	«Бедный» ответ	Нормергический ответ	Гиперергический ответ
ИР+ (n = 27)	n = 8	n = 7	n = 3	n = 3	n = 5	n = 1
ИР – (n = 37)	n = 6	n = 6	n = 5	n = 6	n = 7	n = 7

Таким образом, наши данные показали, что инсулинорезистентность является прогностическим маркером «бедного» ответа в большей степени для пациенток с фенотипом А СПЯ.

Инсулинорезистентность и ответ яичников на стимуляцию суперовуляции

Анализ ответа яичников в зависимости от наличия или отсутствия инсулинорезистентности показал, что частота инсулинорезистентности была сопоставимой в структуре «бедного» и нормергического ответа, встречаясь, соответственно, с частотой 47,83% (11 из 23) и 48,00% (12 из 25), тогда как в структуре гиперергического ответа преобладали пациентки без инсулинорезистентности с частотой 75% (12 из 16). Данные представлены на Рисунке 7.

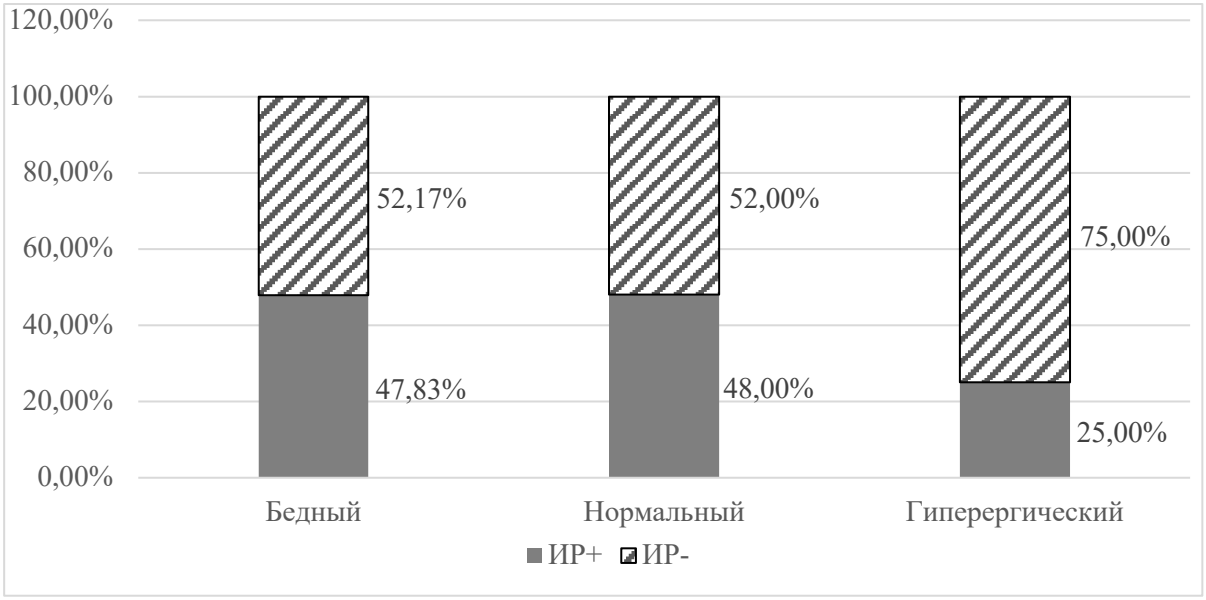


Рисунок 7 – Инсулинорезистентность и ответ яичников на ССО

3.4.2. Результаты программ экстракорпорального оплодотворения: эмбриологический этап

В ходе исследования были проанализированы данные по количеству получаемых ооцитов при трансвагинальной пункции, доля зрелых ооцитов, продолжительность стимуляции, среднее количество получаемых эмбрионов на 1 стимулированный цикл и среднее количество ооцитов, необходимое для получения 1 эмбриона. Межгрупповой анализ показал сопоставимые параметры количества и зрелости ооцитов, несколько большую продолжительность ССО у пациенток с фенотипом A – 12,6 дней против 11,5 у пациенток с фенотипом D. Количество получаемых эмбрионов на 1 программу ЭКО и количество ооцитов, необходимых для получения 1 эмбриона, были сопоставимы.

При внутригрупповом анализе было выявлено, что у пациенток обоих фенотипов с операцией на яичниках в анамнезе было получено большее количество эмбрионов, что связано, однако, с большим среднем количеством получаемых ооцитов у пациенток после операции на яичниках среди обоих фенотипов (9,8

ооцитов при наличии операции против 15,7 ооцитов при ее отсутствии у фенотипа A, 11,3 ооцитов при наличии операции против 14,3 ооцитов при ее отсутствии у фенотипа D). Данные представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Эмбриологический этап у пациенток с фенотипами A и D СПЯ. Межгрупповое сравнение

	Фенотип A	**Фенотип D**	**p**	**Группа контроля**	**p A-контроль**	**p D-контроль**
Ооциты	11,8 (7,55–16)	12,4 (8,17–16,7)	0,6808	9,3 (7,61–10,99)	0,097	0,013*
Зрелые ооциты	9,3 (5,98–12,5)	9,6 (6,4–12,9)	0,7243	7,83 (6,41–9,26)	0,265	0,307
Дни ССО	12,6 (11,8–13,4)	11,5 (10,4–12,6)	0,0231	10,03 (9,54–10,53)	<0,001*	0,003*
Эмбрионов	2,7 (1,84–3,53)	2,5 (1,59–3,44)	0,8767	2,33 (1,73–2,93)	0,091	0,112
N ооцитов на 1 эмбрион	4,37	4,96	0,071	3,99 (0,34)	0,042*	0,016*

Примечание – * $p < 0,05$ статистически значимое различие по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни)

Для получения 1 эмбриона хорошего качества для пациенток с фенотипом A СПЯ с наличием оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе было необходимо меньшее количество ооцитов – 3,77, в то время как для пациенток с фенотипом A без оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе – 5,41. Результаты у пациенток с фенотипом D не различались в зависимости от наличия или отсутствия оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе. Данные представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – Эмбриологический этап у пациенток фенотипов A и D. Внутригрупповое сравнение

	Фенотип A		**p**	**Фенотип D**		**p**
	O+	**O-**		**O+**	**O-**	
Ооциты	9,8 (5,9–13,7)	15,7 (4,91–26,4)	0,6514	11,3 (6,09–16,5)	14,3 (5,88–22,7)	0,3452
Зрелые ооциты	8,0 (4,82–11,1)	11,8 (3,58–19,9)	0,7152	8,5 (4,86–12,1)	11,7 (4,5–18,9)	0,5331
Дни ССО	12,4 (11,5–13,4)	12,8 (11,2–14,4)	0,7152	11,1 (10,2–12)	12,1 (9,17–15,0)	0,9600
Эмбрионов	2,6 (1,43–3,7)	2,9 (1,52–4,31)	0,5316	2,2 (1,47–2,98)	3,0 (0,65–5,35)	0,9821
N ооцитов на 1 эмбрион	3,77	5,41	0,029*	5,13	4,76	0,084

Примечание – * $p < 0,05$ статистически значимое различие по сравнению с группой контроля (двусторонний точный критерий Фишера)

3.4.3. Результаты программ экстракорпорального оплодотворения: частота наступления беременности

Проанализирована частота наступления беременности по различным критериям:

– частота наступления беременности на все проведенные программы ЭКО – стимулированные циклы с и без переносов эмбрионов;

– частота наступления беременности на проведенные программы ЭКО с переносом эмбрионов – стимулированные циклы со свежим переносом эмбрионов;

– кумулятивная частота наступления беременности на все проведенные программы ЭКО – стимулированные циклы с и без переносов эмбрионов, а также криопротоколы;

– кумулятивная частота наступления беременности на все проведенные программы ЭКО со свежим переносом, а также криопротоколы.

Полученные результаты представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Частота наступления беременности

	Фенотип A	**Фенотип D**	**p A-D**	**Группа контроля**	**p A-контроль**	**p D-контроль**
ЧНБ на все циклы ЭКО	17,14%	34,48%	0,149	43,33%	0,0291*	0,596
ЧНБ на циклы ЭКО с ПЭ	30%	55,56%	0,188	50,00%	0,232	0,767
Кумулятивная ЧНБ (все циклы ЭКО и ЭКО-крио)	65,71%	65,52%	1,00	70,00%	0,582	0,565
Кумулятивная ЧНБ (циклы ЭКО с ПЭ и ЭКО-крио)	76,67%	73,08%	0,768	80,76%	0,755	0,743

Примечание – * $p < 0,05$ статистически значимое различие по сравнению с группой контроля (двусторонний точный критерий Фишера)

Частота наступления беременности на все проведенные программы ЭКО (стимулированные циклы с и без переносов эмбрионов) составляла 25,00%, при этом при межгрупповом сравнении для пациенток с фенотипом A составляла 17,14% и была в 2 раза ниже по сравнению с фенотипом D, для которого данный показатель составил 34,48% (10 из 29).

Показатель частоты наступления беременности на проведенные программы ЭКО с переносом эмбрионов (стимулированные циклы со свежим переносом эмбрионов) оказался достаточно высоким и составил 42,11%. При межгрупповом сравнении частота наступления беременности на проведенные программы ЭКО с переносом эмбрионов у пациенток с фенотипом D оказалась выше и составила 55,56% (10 из 18), тогда как для фенотипа A данный показатель был почти в 2 раза ниже и составил 30,00% (6 из 20).

Кумулятивная частота наступления беременности на все программы ЭКО (стимулированные циклы с переносом и без переноса эмбрионов, а также криопереносы) оказалось достаточно высокой – 65,63% (42 из 64) и сопоставимой для обеих групп: для группы I составила 65,71% (23 из 35), для группы II – 65,52% (19 из 29).

Кумулятивная ЧНБ на все программы ЭКО (стимулированные циклы с переносом эмбриона, а также криопереносы) составила 75,00% (42 из 56), для пациенток группы I – 76,67% (23 из 30), для пациенток группы II – 73,08% (19 из 26).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что кумулятивная ЧНБ при анализе всех циклов оказалась сопоставимой у обеих групп, что свидетельствует о высоких показателях ЧНБ в криопротоколах у фенотипа А.

Согласно данным обследования среди всех пациенток (n = 64) у 42,19% пациенток (27 из 64) была выявлена инсулинорезистентность, у 57,81% пациенток (37 из 64) инсулинорезистентность отсутствовала. Среди всех пациенток с инсулинорезистентностью кумулятивная ЧНБ на все программы ЭКО и криопереносы составила 59,26% (16 из 27) и была несколько ниже по сравнению с пациентками без инсулинорезистентности, для которых данный показатель составил 70,27% (26 из 37).

Среди пациенток I группы – фенотип А (n = 35) у 51,43% пациенток (18 из 35) была выявлена инсулинорезистентность, у 48,57% пациенток (17 из 35) инсулинорезистентность отсутствовала. Среди пациенток с инсулинорезистентностью кумулятивная ЧНБ на все программы ЭКО и криопереносы составила 50,00% (9 из 18), тогда как среди пациенток без инсулинорезистентности данный показатель был достоверно выше и составил 82,35% (14 из 17) ($p_{\text{с ИР–без ИР}} = 0{,}0381$).

Среди пациенток II группы – фенотип D (n = 29) у 31,03% пациенток (9 из 29) была выявлена инсулинорезистентность, у 68,97% пациенток (20 из 29) инсулинорезистентность отсутствовала. Среди пациенток с инсулинорезистентностью кумулятивная ЧНБ на все программы ЭКО и криопереносы составила 77,78% (7 из 9), тогда как среди пациенток без инсулинорезистентности – 60,0% (12 из 20).

Таким образом, наличие инсулинорезистентности для пациенток с фенотипом А СПЯ могло служить прогностическим маркером ненаступления беременности.

Проведенный анализ при помощи ROC-кривых на основании уровня индекса HOMA оказался статистически недостоверным (Рисунок 8). Площадь под кривой AUC составила 0,54 ± 0,16, p = 0,23.

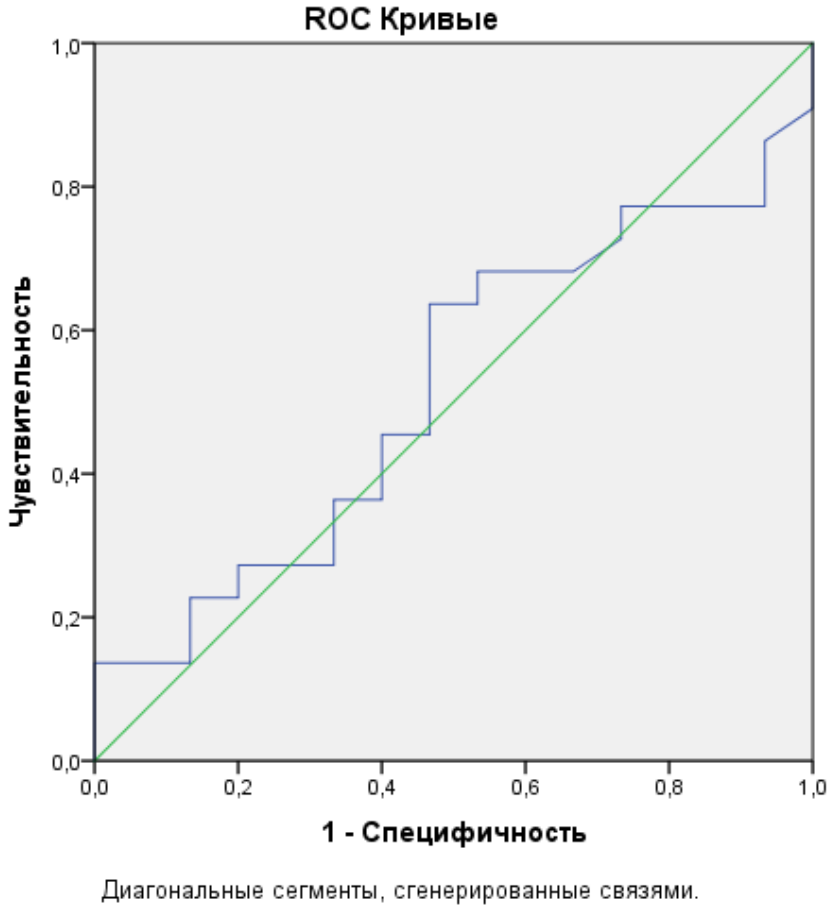


Рисунок 8 – ROC-анализ инсулинорезистентности и наступления беременности

3.4.4. Структура отмены переносов эмбрионов в программах экстракорпорального оплодотворения

В структуре причин отмены переносов эмбрионов среди пациенток, включенных в исследование, были выделены риск развития синдрома гиперстимуляции и отсутствие эмбрионов, пригодных к переносу по морфологическим характеристикам.

Среди пациенток группы I частота отмены переносов эмбрионов составила 42,86% (15 из 35). При этом причиной отмены переносов эмбрионов у пациенток группы I в 60,00% (9 из 15) являлся риск СГЯ, в 40,00% (6 из 15) – отсутствие эмбрионов.

Среди пациенток группы II частота отмены переносов эмбрионов была несколько ниже и составила 37,93% (11 из 29). У 1 из 11 пациенток причиной отмены переноса эмбриона являлась произошедшая овуляция, эти данные при анализе структуры отмены переносов эмбрионов не учитывались. Причиной отмены переносов эмбрионов у пациенток группы II в 70,00% (7 из 10) являлся риск СГЯ, в 30,00% (3 из 10) – отсутствие эмбрионов, пригодных для переноса.

Данные представлены на Рисунке 9.

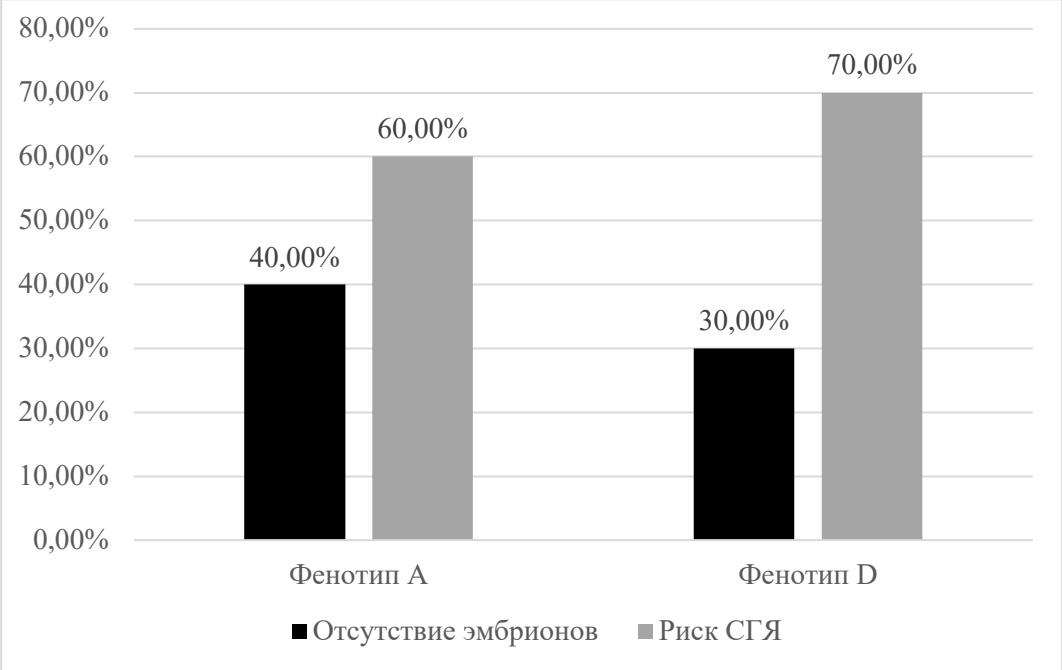


Рисунок 9 – Причины отмены переноса эмбрионов

Частота отмены переноса эмбрионов для подгруппы Ia составила 39,13% (9 из 23), среди них причиной отмены переноса в 44,44% (4 из 9) являлся риск СГЯ, в 55,55% (5 из 9) – отсутствие эмбрионов.

Частота отмены переноса эмбрионов для подгруппы Iб составила 50,00% (6 из 12), среди них причиной отмены переноса в 83,33% (5 из 6) являлся риск СГЯ, в 16,67% (1 из 6) – отсутствие эмбрионов.

Частота отмены переноса эмбрионов для подгруппы IIа составила 37,93% (5 из 18), среди них причиной отмены переноса в 80,00% (4 из 5) являлся риск СГЯ, в 20,00% (1 из 5) – отсутствие эмбрионов.

Частота отмены переноса эмбрионов для подгруппы IIб составила 54,54% (6 из 11), среди них причиной отмены переноса у одной пациентки была произошедшая овуляция до трансвагинальной пункции фолликулов. Среди остальных пациенток в 60,00% (3 из 5) являлся риск СГЯ, в 40,00% (1 из 5) – отсутствие эмбрионов.

Частота отмены переноса оказалась высока в обеих группах. При внутригрупповом анализе было отмечено, что у пациенток с наличием операции на яичниках в анамнезе (подгрупп Iа и IIа) частота отмены переноса была ниже и составила 39,13% и 37,93% соответственно по сравнению с пациентками без оперативного вмешательства в анамнезе (подгрупп Iб и IIб), у которых частота отмены переноса оказалась выше и составила 50,00% и 54,54% соответственно. Стоит отметить, что в структуре причин отмены переноса для подгруппы Iа преобладало отсутствие эмбрионов пригодного качества (55,55%), тогда как для остальных подгрупп основной причиной отмены переноса служил риск СГЯ. Полученные результаты представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Причины отмены переноса эмбрионов

	Группа I (n = 15)			**Группа II** (n = 10)		
	Суммарно	**O+**	**O-**	**Суммарно**	**O+**	**O-**
Отсутствие эмбрионов (n = 9)	6	5	1	3	1	2
Риск СГЯ (n = 16)	9	4	5	7	4	3

Анализ структуры пациенток с отменой переноса эмбрионов (с отсутствием эмбрионов или риском СГЯ) показал большее количество пациенток с фенотипом А. В структуре отмены переносов в связи с отсутствием эмбрионов фенотип А встречался несколько чаще – в 66,67% (6 из 9) по сравнению с 33,33% для пациенток с фенотипом D СПЯ (3 из 9). Данные представлены на Рисунке 10.

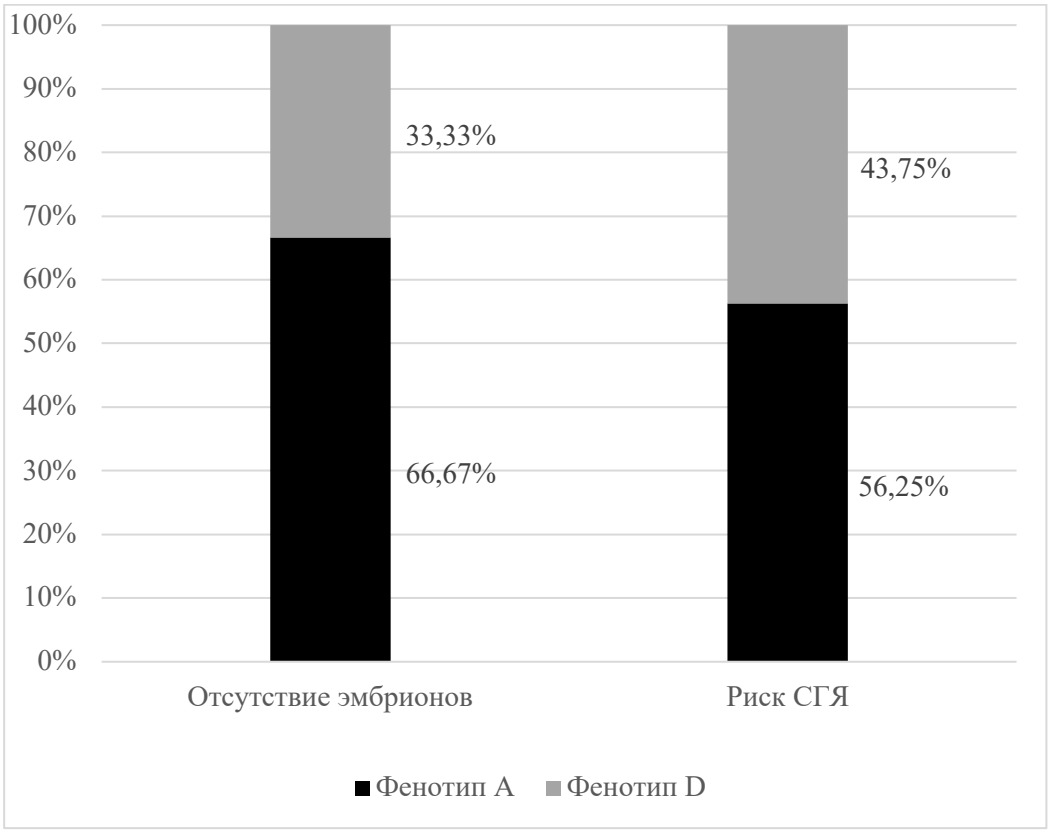


Рисунок 10 – Отмены переноса эмбрионов и фенотип СПЯ

Среди пациенток с отменой переноса эмбрионов в связи с отсутствием эмбрионов пригодного качества частота операции на яичниках в анамнезе составила 66,67% (6 из 9). Среди отмен переноса эмбриона в связи с риском СГЯ частота операции в анамнезе составила 50,00% (8 из 16), однако, данные статистически недостоверны ввиду малой выборки. Данные представлены на Рисунке 11.

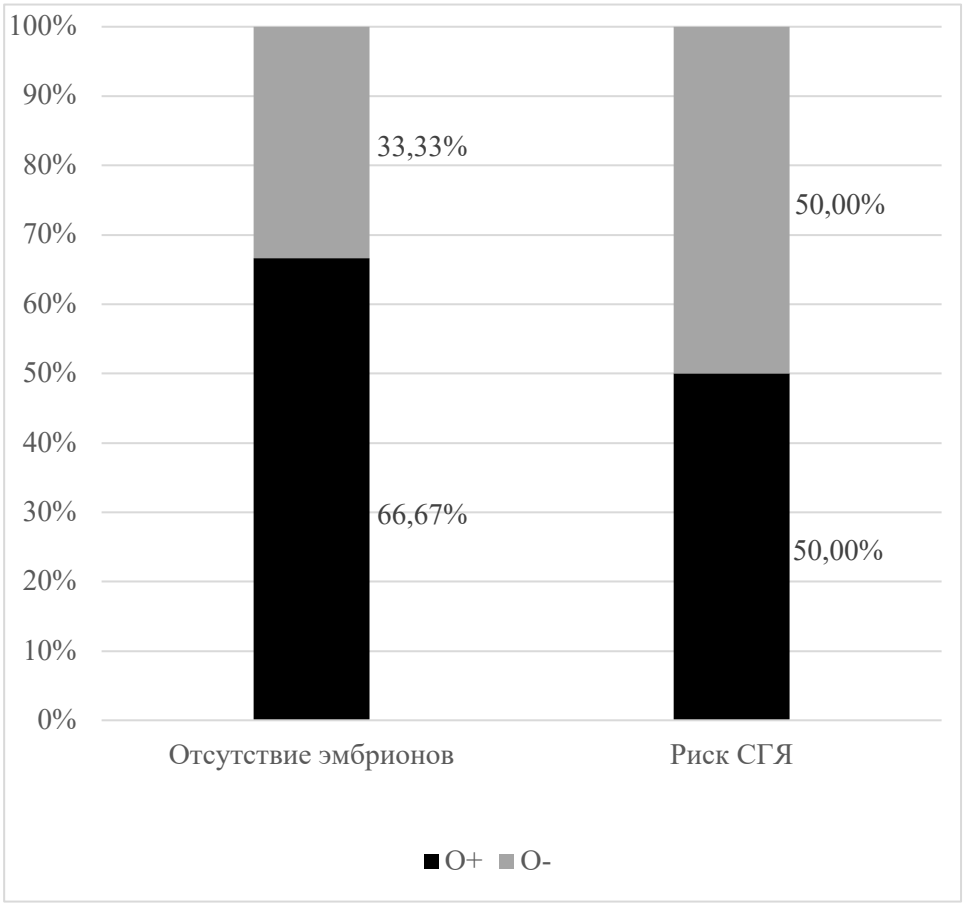


Рисунок 11 - Отмена ПЭ и оперативное вмешательство на яичниках в анамнезе

Внутригрупповой анализ структуры отмены переноса эмбрионов с учетом наличия либо отсутствия оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе показал, что в структуре пациенток с отсутствием эмбрионов для переноса преобладали пациентки с фенотипом А с наличием оперативного вмешательства в анамнезе (подгруппа Iа) с частотой 55,56%, тогда как пациентки подгрупп Iб, IIа и IIб составили 11,11%, 11,11% и 22,22% соответственно. Данные представлены на Рисунке 12.

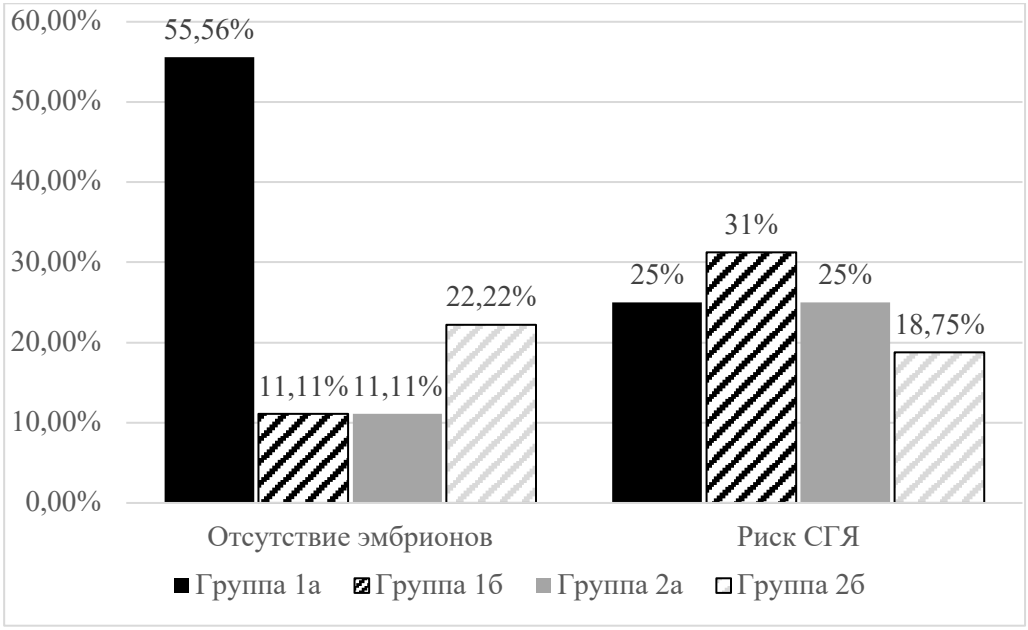


Рисунок 12 - Отмены ПЭ. Межгрупповое сравнение

3.4.5. Частота ранних репродуктивных потерь

Анализ частоты ранних репродуктивных потерь показал значительно большую их частоту у пациенток группы I - 26,09% (6 из 23) по сравнению с пациентками группы II, среди которых частота ранних репродуктивных потерь составила 10,53% (2 из 19).

Согласно результатам анализа наличие либо отсутствие оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе не оказывало влияния на частоту ранних

репродуктивных потерь. Так, частота ранних репродуктивных потерь составила 16,00% (4 из 25) среди пациенток с наличием оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе и 23,53% (4 из 17) среди пациенток без операции на яичниках в анамнезе.

Анализ частоты ранних репродуктивных потерь среди всех наступивших беременностей в зависимости от инсулинорезистентности показал их большую частоту при наличии инсулинорезистентности – 25% (4 из 16) по сравнению с 15,38% (4 из 26) для пациенток без инсулинорезистентности.

Анализ частоты ранних репродуктивных потерь и инсулинорезистентности при рассмотрении результатов каждой группы показал схожие результаты. Так, для группы I при наличии инсулинорезистентности частота ранних репродуктивных потерь составила 33% (3 из 9), тогда как при отсутствии инсулинорезистентности данный показатель был равен 21,43% (3 из 14). Аналогично для группы II при наличии инсулинорезистентности частота ранних репродуктивных потерь составила 14,29% (1 из 7), тогда как при отсутствии инсулинорезистентности данный показатель был равен 8,33% (1 из 12).

Таким образом, пациентки с фенотипом А и СПЯ и инсулинорезистентностью имеют наибольшую частоту ранних репродуктивных потерь.

При проведении анализа ROC-кривых пороговое значение HOMA составило для ранних репродуктивных потерь составило 2,45 (Рисунок 13, Таблица 20). Площадь под кривой AUC составила $0,59 \pm 0,12$, $p = 0,074$.

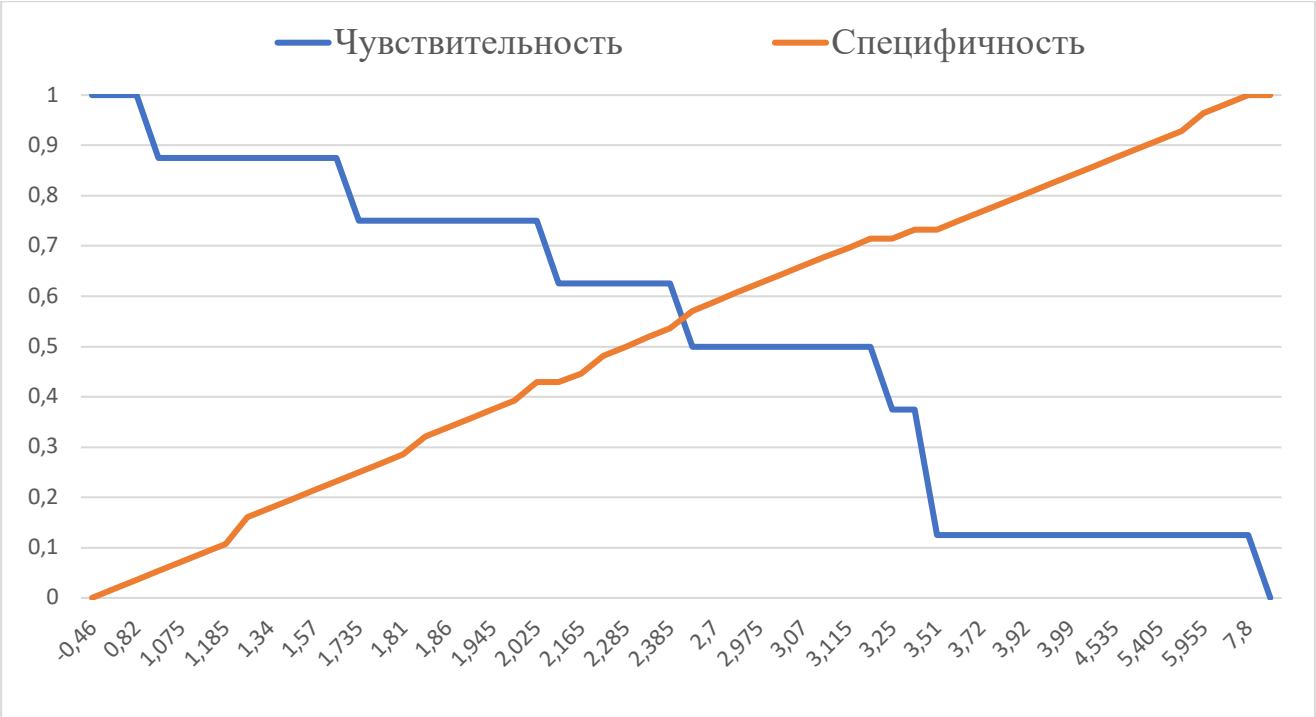


Рисунок 13 – Анализ ROC-кривых: пороговое значение HOMA для ранних репродуктивных потерь

Таблица 20 – Пороговое значение HOMA для ранних репродуктивных потерь

		Метод Вилсона для 95% д.и.	
		95% д. и. - от	**до**
		от	**до**
Чувствительность = a/(a+c);	50,00%	21,52%	78,48%
Специфичность = d/(b+d);	60,00%	46,81%	71,88%
Положительное прогностическое значение – вероятность обнаружения болезни у лиц с положительным результатом теста = a/(a+b);	15,38%	6,15%	33,53%
Отрицательное прогностическое значение – вероятность отсутствия болезни у лиц с отрицательным результатом теста = d/(c+b).	89,19%	75,29%	95,71%
Точность	58,73%	42,79%	73,03%
LR+ Отношение правдоподобия для положительного результата теста, во сколько раз выше (ниже) вероятность получить данный результат теста у больных, нежели у здоровых	1,25	-	-
LR- Отношение правдоподобия для отрицательного результата теста	0,83	-	-
ОШ (OR)	1,5 (0,34–6,64)		
ОР(RR)	1,25 (0,58–2,69)		

3.4.6. Применение фоллитропинов с различными способами синтеза

У пациенток с СПЯ для стимуляции суперовуляции используются рекомбинантные гонадотропины. Все рекомбинантные гонадотропины, которые до недавно времени использовались в программах ЭКО, – это препараты рФСГ-α, полученные путем генной инженерии на хомячках. В последнее время широкое использование получил новый рекомбинантный ФСГ – фоллитропин-δ, разработанный при помощи нового пути синтеза вектор-модифицированными клетками сетчатки линии PER.C6, полученными из плода человека.

Учитывая наличие в арсенале репродуктологов различных групп гонадотропинов, нами отдельно была выделена группа пациенток с СПЯ с целью анализа ответа яичников с целью сравнения эффективности применения фоллитропина-α (44 пациентки) и фоллитропина-δ (42 пациентки).

Исследование эффектов препаратов гонадотропинов на эмбриологические и клинические параметры эффективности программ ЭКО показало, что при назначении ФТ-δ вместо ФТ-α у пациенток с СПЯ:

- было получено достоверно большее число ооцитов (16,8 ± 4,2 против 13,2 ± 5,5, p = 001), причем среди выделенных яйцеклеток отмечалась более высокая доля зрелых ооцитов (75,2 ± 3,4% против 73,1 ± 3,9%, p = 0,025);

- было сформировано большее число бластоцист высокого качества (3,1 ± 0,5 против 2,8 ± 0,8, p = 0,042);

- чаще была возможность провести перенос свежих эмбрионов в цикле стимуляции (73,8% против 50%, p = 0,022).

При этом использование препаратов ФТ-δ и ФТ-α достоверно не влияло на показатели оплодотворения ооцитов (78,8 ± 5,8 против 80,9 ± 6,1, p = 0,106) и не сопровождалось статистически значимыми различиями по показателю частоты наступления беременности в свежих циклах (41,9% и 40,9%, p = 0,94).

Доли пациенток с выполненной криоконсервацией эмбрионов в группах, получавших препараты ФТ-δ и ФТ-α, были сопоставимы (76,2% и 68,2%, p = 0,407),

хотя имела место тенденция к увеличению возможности криоконсервации эмбрионов при выборе ФТ-δ вместо ФТ-α.

При оценке стимулирующего эффекта использованных препаратов гонадотропинов «бедный» ответа значительно чаще отмечался среди пациенток, получавших ФТ-α (32,1% против 13,6%). Гиперергический ответ при назначении ФТ-δ и ФТ-α наблюдался примерно с одинаковой частотой – соответственно у 11,9% и 18,2% пациенток (p = 0,415).

Частота СГЯ при стимуляции препаратами ФТ-δ и ФТ-α достоверно не различались (p = 0,551), составив соответственно 9,5% и 13,6%. Во всех случаях развивавшийся СГЯ проявлялся в легкой степени и не потребовал госпитализации.

К отмене переноса эмбрионов (ПЭ) в свежих циклах достоверно чаще приходилось прибегать при использования ФТ-α вместо ФТ-δ. Поскольку в структуре причин отмены ПЭ при стимуляции ФТ-α доминировала неудовлетворительная морфология эмбрионов (54,5% от числа всех отмен ПЭ при назначении данного препарата), очевидно, что именно этот факт объясняет отмеченные выше более высокие показатели частоты выполненных переносов свежих эмбрионов и частоты циклов с проведенной криоконсервацией эмбрионов при применении ФТ-δ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из наиболее часто встречающихся женских факторов бесплодия является ановуляторное бесплодие, диагностируемое у 25% бесплодных пар. В структуре бесплодия, ассоциированного с овуляторной дисфункцией, значительную часть занимает синдром поликистозных яичников, составляя порядка 85% всех случаев ановуляции или олигоовуляции. В зависимости от региона в популяции СПЯ выявляется у 2–26% пациенток репродуктивного возраста.

Результаты проведенного нами исследования подтверждают достаточно высокую распространенность пациенток с фенотипами A и D СПЯ в структуре среди пациенток оптимального репродуктивного возраста, вступающих в протоколы ЭКО (около 15% пациенток), а также преобладание данных фенотипов (68,77%) в структуре всех пациенток с СПЯ оптимального репродуктивного периода, планирующих проведение программы ЭКО.

В исследование были включены пациентки с фенотипами A и D СПЯ, которым предстояло проведение программы ЭКО либо в связи с наличием сопутствующих факторов бесплодия (трубно-перитонеальный, мужской), либо с неэффективностью методов восстановления естественной фертильности в анамнезе (лечебно-диагностическая лапароскопия с использованием хирургических методик, направленных на коррекцию овуляторной функции и олигоменореи, а также контролируемая индукция овуляции).

В зависимости от наличия у пациенток того или иного фенотипа СПЯ (A или D), пациентки были разделены на 2 группы: группу I составили пациентки с фенотипом A, группу II – с фенотипом D СПЯ.

С целью оценки влияния вмешательства на яичниках на исходы программ ВРТ и картину эмбриологического этапа было решено провести деление на подгруппы в зависимости от наличия либо отсутствия в анамнезе манипуляций на яичниках. Так подгруппы Iа и IIа составили пациентки с оперативным вмешательством на яичниках в анамнезе, Iб и IIб – без вмешательства.

Группу контроля составили 30 пациенток оптимального репродуктивного возраста в возрасте до 36 лет с трубно-перитонеальным бесплодием с регулярными овуляторными менструальными циклами.

Результаты показали значительно большую частоту встречаемости первичного бесплодия по сравнению с вторичным бесплодием в структуре пациенток с фенотипами A и D СПЯ, а также значительно большую частоту первичного бесплодия по сравнению с пациентками контрольной группы.

Анализ репродуктивного анамнеза показал, что у пациенток с фенотипами A и D СПЯ частота невынашивания беременности была значительно выше по сравнению с пациентками контрольной группы. При этом ранние репродуктивные потери встречались значительно чаще у пациенток группы I (фенотип A), составляя 72,72% против 16,77% для группы II (фенотип D), что подчеркивает важность анализа патогенеза СПЯ и определение фенотипа с целью выбора оптимальной преконцепционной подготовки. Стоит отметить, что для пациенток с СПЯ была характерна значительно большая продолжительность бесплодия по сравнению с группой контроля.

Все включенные в исследование пациентки с фенотипами A и D имели олигоменорею. Однако, длительность олигоменореи варьировала. Учитывая тот факт, что пациентки с более длительной олигоменореей зачастую хуже реагируют на применение методов восстановления естественной фертильности и на стимуляцию суперовуляции в протоколах ЭКО, было решено разделить пациенток по параметрам продолжительности олигоменореи - умеренная олигоменорея (до 90 дней) и выраженная олигоменорея (более 90 дней). Олигоменорея продолжительностью более 90 дней встречалась несколько чаще у пациенток с фенотипом A (группы I) – в 42,6% по сравнению с пациентками с фенотипом D (группа II), для которых частота встречаемости олигоменореи более 90 дней составила 34,48%, что может указывать на значимость роли гиперандрогении (признак, по которому различаются фенотипы A и D СПЯ) в определении продолжительности олигоменореи и резистентности к лечению, нацеленному на восстановление овуляции.

Проводилось обследование пациенток на полиморфизмы фолатного цикла, полиморфизмы гена рецептора ФСГ и инсулинорезистентность. Полиморфизмы фолатного цикла выявляются со значительно более высокой частотой у пациенток с фенотипами A и D СПЯ по сравнению с группой контроля. В связи с одинаковой частотой полиморфизмов фолатного цикла среди пациенток обоих фенотипов мы не учитывали данный показатель при анализе результатов исследования.

Общая частота инсулинорезистентности в исследуемой когорте пациенток была высока. Обращает на себя внимание факт того, что инсулинорезистентность встречалась у пациенток с СПЯ значительно чаще, чем у пациенток контрольной группы, и достоверно более часто встречалась у пациенток с фенотипом A (51,42%) по сравнению с пациентками с фенотипом D (31,03%).

Полиморфизмы гена рецептора ФСГ значительно чаще встречались у основных групп по сравнению с контрольной группой, при этом несколько чаще встречались у пациенток группы II – 72,41% против 62,86% группы I.

Была проанализирована частота сочетания рассмотренных 3 параметров (полиморфизмы гена рецептора ФСГ, длительность олигоменореи, наличие инсулинорезистентности).

Для пациенток с выраженной олигоменореей частота встречаемости полиморфизма составила: 88,00 % – для обеих групп, что достоверно выше, чем при умеренной олигоменорее (53,85%) и демонстрирует роль полиморфизма гена рецептора ФСГ в формировании длительной олигоменореи.

Инсулинорезистентность достоверно более часто встречалась у пациенток с олигоменореей более 90 дней – 56,00 % по сравнению с 33,33% для пациенток с олигоменореей до 90 дней, что демонстрирует роль инсулинорезистентности в формировании длительной олигоменореи. Наличие операции на яичниках в анамнезе не оказывало влияния на наличие или отсутствие инсулинорезистентности.

При проведении ЭКО для пациенток с СПЯ характерны нарушения фолликулогенеза, поскольку наблюдаемые изменение обуславливают резистентность к назначаемым гонадотропинам, что заставляет увеличивать их

суточную дозу и длительность периода стимуляции, но, однако, не гарантирует получение нормального ответа яичников, либо, напротив, провоцирует неадекватный множественный фолликулярный рост с развитием риска синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

Одним из подходов к снижению частоты СГЯ является поиск препаратов гонадотропинов, обеспечивающих оптимальную активность индуцируемого фолликулогенеза при относительно небольшой гормональной нагрузке, что повысило бы частоту нормального ответа яичников на стимуляцию. В последние годы появись данные о пользе назначения в программах ЭКО рекомбинантного фоллитропина-дельта (ФТ-δ), синтез которого осуществляется вектор-модифицированными клетками сетчатки линии PER.C6, полученными из плода человека.

Следует отметить, что в препаратах рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона, образуемого вектор-модифицированными клетками китайского хомячка, молекулы фоллитропина имеют меньшее число олигосахаридных структур, заканчивающихся остатками сиаловой кислоты. Это объясняется тем, что у грызунов интрацеллюлярный процесс посттрансляционного гликозилирования протекает не так интенсивно, как у человека. По этой причине получаемый из человеческих клеток ФТ-δ, в отличие от рекомбинантных фоллитропинов животного происхождения (ФТ-α и ФТ-β), характеризуется наличием более высокой доли три- и тетра-сиалированных гликанов и большим числом изоформ сиаловой кислоты. Из-за особенностей строения молекулы ФТ-δ дольше выводится из организма и обеспечивают более физиологическое активирующее влияние на рост фолликулов, что улучшает показатели эффективности программы ЭКО. Кроме того, для ФТ-δ, в отличие от других препаратов гонадотропинов, разработан алгоритм персонализированного подбора стартовой дозы с учетом показателей АМГ и массы тела пациентки.

Уровень АМГ сегодня рассматривается как наиболее чувствительный маркер овариального резерва при прогнозировании ответа яичников на стимуляцию суперовуляции. Масса тела также влияет на фолликулогенез в стимулируемых

яичниках, поскольку является весьма значимым фактором, определяющим фармакокинетические и фармакодинамические характеристики действия любых препаратов с учетом их общего распределения в организме и депонирования в жировой ткани

Всем 64 пациенткам, включенным в исследование, проводились программы ЭКО со стимуляцией суперовуляции. Стимуляция проводилась препаратом рФСГ – фоллитропин-α либо фоллитропин-δ.

Дозировка фоллитропина-α подбиралась эмпирически, исходя из антропометрических параметров (вес, ИМТ), уровня АМГ, картины УЗИ, с учетом высоких рисков гиперергического ответа у пациенток с СПЯ. Дозировка фоллитропина- δ определялась по инструкции, приложенной к препарату (доза определялась весом и уровнем АМГ).

В ходе исследования проводился анализ ответа яичников на стимуляцию суперовуляции по критериям «бедного» (до 4 ооцитов), нормергического (от 4 до 18–20 ооцитов), гиперергического (более 20 ооцитов) ответов.

Анализ ответа яичников на стимуляцию суперовуляции показал суммарную высокую частоту встречаемости «бедного» и гиперергического ответа, при этом гиперергический ответ встречался у меньшей доли пациенток (25,00%), тогда как превалировал «бедный» и нормергический ответ. Частота бедного ответа составила 35,94%, частота гиперергического ответа – 25,00%. Высокая частота «неоптимальных» ответов подчеркивает необходимость поиска факторов, влияющих на ответ.

Анализ ответа яичников с фенотипами A и D показал, что у пациенток с фенотипом A частота «бедного» ответа составляла 40% и была выше, чем у пациенток с фенотипом D, у которых «бедный» ответ встречался в 31,03%. Частота гиперергического ответа была несколько выше у пациенток фенотипа D, но достоверно не различалась между двумя группами и составляла 22,86% для фенотипа A и 27,59% для фенотипа D.

В проводимом нами исследовании мы оценивали характер ответа яичников у пациенток с наличием или отсутствием вмешательств на яичниках в анамнезе. При

наличии операции в анамнезе частота бедного ответа составила 39,02%, частота нормергического ответа – 39,02%, частота гиперергического ответа – 21,96%. При отсутствии оперативного вмешательства в анамнезе частота бедного ответа составила 30,43%, частота нормергического ответа – 39,13%, частота гиперергического ответа – 30,43%.

Данный анализ показал, что оперативное вмешательство на яичниках приводит к снижению гиперергического ответа, не приводит к снижению «бедного» ответа. При этом нормергический ответ яичников сопоставим с когортой пациенток без оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе. Это позволило нам прийти к заключению, что наличие или отсутствие каутеризации или резекции яичников в анамнезе не изменяет частоту нормергического ответа.

Учитывая высокую частоту встречаемости полиморфизма гена рецептора ФСГ у обеих групп, у всех пациенток был проведен анализ ответов яичников на ССО в зависимости от наличия либо отсутствия полиморфизма гена рецептора ФСГ. Анализ результатов показал, что наличие полиморфизма гена рецептора ФСГ приводит к большей частоте «бедного» ответа. В структуре пациенток **с** полиморфизмами гена рецептора ФСГ преобладал «бедный» ответ с частотой 41,86%, частота нормергического ответа составила 39,53%, в то время как частота гиперергического ответа составила всего 18,60%. В структуре пациенток без полиморфизма гена рецептора ФСГ частота «бедного» ответа составила всего 23,81%. Нормергический ответ встречался с частотой 38,09%, частота гиперергического ответа составила 38,09%.

Полученные данные подчеркивают значимость полиморфизма гена рецептора ФСГ как предиктора «бедного» ответа, тогда как отсутствие полиморфизма само по себе может быть предиктором гиперергического ответа.

Межгрупповое сравнение характера ответа яичников на ССО показало, что при наличии полиморфизма гена рецептора ФСГ у пациенток «бедный ответ» встречается чаще, при этом достоверно более часто встречался у пациенток с фенотипом А.

Межгрупповой анализ ответа яичников на ССО в зависимости от наличия инсулинорезистентности показал, что в структуре пациенток с инсулинорезистентностью с фенотипом А частота «бедного» ответа составила 44,44%, нормергического – 38,89%, гиперергического – 16,67%, в то время как в структуре пациенток с инсулинорезистентностью с фенотипом D частота «бедного» ответа была несколько ниже и составила 33,33%, нормергического – несколько выше – 55,56%, гиперергического – сопоставима – 11,11%.Таким образом, наши данные показали, что инсулинорезистентность является прогностическим маркером «бедного» ответа в большей степени для пациенток с фенотипом А СПЯ.

В ходе исследования были проанализированы следующие данные: количество получаемых ооцитов при трансвагинальной пункции, доля зрелых ооцитов, продолжительность стимуляции, среднее количество получаемых эмбрионов на 1 стимулированный цикл и среднее количество ооцитов, необходимое для получения 1 эмбриона. Межгрупповой анализ показал сопоставимые параметры количества и зрелости ооцитов, несколько большую продолжительность ССО у пациенток с фенотипом А – 12,6 дней против 11,5 у пациенток с фенотипом D. Количество получаемых эмбрионов на 1 программу ЭКО и количество ооцитов, необходимых для получения 1 эмбриона, были сопоставимы.

По результатам программ ВРТ была проанализирована частота наступления беременности по различным критериям:

– частота наступления беременности на все проведенные программы ЭКО – стимулированные циклы с и без переносов эмбрионов;

– частота наступления беременности на проведенные программы ЭКО с переносом эмбрионов – стимулированные циклы со свежим переносом эмбрионов;

– кумулятивная частота наступления беременности на все проведенные программы ЭКО – стимулированные циклы с и без переносов эмбрионов, а также криопротоколы;

– кумулятивная частота наступления беременности на все проведенные программы ЭКО со свежим переносом, а также криопротоколы.

Полученные данные продемонстрировали низкую частоту наступления беременности на 1 стимулированный цикл, что связано, в основном, с частой отменой переноса эмбрионов в связи с отсутствием эмбрионов хорошего качества либо вынужденной отменой переноса ввиду риска СГЯ. Кумулятивная ЧНБ при анализе всех циклов оказалась сопоставимой у обеих групп, что свидетельствует о более высоких показателях ЧНБ в криопротоколах у фенотипа А.

Наличие инсулинорезистентности для пациенток с фенотипом А СПЯ могло служить прогностическим маркером ненаступления беременности.

Анализ структуры пациенток с отменой переноса эмбрионов отсутствием эмбрионов и риском СГЯ показал большее количество пациенток с фенотипом А, при этом в структуре отмены переносов в связи с отсутствием эмбрионов фенотип А встречался несколько чаще – в 66,67% по сравнению с 33,33% для пациенток с фенотипом D СПЯ. Результаты также показали несколько большую долю пациенток с наличием оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе среди пациенток с отсутствием эмбрионов для переноса с частотой 66,67% по сравнению с пациентками с отменой переноса по поводу риска СГЯ – 50,00%. Внутригрупповой анализ структуры отмены переноса эмбрионов с учетом наличия либо отсутствия оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе показал, что в структуре пациенток с отсутствием эмбрионов для переноса преобладали пациентки с фенотипом А с наличием оперативного вмешательства в анамнезе (подгруппа Iа) с частотой 55,56%, тогда как пациентки подгрупп Iб, IIа и IIб составили 11,11%, 11,11% и 22,22% соответственно.

Анализ частоты ранних репродуктивных потерь показал значительно большую их частоту у пациенток с фенотипом А - 26,09% по сравнению с пациентками с фенотипом D, среди которых частота ранних репродуктивных потерь составила 10,53%. Согласно результатам анализа наличие либо отсутствие оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе не оказывало влияния на частоту ранних репродуктивных потерь. Анализ частоты ранних репродуктивных потерь среди всех наступивших беременностей в зависимости от инсулинорезистентности показал их достоверно большую частоту при наличии

инсулинорезистентности – 25% по сравнению с 15,38% для пациенток без инсулинорезистентности.

По результатам полученных данных разработан алгоритм персонализированного подхода к лечению бесплодия при помощи программ ВРТ у пациенток с фенотипами A и D СПЯ (Рисунок 14).

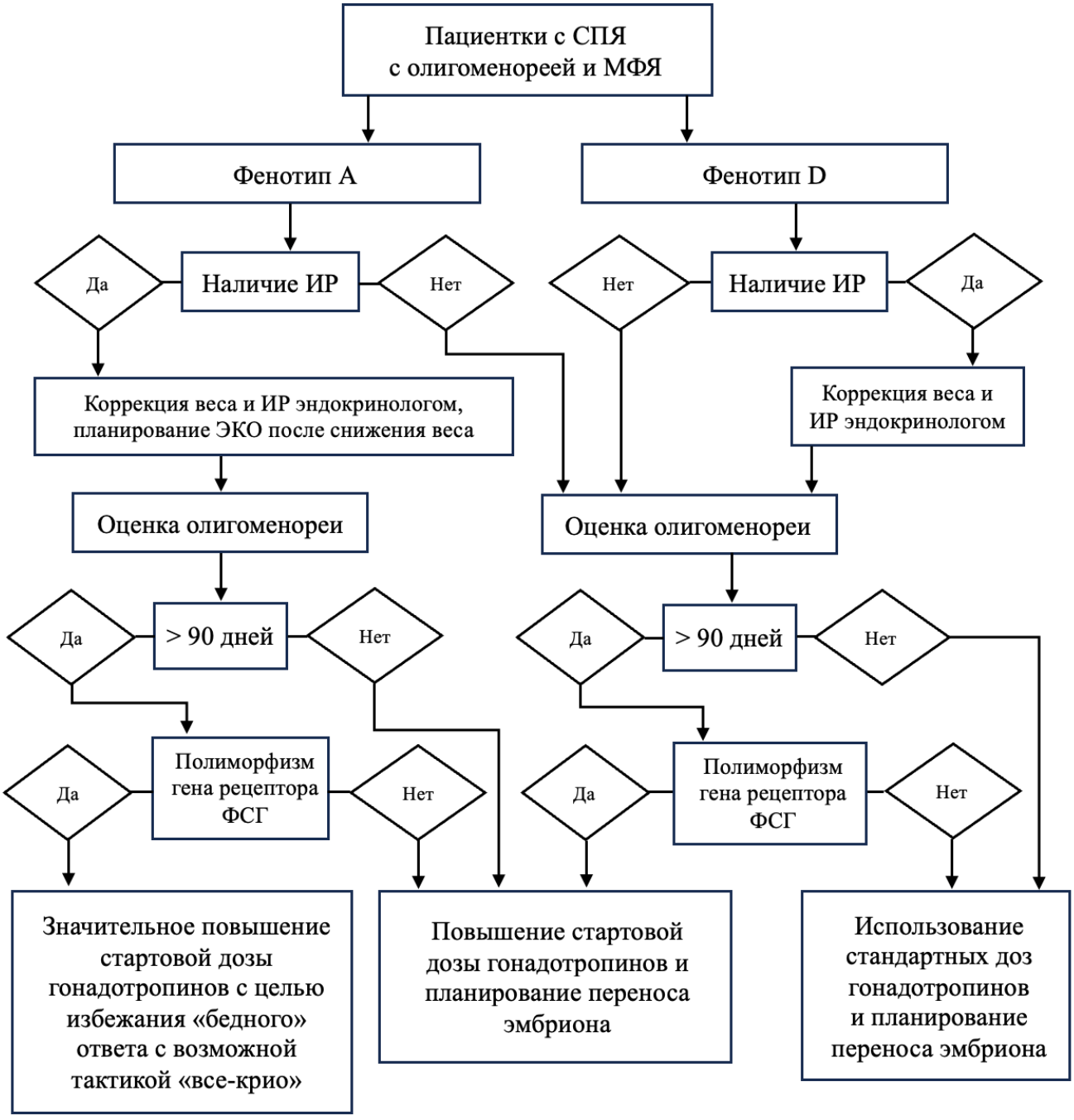


Рисунок 14 – Алгоритм персонализированного подхода к лечению бесплодия при помощи программ ВРТ у пациенток с фенотипами A и D СПЯ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников и ведение женщин с этой патологией является сложной и многогранной проблемой, требующей учета этиологических аспектов и комплексного подхода. При проведении программ ЭКО для пациенток с фенотипами A и D СПЯ характерна высокая частота встречаемости «бедного» ответа, что может повлечь за собой отсутствие эмбриона для переноса, а также гиперергического ответа, риска развития СГЯ, что вынуждает лечащего врача сегментировать цикл и отсрочить наступление беременности.

Несмотря на высокую распространенность СПЯ, высокую частоту неадекватного ответа на стимуляцию при проведении программ ЭКО, в настоящее время не разработаны эффективные персонализированные подходы к проведению программ ВРТ у пациенток с СПЯ.

Усовершенствование подходов к коррекции бесплодия у пациенток с СПЯ с учетом фенотипа, различных патогенетических и клинических критериев позволит увеличить частоту благоприятных исходов программ ВРТ.

ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости пациенток с эндокринным бесплодием, обусловленным наличием фенотипов A и D СПЯ, в структуре пациенток оптимального репродуктивного возраста, проходящих программы ЭКО, составляет 15,02%. Основное место в структуре СПЯ составляют пациентки с фенотипами A и D СПЯ с частотой 68,77%.

2. Частота инсулинорезистентности выше у пациенток с фенотипом A СПЯ и составляет 51,42% против 31,03% у пациенток с фенотипом D СПЯ. Частота полиморфизмов гена рецептора ФСГ (Asn680Ser) выше у пациенток с фенотипом D СПЯ и составляет 72,41% против 62,86% у пациенток с фенотипом A СПЯ.

3. Характер ответа яичников на стимуляцию у фенотипов A и D зависит от наличия полиморфизмов гена рецептора ФСГ, от наличия или отсутствия инсулинорезистентности и продолжительности олигоменореи.

4. Кумулятивная частота наступления беременности у пациенток оптимального репродуктивного возраста с фенотипами A и D СПЯ доходит до 75%. У пациенток оптимального репродуктивного возраста с фенотипом A и инсулинорезистентностью увеличивается частота ранних репродуктивных потерь и достигает 33%, что требует коррекции инсулинорезистентности и снижения веса на этапе подготовки к программам ЭКО у данной когорты пациенток.

5. Наличие оперативного вмешательства на яичниках не оказывает влияния на инсулинорезистентность, ответ яичников и частоту наступления беременности.

6. Применение новой технологии синтеза гонадотропинов (фоллитропин-δ) снижает частоту «бедного» ответа у пациенток с СПЯ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У пациенток с СПЯ и бесплодием необходимо проводить исследование на инсулинорезистентность перед планированием беременности.

У пациенток с длительной олигоменореей необходимо определять фенотип СПЯ, наличие полиморфизмов гена рецептора ФСГ и оценивать инсулинорезистентность с целью определения стартовой дозы стимуляции в программах ВРТ.

Пациентки с фенотипом А СПЯ, с инсулинорезистентностью и полиморфизмами гена рецептора ФСГ относятся к группе риска по «бедному» ответу. Пациентки с фенотипом D без полиморфизма относятся к группе риска гиперергического ответа. Целесообразно учитывать указанные параметры при подборе стартовой дозы для стимуляции суперовуляции у пациенток с СПЯ с целью повышения частоты нормергического ответа, снижения частоты отмены переноса в связи с отсутствием эмбрионов либо с целью профилактики развития СГЯ и, таким образом, повышения частоты беременности на стимулированный цикл ЭКО.

Для пациенток с фенотипом А СПЯ может быть предпочтительной тактика криоконсервации всех полученных эмбрионов с последующим переносом размороженного эмбриона в полость матки ввиду высокой частоты наступления беременности в криопротоколах у пациенток с фенотипом А СПЯ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг-гормона

АГПП-1 – аналоги глюкагоноподобного пептида - 1

АМГ – антимюллеров гормон

АнтГнРГ – антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИР+ – пациентки с инсулинорезистентностью

ИР- – пациентки без инсулинорезистентности

КАФ – количество антральных фолликулов

КИО – контролируемая индукция овуляции

КЦ – кломифена цитрат

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МЗ РФ – Министерство Здравоохранения Российской Федерации

НЛЭК – Независимый Локальный Этический Комитет

О+ – пациентки с оперативным вмешательством на яичниках в анамнезе

О- – пациентки без оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе

РКИ – рандомизированное контролируемое исследования

РРП – ранние репродуктивные потери

РФ – Российская Федерация

РФСГ- рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон

СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников

СПЯ – синдром поликистозных яичников

ССО – стимуляция суперовуляции

ТПБ – трубно-перитонеальное бесплодие

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ФТ-α – фоллитропин-α

ФТ- δ – фоллитропин-δ

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ЧНБ – частота наступления беременности

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ASRM - Американское общество репродуктивной медицины

ESHRE - Европейское общество репродукции и эмбриологии человека

GLUT-4 – глюкозный транспортера типа 4

HOMA – Homeostasis model assessment of insulin resistance

NICHD - Национальный институт здоровья детей и развития человека

NIH - Национальный институт здравоохранения

MTHFR метилентетрагидрофолатредуктаза

MTR – метионин-синтаза

MTRR – метионин-синтаза-редуктаза

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Синдром поликистозных яичников (E28.2)» / Российское общество акушеров-гинекологов, Российская ассоциация эндокринологов. – 2021.

2. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Письмо Минздрава РФ от 5 марта 2019 No15-4/и/2-1913.

3. Bizzarri, M. An innovative approach to polycystic ovary syndrome: Vittorio unfer and his pioneering research on inositols / M. Bizzarri, P. Logoteta, G. Monastra, A.S. Laganà, A.S. // Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2022. – №42. – P. 546–556.

4. Hoeger, K.M. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment / K.M. Hoeger, A. Dokras, T. Piltonen // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2021. – №106. – P. 1071–1083.

5. Artini, P.G. The relevance of inositols treatment for PCOS before and during ART / P.G. Artini, E. Malacarne, V. Tomatis, A.D. Genazzani // European review for medical and pharmacological sciences. – 2021. – № 25(14). – P. 4799–4809.

6. Notaro, A.L.G. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review / A.L.G. Notaro,, F.T.L. Neto // J Assist Reprod Genet. – 2022. – № 39. P. 573–579.

7. Teede, H.J. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome / H.J. Teede, C. T. Tay, J. J. E. Laven, A. Dokras, L. J. Moran, T. T. Piltonen, M. F. Costello, J. Boivin, L. M. Redman, J. A. Boyle, R. J. Norman, A. Mousa, A. E. Joham // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2023. – №108(10). – P. 2447–2469.

8. Калугина, Л.В. Мио-инозитол: терапевтические возможности и прегравидарная подготовка при синдроме поликистозных яичников / Л.В. Калугина, Т.И. Юско // Репродуктивная эндокринология. – 2018. – № 42. – С. 40 – 45.

9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to

polycystic ovary syndrome / Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group // Fertility and sterility. – 2004. – № 81(1). – P. 19–25.

10. Teede, H. J. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome / H. J. Teede, M. L. Misso, M. F. Costello, A. Dokras, J. Laven, L. Moran, T. Piltonen, R. J. Norman, International PCOS Network // Fertility and sterility. – 2018. – № 110(3). – P. 364–379.

11. Prabhakar, P. Impact of myoinositol with metformin and myoinositol alone in infertile PCOS women undergoing ovulation induction cycles - randomized controlled trial / P. Prabhakar, R. Mahey, M. Gupta, R. Khadgawat, G. Kachhawa, J. B. Sharma, P. Vanamail, R. Kumari, N. Bhatla // Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. – 2021. – № 37(4). – P. 332 – 336.

12. Ajmal, N. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article / N. Ajmal, S. Z. Khan, R. Shaikh // European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology. – 2019. – № X, 3, 100060.

13. Morgante, G. Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS / G. Morgante, M. G. Massaro, A. Di Sabatino, V. Cappelli, V. De Leo // Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. – 2018. – № 34(1). – P. 4–9.

14. Regidor, P. A. Myoinositol as a Safe and Alternative Approach in the Treatment of Infertile PCOS Women: A German Observational Study / P.A. Regidor, A.E. Schindler // International journal of endocrinology. – 2016, 9537632.

15. Melo, A. S. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice / A.S. Melo, R.A. Ferriani, P.A. Navarro //Clinics (Sao Paulo, Brazil). – 2015. – № 70(11). – P.765–769.

16. Barry, J. A. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / J.A. Barry, M.M. Azizia, P.J. Hardiman // Human reproduction update. – 2014. – № 20(5). – P. 748–758.

17. Bahri Khomami, M. Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity-A systematic review, meta-analysis,

and meta-regression / M. Bahri Khomami, A.E. Joham, J.A. Boyle et al. // Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. – 2019. – № 20(5). – P. 659–674.

18. Stein, I.F. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries / I.F. Stein, M.L. Leventhal // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1935. – № 29. – P. 181 – 191.

19. Siddiqui, S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS) / S. Siddiqui, S. Mateen, R. Ahmad, S. Moin // J Assist Reprod Genet. – 2022. – № 39. – P. 2439–2473.

20. Azziz, R. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report / R. Azziz, E. Carmina, D. Dewailly, E. Diamanti-Kandarakis, H.F. Escobar-Morreale, W. Futterweit, O.E. Janssen, R.S. Legro, R.J. Norman, A.E. Taylor, S.F. Witchel // Fertility and Sterility. – 2009. – № 91. – P. 456–488.

21. Dewailly, D. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society / D. Dewailly, M.E. Lujan, E. Carmina, et al // Hum Reprod Update. – 2014. – № 20. – P. 334-352.

22. Cimino, I. Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion / I. Cimino, F. Casoni, X. Liu, A. Messina, J. Parkash, S.P. Jamin, S. Catteau-Jonard, F. Collier, M. Baroncini, D. Dewailly, P. Pigny, M. Prescott, R. Campbell, A.E. Herbison, V. Prevot, P. Giacobini // Nature communications. – 2016. – № 7. – 10055.

23. Dumesic, D. A. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome / D. A. Dumesic, S. E. Oberfield, E. Stener-Victorin, J. C. Marshall, J. S. Laven, R. S. Legro, // Endocrine reviews. – 2015. – № 36(5). – P.487–525.

24. Pasquali, R. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women / R. Pasquali, F. Casimirri // Clinical endocrinology. – 1993. – № 39(1). – P. 1–16.

25. Краснопольская, К.В. Место мио-инозитола и L-метилфолата кальция в комплексной терапии синдрома поликистозных яичников / К.В. Краснопольская, А.О. Гарина, Ф.Ф. Бурумкулова, К.М. Исакова, К.Ш. Калсеидова // Проблемы репродукции. – 2022. – № 28(6). – С. 147-154.

26. Wallace, I. R. Sex hormone binding globulin and insulin resistance / I. R. Wallace, M. C. McKinley, P. M. Bell, S. J. Hunter // Clinical endocrinology. – 2013. – № 78(3). – P. 321–329.

27. Torchen, L. C. Cardiometabolic Risk in PCOS: More than a Reproductive Disorder / L. C. Torchen // Current diabetes reports. – 2017. – № 17(12). – P. 137.

28. Randeva, H.S. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome / H.S. Randeva, B.K. Tan, M.O. Weickert // Endocrine Reviews. – 2012. – № 33. – P. 812– 841.

29. He, Y. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women / Y. He, Y. Lu, Q. Zhu, Y. Wang, S. R. Lindheim, J. Qi, X. Li, Y. Ding, Y. Shi, D. Wei, Z. J. Chen, Y. Sun // American journal of obstetrics and gynecology. – 2019. – № 221(2). – P. 138.e1–138.e12.

30. Marinelli, S. Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance / S. Marinelli, G. Napoletano, M. Straccamore, G. Basile // Acta bio-medica : Atenei Parmensis. – 2022. – № 93(4). – e2022278.

31. De Melo, A. S. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause / A. S. de Melo, S. V. Dias, R.deC. Cavalli, V. C. Cardoso, H. Bettiol, M. A. Barbieri, R. A. Ferriani, C. S. Vieira // Reproduction (Cambridge, England). – 2015. – № 150(1). – P. 11–24.

32. Dapas, M. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis / M. Dapas, F. T. J. Lin, G. N. Nadkarni, R. Sisk, R. S. Legro, M. Urbanek, M. G. Hayes, A. Dunaif // PLoS medicine. – 2020. – №17(6). – e1003132.

33. Seow, K. M. Laparoscopic surgery in polycystic ovary syndrome: reproductive and metabolic effects / K. M. Seow, C. C. Juan, J. L. Hwang, L. T. Ho // Seminars in reproductive medicine. – 2008. – № 26(1). – P. 101–110.

34. Dapas, M. Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights Into PCOS Causal Mechanisms and Classification / M. Dapas, A. Dunaif // Endocrine Reviews. – 2022. – № 43. – P. 927–965.

35. Hiam, D. The Genetics of Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Candidate Gene Systematic Reviews and Genome-Wide Association Studies / D. Hiam, A. Moreno-Asso, H.J. Teede, J. S. E. Laven, N. K. Stepto, L. J. Moran, M. Gibson-Helm // J Clin Med. – 2019. – № 8 (10). – P. 1606.

36. Vink, J.M. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study / J.M. Vink, S. Sadrzadeh, C.B. Lambalk, D.I. Boomsma // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – № 91. – P. 2100–2104.

37. Qiu, L. Association between two polymorphisms of follicle stimulating hormone receptor gene and susceptibility to polycystic ovary syndrome: A meta-analysis / L. Qiu, J. Liu, Q.M. Hei // Chin. Med. Sci. J. – 2015. – № 30. – P. 44–50.

38. Day, F. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria / F. Day, T. Karaderi, M.R. Jones, et al. // PLoS Genet. – 2018. – № 14. – 1007813.

39. Wu, J.B. Role of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms in polycystic ovary syndrome risk / J.B. Wu, J.F. Zhai, J. Yang // Genetics and molecular research. – 2016. – № 15(4).

40. Xiong, Y. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in the risk of polycystic ovary syndrome and ovarian cancer / Y. Xiong, C. Bian, X. Lin, X. Wang, K. Xu, X. Zhao // Bioscience reports. – 2020. – № 40(7).

41. Feng, W. Association of three missense mutations in the homocysteine-related MTHFR and MTRR gene with risk of polycystic ovary syndrome in Southern Chinese women / W. Feng, Y. Zhang, Y. Pan, et al. // Reproductive biology and endocrinology. – 2021. – № 9(1). – P. 5.

42. Qi, Q. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome / Q. Qi, H. Zhang, M. Yu, et al. // Chinese Journal of Medical Genetics. – 2015. – № 32(3). – P. 400-404.

43. Tian, Y. Variants in FSHB are associated with polycystic ovary syndrome and luteinizing hormone level in Han Chinese women / Y. Tian, H. Zhao, H. Chen, Y. Peng, L. Cui, Y. Du et al. // J Clin Endocr Metab. – 2016. – № 101. – 20153776.

44. Valkenburg, O. Genetic polymorphisms of GnRH and gonadotrophic hormone receptors affect the phenotype of polycystic ovary syndrome / O. Valkenburg, A. G. Uitterlinden, D. Piersma, A. Hofman, A. P. Themmen, F. H. de Jong et al. //Hum Reprod. – 2009. – № 24. – P.2014-2022.

45. Burnik Papler, T. Poor Ovarian Response to Gonadotrophins in PCOS Women after Laparoscopic Ovarian Drilling / T. Burnik Papler, M. Stimpfel, B. Kovacik, E.V. Bokal // Medicina. – 2022. – № 58. – P. 147.

46. Stener-Victorin, E. Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome — challenges and opportunities for treatment / E. Stener-Victorin, Q. Deng // Nat Rev Endocrinol. – 2021. – № 17. – P. 521–533.

47. Legro, R. S. Reproductive Medicine Network (2022). Effects of preconception lifestyle intervention in infertile women with obesity: The FIT-PLESE randomized controlled trial / R. S. Legro, K. R. Hansen, M. P. Diamond // PLoS medicine. – 2002. – № 19(1). – 1003883.

48. Rababa’h, A.M., An update of polycystic ovary syndrome: causes and therapeutics options / A. M. Rababa'h, B. R. Matani, A. Yehya // Heliyon. – № 8(10). – 11010.

49. Collée, J. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments / J. Collée, M. Mawet, L. Tebache, M. Nisolle, G. Brichant // Gynecological Endocrinology. – 2021. – № 37. – P. 869–874.

50. Conway, G. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology / G. Conway, D. Dewailly, E. Diamanti-Kandarakis et al // Eur J Endocrinol. – 2014. – № 171. – P. 1–29.

51. Wang, R. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis / R. Wang, W. Li, E.M. Bordewijk, R.S. Legro, et al // Human Reproduction Update. – 2019. – № 25. – P. 717–732.

52. Mejia, R. B. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome / R. B. Mejia, K. M. Summers, J. D. Kresowik, B. J. Van Voorhis // Fertility and sterility. – 2019. – № 111(3). – P. 571–578.

53. Franik S. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome / S. Franik, S.M. Eltrop, J.A. Kremer, L. Kiesel, C. Farquhar // The Cochrane database of systematic reviews. – 2018. – № 5. – 010287.

54. Григорян, О.Р. Влияние метформина на уровень антимюллерова гормона в терапии синдрома поликистозных яичников у женщин с ожирением / О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева, Г.А. Мельниченко, И.И. Дедов // Проблемы репродукции. – 2013. – № (1). – С. 39–41.

55. Демидова, Т.Ю. Метформин: обзор современных доказательных данных и международных рекомендаций / Т.Ю. Демидова, И.Н. Дроздова // Терапия. – 2017. – № 2(12). – С. 95–100.

56. Naderpoor, N. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis / N. Naderpoor, S. Shorakae, B. De Courten, M. L. Misso, L. J. Moran, H. J. Teede // Human reproduction update. – 2016. – №. 22(3). – P. 408–409.

57. Андреева, Е.Н. Влияние комбинации сибутрамин/метформин на уровень антимюллерова гормона, углеводный и липидный обмены в терапии синдрома поликистозных яичников у женщин с метаболическим синдромом / Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян, Н.Н. Волеводз, Г.А. Мельниченко // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 112-119.

58. Azziz, R. Polycystic Ovary Syndrome / R. Azziz // Obstetrics & Gynecology. – 2018. – № 132. – P. 321–336.

59. Зыкова, Т.А. Применение метформина при синдроме поликистозных яичников / Т.А. Зыкова, Г.А. Мельниченко, А.В. Стрелкова, Б.А. Савенко, Е.В. Симонова, И.И. Дедов // Проблемы Эндокринологии. – 2004. – № 50(1). – С. 34-40.

60. Papaleo, E. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial / E. Papaleo, V. Unfer, J.-P. Baillargeon, F. Fusi, F. Occhi, L. De Santis // Fertility and Sterility. – 2009. – № 91. – P.1750–1754.

61. Aroda, V. R., Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study / V. R. Aroda, S. L. Edelstein, R. B. Goldberg, W. C. Knowler, S. M. Marcovina, T. J. Orchard, G. A. Bray, D. S. Schade, M. G. Temprosa, N. H. White, J. P. Crandall, & Diabetes Prevention Program Research Group // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2016. – № 101(4). – P. 1754–1761.

62. Legro, R. S. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome / R. S. Legro, H. X. Barnhart, W. D. Schlaff, B. R. Carr, M. P. Diamond, S. A. Carson, M. P. Steinkampf, C. Coutifaris, P. G. McGovern, N. A. Cataldo, G. G. Gosman, J. E. Nestler, L. C. Giudice, P. C. Leppert, E. R. Myers, & Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network // The New England journal of medicine. – 2007. – № 356(6). – P. 551–566.

63. Johnson, N. P. PCOSMIC: a multi-centre randomized trial in women with PolyCystic Ovary Syndrome evaluating Metformin for Infertility with Clomiphene / N. P. Johnson, A. W. Stewart, J. Falkiner, et al. // Human reproduction (Oxford, England). – 2010. – № 25(7). – P. 1675–1683.

64. Tso, L. O. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome / L. O. Tso, M. F. Costello, L. E. T. Albuquerque, R. B. Andriolo, C. R. Macedo // The Cochrane database of systematic reviews. – 2020. – № 12(12). – 006105.

65. Siamashvili, M. Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome / M. Siamashvili, S.N. Davis // Expert Review of Clinical Pharmacology – 2021. – № 14. – P. 1081–1089.

66. Wang, F. F. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis // F. F. Wang, Y. Wu, Y. H. Zhu, T. Ding, R. L. Batterham, F. Qu, P. J. Hardiman // Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity. – 2018. – № 19(10). – P. 1424–1445.

67. Петунина, Н.А. Роль пиоглитазона в борьбе с инсулинорезистентностью, атеросклерозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и неалкогольной жировой болезнью печени / Н.А. Петунина, Е.В. Гончарова, И.А. Кузина, Л.В. Недосугова, Н.С. Мартиросян, М.Э. Тельнова // Сахарный диабет. – 2022. – № 25(5). – С. 504–513.

68. Artini, P.G. PCOS and pregnancy: a review of available therapies to improve the outcome of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome / P.G. Artini, M.E.R. Obino, C. Sergiampietri, S. Pinelli, F. Papini, E. Casarosa, V. Cela // Expert Review of Endocrinology & Metabolism. – 2018. – № 13. – P. 87–98.

69. Macut, D. Insulin and the polycystic ovary syndrome / D. Macut, J. Bjekić-Macut, D. Rahelić, M. Doknić // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2017. – № 130. – P. 163–170.

70. Еременко, Т.В. Клинический эффект применения тиазолидиндионов у пациентов с нарушениями углеводного обмена при носительстве полиморфизма rs1801282 / Т.В. Еременко, Н.А. Мациевский, Н.В. Ворохобина, И.Ю. Матезиус, И.Н. Абрамашвили // Ожирение и метаболизм. – 2020. – № 17(2). – С. 193–199.

71. Назаренко, Т.А. Влияние инозитола на состояние репродуктивной системы пациентов с бесплодием, на качество гамет и эмбрионов (обзор литературы) / Т.А. Назаренко, К.М. Исакова // Проблемы репродукции. – 2018. – №24(4). – С. 33-36.

72. Chiu, T.T. Effects of Myo-Inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes / T.T. Chiu, M.S. Rogers, C. Briton-Jones, C. Haines // Human Reproduction (Oxford, England). – 2003. – № 18. – P. 408–416.

73. Unfer, V. Hyperinsulinemia alters Myo-inositol to D-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS / V. Unfer, G. Carlomagno, E. Papaleo, et al. // Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.). – 2014. – № 21. – P. 854–858.

74. Bevilacqua, A. Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology – assisted reproduction technology / A. Bevilacqua, G. Carlomagno, S. Gerli, M. Montanino Oliva, P. Devroey, A.Lanzone, C. Soulange, F. Facchinetti, G. Carlo Di Renzo, M. Bizzarri, M. Hod, P. Cavalli, R. D'Anna, S. Benvenga, T.T. Chiu, Z.A. Kamenov // Gynecological Endocrinology. – 2015. – № 31. – P. 441–446.

75. Гродницкая, Е.Э., Дефицит витамина D у женщин с синдромом поликистозных яичников / Е.Э. Гродницкая, М.А. Курцер // Проблемы репродукции. – 2015. – № 21(5). – С. 38-42.

76. Абашова Е.И., Ярмолинская М.И., Мишарина Е.В. Роль витамина D в репродукции // Гинекология. - 2018. - № 10 (154). – С. 37–42.

77. Jamilian, M. Effect of Two Different Doses of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles of Insulin-Resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome / M. Jamilian, F. Foroozanfard, E. Rahmani, M. Talebi, F. Bahmani, Z. Asemi, // Nutrients. – 2017. – № 49. – P. 612-617.

78. Zhang, J. Ultrasound-guided transvaginal ovarian needle drilling for clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome in subfertile women / J. Zhang, L. Tang, L. Kong, T. Wu, L. Xu, X. Pan, G.J. Liu // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2021. – № 11(11). – 008583.

79. Андреева, Е.Н. Хирургические аспекты лечения синдрома поликистозных яичников / Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, А.С. Аракелян // Проблемы репродукции. – 2020. – № 26(5). – С. 65-71.

80. Mercorio, A. Ovarian Drilling: Back to the Future / A. Mercorio, L. Della Corte, M.C. De Angelis, C. Buonfantino, C. Ronsini, G. Bifulco, P. Giampaolino // Medicina. – 2022. – № 58. – P. 1002.

81. Краснопольская, К.В. Восстановление фертильности при хирургическом лечении больных с бесплодием и синдромом поликистозных яичников в зависимости от длительности менструального цикла и фенотипа синдрома / К.В. Краснопольская, Е.А. Соколова, И.Ю. Ершова, К.М. Исакова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – № 20(4). – С. 88-94.

82. Della Corte, L. Is There Still a Place for Surgery in Patients with PCOS? A Review / L. Della Corte, D. Boccia, M. Palumbo, A. Mercorio, C. Ronsini, G. Bifulco, P. Giampaolino // Life. – 2023. – № 13. – P. 1270.

83. Si, M. Metabolic Syndrome Rather Than Other Phenotypes in PCOS as a Predictive Indicator for Clinical Outcomes in IVF: Comprehensive Phenotypic Assessment across All PCOS Classifications / M. Si, W. Xu, X. Qi, et al // Journal of clinical medicine. – 2023. – № 12(15). – P. 5073.

84. Адамян, Л.В. Клинические рекомендации "Синдром поликистозных яичников". / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, Ю.С. Абсатарова, О. Р. Григорян и соавт. // Проблемы эндокринологии (Москва). – 2022. – № 68. – С. 112–127.

85. Orosz, M. Endocrine Characteristics and Obstetric Outcomes of PCOS Patients with Successful IVF and Non-IVF Pregnancies / F. Borics, D. Rátonyi, Z. Tibor Krasznai, B. Vida, T. Herman, S. Csehely, A. Jakab, L. Lukács, R. Lampé, T. Deli // Journal of clinical medicine. – 2024. – № 13(18). – P. 5602.

86. Walls, M. L. In vitro maturation. Best practice & research / M. L. Walls, R. J. Hart // Clinical obstetrics & gynaecology. – 2018. – № 53. – P. 60–72.

87. Lainas, T. G. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT) / T. G. Lainas, I. A. Sfontouris, I. Z. Zorzovilis, G. K. Petsas, G. T. Lainas, E. Alexopoulou, E. M. Kolibianakis // Human reproduction (Oxford, England). – 2010. – № 25(3). – P. 683–689.

88. Toftager, M. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles / M. Toftager, J. Bogstad, T. Bryndorf, K. Løssl, J. Roskær, T. Holland, L. Prætorius, A. Zedeler, L. Nilas, A. Pinborg // Human reproduction (Oxford, England). – 2016. – № 31(6). – P. 1253–1264.

89. Kadoura, S. Conventional GnRH antagonist protocols versus long GnRH agonist protocol in IVF/ICSI cycles of polycystic ovary syndrome women: a systematic review and meta-analysis / S. Kadoura, M. Alhalabi, A. H. Nattouf // Scientific reports. – 2022. – № 12(1). – P. 4456.

90. Xu, X. Development and validation of a prediction model for suboptimal ovarian response in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients undergoing GnRH-antagonist protocol in IVF/ICSI cycles / X. Xu, Y. Jiang, J. Du, H. Sun, X. Wang, C. Zhang // Journal of ovarian research. – 2024. – № 17(1). – P. 116.

91. Muharam, R., Prasetyo, Y. D., Prabowo, K. A., Putri, Y. I., Maidarti, M., & Hestiantoro, A. (2022). IVF outcome with a high level of AMH: a focus on PCOS versus non-PCOS. BMC women's health, 22(1), 172.

92. Teede, H. J.Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline / H. J. Teede, M. L. Misso, A. A. Deeks, L. J. Moran, B. G. Stuckey, J. L. Wong, R. J. Norman, M. F. Costello, Guideline Development Groups // The Medical journal of Australia. – 2011. – № 195(6). – P. 65–112.

93. Chen, Z. J. Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome / Z. J. Chen, Y. Shi, Y. Sun // The New England journal of medicine. – 2016. – № 375(6). – P. 523–533.

94. Santos-Ribeiro, S. The freeze-all strategy versus agonist triggering with low-dose hCG for luteal phase support in IVF/ICSI for high responders: a randomized controlled trial / S. Santos-Ribeiro, S. Mackens, B. Popovic-Todorovic, A. Racca, N. P. Polyzos, L. Van Landuyt, P. Drakopoulos, M. de Vos, H. Tournaye, C. Blockeel // Human reproduction (Oxford, England). – 2020. – № 35(12). – P. 2808–2818.

95. Deepika, K. HCG trigger versus GnRH agonist trigger in PCOS patients undergoing IVF cycles: frozen embryo transfer outcomes / K. Deepika, R. Suvarna, M. Sumi, D. Snehal, V. Arveen, K. Anuja, P. Gautham, R. Kamini // JBRA assisted reproduction. – 2021. – № 25(1). – P. 48–58.

96. Wang, W. Risk factors for clinical pregnancy loss after IVF in women with PCOS / W. Wang, X. Tang, Q. Jiang, Y. Niu, Z. Wang, D. Wei // Reproductive biomedicine online. – 2023. – № 46(1). – P. 107–114.

97. Merviel P. Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies / P. Merviel, P. James, S. Bouée, M. Le Guillou, C. Rince, C. Nachtergaele, V. Kerlan, // Reproductive health, 18(1), 13.

98. Wang, H. Insulin Resistance Adversely Affect IVF Outcomes in Lean Women Without PCOS / H. Wang, Y. Zhang, X. Fang, J. Kwak-Kim, L. Wu // Frontiers in endocrinology. – 2021. – № 12. – 734638.

99. Wdowiak, A. The Clinical Use of Myo-Inositol in IVF-ET: A Position Statement from the Experts Group on Inositol in Basic and Clinical Research and on PCOS (EGOI-PCOS), the Polish Society of Andrology, and the International Scientific Association for the Support and Development of Medical Technologies / A. Wdowiak, S. Bakalczuk, M. Filip, A. S. Laganà, V. Unfer. Journal of clinical medicine. – 2025. – № 14(2). – P. 558.

100. Rajasekaran, K. Myoinositol versus metformin pretreatment in GnRH-antagonist cycle for women with PCOS undergoing IVF: a double-blinded randomized controlled study / K. Rajasekaran, N. Malhotra, R. Mahey, R. Khadgawat, M. Kalaivani // Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. – 2022. – № 38(2). – P. 140–147.