Министерство здравоохранения Московской области
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

На правах рукописи

Овчаренко Дарья Владимировна

ВЫБОР МЕТОДА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

3.1.4 Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинский наук, профессор Попов Александр Анатольевич

Москва – 2021 год

СОДЕРЖАНИЕ

Введение 3
Глава I. Обзор литературы 9
1.1 Основные аспекты возникновения синдрома поликистозных яичников и формирования бесплодия, вызванного данным заболеванием (этиология, патогенетические механизмы) 9
1.1.1 Синдром поликистозных яичников как нозология 9
1.1.2 Синдром поликистозных яичников и бесплодие 14
1.1.3 Методы диагностики 17
1.3 Методы лечения бесплодия при синдроме поликистозных яичников 23
Глава II. Клиническая характеристика обследуемых групп 35
2.1. Критерии включения в исследование, количество и характеристика пациенток 35
2.2 Методы исследования 40
2.3 Хирургическое лечение и морфологическая оценка гистологического материала 44
2.4. Послеоперационное ведение пациенток 51
Глава III. Результаты исследования 53
3.1 Непосредственные результаты хирургического лечения 53
3.1.1 Продолжительность операции 53
3.1.2 Интраоперационные и послеоперационные осложнения 54
3.2 Изменения гормонального профиля пациенток до и после хирургического лечения 55
3.3 Особенности ультразвуковых параметров 57
3.4 Оценка частоты восстановления менструального цикла и овуляции 63
3.5 Репродуктивные результаты 66
Глава IV. Обсуждение результатов исследования 72
Выводы 83
Практические рекомендации 84
Список сокращений 86
Список литературы 87

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования и степень разработанности темы

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является одним из наиболее частых эндокринных расстройств у женщин репродуктивного возраста, приводящих к бесплодию [1]. Его распространенность составляет 9-18%, при этом у 70% пациенток заболевание остается недиагностированным. В структуре эндокринного бесплодия частота СПЯ достигает 85% [2].

Этиология данного синдрома до сих пор до конца не ясна и характеризуется высокой степенью гетерогенности [3]. На протяжении многих лет выдвигались многочисленные гипотезы относительно природы СПЯ, было предложено несколько теорий [4]: центральная, инсулиновая, периферическая (яичниковая или надпочечниковая) [5]. Однако на сегодняшний день считается, что заболевание характеризуется развитием и нейроэндокринной, и метаболической и яичниковой дисфункций [4], а также генетическими нарушениями, так называемыми ферментопатиями, приводящими к активации стероидогенеза в яичниках [6].

Кроме того, состояние пациенток может отягощаться и труднее поддаваться лечению при наличии сопутствующей субклинической или клинически выраженной недостаточности щитовидной железы или гиперпролактинемии. Сочетания таких патологий отмечают у женщин с СПЯ значительно чаще, чем в общей популяции, что может свидетельствовать о полиэтиологической природе заболевания [7].

Наиболее серьезной проблемой в репродуктивном возрасте у женщин с СПЯ является ановуляторное бесплодие. Исследования R. Hart и соавторов показали, что бесплодие у пациенток с СПЯ встречается в 10 раз чаще в сравнении с популяционными значениями [8]. При данном заболевании нарушено развитие фолликулов, что обуславливает ановуляцию и низкое качество ооцитов [9]. Поэтому основной целью лечения СПЯ и связанного с ним бесплодия является восстановление овуляторных циклов [10, 11].

Лечение пациенток с СПЯ предполагает комплексный подход. Начальными традиционными рекомендациями являются изменение образа жизни, питания, коррекция массы тела, в ряде случаев применение медикаментозной терапии для нормализации эндокринных и метаболических нарушений [3]. Далее при отсутствии овуляции пациенткам назначают препараты для ее индукции (первая линия – кломифена цитрат, вторая линия - гонадотропины). При неэффективности консервативной терапии (неуспешной стимуляции овуляции в течение 3-6 месяцев) и для исключения других причин бесплодия показано хирургическое лечение. ВРТ обычно рассматриваются как последний этап терапии бесплодия у пациенток с СПЯ при отсутствии наступления беременности после использования других методов лечения [12].

В настоящее время основными методами хирургического лечения ПКЯ являются: лапароскопическая каутеризация яичников, лапароскопическая клиновидная резекция яичников. Важными преимуществами оперативного лечения по сравнению с терапией гонадотропинами являются снижение риска гиперстимуляции, наступления многоплодной беременности [11, 13, 14, 15, 16], также диагностика возможных других причин бесплодия.

Однако до сих пор не существует точных данных об отдаленных последствиях хирургического вмешательства на функцию яичников, репродуктивные исходы, не разработаны четкие критерии для определения верного метода хирургического лечения женщин с СПЯ. Поэтому необходимо оптимизировать хирургический этап лечения пациенток с СПЯ и бесплодием.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения бесплодия при СПЯ путем оптимизации хирургической тактики.

Задачи исследования

1. Провести анализ эндокринного эффекта различных типов операций и овариального резерва яичников до и после оперативного вмешательства.

2. Оценить частоту восстановления регулярного менструального цикла после операции.

3. Оценить частоту наступления беременности (спонтанная/в цикле стимуляции овуляции/в результате ЭКО) после операции.

4. Определить оптимальный метод хирургического лечения СПЯ (лапароскопическая каутеризация/клиновидная резекция яичников) и объем операции в зависимости от анатомических особенностей строения яичников, ультразвуковых параметров, уровня маркеров овариального резерва.

Научная новизна исследования

Разработаны дополнения к алгоритму обследования и лечения бесплодия при СПЯ, определены пороговые значения объема яичников и показателя овариального резерва АМГ, которые позволяют определить, какой вид операции целесообразен у конкретной пациентки.

Произведен анализ отдаленных результатов хирургического лечения СПЯ, путей преодоления бесплодия.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные в результате исследования данные по репродуктивным исходам и нормализации менструального цикла у пациенток после оперативного лечения СПЯ помогли внести дополнения в алгоритм обследования и лечения и выработать оптимальную тактику в выборе метода хирургического вмешательства.

Методология и методы исследования

На базе ГБУЗ МО МОНИИАГ с 2018 по 2021 года проведено проспективное рандомизированное исследование с участием 115 женщин репродуктивного возраста с СПЯ и бесплодием, разделенных на две группы. В I группе насчитывалось 62 пациентки, которым выполнялась лапароскопическая двусторонняя каутеризация яичников, во II группе – 53

пациентки, которым производилась лапароскопическая двусторонняя клиновидная резекция яичников.

В работе применялись стандартные и специальные клинико-лабораторные, инструментальные, морфологические и статистические методы исследования.

У всех пациенток до вступления в исследование было получено информированное согласие на использование данных в научных целях.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Оба метода хирургического лечения СПЯ, лапароскопическая каутеризация яичников и лапароскопическая клиновидная резекция яичников, являются клинически эффективными в отношении лечения бесплодия и восстановления менструального цикла. Показатели фертильности у пациенток, кому была произведена клиновидная резекция лучше, чем у пациенток, перенесших каутеризацию яичников.

2. Частота наступления самопроизвольной беременности выше среди пациенток, подвергшихся клиновидной резекции яичников, тогда как частота наступления беременности при помощи КИО и ЭКО не зависит от метода хирургического лечения.

3. Оба вида лечения приводят к положительному эндокринному эффекту и уменьшению показателя овариального резерва АМГ, однако в группе клиновидной резекции отмечается большее снижение АМГ, поэтому этот метод более предпочтителен при высоких значениях последнего (более 8,87 нг/мл). Также клиновидная резекция показана пациенткам с объемом яичников более 18,35 $см^3$, тогда как при показателях ниже данного значения возможно применение как клиновидной резекции, так и каутеризации яичников.

Личный вклад автора

Диссертант непосредственно принимал участие в выборе темы исследования, постановке цели и задач. Автором лично разработан дизайн исследования, осуществлялись сбор анамнеза, обследование пациенток, оперативное лечение и ведение в послеоперационном периоде. Диссертант провел статистическую обработку и анализ полученных результатов, на основании которых сделал выводы и сформулировал практические рекомендации, алгоритм ведения пациенток с СПЯ и бесплодием, которым показано хирургическое лечение.

Степени достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством пациенток, включенных в исследование, а также использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Различия считались статистически достоверными при значении $p<0,5$. Результаты исследования отражены в выводах и практических рекомендациях и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Внедрение и апробация полученных результатов

Практические рекомендации, основанные на результатах данного исследования, применяются в практической деятельности отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии.

Материалы диссертации доложены на XXX ежегодной международной конференции РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра» в рамках семинара «Репродуктивная хирургия в эпоху ВРТ» в онлайн-формате 9 сентября 2020 года, а также на XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя – 2020» 30 сентября 2020 года.

Апробация диссертации проведена на заседании Учёного совета ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 25 мая 2021 года.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 3 научных статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ. 1 тезисы поданы на ежегодный зарубежный конгресс ESGE 30th Annual Congress (2021).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 105 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 15 таблиц и 30 рисунков. В список литературы вошло 159 источника, 39 из которых принадлежат российским авторам, а 120 – зарубежным.

ГЛАВА 1.
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Основные аспекты возникновения синдрома поликистозных яичников и формирования бесплодия, вызванного данным заболеванием (этиология, патогенетические механизмы).

1.1.1. Синдром поликистозных яичников как нозология.

СПЯ является полигенным эндокринным заболеванием, обусловленным как наследственными факторами, так и факторами внешней среды [17]. Он сопровождается нарушениями функции яичников (нерегулярностью или отсутствием овуляции, повышенной секрецией андрогенов и эстрогенов), поджелудочной железы (гиперсекрецией инсулина), коры надпочечников (гиперсекрецией надпочечниковых андрогенов), гипофиза и гипоталамуса [18].

Как самостоятельная нозологическая форма, СПЯ впервые упоминается в литературе с 1935 года, когда Штейн и Левенталь опубликовали сообщение о применении клиновидной резекции яичников в лечении бесплодия у женщин с симптомокомплексом, включающим аменорею, гирсутизм и увеличенные кистозноизмененные яичники [19].

Полное понимание патофизиологии СПЯ по-прежнему отсутствует. Из-за гетерогенности этого заболевания, скорее всего, существует несколько основных патофизиологических механизмов [5]. Активно изучаются механизмы развития СПЯ на уровне гипоталамо-гипофизарного комплекса, яичников, надпочечников, жировой ткани [20]. Для объяснения патогенеза этого синдрома было предложено несколько теорий: 1) увеличение секреции ЛГ в связи с нарушением секреции ГнРГ (центральная теория); 2) нарушение секреции инсулина, приводящее к ГИ и ИР (инсулиновая теория); 3) дефект в синтезе андрогенов, который приводит к увеличению их овариальной продукции (периферическая теория) [5] (таблица 1).

Таблица 1 – Основные патогенетические теории СПЯ

Теория	Первичный дефект	Природа нарушений	Механизм
Центральная	Повышенная частота и амплитуда секреции ЛГ	● Первичное нарушение частоты пульс-секреции ГнРГ ● Сенсибилизация рецепторов к действию ГнРГ под влиянием эндогенных опиоидов ● Подавление дофаминэргической регуляции высвобождения ЛГ	Повышение секреции ЛГ, приводящее к ГА
Периферическая (овариальная или надпочечниковая)	1. Первичный яичниковый или надпочечниковый дефект, приводящий к гиперпродукции андрогенов и ановуляции 2. Повышение содержания ингибина В	● Гипертрофия клеток теки яичников ● Стероидные и митогенные аномалии клеток гранулезы Локальная стимуляция фолликулогенеза ингибином В, синтезирующимся в клетках гранулезы	Нарушение регуляторной функции фермента Р450с17α в яичниках и надпочечниках, аутокринных и паракринных местных дефектов наряду с нарушениями воздействия ФСГ на яичники Ановуляция вследствие повышения содержания ингибина В

Продолжение таблицы 1

Инсулиновая	ИР и ГИ Повышение уровня свободного ИФР-1 и ИФР-2	● Пострецепторный дефект действия инсулина ● Системная и локальная гиперпродукция свободных ИФР	● Повышение содержания свободных фракций андрогенов в результате снижения синтеза глобулина, ГСПС при ГИ ● Прямая стимуляция синтеза андрогенов в яичнике ● Синергизм действия инсулина и ЛГ приводит к стимуляции тека-клеток, ГА и кистозной дегенерации фолликулов, оказывает действие, аналогичное ЛГ, на яичники, стимулируя избыточную продукцию андрогенов в тека-клетках

Однако особое значение в этиопатогенезе СПЯ отводится генетической предрасположенности [21], ведутся поиски генетических маркеров СПЯ [18]. Риск развития заболевания повышается на 30–50 % у пациенток с семейным

анамнезом данного синдрома [21]. Изучение семейно наследуемых случаев СПЯ важно для понимания широкого фенотипического спектра столь гетерогенной патологии, а также для выявления генов предрасположенности к ней. В настоящее время обнаружено множество возможных генов-кандидатов в биоптатах овариальной ткани, в том числе соединительной ткани яичников, фолликулярной жидкости, образцах сыворотки, Т-лимфоцитах крови, жировой ткани сальника [22]. В литературе описаны случаи возникновения СПЯ у родных сестер и даже у однояйцовых близнецов, а также у матерей и дочерей [18].

Некоторые исследователи придают значение повышенному уровню простагландинов и других медиаторов воспаления в тека-ткани яичников и фолликулярной жидкости у пациенток с СПЯ и считают, что в патогенезе заболевания может играть роль возникающее по каким-либо причинам воспаление ткани яичников, перенесенные воспалительные заболевания женской половой системы и аутоиммунные механизмы [7].

В настоящее время для диагностики СПЯ используются критерии, опубликованные Национальным институтом здоровья США (NIH) в 2012 году, когда было принято решение о предпочтительном использовании для постановки диагноза согласованных критериев Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE) – Роттердамских критериев, принятых в 2003 году – с обязательным указанием клинических вариантов. Согласно этим критериям для установления диагноза СПЯ необходимо наличие хотя бы двух из трех признаков: хронической олиго- или ановуляции, ГА (клинической или биохимической) и поликистозной морфологии яичников по данным УЗИ [23].

Используя возможные комбинации этих критериев, в настоящее время определены 4 основных фенотипа СПЯ, что позволяет несколько систематизировать разнообразие клинической симптоматики: 1) ГА и хроническая ановуляция; 2) ГА и поликистоз яичников по данным УЗИ, но с

овуляторными циклами; 3) хроническая ановуляция и поликистоз яичников без ГА; 4) ГА, хроническая ановуляция и поликистоз яичников (классический фенотип) [24].

Резистентность к инсулину и ожирение не признаются в качестве диагностических критериев СПЯ, хоть и часто встречаются при данном заболевании. Изменения секреции ЛГ аналогичным образом не включаются ни в одно из определений синдрома [25].

Клинические проявления СПЯ чрезвычайно разнообразны [18]. Помимо основных критериев СПЯ нередко характеризуется наличием метаболических и психических расстройств. Высокий уровень тревоги и депрессии у пациенток с СПЯ может быть обусловлен различными причинами, такими как высокий ИМТ, клинические признаки ГА, наличие бесплодия, которые приводят к развитию низкого уровня самооценки [26]. Одно из недавних исследований показало, что тревога в большей мере ассоциируется с избыточным весом и ожирением, а депрессия – с бесплодием [27], в то время как другие исследователи установили, что ожирение само по себе связано с депрессией [28]. Также в нескольких исследованиях были приведены данные о корреляции между уровнем андрогенов сыворотки крови и показателями депрессии [29].

В то же время, нельзя не отметить, что СПЯ является диагнозом исключения, поэтому необходимо помнить о заболеваниях, протекающих со сходной клинической симптоматикой [18]. К заболеваниям, входящим в дифференциальный диагноз СПЯ, относятся: неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников, гиперпролактинемия, тиреоидная патология, синдром или болезнь Иценко-Кушинга, андрогенпродуцирующие опухоли, гипоталамическая аменорея, акромегалия, преждевременная овариальная недостаточность, применение андрогенных препаратов [25].

Основной проблемой для женщин репродуктивного возраста, страдающих СПЯ, является, конечно же, бесплодие. Однако помимо этого

пациентки, страдающие данным заболеванием, должны быть отнесены к группе высокого риска по развитию таких осложнений как: гиперпластические процессы эндометрия и рак эндометрия; рак молочной железы; сахарный диабет 2-го типа; артериальная гипертензия; заболевания сердечно-сосудистой системы; инсульт; тромбозы, тромбоэмболии; дислипидемия (нарушение обмена холестерина и триглицеридов с возможным развитием атеросклероза сосудов).

Наиболее грозным осложнением СПЯ является рак эндометрия. Хроническая ановуляция и сопутствующая ей относительная гиперэстрогения исключают развитие секреторной трансформации эндометрия. Данная особенность – типичное проявление СПЯ. Именно чрезмерная стимуляция эндометрия эстрогенами, а также высокая чувствительность эндометрия к эстрогенам на фоне ИР обусловливают высокий риск развития атипической гиперплазии или рака эндометрия, частота которых среди больных с СПЯ составляют 10-19,5 и 12-25% соответственно [18].

1.1.2. Синдром поликистозных яичников и бесплодие.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в среднем, около 5% популяции страдают бесплодием в силу различных факторов: анатомических, генетических, иммунологических, эндокринных [30]. Распространенность бесплодия у женщин с СПЯ колеблется от 70 до 80% [31]. Основной его причиной является хроническая ановуляция, вызванная дисфункцией яичников, которая характеризуется нарушением фолликулогенеза и аномальным стероидогенезом [32]. Дисбаланс половых стероидов по принципу обратной связи вызывает гонадотропную дисфункцию, в связи с чем формируется порочный круг: нарушение функции яичников -> дисфункция гипофиза и гипоталамуса -> нарушение функции яичников [22].

Нарушается цирхоральный ритм выработки ГнРГ, следовательно, не достигаются пиковые значения ФСГ и ЛГ [33]. Избыток ЛГ потенцирует

чрезмерный синтез андрогенов тека-клетками яичников [22]. Относительный дефицит ФСГ способствует нарушению фолликулярного развития [32], обуславливает недостаточность ароматаз в гранулезных клетках яичников, что в свою очередь приводит к снижению образования эстрогенов. Происходит замедление роста фолликулов и остановка их развития (атрезия фолликулов). Также немаловажная роль отводится увеличенной секреции АМГ и ингибина В большим числом незрелых гранулезных клеток в мелких антральных (созревающих) фолликулах что также приводит к угнетению ФСГ [34]. Отношение ЛГ к ФСГ становится больше 2. Замыкается порочный круг патогенеза: нарушение стероидогенеза -> дисфункция гипоталамуса -> ЛГ больше ФСГ -> много андрогенов, мало эстрогенов -> повышение синтеза ингибина В большим числом незрелых гранулезных клеток -> угнетение ФСГ -> ЛГ вырабатывается больше ФСГ.

Избыток андрогенов становится источником внегонадного синтеза эстрогенов в жировой ткани, что приводит к запуску интенсивной пролиферации жировых клеток и развитию ожирения [22].

Также в сочетании с ожирением СПЯ реализуется через развитие ИР. Повышение концентрации свободного инсулина (ГИ) стимулирует выработку ИФР, дополнительно стимулирующего синтез андрогенов в яичниках (вместе с ЛГ). В результате свободных андрогенов становится еще больше. Замыкается еще один порочный круг: ГА -> ожирение -> блокирование инсулиновых рецепторов -> ГИ -> ГА -> ожирение [35].

Кроме того, многие исследования демонстрируют гонадотропные свойства инсулина (синергически с ЛГ) и, основываясь на результатах in vitro, авторы предположили, что гиперинсулинемия вызывает преждевременные созревание гранулезных клеток in vivo у женщин с СПЯ и прекращение нормального фолликулярного развития [32]. Таким образом, ГИ тесно связана с ановуляцией [36].

При СПЯ на фоне нормальной массы тела реализация этапов патогенеза минует круг с ожирением и ИР и проявляется через стимуляцию выработки

гормона роста: ГА -> гипоталамо-гипофизарная дисфункция -> увеличение синтеза гормона роста -> повышение образования ИФР -> ГА [22].

Гиперандрогения же является особенностью как овуляторных, так и ановуляторных фенотипов СПЯ. Это указывает на то, что гиперсекреция ЛГ, которая обнаруживается у многих (но не у всех) женщин с ановуляторным фенотипом, является не основной причиной, а скорее следствием аномальной функции яичников [37].

Представленный механизм, состоящий из взаимодействующих друг с другом замкнутых этапов патогенеза, имеет универсальный характер. Любой из этих порочных кругов может быть первичным и инициировать остальные [22] (рисунок 1).

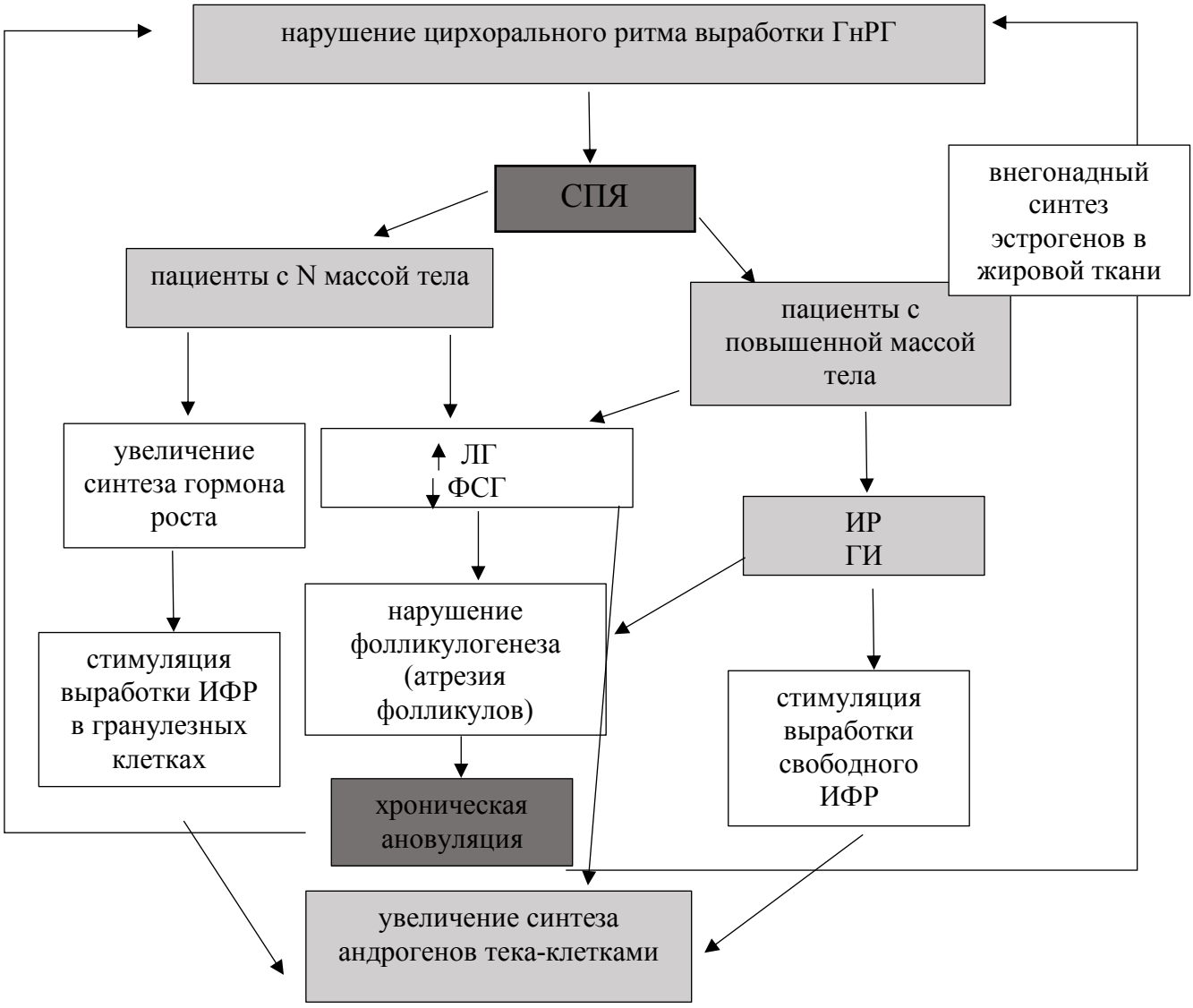


Рисунок 1. Патогенез бесплодия при СПЯ.

Таким образом, нарушение взимодействия ЛГ и ФСГ, АМГ, ингибина В, ИФР, ферментов, участвующих в преобразовании андрогенов, развитие ИР, и, возможно, другие факторы приводят к нерегулярной овуляции при СПЯ или её отсутствию [38].

1.2. Методы диагностики СПЯ.

Большинство клиницистов устанавливают диагноз СПЯ на основании как минимум двух из трех главных критериев: 1) хроническая олиго- или ановуляция, 2) избыточная секреция андрогенов (клиническая или биохимическая ГА) и 3) ультразвуковые признаки поликистоза по данным УЗИ (наличие в каждом яичнике более 12 фолликулов диаметром 2–9 мм и/или увеличение объема яичников более 10 $см^3$, отсутствие доминантного фолликула) [23].

Критериями диагностики овуляторной дисфункции являются НМЦ: продолжительность цикла менее 21 дня или более 35 дней. НМЦ могут быть по типу опсо-, олиго- или аменореи. В среднем НМЦ встречаются у 75-85% пациенток с СПЯ. О наличии хронической олиго-/ановуляции свидетельствует отсутствие овуляции в двух из трех циклов [39].

Что касается ГА, как диагностического критерия СПЯ, она может быть клинической или биохимической, или быть одновременно подтвержденной лабораторными показателями и проявляться клинически.

К клиническим проявлениям ГА относятся: гирсутизм, гипертрихоз, себорея, акне, жирная кожа, андрогенная алопеция (существенное облысение или выпадение волос по мужскому типу с залысинами по бокам лба, выше линии лба, на макушке), акантоз (темные пигментные пятна на коже, от светло-бежевого до темно-коричневого или черного), висцеральное ожирение, стрии (обычно как последствие быстрой прибавки массы тела) [18]. Распространенность гирсутизма при классическом СПЯ составляет 75% [39]. При физикальном обследовании пациенток рекомендуется проведение оценки

гирсутизма по шкале Ферримана-Галвея (рисунок 2) [40]. У представительниц европеоидной и негроидной рас патогномоничным является повышение суммы баллов ≥ 8 баллов, а по некоторым данным ≥ 6 [41]. У представительниц же Юго-Восточной Азии диагностически значимо повышение суммы баллов ≥ 3 [42]. По степени тяжести гирсутизма различают легкую (до 15 баллов), умеренную (16-25 баллов) и тяжелую (более 25 баллов) [39].

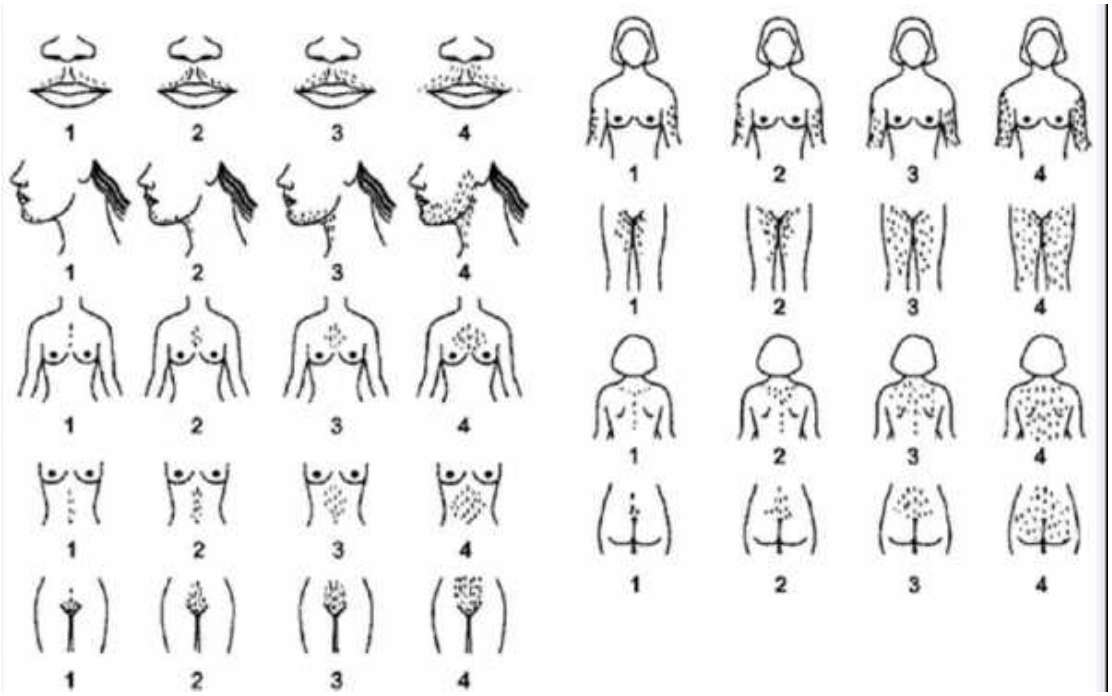


Рисунок 2. Модифицированная шкала Ферримана-Галвея.

Стоит отметить, что алопеция не типична для женщин с СПЯ, но свидетельствует о длительном патологическом влиянии андрогенов на фолликулы волосистой части головы, где наблюдается обратный гирсутизму процесс: инволюция терминальных пигментированных волос до коротких волос пушкового типа с последующим их выпадением [43].

Для диагностики биохимической ГА проводят измерения уровней андрогенов. Диагностическое значение при СПЯ имеет повышение в сыворотке крови уровней общего тестостерона и свободного тестостерона,

при этом наиболее информативным является повышение свободного тестостерона [40]. Определение концентрации тестостерона в сыворотке крови и рекомендовано в качестве первой линии оценки избытка андрогенов у женщин [44]. Однако подавляющее большинство лабораторий, выполняющих данный анализ, используют прямые методы без проведения экстрагирования перед иммунологическим исследованием [45]. Большинство иммунологических анализов дают более высокие значения, чем результаты, полученные с использованием сочетания масс-спектрометрии с газовой (GC-MS) или с жидкостной хроматографией (LC-MS) [46], которые рекомендованы в качестве «золотого стандарта» оценки уровня стероидных гормонов [47].

Также для СПЯ характерно повышение таких вспомогательных маркеров ГА как андростендион и дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-S) [18]. До недавнего времени не было доказательств того, что определение уровня андростендиона (прямого предшественника тестостерона, не связывающегося с ГСПС) имеет большую чувствительность и специфичность для выявления ГА у женщин с СПЯ [48]. Новые исследования показали лучшую чувствительность и специфичность андростендиона в сравнении с тестостероном [49]. Определять уровень ДГЭА-S, имеющего преимущественно надпочечниковое происхождение, в обычной клинической практике нет необходимости. Но если источником избытка андрогенов является опухоль, то ДГЭА-S может быть предиктором андроген-секретирующей карциномы надпочечников [50].

Индекс свободных андрогенов, рассчитывающийся как соотношение между общим тестостероном и ГСПС, является самым чувствительным показателем для оценки ГА при СПЯ и наиболее предпочтительным [48].

В соответствии с согласованными критериями ASRM/ESHRE, принятыми в Роттердаме в 2003 году, для диагностики ПКЯ при УЗИ необходимо наличие в яичнике 12 и более фолликулов, имеющих диаметр 2-9 мм, и/или увеличение овариального объема более 10 $см^3$ [3] (рисунок 3). Причем увеличение объема яичников считается более надежным критерием

диагностики СПЯ, чем количество фолликулов [51]. Для диагностики ПКЯ достаточно, если данным критериям отвечает хотя бы один яичник [40]. Также наиболее специфичными ультразвуковыми признаками СПЯ являются: наличие высоковаскуляризированной, гиперэхогенной стромы, вокруг которой сосредоточено большое число антральных фолликулов, отсутствие нормально расположенного доминантного фолликула при динамическом мониторинге за состоянием яичников [52]. В клинической практике измерение овариального объема является хорошим аналогом количественной оценки стромы. Соотношение стромы яичника к общему размеру может быть хорошим критерием диагностики СПЯ [53]. При наличии доминантного фолликула (> 10 мм) или желтого тела УЗИ необходимо повторить в следующем цикле [18].

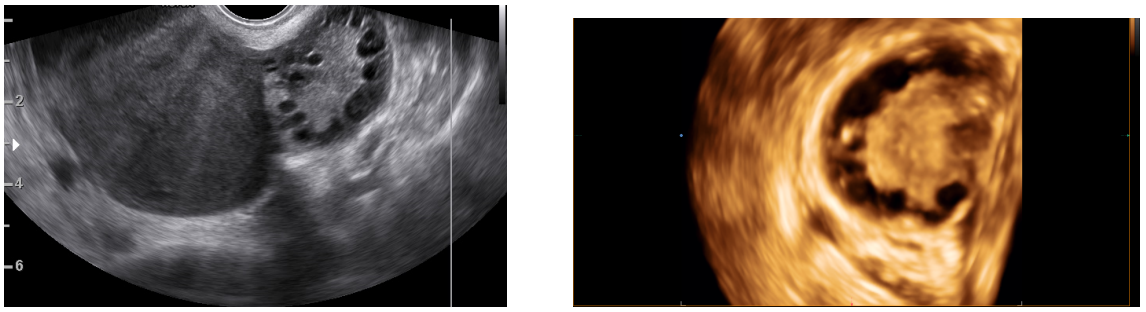


Рисунок 3. УЗ-картина при СПЯ.

Рекомендуется проведение трансвагинального доступа при УЗИ, при регулярных менструациях – в ранней фолликулярной фазе, а при олигоменорее/аменорее – либо в любое время, либо на 3-5 дни после менструации, индуцированной прогестероном [40].

При микроскопическом исследовании ПКЯ выявляются склероз и утолщение белочной оболочки; кистозная атрезия фолликулов, в которых внутренняя оболочка представлена несколькими слоями нелютеинизированных клеток гранулезы, а в ряде случаев слой гранулезы в атретических фолликулах совсем отсутствует; лютеинизация клеток

наружной оболочки (клетки внутренней теки) кистозно-атретических фолликулов; отсутствие или редкое обнаружение желтых тел. У 80% пациенток с СПЯ выявляется диффузная гиперплазия интерстициальной ткани яичников (стромальный гипертекоз) [18].

Несмотря на то, что золотым стандартом диагностики СПЯ являются Роттердамские критерии, повышение уровня таких показателей в сыворотке крови как ЛГ, отношение ЛГ/ФСГ и АМГ играет немаловажную роль в патогенезе СПЯ и может косвенно указывать на наличие данной патологии.

Уровень АМГ в сыворотке крови является отражением запаса антральных фолликулов, он в 2-4 раза выше у женщин с СПЯ, чем у здоровых женщин и обнаруживается во всех фенотипах [54]. Было обнаружено, что АМГ коррелирует с повышением сывороточного тестостерона, а точнее тяжестью гиперандрогении [55], и увеличением ЛГ у женщин с СПЯ (наличием ановуляции) [56, 57]. Кроме того, уровень АМГ прямо пропорционален числу преантральных и антральных фолликулов, что оценивается при проведении трансвагинального УЗИ. Таким образом, у пациенток с СПЯ измерение уровня АМГ возможно могло бы заменить ультразвуковой подсчет числа фолликулов. Это важно у тех пациенток, у которых сложно произвести ультразвуковое обследование яичников, например при ожирении [58]. Учитывая сильное влияние сывороточного АМГ на патофизиологию СПЯ, его можно было бы считать "золотым стандартом" в диагностике заболевания, однако отсутствие международного стандарта для его анализа, главным образом из-за технических проблем, затрудняет определение пороговых значений и, таким образом, затрудняет широкое использование АМГ как главного маркера СПЯ [54, 59-60]. Планируется внедрение более совершенных видов анализов, поэтому пока невозможно предложить единый диагностический порог для сывороточного уровня АМГ, который является предиктором дисфункции яичников при СПЯ [51].

Помимо всех вышеуказанных критериев СПЯ нередко характеризуется наличием ГИ и ИР, метаболических и психических расстройств, которые могут оказывать значительное влияние на качество жизни женщин.

Учитывая известные сложности в лабораторной идентификации ИР по прямым параметрам продукции инсулина, на современном этапе практическая диагностика нарушений углеводного обмена рекомендована только при наличии дополнительных факторов метаболического риска — пациенткам с СПЯ, имеющим ожирение и/или отягощенную наследственность по сахарному диабету типа 2 [18]. Согласно рекомендациям AEPCOS (общество изучения избытка андрогенов и СПЯ), тест на толерантность к глюкозе должен быть выполнен у всех женщин, страдающих ожирением, а также у худых женщин с СПЯ старше 40 лет при наличии гестационного диабета в анамнезе или семейного анамнеза СД-2 [61]. ИР может быть установлена по наличию хотя бы двух из четырех признаков: повышение уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, гипергликемия натощак или через 2 ч после углеводной нагрузки, артериальная гипертензия [18].

В дополнение ко всем вышеперечисленным признакам и симптомам существует определенная связь с СПЯ и психических расстройств [62], которые могут оказывать значительное влияние на качество жизни пациенток [63]. До сих пор остается спорным вопрос о существовании связи между гормональным и метаболическим профилем и психологическими симптомами. Было доказано, что у женщин с СПЯ и более высоким уровнем тревоги уровень андрогенов (тестостерона и индекса свободных андрогенов) выше, чем у пациенток с более низкими показателями тревожности, независимо от ИМТ [64].

1.3. Методы лечения бесплодия при синдроме поликистозных яичников.

Целями лечения пациенток с СПЯ являются: нормализация массы тела и метаболических нарушений, восстановление менструальной и репродуктивной функций, профилактика ассоциированных с СПЯ заболеваний [1]. Однако основной целью при лечении бесплодных женщин с СПЯ является восстановление овуляторных циклов [10]. Алгоритм лечения состоит из нескольких этапов: снижение веса при ожирении, изменение образа жизни, в том числе увеличение ежедневной физической активности [65], при необходимости применение препаратов, повышающих чувствительность к инсулину (метформин), коррекция гормональных показателей, а также применение кломифена цитрата или других антиэстрогенных препаратов, а также ингибиторов ароматазы (летрозол) в качестве терапии первой линии для стимуляции овуляции; при неэффективности – проведение терапии второй линии – индукция гонадотропинами или же хирургическое лечение.

Диета при СПЯ должна включать продукты с низким гликемическим индексом, целесообразно применение сложных углеводов. Кроме того, не стоит бояться употребления «полезных» ненасыщенных жиров (такие продукты как авокадо, рыба, оливковое и сливочное масло, орехи). Для уменьшения симптомов СПЯ нередко рекомендуется применение так называемой противовоспалительной диеты, а также DASH-диеты (Dietary Approaches to Stop Hypertension – диетологический подход к лечению гипертонии). Противовоспалительная диета включает в себя такие продукты как жирная рыба, листовая зелень, оливковое масло, ягоды. DASH-диета богата рыбой, птицей, фруктами, блюдами из цельного зерна и обезжиренными молочными продуктами, она направлена на снижение риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и их осложнений [66].

Также для нормализации массы тела и метаболических нарушений немаловажную роль играет увеличение ежедневной физической активности. Умеренные нагрузки как минимум 30 минут в день увеличивают

чувствительность организма к инсулину, снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2 типа, а также способствуют восстановлению регулярности менструального цикла. Сочетание аэробных нагрузок (быстрая ходьба, бег, плавание, езда на велосипеде) и силовых тренировок – идеальный способ достичь нормального ИМТ [67].

При наличии ГИ необходимо применение препаратов, модифицирующих чувствительность к инсулину. Существует две группы препаратов: уменьшающие ИР и соответственно повышающие чувствительность к инсулину (бигуаниды, глитазоны), подавляющие всасывание углеводов в кишечнике (ингибиторы альфа-глюкозидазы). Наиболее часто применяемым препаратом среди больных СПЯ является метформин, препарат из группы бигуанидов [68]. Считается, что его применение потенцирует эффект кломифена цитрата во время стимуляции овуляции [69]. При терапии метформином масса тела остается неизменной, несмотря на явное клиническое улучшение и положительную динамику биохимических маркеров, поэтому помимо назначения гипогликемических препаратов необходимо соблюдение низкокалорийной диеты [70].

Препаратом первой линии для достижения овуляции по настоящий день является кломифена цитрат (клостилбегит, кломид) [71]. Его применение в 75-80% случаев приводит к ее наступлению. Назначают препарат с 2-5-го дня менструального цикла по 50-150 мг в сутки на 5 дней (обычно с 5-го по 9-й день), продолжительность терапии – не более 6 месяцев.

В качестве препаратов второго ряда при неэффективности применения кломифена цитрата для стимуляции овуляции используют гонадотропины: рекомбинантный ФСГ (Гонал Ф) в комбинации с рекомбинатаным ЛГ (Люверис) или монокомпонентную терапию препаратом ФСГ (Гонал Ф). Результативность стимуляции гонадотропинами довольно высока (12,2-30% случаев), однако доля многоплодной беременности достигает 34% и СГЯ тяжелой степени – 4,6% [72].

В последние годы внимание врачей привлечено к аналогам ГнРГ. Основной механизм их действия – обратимая блокада эндогенного ритма, что предупреждает пик концентрации ЛГ. Было предложено введение агонистов ГнРг в пульсирующем режиме, имитирующем естественный цикл, в качестве одного из методов восстановления фертильности предположительно с более низким риском развития осложнений стимуляции овуляции. Это объясняется тем, что пульсирующее введение предполагает рост 1-2 фолликулов. Однако было доказано, что добавление в схему терапии аналогов ГнРг у больных с СПЯ не только не увеличивает частоту наступления беременности, но и приводит к существенному увеличению риска развития тяжелых форм СГЯ [73]. Кроме того, высокая стоимость препаратов второго ряда может ограничивать их применение [72].

В последнее время появился интерес к изучению различных биологически активных веществ, которые могут играть роль в патогенезе СПЯ, и эффективности лечения данного заболевания при помощи нутритивной поддержки. Считается, что различные питательные вещества участвуют в сигнальном пути инсулина и синтезе андрогенов. Также обеспечение достаточного количества питательных веществ может способствовать росту фолликулов яичников и развитию нормальной скорости овуляции [74].

Например, дефицит витамина D и мио-инозитола может приводить к ИР, окислительному стрессу, а также нарушению гормонального фона и исчезновению овуляции, что является характерными признаками СПЯ. Кроме того, витамин D3 играет значительную роль в фолликулогенезе, снижая повышенный уровень АМГ [75].

Витамины группы В (В6, В12, фолиевая кислота) играют важную роль в метаболизме гомоцистеина. Повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови при СПЯ приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний и нарушению репродуктивной функции [76]. Кроме того, была отмечена положительная корреляция между ИР и повышенным уровнем

гомоцистеина [77]. Было отмечено, что прием этих витаминов в течение трех месяцев давал эффективные результаты относительно снижения уровня гомоцистеина в сыворотке крови, особенно у женщин без ИР [78].

Витамин Е в сочетании с омега-3 жирными кислотами у женщин с СПЯ обеспечивает уменьшение ИР и снижение уровня андрогенов [79].

Сигнальный путь инсулина также зависит от кальция, поэтому аномальные концентрации кальция могут быть связаны с ИР [80-81]. Исследования показали, что снижение уровня кальция наблюдается у тучных женщин с СПЯ. Комбинированное назначение витамина D 100 000 МЕ/мес, кальция 1000 мг/сут и метформина 1500 мг/сут в течение 6 месяцев у 100 пациенток с СПЯ привело к значительному снижению ИМТ, а также восстановлению менструального цикла [82].

Селен является эффективным антиоксидантом, необходимым для эмбрионального гонодального развития и функционирования репродуктивных тканей [83]. У пациенток с СПЯ уровень селена ниже, чем у здоровых женщин. Coskun и соавторы предположили, что накопление свободных радикалов было обнаружено у женщин с СПЯ из-за недостаточного уровня селена, что приводит к повышению уровня андрогенов [84]. Другой аспект влияния селена на патогенез заболевания связан с метаболизмом глюкозы и жиров, поскольку селен обладает инсулиноподобной активностью [85]. После приема селена было отмечено снижение уровня инсулина в сыворотке крови в отличие от группы, получающей плацебо [86].

Уровень цинка может играть важную роль в развитии ИР при СПЯ. Несколько исследований показали, что цинк эффективен в качестве профилактики диабета 2 типа [87].

Хром является незаменимым минералом, который играет важную роль в углеводном и липидном обмене. Хром широко изучался в отношении лечения гипергликемии, поскольку дефицит хрома приводит к нарушениям гомеостаза глюкозы и ИР [88].

Магний регулирует образование и использование АТФ, реакции трансфосфорилирования, синтез ДНК и РНК, метаболизм инсулина, ионный гомеостаз, мембранную структуру, цитоскелетную функцию и рост клеток [89]. Кроме того, магний является антогонистом кальция и потенциалозависимым блокатором N-метил-D-аспартатного канала в нейронах [90]. Это обеспечивает защиту нейронов от гибели. Таким образом, препараты магния обычно используются при неврологических расстройствах, включая связанные с депрессией заболевания, такие как СПЯ, а также гипертонию, сердечно-сосудистые заболевания и диабет [91]. Однако лишь в немногих исследованиях была отмечена связь между уровнем магния в сыворотке крови и патогенезом СПЯ. Сообщалось о более низком уровне магния в сыворотке крови и более высоком соотношении кальций/магний у женщин с СПЯ вследствие ИР. Достоверной корреляции между уровнем магния и стероидными гормонами обнаружено не было [92].

Мелатонин оказывает защитное действие на женские репродуктивные органы: он участвует в защите яйцеклетки от окислительного стресса, особенно во время овуляции, может обеспечивать улучшение качества яйцеклеток и увеличивать частоту наступления беременности [93]. Концентрация мелатонина в преовуляторной фолликулярной жидкости ниже у женщин с СПЯ. Kim и соавторы [94] предположили, что введение мелатонина может быть полезным в проведении экстракорпорального оплодотворения и улучшать клинические результаты при СПЯ.

Было выявлено, что повышенный уровень фруктозы в сыворотке крови и СПЯ тесно связаны с ожирением и ИР. Кроме того, уровень фруктозы в фолликулярной жидкости у больных СПЯ выше, чем у здоровых субъектов [95].

Таким образом, питательные вещества действуют как ко-факторы в поддержании функций рецепторов инсулина и андрогенов. Поэтому минеральные и витаминные добавки могут оказывать благотворное

воздействие на симптомы и осложнения СПЯ, такие как ГИ, ГА, повышенный ИМТ, незрелость ооцитов.

При отсутствии наступления беременности после проведения различной консервативной терапии СПЯ и неэффективности стимуляции овуляции пациенткам показано хирургическое лечение.

До появления эндоскопической хирургии оперативное лечение проводилось открытым доступом, удалялось до 75% ткани яичников путем клиновидной резекции, что довольно часто сопровождалось развитием спаечного процесса, и несмотря на восстановление овуляции беременность наступала не более чем у 60% пациенток [96].

Внедрение эндоскопических методов открыло новые перспективы оперативного лечения СПЯ [52]. Основным показанием для оперативного лечения бесплодия при СПЯ помимо резистентности к терапии первой линии [97] являются яичники, которые трудно стимулировать (большой объем – более 12 $см^3$, гиперплазированная строма, периферическое расположение фолликулов). Хирургическое лечение следует проводить тщательно отобранной группе пациенток: женщинам с высоким уровнем ЛГ, АМГ, андрогенов, нормальным ИМТ, а также нуждающимся в диагностической лапароскопии для оценки полости малого таза [97]. Необходимо отметить, что оперативное лечение оправданно и эффективно для восстановления фертильности при «яичниковой» форме СПЯ [52]. У 25% женщин с СПЯ встречается «надпочечниковая» гиперандрогения.

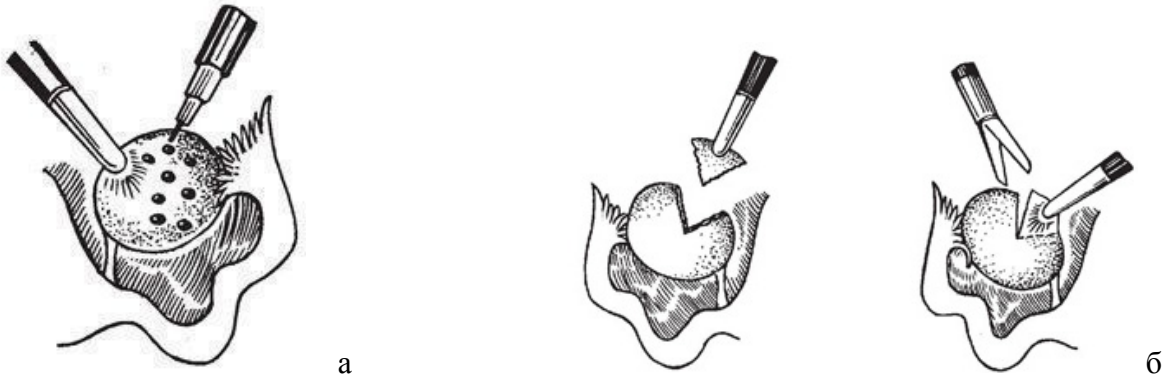
Использование лапароскопии позволяет не только минимизировать инвазивное вмешательство, но и значительно снижает риск спайкообразования. По данным Abu Hashim H. и соавторов повышается чувствительность яичников к индукции овуляции [98]. Кроме того, к плюсам эндоскопической хирургии относятся: малая травматичность, сокращение времени пребывания в стационаре и хороший косметический эффект [99].

Важными преимуществами лапароскопии по сравнению с применением гонадотропинов являются низкий риск наступления многоплодной

беременности, развития СГЯ и возможность устранения часто сопутствующего перитонеального фактора бесплодия [13, 18, 100]. Также отмечается меньшее количество побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Имеются данные, что хирургическое лечение с точки зрения регулирования менструального цикла лучше в сравнении с применением гонадотропинов, однако последние редко используются с этой целью [101].

Помимо вероятности спайкообразования к недостаткам оперативных методов лечения относятся: риски, связанные с периоперационным анестезиологическим сопровождением и самим оперативным вмешательством, риск повреждения фолликулярного аппарата яичников. Однако при применении малоинвазивных вмешательств и наличии высокой квалификации хирурга развитие каких-либо осложнений маловероятно.

Различают следующие эндоскопические методы лечения СПЯ: клиновидная резекция, каутеризация, демедуляция, лапароскопический лазерный дриллинг, трансвагинальная лазерная вапоризация яичников. Основными методами, применяющимися в настоящее время в России, являются лапароскопическая каутеризация и лапароскопическая клиновидная резекция яичников (рисунок 4а, 4б). Патофизиологические механизмы каутеризации в стимуляции овуляции основаны на разрушении стромы точечным электродом, а клиновидной резекции – на уменьшении объема стероидпродуцирующей стромы яичников. Деструкция фолликулов и стромы вызывает уменьшение уровня сывороточных андрогенов и ингибинов, в результате чего происходит увеличение продукции ФСГ, нормализуется чувствительность гипофиза к ГнРГ, восстанавливаются гипоталамо-гипофизарно-яичниковые связи и вследствие этого восстанавливается овуляторная функция яичников [14, 102, 103]. Помимо этого, деструкция части фолликулярного аппарата приводит к уменьшению избыточной продукции АМГ гранулезными клетки, что способствует нормальному становлению доминантного фолликула [11].



а б

Рисунок 4. Каутеризация (а), клиновидная резекция яичников (б).

По данным консенсуса по восстановлению фертильности, принятом в 2008г в Салониках, было установлено, что выбор метода хирургического лечения должен зависеть от длительности ановуляции и объема яичников. Каутеризация яичников показана при длительности ановуляции не более пяти лет, диффузном расположении фолликулов по отношению к гиперплазированной строме, объемом яичников менее 18 $см^3$. Клиновидная резекция яичников показана пациенткам с ановуляцией длительностью более пяти лет, периферическим расположением фолликулов по отношению к гиперплазированной строме, значительным увеличением объема яичников [10].

Относительно хирургической техники исследования в литературе весьма неоднородны. Количество проколов/насечек при каутеризации яичников подбирается эмпирическим путем в зависимости от размера яичников [97].

Согласно обзору литературы Fernandez и соавторов, данные о количестве применяемых насечек в различных исследованиях сильно разнятся, диапазон составляет от 3 до 25 проколов на одном яичнике [104].

Amer и соавторы [105] также исследовали минимальное эффективное количество проколов и необходимое количество тепловой энергии. Они

ретроспективно оценивали восстановление регулярных менструальных циклов, овуляции и частоту наступления беременности после лапароскопического дриллинга яичников у 161 кломифен-резистентных пациенток с СПЯ. Сравнивали 2 прокола с 3-6 и 7-10 насечками на каждом яичнике с фиксированной мощностью монополярного тока 30 Вт и длительностью воздействия равной 5 секундам на каждый прокол. Авторы пришли к выводу, что тепловая энергия 300 Дж, производимая при двух проколах неэффективна и имеет плохие результаты (частота овуляции 27%, частота наступления беременности 13%), тогда как тепловая энергия 450-900 Дж, производимая 3-6 проколами, дает статистически более значимые результаты по восстановлению овуляции (58-62%; $p<0,05$) и частоте наступления беременности (45-60%; $p<0,05$). Проведение 7 и более проколов на яичнике (тепловая энергия>1000 Дж) может приводить к чрезмерной деструкции тканей яичников [105]. При оценке отдаленных результатов Amer и соавторы [106, 107] определили, что улучшение менструальной, репродуктивной функций и нормализация эндокринных нарушений (значительное снижение сывороточной концентрации ЛГ, тестостерона, андростендиона и индекса свободных андрогенов), по-видимому, сохраняется в течение 9 лет у большинства женщин с СПЯ после проведения лапароскопической каутеризации яичников. В то же время в исследовании Gjonnaess было отмечено, что отдаленные эффекты на эндокринную систему пациенток сохраняются в течение 18-20 лет после оперативного лечения [108].

Kallás Hueb и соавторы при использовании монополярной энергии наиболее оптимальным объемом хирургического лечения считали нанесение от 5 до 10 точечных насечек с обеих сторон на глубину до 1 см [109].

При проведении клиновидной резекции вырезают участок треугольной формы, глубиной до горизонтальной оси яичника, основание которого обращено к капсуле яичника, приблизительно в объеме половины ткани яичника [110].

В настоящее время ввиду отсутствия достаточного количества масштабных работ невозможно сделать однозначный вывод о долгосрочных последствиях обоих видов оперативного лечения на функцию яичников [111].

Критериями эффективности хирургического лечения являются: снижение уровня АМГ, ЛГ, андрогенов, а также восстановление регулярных менструаций, овуляции и как следствие наступление беременности. Эффективность восстановления овуляции и фертильности после хирургического лечения составляет 80–85%, однако в большинстве случаев через 3–5 лет отмечены рецидивы заболевания [112, 113]. При этом некоторые проводимые на протяжении десяти лет исследования свидетельствуют о том, что в ряде случаев можно добиться восстановления устойчивого регулярного менструального цикла и продолжительной фертильности [114]. Отсутствие овуляции в течение 3 циклов после операции является показанием к проведению индукции овуляции кломифен цитратом [115].

При неэффективности медикаментозных и оперативных схем лечения использование в клинической практике методов ВРТ показало, что при СПЯ даже эффективность ЭКО и ПЭ значительно ниже, чем при других формах женского бесплодия [52, 116].

Выявление прогностических факторов успешного лечения могло бы помочь в выборе метода хирургического вмешательства и улучшить показатели эффективности [117].

Эффективность лечения бесплодия при СПЯ зависит от возраста пациентки, клинико-гормональных особенностей течения заболевания, адекватности подготовительной терапии, правильности подбора схемы стимуляции овуляции [118].

Согласно нескольким недавним зарубежным исследованиям, в которых в качестве лечения бесплодия при СПЯ применяли лапароскопическую каутеризацию яичников, появились данные о возможных предикторах успешных репродуктивных исходов (ИМТ менее 25 кг/м^2 , длительность бесплодия менее трех лет, уровень ЛГ не более 10 МЕ/л, невыраженная

биохимическая гиперандрогения – уровень тестостерона менее 4,5 нмоль/л, индекс свободных андрогенов менее 15, а также уровень АМГ менее 7,7 нг/мл) [119]. Однако эта тактика не утверждена последними клиническими рекомендациями по лечению СПЯ.

Активно изучается роль ангиоогенеза в патогенезе СПЯ, которая заключается в дисбалансе между факторами, регулирующими процессы пролиферации клеток. Среди этих факторов – сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), который продуцируется в основном клетками эндотелия, является медиатором неоангиогенеза и играет важную роль в фолликулогенезе и развитии СГЯ [120]. Существует гипотеза, что при СПЯ усиливается овариальный кровоток и кровоснабжение фолликулов в ткани яичников, а также что аномальный ангиогенез может нарушать созревание преовуляторного фолликула и препятствовать овуляции. Недавно стал известен еще один эффект хирургического вмешательства: уменьшается уровень сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и скорость кровотока в сосудах яичника [121], что способствует восстановлению овуляции. Это минимизирует риск развития СГЯ при последующей медикаментозной индукции овуляции [121-123].

Также применяют различные виды лазеров и лазерных технологий для лечения СПЯ. Особый интерес представляет гольмиевый лазер, с помощью которого производится лазерный дриллинг [124]. Механизм действия лазерной энергии основан на селективной деструкции патологических клеток в точке приложения. Высокая импульсная мощность и отсутствие ожоговой реакции тканей позволяют получить эффект сильного локального испарения пораженных тканей без формирования грубых рубцов. В то же время, малая глубина проникновения, составляющая всего 0,2–0,4 мм, помогает визуально контролировать глубину поражения подлежащих тканей [125]. Однако согласно мировым литературным данным, электрокаутеризация предпочтительнее лазерной модификации [126].

В последнее время появились сообщения о трансвагинальной вапоризации яичников под контролем УЗИ. Благодаря этому доступу полностью удается избежать косметических дефектов [99]. Возможно, в будущем эта операция станет рутинной, но пока ее применение сопряжено с высоким риском интраоперационных осложнений [72, 103]. Однако согласно исследованию Giampaolino, проведенному в 2016, через 6 месяцев после проведения трансвагинальной операции было отмечено значительно меньшее количество послеоперационных спаек по сравнению с теми, кому была произведена лапароскопическая каутеризация яичников [127].

За 85 лет изучения СПЯ были разработаны различные методы лечения синдрома поликистозных яичников, однако эта патология по-прежнему занимает лидирующую позицию среди причин эндокринного бесплодия [128, 129]. Высокая клиническая эффективность оперативного лечения в отношении коррекции бесплодия, вызванного СПЯ, представляет большой интерес. Несмотря на возможные осложнения, на современном этапе хирургическое лечение можно назвать безопасным [130]. Но остается актуальной необходимость дальнейшего усовершенствования имеющихся и разработки новых хирургических техник и индивидуальных подходов в терапии пациенток с СПЯ, не планирующих ВРТ [131, 132]. До настоящего времени не проведены рандомизированные клинические исследования, сравнивающие результаты двусторонней клиновидной резекции и двусторонней каутеризации яичников лапароскопическим доступом. Не выработаны стандарты хирургической технологии в лечении СПЯ с целью коррекции репродуктивной функции [133]. Необходимо проведение дальнейших исследований для индивидуализации тактики ведения пациенток с СПЯ с целью повышения эффективности лечения [134, 135].

ГЛАВА 2.
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

2.1. Критерии включения в исследование, количество и характеристика пациенток.

Данная работа выполнялась на базе отделения эндоскопической хирургии ГБУЗ МО Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии в 2018-2021 годах и представляла собой исследование, включавшее пациенток репродуктивного возраста с наличием СПЯ и бесплодия, обратившихся для обследования и оперативного лечения в связи с неэффективностью консервативной терапии. Консервативная терапия включала в себя: коррекцию метаболических и эндокринных нарушений, а также осуществление попыток индукции овуляции. Возрастной диапазон пациенток составил от 22 до 40 лет, средний возраст среди пациенток составил 29,8±3,6 лет (рисунок 5). Пациенткам предлагалось подписать информированное добровольное согласие на участие в научном исследовании и проведении оперативного вмешательства.

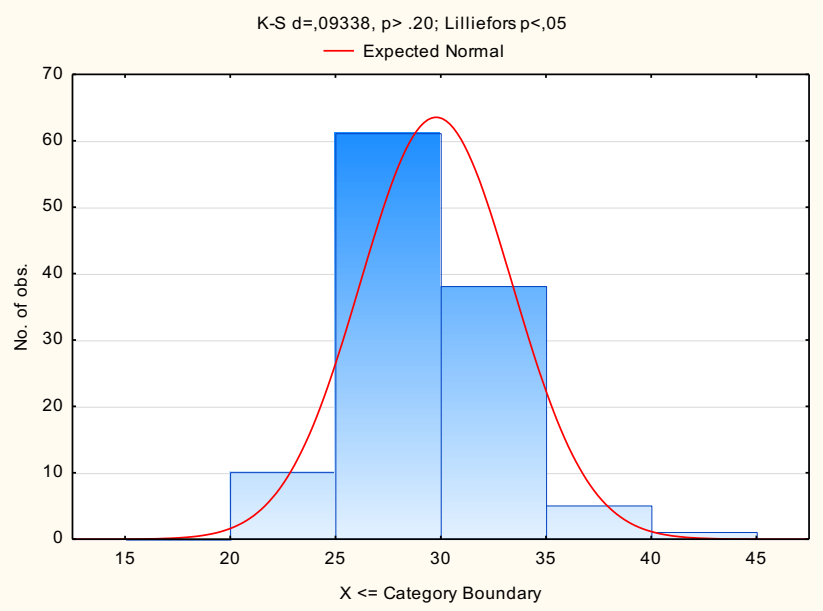


Рисунок 5. График распределения пациенток по возрастам.

Критериями исключения из исследования являлись: экстрагенитальные патологии, являющиеся противопоказанием для проведения лапароскопического оперативного лечения, декомпенсация хронических заболеваний, любые злокачественные новообразования, воспалительные заболевания в стадии обострения, ранее перенесенные оперативные вмешательства на яичниках, мужской фактор бесплодия.

Исследование являлось одноцентровым проспективным простым рандомизированным исследованием двух групп сравнения; в первой группе методом хирургического лечения была избрана лапароскопическая двусторонняя каутеризация яичников, во второй группе – лапароскопическая двусторонняя клиновидная резекция яичников. Всего в исследование было включено 115 пациенток (в I группу – 62, во II группу – 53), которые были отобраны путем рандомизации методом запечатанных конвертов.

Диагноз СПЯ ставился на основании Роттердамских критериев (таблица 2), также с их помощью определялся фенотип заболевания. К фенотипу A («классическому» клиническому варианту) относятся пациентки с наличием олиго-/ановуляции, клинической или биохимической гиперандрогении и ПКЯ по данным УЗИ. Фенотип B включает в себя только олиго-/ановуляцию и гиперандрогению без типичных УЗ-признаков ПКЯ. Фенотип C включает в себя гиперандрогению и ПКЯ при отсутствии нарушений менструального цикла и овуляторной дисфункции, а фенотип D – олиго-/ановуляцию и ПКЯ без клинических и биохимических признаков гиперандрогении.

Таблица 2 – Соотношения по Роттердамским критериям среди исследуемых пациенток

Нарушение менструального цикла и олиго-/ановуляция	115 (100%)
Биохимическая гиперандрогения:	
яичникового генеза	74 (64,3%)
надпочечникового генеза	3 (2,6%)
смешанного генеза	2 (1,7%)
Клиническая гиперандрогения	65 (56,5%)
УЗ-признаки ПКЯ	115 (100%)

Соответствующих фенотипу А в обеих группах насчитывалось 78 пациенток (67,8%), фенотипу D – 37 пациенток (32,1%) (рисунок 6), пациентки с фенотипами В и С не включались в исследование.

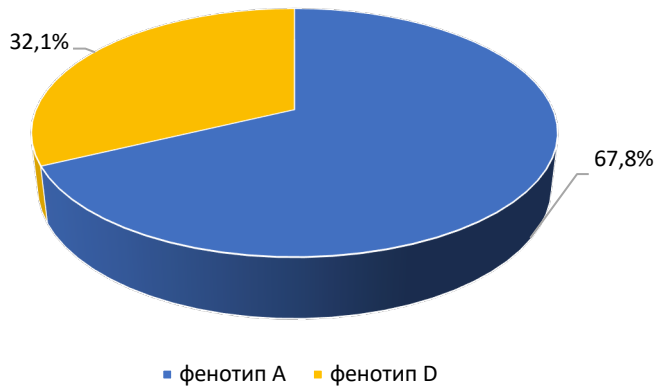


Рисунок 6. Распределение пациенток по фенотипам СПЯ.

Основной жалобой всех женщин, обратившихся для проведения оперативного лечения, являлось отсутствие наступления беременности при регулярной половой жизни без контрацепции более 1 года. 82 пациентки (71,3%) страдали первичным бесплодием, тогда как у 33 пациенток (28,7%)

наблюдалось вторичное бесплодие (рисунок 7). При подготовке к госпитализации в комплекс исследований было включено обязательное обследование партнёра. Как указывалось выше – мужской фактор бесплодия был критерием исключения пациенток из исследования.

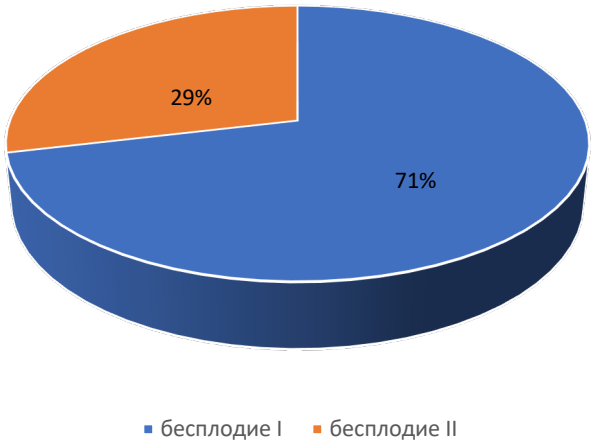


Рисунок 7. Виды бесплодия в обеих группах.

Длительность бесплодия среди всех пациенток составляла от 1 года до 15 лет (среднее значение – 5,2±3,5 лет) (рисунок 8).

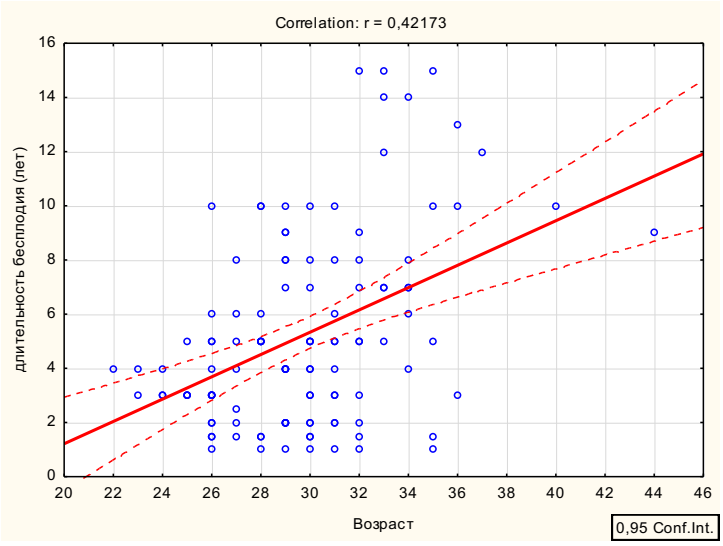


Рисунок 8. Распределение длительности бесплодия относительно возраста пациенток.

Помимо этого главного симптома и наличия как минимум двух из трех Роттердамских критериев у некоторых пациенток отмечались такие сопутствующие патологии как: повышенный ИМТ (рисунок 9), наличие инсулинорезистентности, диабета, гиперпролактинемии, нарушение функции щитовидной железы (таблица 3). Также интраоперационно диагностированы такие сопутствующие гинекологические заболевания как: гиперпластический процесс эндометрия, миома матки, наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), патология маточных труб, кисты яичников, спаечный процесс в полости малого таза.

Таблица 3 – Частота и характер сопутствующих соматических и гинекологических патологий (n (%))

Избыточная масса тела	29 (25,2%)
Ожирение I	25 (21,7%)
Ожирение II	8 (7%)
Морбидное ожирение	1 (0,9%)
Инсулинорезистентность	18 (15,6%)
Диабет 2 типа	4 (3,5%)
Гиперпролактинемия	5 (4,35%)
Нарушение функции щитовидной железы	5 (4,35%)
Полипы, гиперплазия эндометрия	14 (12,2%)
Миома матки	3 (2,6%)
НГЭ	14 (12,2%)
Патология маточных труб	15 (13%)
Кисты яичников	14 (12,2%)
Спаечный процесс в полости малого таза	18 (15,6%)

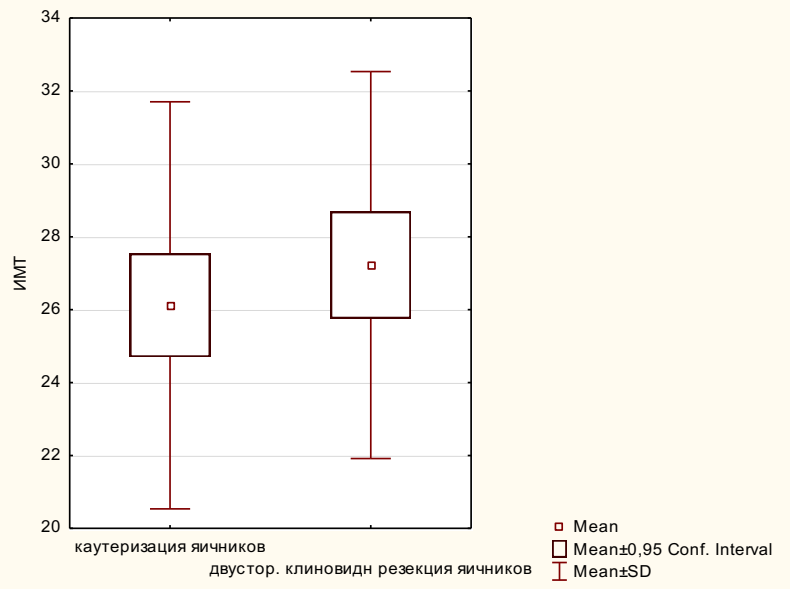


Рисунок 9. Распределение пациенток обеих групп по ИМТ.

2.2. Методы исследования.

Обследование пациенток проводили на основании приказа Министерства здравоохранения РФ от 01 ноября 2012г. № 572н «Об утверждении Порядка медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Оно включало в себя сбор анамнеза, объективный и гинекологический осмотры, проведение клинико-лабораторных исследований, УЗИ органов малого таза и других неинвазивных инструментальных методов исследования, заключение терапевта о состоянии здоровья пациенток и отсутствии противопоказаний к оперативному лечению. Далее проводилась лечебно-диагностическая лапароскопия, после которой применялся морфологический метод исследования ткани яичника. Для выполнения поставленных в работе задач были использованы методы статистической обработки данных.

При *сборе анамнеза* проводился анализ жалоб; хронологии возникновения нарушений менструальной функции и установки диагноза

СПЯ; проводимой консервативной терапии (эндокринно-метаболических нарушений и стимуляция овуляции); перенесенных ранее операций и особенностей течения послеоперационного периода; оценивался соматический статус пациенток.

При *объективном осмотре* делали выводы о наличии/отсутствии гирсутизма, его степени (шкала Ферримана-Галвея) и наличии/отсутствии других признаков клинической гиперандрогении (гипертрихоз, себорея, акне, жирная кожа, алопеция, акантоз, висцеральное ожирение, стрии); оценивали особенности телосложения, подсчитывали ИМТ для подтверждения наличия/отсутствия избыточной массы тела или ожирения, при наличии ожирения уточняли его степень (таблица 4).

Таблица 4 – Классификация массы тела в зависимости от ИМТ

Нормальное значение ИМТ	18,5-24,9 кг/м^2
Избыточная масса тела	25,0-29,9 кг/м^2
Ожирение I	30,0-34,9 кг/м^2
Ожирение II	35,0-39,9 кг/м^2
Морбидное ожирение	40,0 кг/м^2 и более

Состояние молочных желез определяли с помощью визуального осмотра и пальпации, при выполнении которых уточняли наличие/отсутствие объемных образований и выделений из сосков. На догоспитальном этапе пациенткам младше 35 лет проводилось УЗИ молочных желез, а пациенткам старше 35 лет – маммография.

При *осмотре на гинекологическом кресле* проводили исследование шейки в зеркалах, кольпоскопию, бимануальное исследование.

Лабораторные методы исследования включали в себя:

- общеклинические анализы (клинический, расширенный биохимический анализы крови, стандартные показатели коагулограммы);

- обследование на наличие инсулинорезистентности (индекс инсулинорезистентности, уровень глюкозы венозной плазмы натощак, глюкозо-толерантный тест по показаниям);

- гормональное обследование и оценка овариального резерва перед оперативным лечением и через 3 месяца после него на 3-5 день менструального цикла (ЛГ, ФСГ, отношение ЛГ/ФСГ, свободный тестостерон, АМГ, ингибин В, ДГЭА-S, андростендион, 17-ОН прогестерон, пролактин, ТТГ, тироксина (T_4));

- инфекционный скрининг (микроскопия влагалищного мазка и материала из цервикального канала для выявления инфекций, передаваемых половым путем, ПЦР на хламидии). При выявлении патологических изменений, таких как увеличение количества лейкоцитов, появление дисбиотических проявлений, назначались дополнительные исследования с целью выявления и верификации инфекционных агентов;

- мазок на онкоцитологию для определения наличия/отсутствия атипических клеток.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на 5-7 день менструального цикла до оперативного вмешательства и через 1 месяц после него. Применяли трансвагинальную методику в режиме двухмерной визуализации с частотой 4-8 мГц с использованием аппарата Accuvix V20 фирмы Medison. Оценивали размеры матки, состояние миометрия, эхо-структуру и толщину эндометрия, размеры и объем яичников, состояние фолликулярного аппарата, у некоторых пациенток измерялись толщина капсулы и стромы яичников, стромальный коэффициент (отношение объема яичников к объему стромы). А также проводилась оценка допплерометрических показателей кровотоков в яичниковых артериях до и после проведения лапароскопии для оценки степени влияния оперативного вмешательства на кровоснабжение яичников. В нашей работе при проведении допплерометрии измерялись следующие параметры: V_{max}, V_{min}, V_{med}, PI, RI, SD.

- V_{max} – максимальная систолическая скорость (см/с);
- V_{min} – минимальная систолическая скорость (см/с);
- V_{med} – средняя скорость за сердечный цикл (см/с);
- PI – пульсационный индекс = $(V_{max}- V_{min})/V_{med}$;
- RI – индекс резистентности = $(V_{max}- V_{min})/V_{max}$;
- SD – систоло-диастолическое соотношение.

По мнению многих авторов RI является самым удобным показателем для оценки кровотока в связи с рядом причин: показатель удобен для восприятия, быстро рассчитывается, имеет высокую прямую корреляцию с PI.

Неинвазивные инструментальные методы исследования подразумевали проведение флюорографии, УЗИ молочных желез или маммографии и электрокардиографиина догоспитальном этапе.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Microsoft Excel 2020 на персональном компьютере и пакета прикладных программ Statistica for Windows v.7.0, StatSoft Inc.

Сведения о пациентах включали паспортную часть, данные анамнеза, диагноз, данные об объеме и продолжительности операции, результаты клинико-лабораторных, ультразвукового методов исследования, данные о результатах оперативного лечения, они были закодированы и внесены в базу данных.

Изучались как качественные, так и количественные показатели. Для каждого количественного параметра использовались средние значения, стандартные отклонения среднего, максимальные и минимальные значения, при распределении, отличном от нормального, медиану и интерквартильный размах (25% и 75% процентиль), доверительный интервал. Для качественных данных определялись показатели частоты (%).

Перед проведением сравнительного анализа все количественные данные в исследуемых группах были проверены на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова.

При нормальном виде распределения данных для оценки различий в группах применялись методы параметрической статистики (критерий Стьюдента). При отсутствии нормального распределения данных применялись методы непараметрической статистики – тест Манна-Уитни для сравнения данных в группах.

Показатели, изменяющиеся в динамике, оценивались с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для связанных совокупностей (при нормальном распределении показателей) или непараметрического парного критерия Вилкоксона.

Для сравнения качественных показателей между независимыми выборками и установления достоверных различий между ними использовали метод Хи-квадрат ($\chi 2$), а также точный критерий Фишера для небольших выборок.

При невозможности применения критерия Хи-квадрат (все ожидаемые числа >5) использовался t-критерий Стьюдента, а для 0% и 100% с поправкой для концевых точек.

Для оценки изменения дихотомических показателей в ходе лечения использовали критерий Мак-Нимара.

При уровне значимости $p<0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p<0,01$ (99%-й уровень значимости) различия между группами по анализируемым признакам во всех случаях расценивали как достоверные.

2.3. Хирургическое лечение и морфологическая оценка гистологического материала.

Всем пациенткам за период с октября 2018г по декабрь 2020г было проведено оперативное лечение лапароскопическим доступом. Перед этим была произведена рандомизация в одну из двух групп методом запечатанных конвертов. В I группе для лечения ановуляции применялась двусторонняя каутеризация яичников, во II группе – двусторонняя клиновидная резекция яичников. Помимо этого, одномоментно проводилось лечение сопутствующих

заболеваний, способных вызывать бесплодие (НГЭ, патология маточных труб, миома матки, кисты яичников, патология эндометрия).

Предоперационная подготовка пациенток заключалась в ограничении потребления пищи за 12 часов до операции, в течение 3 дней рекомендовалось придерживаться бесшлаковой диеты, воду разрешалось пить до 6.00 в день операции.

Хирургическое лечение проводилось в фазу пролиферации (5-12 дни менструального цикла) в связи с необходимостью проведения не только лапароскопии, но и гистероскопии для оценки состояния полости матки и взятия биопсийного материала.

Лапароскопия проводилась по стандартной методике и с использованием стандартного инструментария. На рисунках 10, 11 и 12 представлены расположение хирурга во время операции и набор необходимого инструментария.

В операционную бригаду входили: хирург (1), ассистент (2), анестезиолог (3), операционная (4) и анестезиологическая сестры.

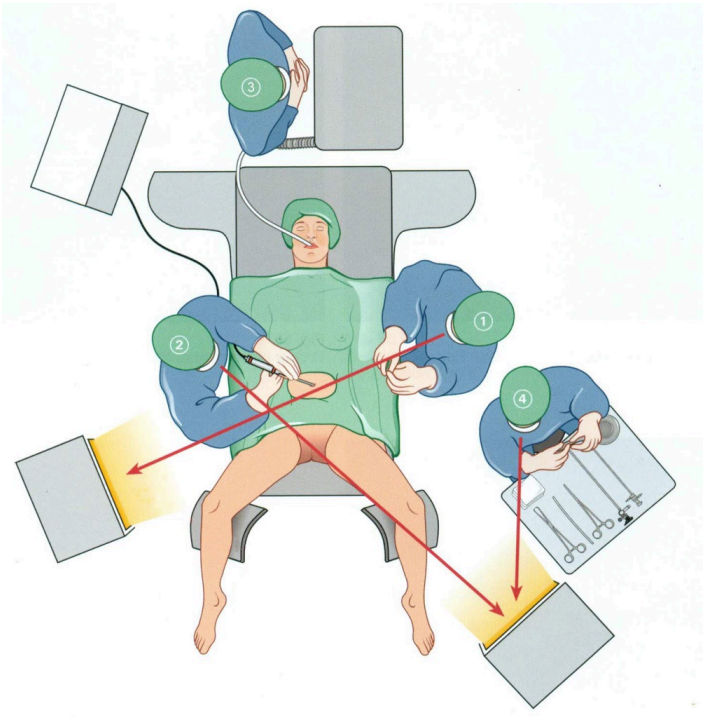
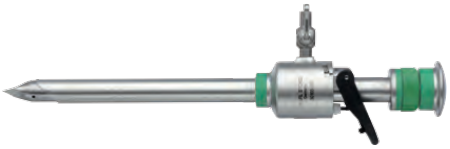


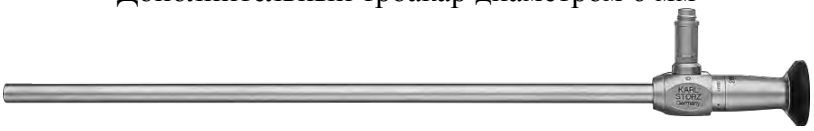
Рисунок 10. Схема проведения лапароскопии.

Игла Вереша для пневмоперитонеума диаметром 2,1 мм



Оптический троакар диаметром 11 мм

Дополнительный троакар диаметром 6 мм



Оптика HOPKINS прямого видения 0º диаметром 10мм (лапароскоп)

Щипцы для захвата атравматические («мягкие»), 5мм

Щипцы для захвата с зубцами («жесткие»), 5мм

Биполярные коагуляционные щипцы, 5мм

Игольчатый монополярный электрод, 0,7 мм с канюлей, 5мм

Ножницы, 5мм

Трубка с рукояткой для аспирации и ирригации, 5мм

Рисунок 11. Инструментарий, используемый при проведении лапароскопии.

Рисунок 12. Полный набор инструментов при проведении лапароскопии.

Положение пациенток на операционном столе у всех было одинаковым – литотомическим (лежа на спине с приподнятыми и разведенными ногами) (рисунок 13а). Такое положение имеет ряд преимуществ: во-первых, возможен влагалищный доступ для проведения гистероскопии с взятием биопсии, во-вторых, способствует большей подвижности боковых троакаров.

После интубации и начала проведения эндотрахеального наркоза хирург делал первый разрез на коже в околопупочной области для введения иглы Вереша, через которую поставлялся углекислый газ в брюшную полость (создание пневмоперитонеума). При многочисленных оперативных вмешательствах в анамнезе или неудачных попытках введения иглы Вереша в околопупочной зоне, альтернативным местом введения иглы служила точка Палмера (на 2 см ниже реберной дуги по левой средней ключичной линии). Далее после установки необходимого уровня давления в брюшной полости (20 мм рт. ст.) в околопупочной области вводились оптический троакар (11 мм) и через него лапароскоп, к которому подключались камера и источник света,

производилась ревизия органов брюшной полости и полости малого таза. При срединной и нижнесрединной лапаротомии в анамнезе, ожидании в связи с этим спаечного процесса в околопупочной области некоторым пациенткам оптический троакар (5мм) устанавливался в точке Палмера. После установки оптического троакара операционный стол, на котором лежала пациентка, переводился в положение Тренделенбурга (15-20^{o} относительно горизонтальной плоскости) (рисунок 13б). При этом петли кишечника смещались в верхние этажи брюшной полости и не мешали при работе в малом тазу.

Под контролем зрения устанавливались дополнительные (6 мм) троакары по линии, проведенной между верхними передними подвздошными остями, куда вводились необходимые для работы хирурга и ассистента инструменты (рисунок 14). При проведении каутеризации яичников и отсутствии каких-либо сопутствующих патологий использовалось 2 дополнительных троакара (помощь ассистента заключалась только в обеспечении визуализации камерой с лапароскопом), при проведении клиновидной резекции яичников и/или наличии других патологий в полости малого таза, требующих более длительной работы, устанавливалось 3 дополнительных троакара (третий – ассистентский). После установки всех троакаров давление в брюшной полости снижалось до 10-12 мм рт. ст. и сохранялось на данном уровне до момента завершения операции.

а б

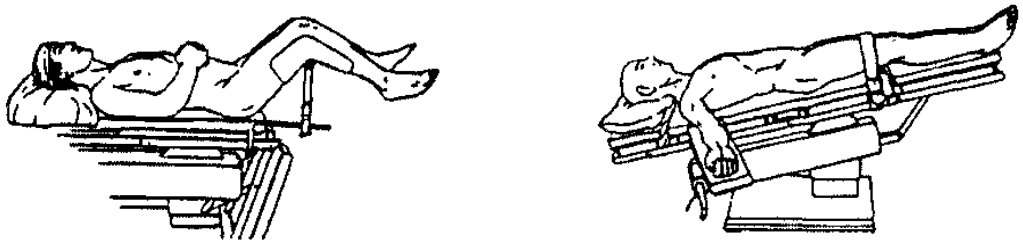


Рисунок 13. Положения пациентки на операционном столе: а – литотомическое; б – Тренделенбурга.

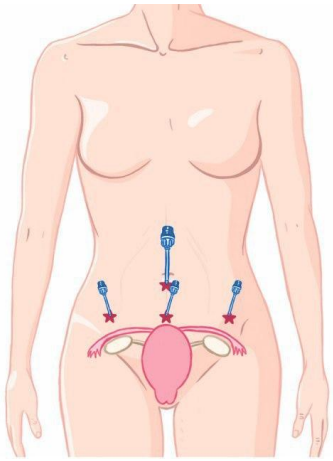


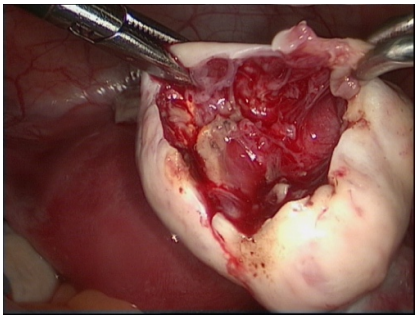
Рисунок 14. Расположение троакаров.

После ревизии органов малого таза, при необходимости проведения адгезиолизиса и других манипуляций при наличии сопутствующих гинекологических заболеваний проводилось хирургическое лечение СПЯ. Наблюдались характерные признаки СПЯ: гладкая блестящая поверхность яичников, отсутствие стигм овуляции, наличие подкапсулярных мелких кист. Пациенткам из I группы (n=62) была произведена каутеризация яичников с двух сторон при помощи монополярного игольчатого электрода с фиксированной мощностью тока 30 Вт путем нанесения от 8 до 10 точечных насечек с обеих сторон на глубину до 10 мм (рисунок 15а); пациенткам из II группы (n=53) – двусторонняя клиновидная резекция яичников, при которой ножницами вырезался участок треугольной формы глубиной до горизонтальной оси яичника, основание которого было обращено к капсуле, таким образом объем резецируемой части составлял чуть меньше половины яичника (рисунок 15б).

Кровотечение при проведении клиновидной резекции и каутеризации яичников практически отсутствовало. При необходимости осуществлялся гемостаз биполярным коагулятором, мощность устанавливалась на уровне 40

Вт. Восстановление целостности тканей яичников путем наложения швов не применялось.

а



б

Рисунок 15. Каутеризация (а), клиновидная резекция яичников (б).

Обязательным этапом оперативного лечения при бесплодии являлось проведение *гистероскопии* для оценки состояния цервикального канала и полости матки, биопсии эндоцервикса и эндометрия (или раздельного диагностического выскабливание при обнаружении патологии), хромогидротубации (оценка проходимости маточных труб путем введения контрастного вещества в полость матки при помощи внутриматочной канюли Коэна).

Гистологическое исследование резецированных фрагментов яичников у пациенток с СПЯ при проведении клиновидной резекции яичников проводилось в патоморфологической лаборатории. Препараты фиксировались 10% нейтральным раствором формалина, с последующей заливкой парафином. Гистологически диагнозу СПЯ соответствовали следующие признаки: наличие преимущественно примордиальных и кистозно-атрезирующих фолликулов, гиперплазированной стромы, белочной оболочки неравномерной толщины (чаще утолщенной), отсутствие желтого тела.

2.4. Послеоперационное ведение пациенток.

Активизация пациентов, как правило, осуществлялась через несколько часов после операции, обезболивание проводилось нестероидными противовоспалительными препаратами (кеторол, диклофенак) по требованию. В периоперационном периоде была проведена антибиотикопрофилактика (за 30 минут до начала операции) цефалоспоринами IV поколения – цефотаксим 1000мг однократно внутривенно. В послеоперационном периоде применение антибактериальной терапии не рекомендовалось. Выписка обычно осуществлялась на 2 сутки с дальнейшими рекомендациями: снятие швов с передней брюшной стенки через 7-10 дней после операции, ношение компрессионного трикотажа в течение 2 недель для профилактики тромбоэмболических осложнений, применение комбинированных антибактериальных вагинальных свечей в течение 6 дней и противовоспалительных ректальных свечей (диклофенак) в течение 5 дней. Также в послеоперационном периоде в течение 2-3 дней рекомендовалось продолжить безшлаковую диету.

При выписке всем пациенткам был рекомендован половой покой в течение 2 недель, далее разрешалось планирование беременности с обязательным проведением тестов для определения овуляции. Гормональная поддержка 2 фазы менструального цикла (если таковая применялась до операции) была отменена. В случае отсутствия наступления беременности в течение 3 месяцев, пациенткам было рекомендовано обследование гормонального профиля, а далее повторная консультация гинеколога-эндокринолога или репродуктолога для решения вопроса о необходимости проведения контролируемой индукции овуляции (КИО) или необходимости прибегнуть к помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При отсутствии наступления беременности в течение 6-12 месяцев рекомендовалось проведение ЭКО (рисунок 16).

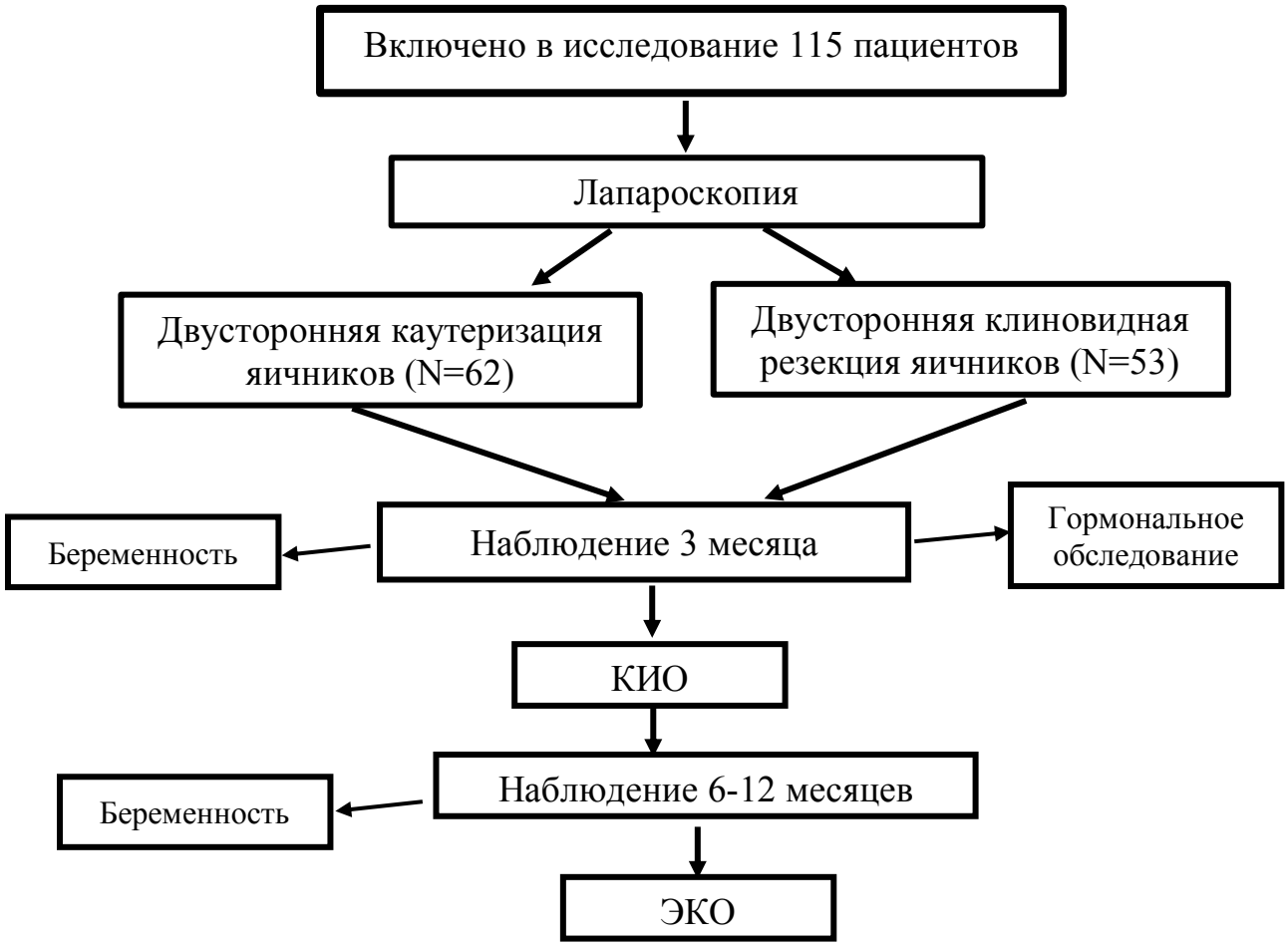


Рисунок 16. Дизайн исследования.

ГЛАВА 3.
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Непосредственные результаты хирургического лечения.

Оценивались следующие параметры:

- продолжительность операции,
- интраоперационные и послеоперационные осложнения.

Кровопотерю при проведении каутеризации и клиновидной резекции не оценивали, так как данные методы хирургического вмешательства при истинно поликистозных яичниках являются практически бескровными в связи со слабой васкуляризацией утолщенной белочной оболочки, множественных кистозно-атрезирующих фолликулов.

3.1.1. Продолжительность операции.

Результаты сравнительной оценки длительности операции у пациенток с СПЯ и бесплодием при проведении лапароскопической двусторонней каутеризации и двусторонней клиновидной резекции яичников представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Продолжительность операции в обеих группах

	Количество пациенток, n	Продолжительность операции (минуты)	Минимум (минуты)	Максимум (минуты)
I группа	62	39,42±18,59	15	120
II группа	53	42,45±16,89	20	100

Средняя длительность хирургического вмешательства во II группе незначительно увеличена по сравнению с I группой, однако статистически значимой разницы выявлено не было (p=0,36) (рисунок 17). Максимальная продолжительность операции составила 120 и 100 минут в I и II группах соответственно, что было связано с выраженным спаечным процессом,

выявленным интраоперационно и требующим дополнительных временных затрат для восстановления нормальных анатомических взаимоотношений в полости малого таза.

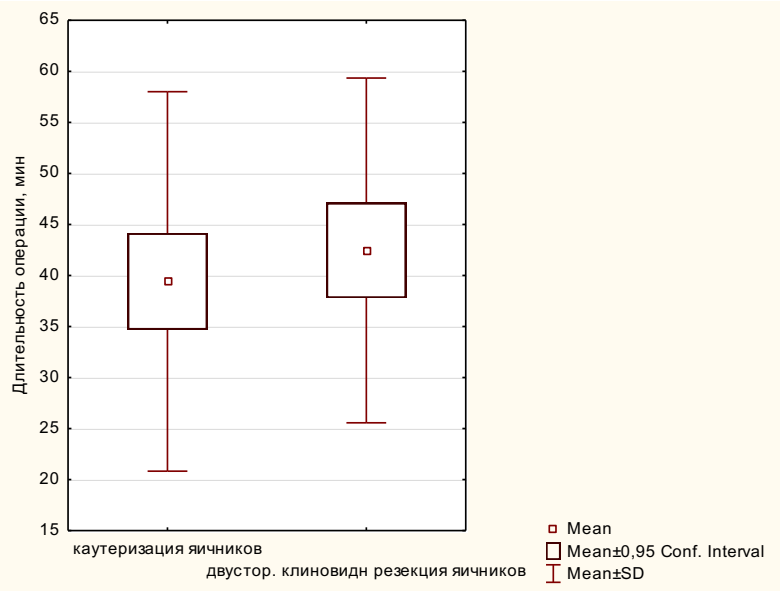


Рисунок 17. Длительность операции в обеих группах.

3.1.2. Интраоперационные и послеоперационные осложнения.

Интраоперационных осложнений в обеих группах зафиксировано не было. Течение раннего послеоперационного периода у всех пациенток соответствовало объему и тяжести хирургического вмешательства, осложнений также не отмечалось. У одной пациентки из I группы через 14 дней после вмешательства диагностировали абсцесс передней брюшной стенки в околопупочной области, где был ранее произведен разрез для введения оптического троакара, что потребовало повторного стационарного лечения, вскрытия абсцесса.

3.2. Изменения гормонального профиля пациенток до и после хирургического лечения.

В ходе исследования были оценены показатели гормонального профиля, основные из них представлены в таблице 6: ЛГ, ЛГ/ФСГ, АМГ, свободный тестостерон. Гормональное обследование всех показателей производилось в 1 фазу менструального цикла, а точнее на 3-5 день.

Таблица 6 – Содержание гормонов в сыворотке крови до оперативного лечения среди всех пациенток

Определяемый показатель	Среднее значение ± стандартное отклонение (SD)
ЛГ (мМЕ/л)	10,1 ± 6,5
ЛГ/ФСГ	1,8 ± 1,2
АМГ (нг/мл)	11,8 ± 6,6
Свободный тестостерон (пг/мл)	2,6 ± 1,5

У всех пациенток до операции значения ЛГ, АМГ и свободного тестостерона были нормальными или повышенными, а значения ФСГ – нормальными или меньше нормы. У значительной части пациенток соотношение ЛГ/ФСГ было больше 2 (52,5%).

После рандомизации и проведения хирургического лечения пациенткам было рекомендовано при отсутствии наступления беременности в течение 3 месяцев снова пройти гормональное обследование.

У всех пациенток было отмечено статистически значимое снижение уровней ЛГ, ЛГ/ФСГ и свободного тестостерона ($p<0,01$). Однако во II группе наблюдалось статистически более значимое снижение уровня АМГ ($p<0,01$) после оперативного лечения по сравнению с I группой ($p=0,07$) (таблица 7, рисунок 18).

Таблица 7 – Изменения гормонального профиля до и после оперативного лечения

Определяемый показатель (среднее значение ± SD)	I группа			II группа		
	До операции	После операции	p	До операции	После операции	p
ЛГ (мМЕ/л)	9,94 ± 4,30	7,48 ± 2,80	**<0,05**	9,44 ± 4,50	7,05 ± 3,20	**<0,05**
ЛГ/ФСГ	1,84 ± 0,73	1,34 ± 0,34	**<0,05**	1,83 ± 0,87	1,38 ± 0,49	**<0,05**
АМГ (нг/мл)	11,10 ± 6,41	9,45 ± 3,90	0,07	12,60 ± 6,73	9,49 ± 5,81	**<0,05**
Свободный тестостерон (пг/мл)	3,56 ± 1,12	2,22 ± 0,94	**<0,05**	3,58 ± 1,26	2,13 ± 0,82	**<0,05**

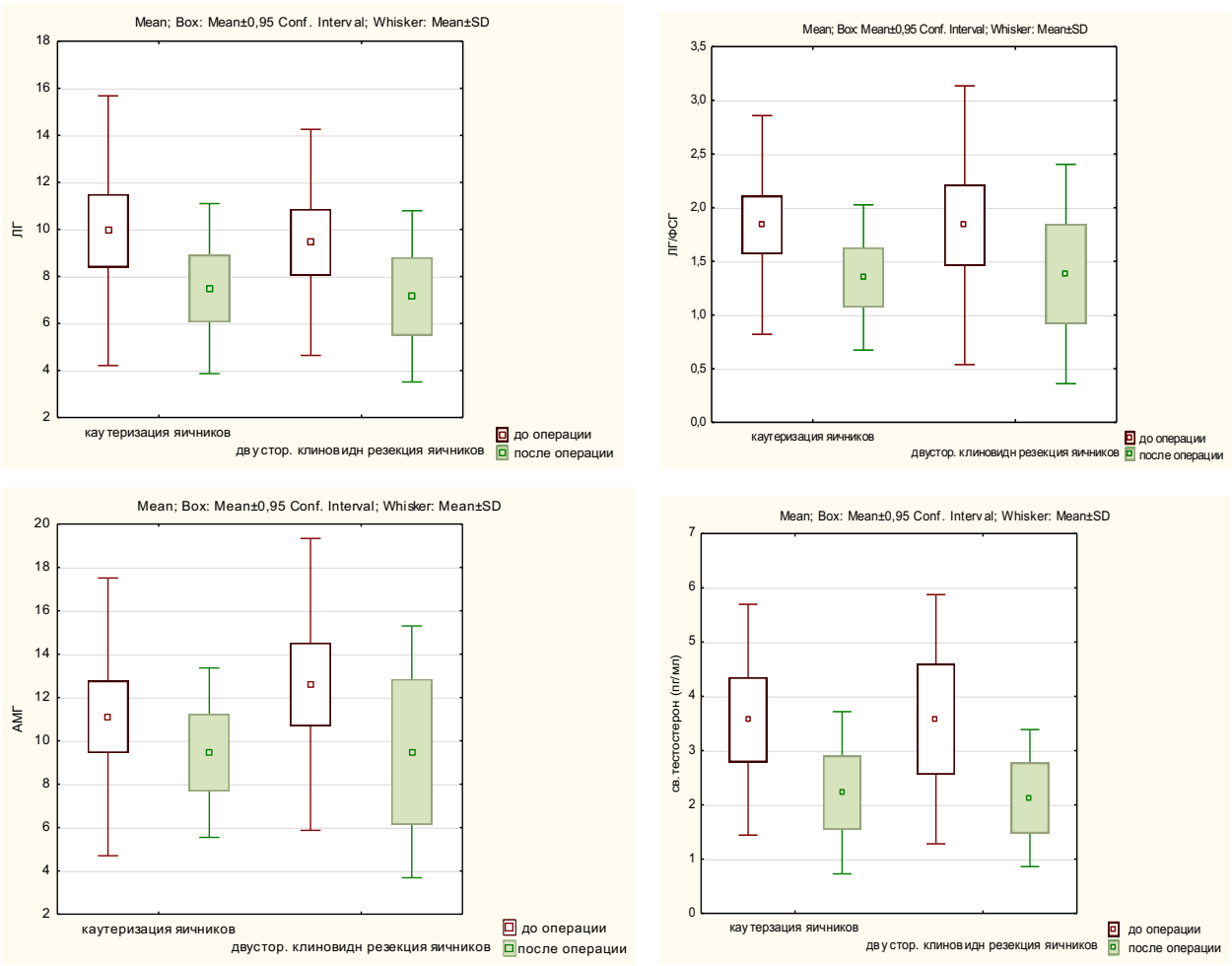


Рисунок 18. Графическое изображение изменений гормонального профиля до и после оперативного лечения.

Так как при оценке показателя АМГ выявлена статистически значимая разница между группами, был проведен ROC-анализ, в ходе которого получена хорошая модель (AUC (площадь под кривой) = 0,704±0,080 p=0,042), благодаря которой установлено пороговое значение равное 8,87 нг/мл, выше которого целесообразнее проведение клиновидной резекции яичников, а ниже которого оба метода хирургического лечения являются эффективными (рисунок 19).

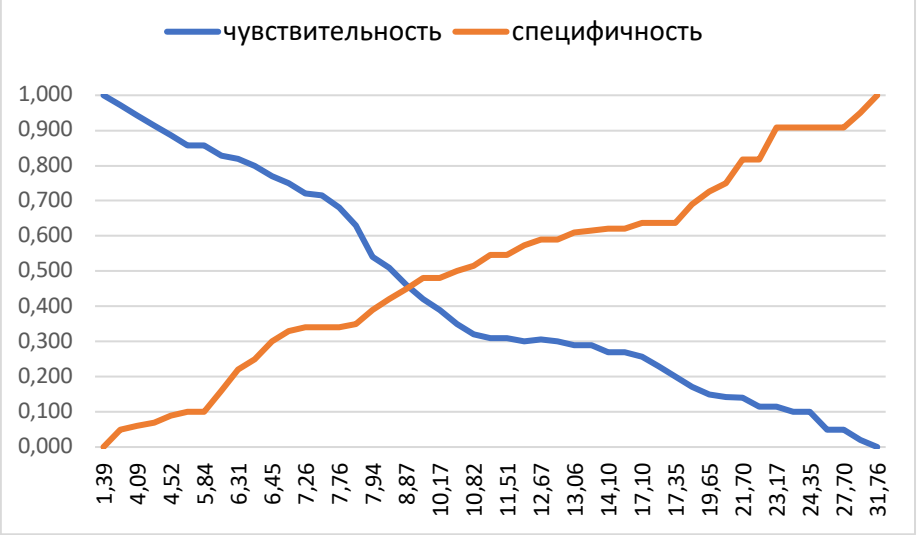


Рисунок 19. Пороговое значение АМГ для определения метода хирургического лечения.

3.3. Особенности ультразвуковых параметров.

Всем пациенткам перед проведением оперативного лечения проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза на 5-7 сутки. Основной задачей являлась оценка состояния яичников, их фолликулярного аппарата, измерялись объем, толщина капсулы и стромы яичников (таблица 8).

Таблица 8 – Ультразвуковые параметры

Определяемый показатель (среднее значение ± SD)	I группа	II группа	p критерий Стьюдента
Объем яичников ($см^3$)	13,4 ± 5,2	13,4 ± 5,3	0,95
Количество фолликулов (n)	12,5 ± 3,6	13,8 ± 4,2	0,07
Толщина капсулы (мм)	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,3	0,70
Толщина стромы (мм)	11,1 ± 2,7	10,9 ± 4,0	0,84

Средние значения объема яичников и количества фолликулов были выше нормы в обеих группах, что характерно для поликистозных яичников, между группами статистически значимых различий не отмечалось ($p>0,05$). Толщина капсулы и стромы яичников также практически не имела различий среди всех пациенток ($p>0,05$).

Через месяц после хирургического лечения при отсутствии наступления спонтанной беременности в 1 цикле после операции на 5-7 день менструального цикла также выполнялось ультразвуковое исследование для выявления изменений:

- допплерометрических показателей кровотоков в яичниковых артериях. Для оценки влияния хирургического вмешательства на кровоток в яичниках в первую очередь использовалось измерение индекса резистентности (RI), который рассчитывался в условных единицах в диапазоне от 0,0 до 1,0.

$$RI = (V_{max} - V_{min})/V_{max}$$

- объема яичников

- количества фолликулов
- стромального коэффициента (отношение объема яичников к объему стромы)

В таблице 9 приведены данные нормальных показателей RI.

Таблица 9 – Допплерометрические показатели нормального интраовариального кровотока (Б.И. Зыкин, М.Н. Буланов. Допплерэхография яичников)

День цикла	Овулирующий яичник	Неовулирующий яичник
5-7	0,49 ± 0,01	0,54 ± 0,01

По полученным данным средние значения показателя RI до операции были выше нормальных показателей интраовариального кровотока. В послеоперационном периоде отмечалось статистически значимое снижение данных показателей в обеих группах (таблица 10 и рисунок 20).

Таблица 10 – RI в яичниковых артериях

Определяемый показатель (среднее значение ± SD)	I группа			II группа		
	До операции	После операции	p	До операции	После операции	p
RI в яичниковых артериях	0,74 ± 0,19	0,57 ± 0,15	**<0,05**	0,75 ± 0,13	0,55 ± 0,17	**<0,05**

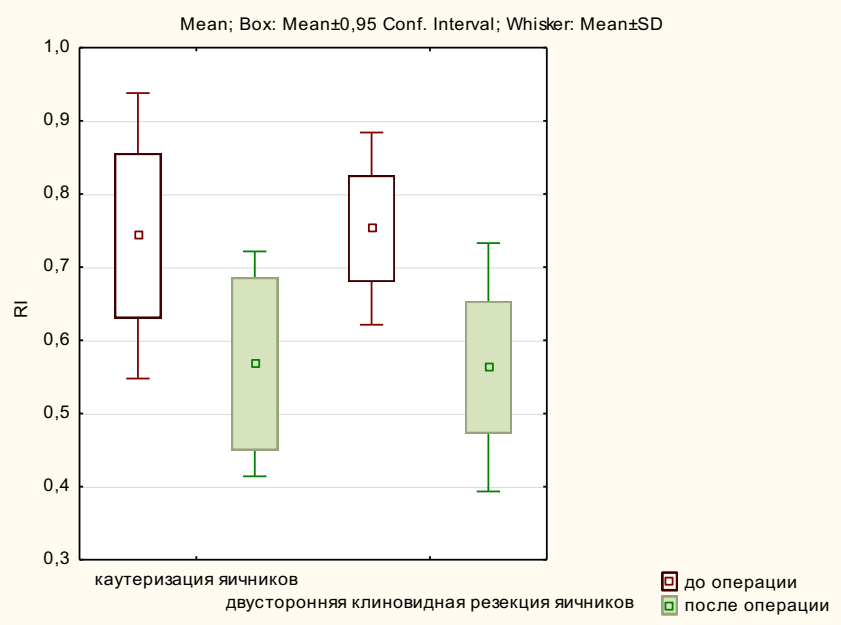


Рисунок 20. Показатели RI по группам.

При оценке изменений средних значений объема яичников до и после проведения хирургического вмешательства было выявлено статистически значимое снижение данного показателя во II группе ($p<0,01$), тогда как в I группе объем яичников остался практически таким же ($p=0,96$) (таблица 11 и рисунок 21).

Был проведен ROC-анализ, в ходе которого получена хорошая модель (AUC (площадь под кривой) = 0,715±0,083, $p=0,040$), благодаря которой установлено пороговое значение объема яичников равное 18,35 $см^3$, выше которого целесообразнее проведение клиновидной резекции яичников, а ниже которого оба метода хирургического лечения являются эффективными (рисунок 22).

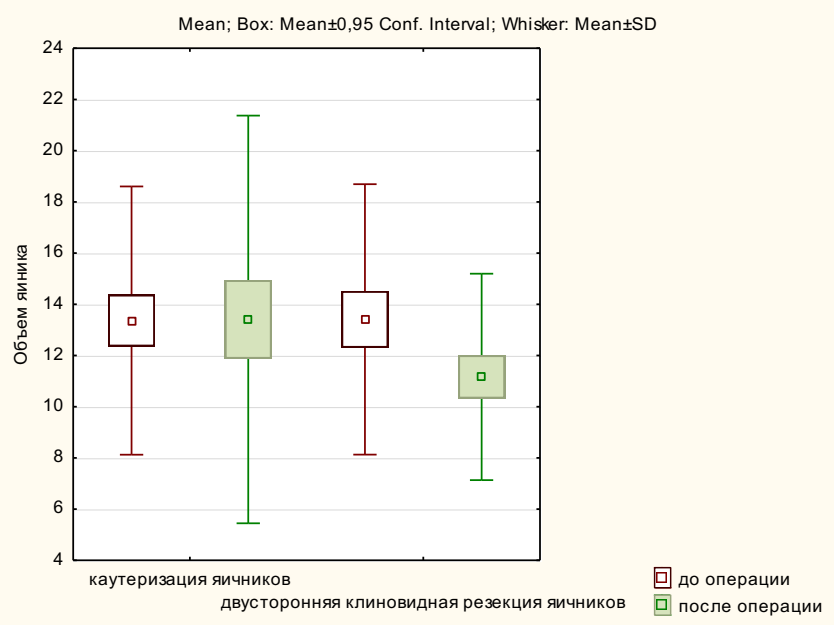


Рисунок 21. Динамика объема яичников в обеих группах.

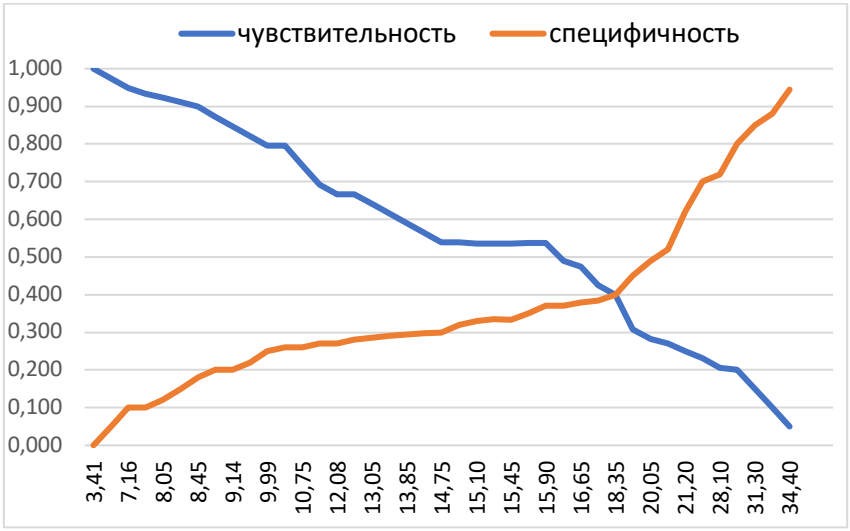


Рисунок 22. Пороговое значение объема яичников для определения метода хирургического лечения.

Количество фолликулов как в I, так и во II группах значительно уменьшалось после оперативного лечения ($p<0,05$) (таблица 11 и рисунок 23).

Таблица 11 – Изменения показателей объема яичников и количества фолликулов до и после оперативного лечения в обеих группах

Определяемый показатель	I группа			II группа		
	До операции	После операции	p	До операции	После операции	p
Объем яичников	13,4 ± 5,2	13,4 ± 7,9	0,96	13,4 ± 5,3	11,2 ± 4,0	**<0,01**
Количество фолликулов	12,5 ± 3,6	10,9 ± 3,1	**<0,05**	13,8 ± 4,2	11,3 ± 3,3	**<0,01**

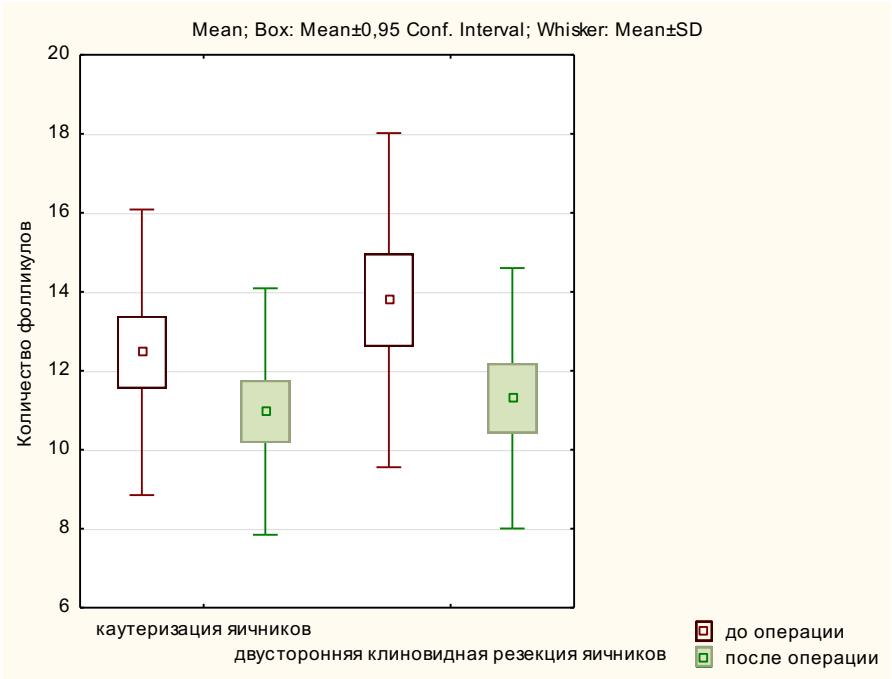


Рисунок 23. Динамика количества фолликулов в обеих группах.

При оценке стромального коэффициента (отношение объема яичников к объему стромы) было отмечено увеличение данного показателя в обеих группах после оперативного лечения ($p<0,05$) (таблица 12 и рисунок 24).

Таблица 12 – Изменения показателя стромального коэффициента до и после оперативного лечения в обеих группах

Определяемый показатель	I группа			II группа		
	До операции	После операции	p	До операции	После операции	p
Стромальный коэффициент	2,9 ± 0,9	3,6 ± 0,5	**<0,05**	2,6 ± 0,7	3,5 ± 0,4	**<0,05**

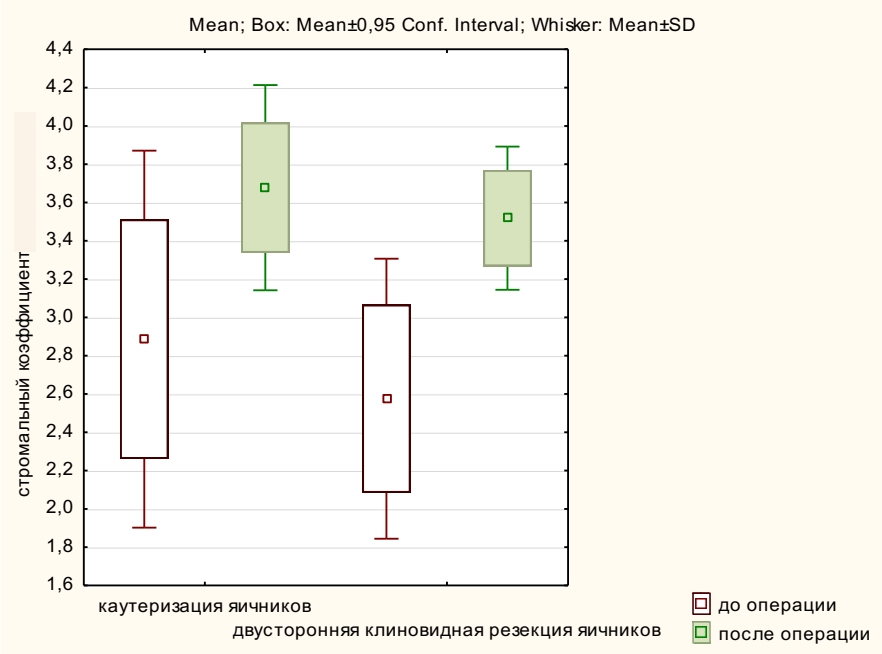


Рисунок 24. Динамика стромального коэффициента в обеих группах.

3.4. Оценка частоты восстановления менструального цикла и овуляции.

Как уже было сказано выше, у 99,1% пациенток при включении в исследование были диагностированы нарушения менструального цикла по типу олигоменореи, хроническая олиго-/ановуляция. Основной задачей оперативного лечения СПЯ являлась хирургическая стимуляция яичников для

восстановления овуляторной и, соответственно, репродуктивной функции. После операции у всех пациенток оценивались изменения характера менструального цикла, частота восстановления овуляции (рисунки 25, 26).

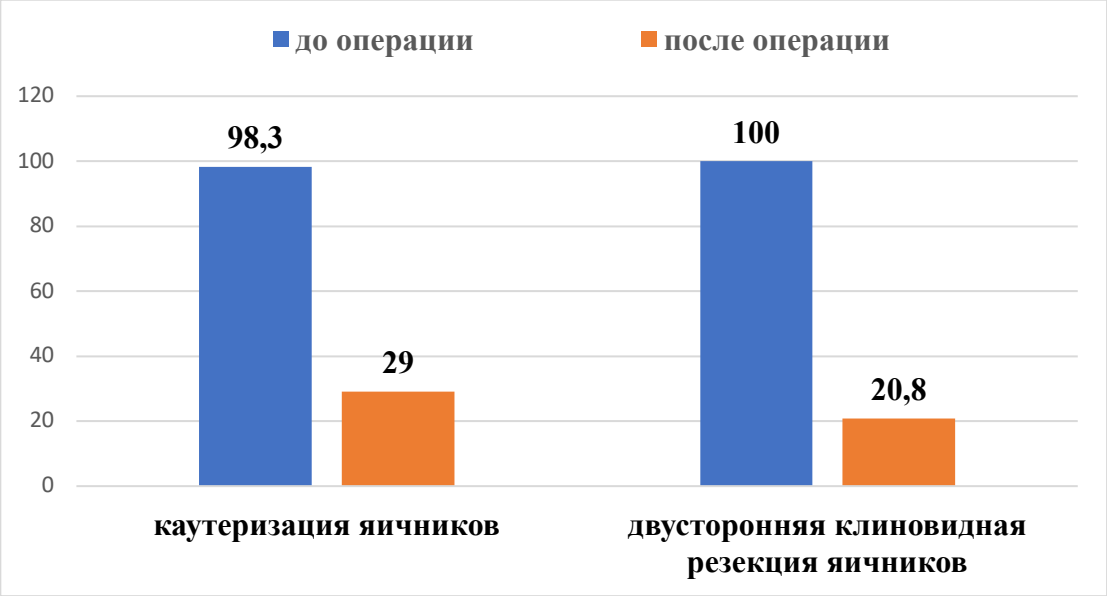


Рисунок 25. Динамика нарушений менструального цикла до и после оперативного лечения (%) в обеих группах.

Статистически значимых различий между группами не выявлено ни до лечения, ни после лечения (Z-критерий $p>0,05$).

Выявлены статистически значимые различия в динамике, по сравнению с показателем до операции в каждой из групп (критерий Мак-Нимара $p<0,001$).

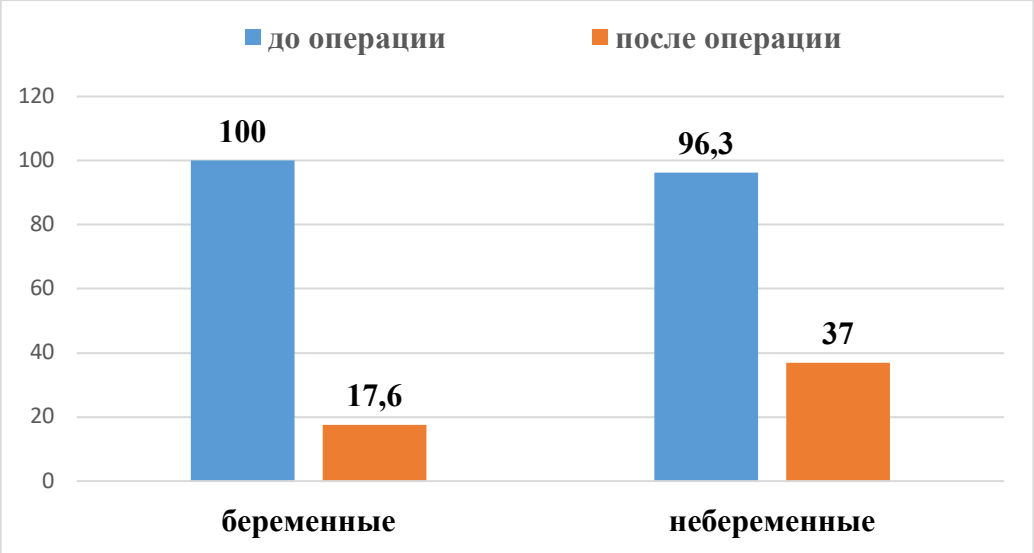


Рисунок 26. Динамика нарушений менструального цикла до и после оперативного лечения (%) среди забеременевших пациенток и тех, у кого за год после операции достигнуть беременности не удалось.

Статистически значимых различий между группами не выявлено до операции, (Z-критерий $p>0,05$). После операции выявлены статистически значимые различия между группами (критерий Хи-квадрат $p=0,0264$).

Вероятность не забеременеть повышается при нерегулярном менструальном цикле в 2,1 раз (относительный риск (RR) = 2,10, 95% доверительный интервал – 1,06-4,17).

Таким образом, у 69,3% и у 79,2% пациенток в I и II группах соответственно было отмечено восстановление регулярного менструального цикла после хирургического лечения.

Тем пациенткам, у которых в течение первых 3 месяцев после оперативного лечения, при первой оценке его эффективности, восстановление регулярного цикла не наблюдалось, рекомендовался прием гестагенов (Дюфастон) во 2 фазу менструального цикла (с 16 по 25 дни).

3.5. Репродуктивные результаты.

Наиболее важным критерием правильности выбора метода хирургического лечения является преодоление бесплодия.

После 2 недель полового покоя пациенткам было рекомендовано планирование самопроизвольной беременности в течение 3 месяцев, далее при отсутствии наступления беременности они направлялись на консультацию к репродуктологу или гинекологу-эндокринологу для проведения стимуляции овуляции в течение нескольких циклов. При неэффективности этого шага, репродуктолог решал вопрос о возможности и целесообразности проведения ЭКО.

1 пациентка из I группы (1,6%) и 2 из II группы (3,7%) сразу после лапароскопии были направлены для проведения ВРТ в связи с абсолютным трубным фактором (интраоперационно в качестве случайной находки у 2 пациенток диагностировали двусторонний гидросальпинкс, маточные трубы были удалены; у 1 пациентки диагностировали двусторонний нодозный сальпингит, маточные трубы были непроходимы в интерстициальном отделе).

Все пациентки были нацелены на реализацию репродуктивной функции, однако 1 пациентка из I группы (1,6%) выпала из наблюдения в связи с диагностированной по гистологическому исследования биоптата эндоцервикса дисплазии шейки матки тяжелой степени (CIN III), и 2 пациентки из II группы (3,7%) – в связи с социальными причинами решили отложить планирование беременности на неопределенный срок. Пациентке с CIN III была произведена конизация шейки матки через месяц после лапароскопии, далее рекомендовано наблюдение в кабинете патологии шейки матки МОНИИАГ, планирование беременности было отложено на год.

Согласно полученным данным частота наступления беременности среди всех пациенток, включенных в исследование, составила 47%. При сравнении результатов между группами частота наступления беременности у пациенток во II группе была выше, чем у пациенток I группы, и составила 58,5% против 37,1% соответственно (рисунок 27).

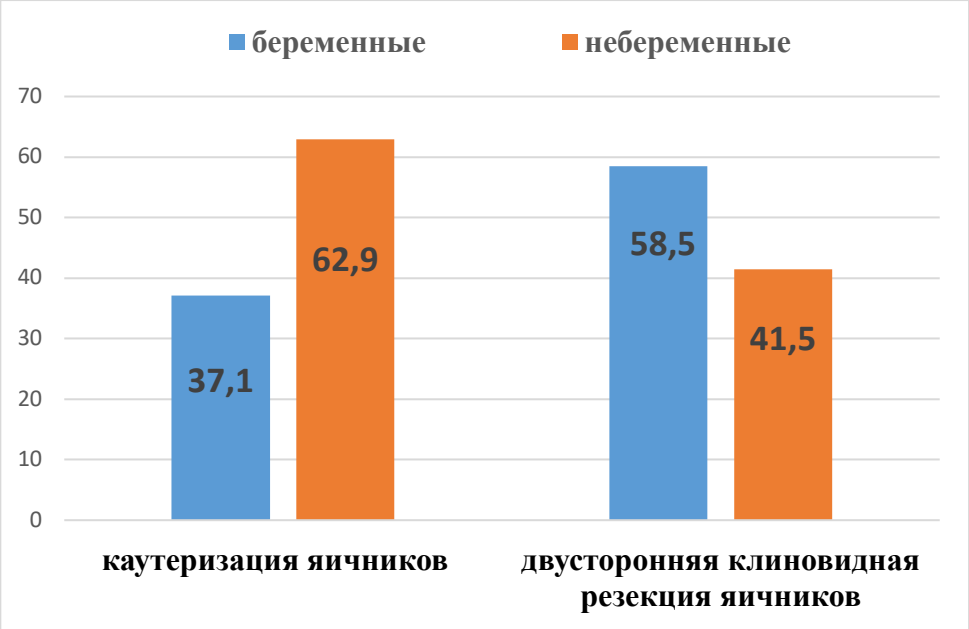
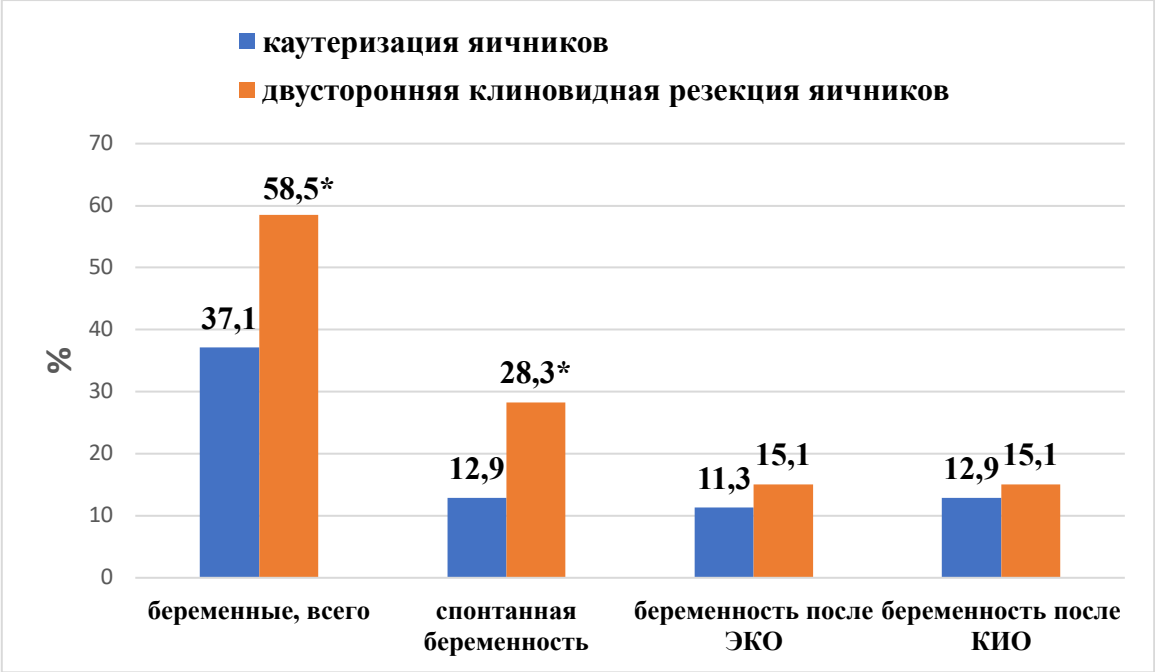


Рисунок 27. Частота наступления беременности в обеих группах. Выявлены статистически значимые различия между группами (критерий Хи-квадрат p=0,0209).

Также при проведении анализа репродуктивных результатов в обеих группах были выделены 3 подгруппы: спонтанные беременности, после КИО и после ЭКО (таблица 11 и рисунок 28).

Таблица 13 – Сводная таблица по репродуктивным результатам

	I группа (n=62)	II группа (n=53)	p
Беременные, всего	23 (37,1 %)	31 (58,5 %)	**0,0209**
Спонтанная беременность	8 (12,9 %)	15 (28,3 %)	**0,0427**
Беременность после КИО	8 (12,9 %)	8 (15,1 %)	0,5504
Беременность после ЭКО	7 (11,3 %)	8 (15,1 %)	0,7368



***p<0,05**

Рисунок 28. Общие репродуктивные результаты.

Выявлены статистически значимые различия между группами в наступлении беременности в целом (p=0,0209) и в частности в наступлении спонтанной беременности (p=0,0427).

Таким образом, частота наступления спонтанной беременности у пациенток во II группе была выше, чем у пациенток I группы, и составила 28,3% против 12,9% соответственно. Эффективность стимуляции овуляции и программ ЭКО во II группе составила по 15,1%, что достоверно не отличалось от I группы, где данные показатели составили 11,3% и 12,9% соответственно (p>0,05).

В группе I у 6 из 8 пациенток беременность наступила после 1-ой попытки ЭКО, у 2 из 8 пациенток – после 2-ой попытки, тогда как во II группе у 7 из 8 пациенток – после 1-ой попытки, а у 2 из 8 пациенток – после 2-ой попытки ЭКО.

В структуре беременности (количество беременных пациенток принято за 100%) статистически значимых различий между группами не выявлено (критерий Хи-квадрат p>0,05) (рисунок 29).

Таблица 14 – Распределение способов беременности при общем количестве беременных, взятом за 100%

Структура беременности	I группа (n=62)	II группа (n=53)	p
Спонтанная беременность	8 (34,8 %)	15 (48,4 %)	0,3142
Беременность после КИО	8 (34,8 %)	8 (25,8 %)	0,7105
Беременность после ЭКО	7 (30,4 %)	8 (25,8 %)	0,4816

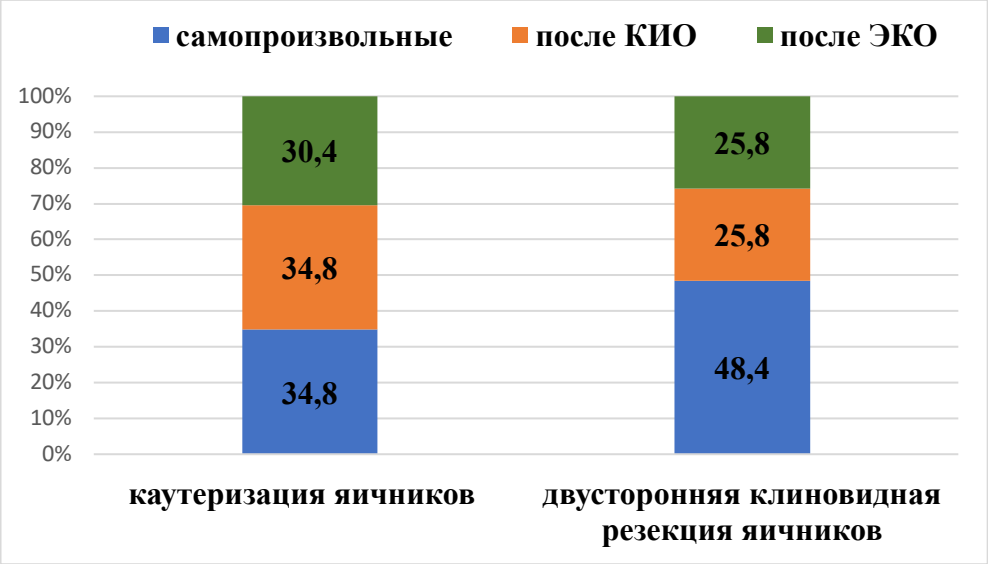


Рисунок 29. Распределение способов беременности при общем количестве беременных, взятом за 100%.

У 13 беременных из I группы (56,5%) ИМТ до оперативного лечения соответствовал норме, тогда как у 4 (17,4%) отмечалась избыточная масса тела, у 5 – ожирение I (21,7%), у 1 – ожирение II (4,3%). Во II группе у 12 беременных (38,7%) до оперативного лечения ИМТ был в норме, у 9 (29%)

соответствовал избыточной массе тела, у 5 было выявлено ожирение I (16,1%), у 5 – ожирение II (16,1%) (рисунок 30).

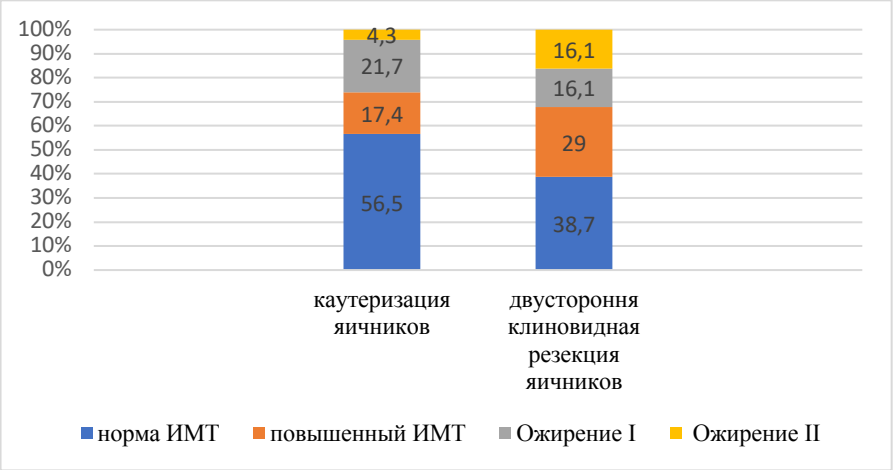


Рисунок 30. Распределение ИМТ пациенток по группам при общем количестве беременных, взятом за 100%.

Таким образом, частота наступления беременности у пациенток с нормальным ИМТ была выше, чем при повышенном ИМТ и ожирении в обеих группах.

У 2 пациенток из I группы (3,2%) на малом сроке произошел самопроизвольный выкидыш, во II группе – у 1 пациентки (1,9%). Количество неразвивающихся беременностей в I и II группах составило 1 (1,6%) и 2 (3,8%) соответственно, у одной пациентки из II группы при генетическом исследовании удаленного материала при вакуум-аспирации была диагностирована хромосомная аномалия (трисомия 22 хромосомы). У 1 пациентки (1,6%) из I группы была диагностирована внематочная беременность, что потребовало хирургического вмешательства, была произведена лапароскопическая сальпингоэктомия в стационаре по месту жительства (таблица 15).

Таблица 15 – Потери беременности

	I группа (n=62)	II группа (n=53)
Самопроизвольный выкидыш	2 (3,2 %)	1 (1,9 %)
Неразвивающаяся беременность	1 (1,6 %)	2 (3,8 %)
Внематочная беременность	1 (1,6 %)	0
Всего	4 (6,4%)	3 (5,7%)

Таким образом, из общего количества пациенток в обеих группах у 7 (6%) произошли потери на ранних сроках беременности. На момент написания результатов данной работы 7 пациенток (6%) находились в 1 триместре беременности, 6 пациенток (5,2%) – во 2 триместре, 5 пациенток (4,3%) – в 3 триместре. Остальные 29 пациенток (25,2%) выносили беременность и были родоразрешены в доношенном сроке гестации. Средний срок родоразрешения составил 38,5 недель.

ГЛАВА 4.
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время, несмотря на прогрессирование консервативной терапии, расширение возможностей вспомогательных репродуктивных технологий, оперативное лечение СПЯ не теряет актуальности. Частота данного заболевания высокая, составляет от 9 до 18%, на сегодняшний день это одно из самых часто встречающихся заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Более чем у 105 миллионов женщин в возрасте 15-49 лет во всем мире был диагностирован СПЯ [136]. По мнению различных авторов, каждая пятая пациентка, не отвечающая на стимуляцию овуляции кломифена цитратом (20%) вынуждена прибегать к хирургическому лечению в качестве второй линии терапии данного синдрома.

При изучении схемы патогенеза можно определить несколько звеньев, на которые хирургия может влиять, нормализуя обратную отрицательную связь между яичниками и гипоталамо-гипофизарной системой: изменение соотношения ЛГ/ФСГ; изменение соотношения продуцируемых в яичниках андрогенов и эстрогенов; снижение уровня АМГ и, в связи с этим, восстановление овуляторной функции яичников.

Абсолютного излечения СПЯ на данный момент не существует, поэтому основными задачами лечения являются временная коррекция метаболических и гормональных нарушений и преодоление бесплодия различными консервативными и хирургическими методами.

Существует так называемая «дорожная карта» ведения таких пациенток. Для начала следует рекомендовать им изменение образа жизни, а точнее снижение массы тела (диета с низким содержанием уровня углеводов, DASH-диета), увеличение ежедневной физической активности. Кроме того, как рассматривалось в главе, посвященной обзору литературы, применение различных витаминных и минеральных добавок способствует улучшению симптомов СПЯ, росту фолликулов в яичниках и развитию нормальной овуляции.

Вторым пунктом алгоритма по ведению пациенток является применение препаратов, увеличивающих чувствительность к инсулину, что в свою очередь приводит к снижению уровня андрогенов, тем самым восстанавливая нормальные овуляторные менструальные циклы [126].

Следующий этап – стимуляция овуляции кломифена цитратом, при неэффективности – применение препаратов второй линии терапии гонадотропинов или проведение лапароскопической каутеризации или клиновидной резекции яичников.

Последним этапом при отсутствии эффекта от всех возможных методов преодоления бесплодия при СПЯ являются ВРТ.

В нашем исследовании всем пациенткам на догоспитальном этапе проводилось консервативное лечение СПЯ (терапия гиперандрогении и инсулинорезистентности, при необходимости гиперпролактинемии, нарушения функции щитовидной железы). Все пациентки были под наблюдением репродуктолога или гинеколога-эндокринолога, следовали описанному алгоритму.

Цель нашей работы состояла в улучшении результатов лечения бесплодия при СПЯ путем оптимизации хирургической тактики.

Был проведен анализ хирургического лечения 115 пациенток, рандомизированных в 2 группы методом запечатанных конвертов: в I группе пациенткам проводилась лапароскопическая двусторонняя каутеризация яичников, во II группе – лапароскопическая двусторонняя клиновидная резекция яичников. Всем пациенткам, принявшим участие в исследовании, до оперативного лечения проводились клинические (сбор анамнеза, жалобы, осмотр, измерение ИМТ, лабораторные (общеклинические анализы, гормональный профиль, обследование на наличие инсулинорезистентности) и инструментальные методы обследования (УЗИ)).

Клинико-анамнестический анализ данных показал, что до проведения оперативного лечения у 99,1% пациенток были диагностированы нерегулярный менструальный цикл (олигоменорея), хроническая олиго-

/ановуляция, у 69,6% отмечалось наличие биохимической и/или клинической гиперандрогении, у 96,5% – признаки поликистозных яичников по данным УЗИ. При наличии данных критериев был выставлен диагноз СПЯ и определен фенотип.

Согласно данным Rao и Bhide (2020) [137] более трех четвертей женщин с диагнозом СПЯ имеют аномальный менструальный цикл (продолжительность >35 дней), повышенный уровень циркулирующих андрогенов, а также поликистозную структуру яичников по данным УЗИ. Исходя из этого, можно сделать вывод, что наиболее часто встречающимся фенотипом заболевания является «классический» фенотип А, при котором выявляются все три Роттердамских критерия.

Также по данным исследования Sachdeva и соавторов [138] наиболее распространенным фенотипом СПЯ был фенотип А, который включал в себя все три признака: гиперандрогению, нерегулярный менструальный цикла и ПКЯ по данным УЗИ. Распространенность этого фенотипа составила 67,7%, а распространенность фенотипов B, C и D – 11%, 17,7% и 3,6% соответственно. Фенотип B (ановуляторный) характеризуется сочетанием гиперандрогении с ановуляторными циклами без признаков ПКЯ по УЗИ; фенотип C (овуляторный) – присутствием гиперандрогении и ПКЯ, но при регулярном менструальном цикле; фенотип D (неандрогенный) – хронической ановуляцией и ПКЯ без клинических или биохимических проявлений гиперандрогении [139].

Считается, что наиболее целесообразным хирургическое вмешательство на яичниках является при фенотипах A и D, так как при фенотипе B повышается риск снижения овариального резерва, а при фенотипе C нет необходимости в хирургической стимуляции яичников в связи с отсутствием нарушений менструального цикла, лапароскопия проводится для исключения трубно-перитонеального фактора бесплодия. Таким образом, в наше исследование не включались пациентки с фенотипами B и C.

Кроме того, согласно результатам исследования Sachdeva [138] и соавторов при фенотипе А выявлены повышенная устойчивость к кломифена цитрату, более высокая распространенность ожирения, гиперандрогении, инсулинорезистентности, нарушений липидного профиля и метаболического синдрома и, таким образом, фенотипическая группа А подвержена более высокому риску неблагоприятных метаболических и сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с другими фенотипическими группами. Соответственно, пациенткам с «классическим» фенотипом особенно необходима терапия, направленная на снижение веса, борьбу с инсулинорезистентностью, осложнениями. Фенотип D, напротив, является наименее тяжелым проявлением СПЯ, женщины с этим фенотипом обычно имеют нормальную чувствительность к инсулину [140].

Согласно литературным данным, результаты хирургического лечения у пациенток с нормальным ИМТ лучше, чем с повышенным ИМТ [141]. Так и по результатам нашего исследования частота наступления беременности была выше у пациенток с нормальным ИМТ, чем у пациенток с избыточной массой тела и ожирением I и II степени. У 56,5% беременных пациенток в I группе и 38,7% во II группе ИМТ соответствовал норме, тогда как 17,4% и 29% беременных пациенток в I и II группах соответственно имели избыточную массу тела, 21,7% и 16,1% – имели диагноз «Ожирение I», а 4,3% и 16,1% – «Ожирение II».

Нередкими сопутствующими патологиями при СПЯ являются инсулинорезистентность, диабет, гиперпролактинемия, нарушение функции щитовидной железы, патология эндометрия (гиперплазия или полипы эндометрия).

ИР и связанная с ней компенсаторная ГИ являются наиболее характерными проявлениями СПЯ [4]. ИР встречается более чем у 70% женщин с ожирением и у 30-50% худых пациенток с СПЯ. Высокий уровень инсулина является как симптомом, так и основным физиопатологическим фактором развития СПЯ. ГИ, по-видимому, нарушает работу всех звеньев

гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, приводит к нарушению метаболических процессов, стероидогенной активности, способствуя гиперандрогении [142]. Как описывалось в главе, посвященной обзору литературы, инсулиновая теория является одной из трех патогенетических теорий развития заболевания.

Согласно литературным данным [143], у значительного количества пациенток с синдромом поликистозных яичников выявляется скрытая гиперпролактинемия, определяемая как при базальном, так и стимулированном исследовании уровня пролактина, что требует включения в комплекс лечебных мероприятий агонистов дофамина.

Для пациенток с СПЯ характерна высокая частота субклинического гипотиреоза, кроме того, гипотиреоз может являться причиной вторичной гиперпролактинемии, что в свою очередь приводит к нарушению менструального цикла. Лечение гипотиреоза препаратами тиреоидных гормонов может приводить к восстановлению менструальной функции, наступлению беременности. Важно при выявлении СПЯ обследовать функцию щитовидной железы для выявления вторичного характера СПЯ, проведения адекватной терапии [144].

Также у женщин с СПЯ наблюдается постоянное влияние эстрогенов на эндометрий как в фазу пролиферации, так и в фазу секреции с одновременным отсутствием либо ослаблением прогестерон-индуцированного ингибирования пролиферации в секреторную фазу, что, скорее всего и приводит к гиперпластическим процессам эндометрия [145].

Согласно нашему исследованию, у 15,6% пациенток в обеих группах отмечалось наличие ИР на момент включения в исследование, у 3,5% – наличие СД 2 типа, у 4,35% – гиперпролактинемия, у 4,35% – нарушение функции щитовидной железы, у 12,2% – патология эндометрия (гиперплазия или полипы). Относительно невысокий процент вероятнее всего связан с тем, что большая часть пациенток подвергалась консервативной терапии данных сопутствующих заболеваний в амбулаторных условиях.

В ходе операции у небольшого количества пациенток диагностировали такие гинекологические заболевания как миома матки (2,6%), НГЭ (12,2%), патологии маточных труб (13%), кисты яичников (12,2%), спаечный процесс в полости малого таза (15,6%). Зачастую, в связи с комбинацией заболеваний явная клиническая картина СПЯ может быть смазана, некоторые симптомы становятся неспецифичными. Например, миома матки или аденомиоз могут вызывать нарушения менструальной функции, тогда как НГЭ, патологии маточных труб, спаечный процесс могут быть причиной нарушения репродуктивной функции.

Ранее считалось, что эндометриоз и СПЯ взаимоисключающие заболевания, однако в нескольких источниках авторы подтвердили возможность сочетания НГЭ и СПЯ у одной пациентки [146-149]. Большинство перечисленных работ указывает на саму возможность сочетания этих нозологий, но исследований, посвященных более детальному изучению такого сочетания, совсем немного. Не было обнаружено исследований, посвященных изучению этиологии и патогенеза при сочетании эндометриоза и СПЯ [150].

При оценке продолжительности операций не было выявлено значительных различий между группами. В некоторых случаях удлинение времени операции было связано с индивидуальными особенностями, выявленными интраоперационно (спаечный процесс различной степени распространения).

Отсутствие интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений связано с правильностью выбора оперативного доступа, опытом и навыками операционной бригады, оснащением операционной.

Нами был проведен анализ хирургического лечения бесплодия при СПЯ, его эффективность оценивалась по: изменению гормонального профиля, ультразвуковых параметров, частоте восстановления менструального цикла и овуляции, частоте наступления спонтанных и индуцированных беременностей после оперативного лечения.

При оценке изменений показателей гормонального профиля, таких как ЛГ, ЛГ/ФСГ, АМГ, свободный тестостерон, было установлено, что до операции у всех пациенток их значения были нормальными или повышенными, а значения ФСГ – нормальными или пониженными.

Аналогично в исследовании Singer и соавторов при СПЯ отмечалась положительная корреляция повышенного уровня ЛГ с также повышенным уровнем АМГ в сыворотке крови, тогда как уровень ФСГ был нормальный или низкий [151], что соответствует установленным диагностическим параметрам заболевания.

Спустя 3 месяца после проведения хирургического лечения у всех пациенток было отмечено статистически значимое снижение уровней ЛГ, ЛГ/ФСГ, АМГ и свободного тестостерона. В группе, где была произведена клиновидная резекция яичников наблюдалось статистически более значимое снижение уровня АМГ ($p<0,01$) после оперативного лечения по сравнению с группой, где производилась каутеризация яичников ($p=0,07$). Представляется логичным, что это может быть связано с деструкцией большего объема незрелых атрезирующих фолликулов при резекции яичников [152].

По результатам исследования было установлено пороговое значение АМГ (8,87 нг/мл), выше которого рекомендуется проведение клиновидной резекции яичников, а ниже которого возможно применение обоих методов хирургического лечения.

В ходе проводимого исследования было отмечено, что увеличенный объем яичников в обеих группах до оперативного лечения после проведения лапароскопической каутеризации практически не менялся ($p>0,05$), тогда как клиновидная резекция значительно уменьшала объем яичниковой ткани ($p<0,05$). Было установлено пороговое значение объема яичников (18,35 $см^3$), выше которого рекомендуется проведение клиновидной резекции яичников, а ниже которого возможно применение обоих методов лечения.

Количество фолликулов же значительно снижалось в обеих группах после хирургического лечения ($p<0,05$), что говорит об эффективном

разрушении кистозно-атрезирующих фолликулов при использовании обоих методов лечения.

Для увеличения точности, специфичности и чувствительности эхографии в диагностике СПЯ была предложена оценка стромального коэффициента, который вычислялся как отношение объема яичника к объему стромы. Было отмечено статистически значимое увеличение данного показателя в обеих группах после оперативного лечения ($p<0,05$). До хирургического лечения коэффициент был равен 2,9 ± 0,9 и 2,6±0,7 в I и II группах соответственно, а после операции он составил 3,6±0,5 и 3,5±0,4. Согласно литературным данным, коэффициент 3,3 и более соответствует здоровому яичнику, тогда как при 3,2 и менее указывает на гиперплазию стромы [153]. Нормальные послеоперационные значения данного показателя говорят об одинаковой эффективности обоих методов лечения.

При оценке толщины капсулы и стромы яичников до оперативного лечения статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Проводя сравнительный анализ допплерометрических показателей в яичниковых артериях были обнаружены повышенные значения RI в фолликулярную фазу менструального цикла до оперативного лечения, что характерно для неовулярующих яичников [154]. В послеоперационном периоде отмечалось статистически значимое снижение данного показателя в обеих группах ($p<0,05$), и разница с нормативными показателями становилась менее значительной.

Согласно литературным данным, стандартной техники дриллинга нет, количество проколов, выполняемых при проведении лапароскопической каутеризации, эмпирически выбирается гинекологом в зависимости от объема яичников. По данным различных исследований, приведенных в главе, посвященной литературному обзору, целесообразно применение от 3 до 10 насечек с фиксированной мощностью монополярного тока 30 Вт на каждом яичнике и длительностью воздействия до 5 секунд. При этом тепловая энергия

составляет от 450 до 1000 Дж, что дает благоприятные результаты в отношении восстановления менструальной и репродуктивной функций.

Мы также применяли мощность равную 30 Вт и производили 8-10 насечек на каждом яичнике.

Клиновидную резекцию проводили согласно стандартной методике, вырезая фрагмент треугольной формы в размерах чуть менее половины объема яичника.

В ходе работы были выявлены высокие показатели эффективности обоих методов хирургического лечения в отношении частоты восстановления менструального цикла и овуляции, достигающие 69,3% и 79,2% в I и II группах соответственно. Между группами ни до, ни после лечения статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$). Однако выявлены статистически значимые различия в динамике, по сравнению с показателем до операции в каждой из групп ($p<0,001$).

По данным нашего исследования у 29% и 20,8% в I и II группах соответственно менструальный цикл не восстановился. Согласно публикации Amer и соавторов [155], статистически 20-30% пациенток не отвечают на хирургическое лечение, цикл так и остается нерегулярным. Однако даже при отсутствии явного эффекта на первый взгляд, повышается чувствительность к препаратам, используемым для индукции овуляции. Повторная хирургическая стимуляция яичников не рекомендуется, доказано, что, если после одной операции не наблюдается эффекта, его не будет и при последующих попытках хирургического лечения [156].

Главным критерием эффективности обоих методов хирургического лечения является достижение беременности (самопроизвольной спонтанной, вследствие КИО или в протоколе ЭКО).

Еще в 1984 году, в исследовании среди 62 пациенток, в котором впервые было предложено применение лапароскопической каутеризации яичников, оценивалась частота восстановления овуляции в течение 3 месяцев после операции (у 92% пациенток), а также частота спонтанных беременностей

(69%). У 80% пациенток эффективным оказалось сочетанное действие хирургического лечения и стимуляция овуляции кломифена цитратом в послеоперационном периоде [157].

В 2019 году Debras с соавторами опубликовали работу, посвященную отдаленным результатам лапароскопического дриллинга яичников среди 289 женщин, согласно которой у 47,4% была получена беременность, и у 51,8% из них беременности были спонтанными [158].

Результаты нашего исследования показали, что общая частота наступления беременности в обеих группах составила 47%. В группе пациенток, которым производилась клиновидная резекция яичников общая частота наступления беременности составила 58,5%: спонтанные беременности – 28,3%, беременности после КИО – 15,1%, беременности после ЭКО – 15,1%. Общая частота наступления беременности в группе, где производилась каутеризация яичников составила 37,1%: самопроизвольные беременности – 12,9%, беременности после КИО – 12,9%, беременности после ЭКО – 11,3%.

Таким образом, общая частота наступления беременности и частота наступления спонтанной беременности у пациенток во II группе была достоверно выше, чем в I ($p<0,05$), тогда как эффективность стимуляции овуляции и программ ЭКО достоверно не отличались в обеих группах ($p>0,05$).

По данным обзора 2020 года (Cochrane database), посвященного лапароскопическому дриллингу яичников у пациенток с ановуляторным бесплодием и СПЯ частота потерь беременностей была крайне невысока и составляла 9% [159].

В нашем исследовании у 6% пациенток обеих групп произошли потери на ранних сроках беременности. Остальные пациентки на момент написания данной работы находились на разных сроках гестации, 25,2% пациенток выносили беременность и были родоразрешены в доношенном сроке гестации.

Все вышеизложенные данные свидетельствуют о том, что оба вида хирургического лечения бесплодия при СПЯ являются эффективными независимо от строения яичников, лабораторных и ультразвуковых параметров, они не сопровождаются истощением овариального резерва, однако по результатам исследования возможно предположить, что пациентам с более высокими значениями АМГ (>8,87 нг/мл), а также значительно увеличенным объемом яичников (>18,35 $см^3$) целесообразнее рекомендовать проведение клиновидной резекции яичников. Данные показатели практически сопоставимы с данными зарубежной литературы [10, 114], согласно которым пороговое значение АМГ равно 7,7 нг/мл, объема яичников – 18 $см^3$.

Кроме того, при желании пациенток реализовать репродуктивную функцию без помощи ВРТ целесообразнее проведение клиновидной резекции яичников в виду более высокой частоты достижения самопроизвольной спонтанной беременности после данного вида оперативного лечения.

ВЫВОДЫ

1. Частота восстановления регулярного менструального цикла и овуляции у пациенток, которым была произведена двусторонняя клиновидная резекция, выше, чем при двусторонней каутеризации яичников и составляет 79,2% против 69,3% соответственно.

2. Частота восстановления естественной фертильности после хирургического лечения бесплодия при СПЯ методом двусторонней клиновидной резекции выше, чем методом двусторонней каутеризации яичников и составляет 58,5% против 37,1% соответственно.

3. Эффективность клиновидной резекции яичников выше в отношении наступлении спонтанной беременности (28,3% против 12,9%), тогда как при использовании КИО и ЭКО эффективность обоих методов лечения практически равнозначна (15,1% против 12,9% при КИО, 15,1% против 11,3% при ЭКО).

4. Применение обоих видов оперативного лечения приводит к снижению показателей АМГ, ЛГ, ЛГ/ФСГ, свободного тестостерона. Однако при проведении клиновидной резекции яичников отмечается статистически более значимое снижение показателя овариального резерва АМГ (в I группе $p=0,07$, во II группе $p<0,05$).

5. При проведении клиновидной резекции яичников отмечается статистически более значимое уменьшение объема яичников, чем при каутеризации яичников (в I группе $p=0,96$, во II группе $p<0,01$).

6. Применение обоих методов лечения приводит к достоверному снижению показателя RI в яичниковых артериях, что является хорошим прогностическим фактором для восстановления овуляции ($p<0,05$ в обеих группах).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациенткам с бесплодием и СПЯ в качестве первого этапа подготовки к хирургическому лечению рекомендуются коррекция метаболических, сопутствующих гормональных нарушений и инсулинорезистентности, при необходимости снижение массы тела. Проведение оперативного лечения целесообразно при неэффективности терапии первой линии для индукции овуляции, применяемой не более 6 месяцев.

2. Перед проведением хирургического лечения обязательным является определение фенотипа заболевания. При фенотипах A и D проведение лапароскопической каутеризации или клиновидной резекции яичников наиболее целесообразно, тогда как при фенотипах B и C рекомендуется применение ВРТ без хирургического вмешательства на яичниках.

3. Пациенткам с высокими значениями (>8,87 нг/мл) показателя овариального резерва АМГ целесообразнее проведение клиновидной резекции яичников, при значении ниже данного порогового значения оба метода хирургического лечения эффективны.

4. Пациенткам со значительно увеличенным объемом (>18,35 $см^3$) яичников рекомендуется проведение клиновидной резекции яичников, при объеме ниже данного порогового значения оба метода хирургического лечения эффективны.

5. Применение лапароскопической каутеризации яичников с использованием фиксированной мощности тока равной 30 Вт и нанесением от 8 до 10 насечек на каждом яичнике приводит к благоприятным исходам в отношении восстановления регулярного менструального цикла и репродуктивной функции.

6. Клиновидную резекцию яичников следует выполнять по технологии, применяемой ранее для полостных операций: с использованием

захватывающего ткань яичника зажима и лапароскопических «холодных» ножниц, при этом гемостаз достигается при помощи точечной биполярной коагуляции (мощность биполярного тока не должна превышать 25-30 Вт).

7. Период ожидания спонтанной беременности при отсутствии других факторов бесплодия (трубно-перитонеального, мужского) не должен превышать 12 месяцев. Целесообразно проведение КИО при отсутствии беременности через 3 месяца после операции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СПЯ	синдром поликистозных яичников
ПКЯ	поликистозные яичники
АМГ	антимюллеров гормон
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ФСГ	фолликулостимудирующий гормон
ГнРГ	гонадотропин-рилизинг гормон
ИМТ	индекс массы тела
УЗИ	ультразвуковое исследование
ГА	гиперандрогения
ГСПС	гормон, связывающий половые стероиды
ИФР	инсулиноподобный фактор роста
ГИ	гиперинсулинемия
ИР	инсулинорезистентность
НМЦ	нарушения менструального цикла
ВРТ	вспомогательные репродуктивные технологии
ЭКО	экстракорпоральное оплодотворение
ПЭ	перенос эмбрионов
RI	индекс резистентности
VEGF	сосудистый эндотелиальный фактор роста
СГЯ	синдром гиперстимуляции яичников
КИО	контролируемая индукция овуляции
НГЭ	наружный генитальный эндометриоз

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Медведева И.Н. Роль лапароскопических методов в восстановлении репродуктивного здоровья женщин с синдромом поликистозных яичников / И.Н. Медведева, А.Б. Хурасева, К.С. Святченко, Т.А Бирюкова // Журнал акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11 – № 4. – С. 31.

2. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. – Melbourn, 2018.

3. Subramaniam K. Familial clustering of metabolic phenotype in brothers of women with polycystic ovary syndrome / K. Subramaniam, A. Tripathi, and P. Dabadghao // Gynecological Endocrinology. – 2019. – Vol. 35. – № 7. – P. 601–603.

4. Mohamed-Hussein Z.A. Construction of a polycystic ovarian syndrome (PCOS) pathway based on the interactions of PCOS-related proteins retrieved from bibliomic data / Z.A. Mohamed-Hussein, S. Harun // Theor Biol Med Model. – 2009. – 6(1). – C. 18.

5. King J. Polycystic ovary syndrome / J. King // Journal of Midwifery&Woman's Heath. – 2006. – 51(6). – C. 415-422.

6. Чернуха Г.Е. Современные представления о синдроме поликистозных яичников / Г.Е. Чернуха // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4. - № 10. – С. 16-19.

7. Puurunen J. Unfavorable hormonal, metabolic, and inflammatory alterations persist after menopause in women with PCOS / J. Puurunen, T. Piltonen, L. Morin-Papunen et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – 96. – P. 1827–1834.

8. Hart R. The Potential Implications of a PCOS Diagnosis on a Woman's Long-Term Health Using Data Linkage / R. Hart, D.A. Doherty // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2015. – 100(3). – P. 911–919.

9. Юсубова В.Р. Лапароскопический дриллинг яичников: «за» и «против» / В.Р. Юсубова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – 4 (2). – С. 68-72.

10. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Work-shop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome // Fertil. and Steril. – 2008. – 89. – P. 505-22.

11. Дедов И.И. Синдром поликистозных яичников: руководство для врачей / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко // ООО «Медицинское информационное агентство». – 2007. – 158-169. – С. 335.

12. Homburg R. A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome / R. Homburg, T. Levy, Z. Ben-Rafael // Fertility and Sterility. – 1995. – 63(4). – P. 729-733.

13. Lebbi I. Ovarian drilling in PCOS: Is it really useful? / I. Lebbi, R.B. Temime, A. Fadhlaoui, A. Feki // Front. in Surg. – 2015. – 2. – Article 30.

14. Amer S.A. Laparoscopic ovarian surgery for polycystic ovarian syndrome / S.A. Amer, W. Dunlop, W.L. Ledger // Recent Advances in Obstetrics and Gynaecology, 24th Ed. London: Royal Society of Medicine Press Ltd. – 2009. – P. 227-43.

15. Mitra S. Laparoscopic ovarian drilling: an alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome / S. Mitra, P.K. Nayak, S.J. Agrawai // Nat. Sci. Biol. Med. – 2015. – 6(1). – P. 40-8.

16. Farquhar C. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome / C. Farquhar, J. Brown, J. Marjoribanks // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – 6: CD001122.

17. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте // Клинические рекомендации. – Москва, 2015.

18. Соснова Е.А. Синдром поликистозных яичников / Е.А. Соснова // V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. – 2016. – 3(3). – С. 126.

19. Калугина А.С. Синдром поликистозных яичников: современные представления и роль в проблеме бесплодия (обзор литературы) / А.С. Калугина, К.Ю. Бобров // Проблемы репродукции. – 2015. – 2.

20. Панарина О.В. Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) / О.В. Панарина, М.А. Рашидова, Л.В. Беленькая, Т.А. Трофимова, Л.Ф. Шолохов // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2. – No4. – С. 9-14.

21. Lerchbaum E. Influence of a positive family history of both type 2 diabetes and PCOS on metabolic and endocrine parameters in a large cohort of PCOS women / E. Lerchbaum, V. Schwetz, A. Giuliani, B. Obermayer-Pietsch // Eur. J. Endocrinol. – 2014. – 170. – P. 727-739.

22. Микляева И.А. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста / И.А. Микляева, И.К. Данилова // Молодой ученый. – 2018. – № 24. – С. 285-289.

23. Rotterdam ESHRE/ASRM- Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Fertil. Steril. – 2004. – 81(1). – P. 19-25.

24. Legro R.S. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline / R.S. Legro, S.A. Arslanian, D.A. Ehrmann, K.M. Hoeger, M.H. Murad, R. Pasquali, C.K. Welt // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – 98(12). – P. 4565–4592.

25. Rosenfield R.L. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited / R.L. Rosenfield, D.A. Ehrmann // Endocrine Reviews. – 2016. – 37(5). – P. 467–520.

26. Sadeeqa S. Polycystic ovarian syndrome–related depression in adolescent girls: A Review / S. Sadeeqa, T. Mustafa, S. Latif // J Pharm Bioall Sci. – 2018. – 10. – P. 55-9.

27. Acmaz G. Level of anxiety, depression, self-esteem, social anxiety, and quality of life among the women with polycystic ovary syndrome / G. Acmaz, E.

Albayrak, B. Acmaz, M. Baser, M. Soyak et al. // Scientific World Journal. – 2013. – 851815.

28. Barry J. Anxiety and depression in PCOS: a systematic review and meta-analysis / J. Barry, A. Kuczmierczyk, P. Hardiman // Human Reproduction. – 2011. – 26. – P. 2442–2451.

29. Weber B. Testosterone, androstenedione and dihydrotestosterone concentrations are elevated in female patients with major depression / B. Weber, S. Lewicka, M. Deuschle, M. Colla, I. Heuser // Psychoneuroendocrinology. – 2000. – 10. – P. 765-71.

30. Infertility: a tabulation of available data on prevalence of primary secondary infertility. Programme on maternal and Child Health and Family Planning, Division of Family Health. – WHO, Geneva, 1991.

31. Anderson S.M. 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). – 2015. – 70 (11). – P. 765-769.

32. Van der Spuy Z. M. The pathogenesis of infertility and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome / Z. M. Van der Spuy, S. J. Dyer Best // Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2004. – 18(5). – P. 755–771.

33. Чернуха Г.Е. Современные представления о синдроме поликистозных яичников / Г.Е. Чернуха // Consilium medicum. – 2002. – Т.4. – №10. – С. 16-19.

34. Laven J.S. Anti-Müllerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age / J.S. Laven // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – 89. – P. 318-323.

35. Манухин И. Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – 2. – С. 340.

36. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome / R. Homburg // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2003. – 1. – P. 109–117.

37. Barnes R.B. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: lessons from ovarian stimulation studies / R.B. Barnes // Journal of Endocrinological Investigations. – 1998. – 21. – P. 567–579.

38. Dumesic D.A. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome / D.A. Dumesic // Endocr. Rev. – 2015. – 36. – P. 487-525.

39. Клинические рекомендации (протокол): «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте» (современные подходы к диагностике и лечению). – Махачкала, 2016.

40. Клинические рекомендации: «Синдром поликистоза яичников» // Российская ассоциация эндокринологов Российское общество акушеров-гинекологов. – 2016.

41. Escobar-Morreale H.F. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society / H.F. Escobar-Morreale, E. Carmina, D. Dewailly et al. // Hum Reprod Update. – 2012. – 18(2). – P. 146-70.

42. Cheewadhanaraks S. Clinical diagnosis of hirsutism in Thai women / S. Cheewadhanaraks, K. Peeyananjarassri, C. Choksuchat // J Med Assoc Thai. – 2004. – 87(5). – P. 459-63.

43. Sheehan M.T. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management / M.T. Sheehan // Clin. Med. Res. – 2004. – 2(1). – P. 13-27.

44. Stanczyk F.Z. Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria. Best Practice & Research. / F.Z. Stanczyk // Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2006. – 20. – P. 177-191.

45. Rosner W. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement / W. Rosner, H. Vesper // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2010. – 95. – P. 4542-4548.

46. Janse F. Assessment of androgen concentration in women: liquid chromatography – tandem mass spectrometry and extraction RIA show comparable

results / F. Janse, M.J. Eijkemans, A.J. Goverde, E.G. Lentjes, A. Hoek et al. // European Journal of Endocrinology. – 2011. – 165. – P. 925-933.

47. Haring R. Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography – tandem mass spectrometry / R. Haring, A. Hannemann, U. John, D. Radke, M. Nauck et al. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2012. – 97. – P. 408-415.

48. Azziz R. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report / R. Azziz, F. Carmina, D. Dewailly, E. Diamanti-Kandarakis et al. // Fertility and Sterility. – 2009. – 91. – P. 456-488.

49. O'Reilly M.W. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione / M.W. O'Reilly, A.E. Taylor, N.J. Crabtree, B.A. Hughes, F. Capper et al. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2014. – 99(3). – P. 1027-1036.

50. Allolio B. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update / B. Allolio, M. Fassnacht // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2006. – 91. – P. 2027-2037.

51. Dewailly D. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Andogen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society / D. Dewailly, M.E. Lujan, E. Carmina et al. // Hum. Reprod Update. – 2014. – 20(3). – P. 334-52.

52. Позднякова Т.И. Актуальные вопросы диагностики и лечения бесплодия у женщин с синдром поликистозных яичников / Т.И. Позднякова, О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3. – № 1. – С. 80-85.

53. Fulghesu A.M. Ultrasound in polycystic ovary syndrome – the measuring of ovarian stroma and relationship with circulating androgens: results of a multicentric study / A.M. Fulghesu, S. Angioni, E. Frau, C. Belosi, R. Apa et al. // Human Reproduction. – 2007. – 22. – P. 2501-2508.

54. Dumont A. Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review / A. Dumont, G. Robin, S. Catteau-Jonard, D. Dewailly // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2015. – 13. – P. 137.

55. Piouka A. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels / A. Piouka, D. Farmakiotis, I. Katsikis, D. Macut, S. Gerou, D. Panidis // American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism. – 2009. – 296. – P. 238-243.

56. Catteau-Jonard S. Polycystic ovaries at ultrasound: normal variant or silent polycystic ovary syndrome? // S. Catteau-Jonard, J. Bancquart, E. Poncelet, C. Lefebvre-Maunoury et al. // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2021. – 40. – P. 223-229.

57. Kumar Singh A. Can anti-Mullerian hormone replace ultrasonographic evaluation in polycystic ovary syndrome? A review of current progress / A. Kumar Singh, R. Singh // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2015. – 19(6). – P. 731-743.

58. Saxena U. Role of AMH as Diagnostic Tool for Polycystic Ovarian Syndrome / U. Saxena, M. Ramani, P. Singh // The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. – 2018. – 68(2). – P. 117-122.

59. Dewailly D. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women / D. Dewailly, C.Y. Andersen, A. Balen, F. Broekmans, N. Dilaver, R. Fanchin et al. // Hum Reprod Update. – 2014. – 20(3). – P. 370-85.

60. Dewailly D. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries / D. Dewailly, H. Gronier, E. Poncelet, G. Robin, M. Leroy, P. Pigny P et al. // Hum Reprod. – 2011. – 26(11). – P. 3123-9.

61. Wild R.A. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS)

Society / R.A. Wild, E. Carmina, E. Diamanti-Kandarakis, A. Dokras et al. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2010. – 95. – P. 2038-2049.

62. Dokras A. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / A. Dokras, S. Clifton, W. Futterweit, R. Wild // Obstetrics and Gynecology. – 2011. – 117. – P. 145-152.

63. Moran L.J. Psychological parameters in the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome / L.J. Moran, A.A. Deeks, M.E. Gibson-Helm, H.J. Teede // Human Reproduction. – 2012. – 27. – P. 2082-2088.

64. Livadas S. Anxiety is associated with hormonal and metabolic profile in women with polycystic ovarian syndrome / S. Livadas, S. Chaskou, A.A. Kandaraki, G. Skourletos et al. // Clinical Endocrinology. – 2011. – 75. – P. 698-670.

65. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Work-shop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome // Human Reproduction. – 2008. – 23. – P. 462-477.

66. Tyler A. PCOS Diet for Beginners: easy guide to lose weight and control the PCOS symptoms with over 100 recipes to improve your fertility, boost metabolism, control diabetes and heal with insulin resistance / A. Tyler // Kindle edition. – 2020. – P. 19-23.

67. Tyler A. PCOS Diet for Beginners: easy guide to lose weight and control the PCOS symptoms with over 100 recipes to improve your fertility, boost metabolism, control diabetes and heal with insulin resistance / A. Tyler // Kindle edition. – 2020. – P. 24-26.

68. Lord J.M. Metformin in PCOS: systematic review and meta-analysis / J.M. Lord, I.H. Flight, R.J. Norman // BMJ. – 2003. – 327. – P. 951.

69. Nestler J.E. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the PCOS / J.E. Nestler, D.J. Jakubowicz, W.S. Evans // N Engl J Med. – 1998. – 338(26). – P. 1876-80.

70. Moghetti P. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensi-tivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation / P. Moghetti, R. Castello, C. Negri // JCE&M. – 2000. – Vol. 85. – №. 1. – P. 139-146.

71. Escobar-Morreale H.F. Metabolic heterogeneity in polycystic ovary syndrome is determined by obesity: plasma metabolomic approach using GC-MS / H.F. Escobar-Morreale, S. Samino, M. Insenser, M. Vinaixa et al. // Clinical Chemistry. – 2012. – 58. – P. 999-1009.

72. Чеботникова Т.В. Принципы восстановления фертильности у больных с синдромом поликистозных яичников / Т.В. Чеботникова, Г.А. Мельниченко, Т.В. Семичева // Вестник репродуктивного здоровья. – 2008. – С. 38-51.

73. Nugent D. Gonadotro-phin therapy for ovulation induction in subfertility associated with PCOS / D. Nugent, P. Vandekerckhove, E. Hughes // Cochrane Database Syst Rev. – 2000. – 4. – CD000410.

74. Yu J. mTOR controls ovarian follicle growth by regulating granulosa cell proliferation / J. Yu, A. Yaba, C. Kasiman, T. Thomson, J. Johnson // PLoS One. – 2011. – 6. – 21415.

75. Irani M. Vitamin D increases serum levels of the soluble receptor for advanced glycation end products in women with PCOS / M. Irani, H. Minkoff, D.B. Seifer, Z. Merhi // J Clin Endocrinol Metab. – 2014. – 99. – P. 886-90.

76. Yarali H. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome / H. Yarali, A. Yildirir, F. Aybar, G. Kabakci, O. Bükülmez, E. Akgül, A. Oto // Fertil Steril. – 2001. – 76. – P. 511-6.

77. Loverro G. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome / G. Loverro, F. Lorusso, L. Mei, R. Depalo, G. Cormio, L. Selvaggi // Gynecol Obstet Invest. – 2002. – 53. – P. 157-62.

78. Badawy A. Plasma homocysteine and polycystic ovary syndrome: the missed link / A. Badawy, O. State, S. El Gawad, O.A. El Aziz // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2007. – 131. – P. 68-72.

79. Ebrahimi F.A. The Effects of Omega-3 Fatty Acids and Vitamin E Co-Supplementation on Indices of Insulin Resistance and Hormonal Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / F.A. Ebrahimi, M. Samimi, F. Foroozanfard, M. Jamilian, H. Akbari, E. Rahmani, S. Ahmadi, M. Taghizadeh, M.R. Memarzadeh, Z. Asemi // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2017. – 125. – P. 353-9

80. Homa S.T. The role of calcium in mammalian oocyte maturation and egg activation / S.T. Homa, J. Carroll, K. Swann // Hum Reprod. – 1993. – 8. – P. 1274-81.

81. Ullah G. Modeling Ca2+ signaling differentiation during oocyte maturation / G. Ullah, P. Jung, K. Machaca // Cell Calcium. – 2007. – 42. – 556-64.

82. Firouzabadi Rd. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS / Rd. Firouzabadi, A. Aflatoonian, S. Modarresi, L. Sekhavat, S. MohammadTaheri // Complement Ther Clin Pract. – 2012. – 18. – P. 85-88.

83. Mirone M. Selenium and reproductive function. A systematic review / M. Mirone, E. Giannetta, A.M. Isidori // J Endocrinol Invest. – 2013. – 36. – P. 28-36.

84. Coskun A. Plasma selenium levels in Turkish women with polycystic ovary syndrome / A. Coskun, T. Arikan, M. Kilinc, D.C. Arikan, H.C. Ekerbicer // Eur J Obstet Gynecold Reprod Biol // – 2013; – 168. – P. 183-186.

85. Zadeh Modarres S. The Effects of Selenium Supplementation on Gene Expression Related to Insulin and Lipid in Infertile Polycystic Ovary Syndrome Women Candidate for In Vitro Fertilization: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / S.cZadeh Modarres, Z. Heidar, F. Foroozanfard, Z. Rahmati, E. Aghadavod, Z. Asemi // Biol Trace Elem Res. – 2018. – 183. – P. 218-25.

86. Jamilian M. Metabolic response to selenium supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. Jamilian, M. Razavi, Z. Fakhrie Kashan, Y. Ghandi, T. Bagherian, Z. Asemi Z // Clin Endocrinol. – 2015. – 82. – P. 885-91.

87. Beletate V. Zinc supplementation for the prevention of type 2 diabetes mellitus / V. Beletate, R.P. El Dib, A.N. Atallah // Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – CD005525.

88. Anderson R.A. Chromium in the prevention and control of diabetes / R.A. Anderson // Diabetes Metab. – 2000. – 26. – P. 22-27.

89. Amooee S. Metformin versus chromium picolinate in clomiphene citrate-resistant patients with PCOs: A double-blind randomized clinical trial / S. Amooee, M.E. Parsanezhad, M. Ravanbod Shirazi, S. Alborzi, A. Samsami // Iran J Reprod Med. – 2013. – 11. – P. 611-608.

90. Amr N. The effect of chromium supplementation on polycystic ovary syndrome in adolescents / N. Amr, H.E. Abdel-Rahim // J Pediatr Adolesc Gynecol. – 2015. – 28. – 114-118.

91. Eby G.A. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment / G.A. Eby, K.L. Eby // Med Hypotheses. – 2006. – 67. – P. 362-70.

92. Song Y. Dietary magnesium intake and risk of cardiovascular disease among women / Y. Song, J.E. Manson, N.R. Cook, C.M. Albert, J.E. Buring, S. Liu // Am J Cardiol. – 2005. – 96. – P. 1135-41.

93. Tamura H. Melatonin and pregnancy in the human / H. Tamura, Y. Nakamura, M.P. Terron, L.J. Flores, L.C. Manchester, D.X. Tan, N. Sugino, R.J. Reiter // Reprod Toxicol. – 2008. – 25. – P. 291-303.

94. Kim M.K. Does supplementation of in-vitro culture medium with melatonin improve IVF outcome in PCOS? / M.K. Kim, E.A. Park, H.J. Kim, W.Y. Choi, J.H. Cho, W.S. Lee, K.Y. Cha, Y.S. Kim, D.R. Lee, T.K. Yoon // Reprod Biomed Online. – 2013. – 26. – P. 22-29.

95. Shi B. Fructose levels are elevated in women with polycystic ovary syndrome with obesity and hyperinsulinemia / B. Shi, D. Feng, M. Sagnelli, J. Jiao, X. Sun, X. Wang, D. Li // Hum Reprod. – 2020. – 35 (1). – 181-194.

96. Campo S. Ovulatory cycles, pregnancy outcome and complications after surgical treatment of PCOS / S. Campo // Obstet Gynecol Surv. – 1998. – 53(5). – P. 297-308.

97. Mitra S. Laparoscopic ovarian drilling: an alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome / S. Mitra, P.K. Nayak, S. Agrawai // J. Nat. Sci. Biol. Med. – 2015. – 6 (1). – P. 40-48.

98. Abu Hashim H. Does laparoscopic ovarian diathermy change clomiphene-resistant PCOS into clomiphene-sensitive? / H. Abu Hashim, M. El-Shafei, A. Badawy, A. Wafa, H. Zaglol // Arch Gynecol Obstet. – 2011. – 284. – P. 503–507.

99. Чеботникова Т.В. Принципы восстановления фертильности у больных с синдромом поликистозных яичников / Т.В. Чеботникова, Г.А. Мельниченко, Т.В. Семичева // Вестник репродуктивного здоровья. – 2008. – С. 38-51.

100. De Frène V. Gonadotropin therapy versus laparoscopic ovarian drilling in clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome patients: a retrospective cost-effectiveness analysis / V. De Frène, J. Gerris, S. Weyers, M. Dhont, S. Vansteelandt, L. Annemans, P. De Sutter // Gynecol. Obstet. Invest. – 2015. – 80. – P. 164-169.

101. Lepine S. Ovarian surgery for symptom relief in women with polycystic ovary syndrome (Review) / S. Lepine, J. Jo, M. Metwally, Y.C. Cheong // Cochrane Database Syst Rev. – 2017. – 11. – CD009526.

102. Парамонова О.В. Современные взгляды на методы диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников / О.В. Парамонова, Е.Г. Коренская, А.С. Трофименко // Медицинский Альманах. – 2012. – №5. – С . 66-69.

103. Mercorio F. Evaluation of ovarian adhesion formation after laparoscopic ovarian drilling by second-look minilaparoscopy / F. Mercorio, A. Mercorio, A. Di Spiezio Sardo, G.V. Barba, M. Pellicano, C. Nappi // Fertil. and Steril. – 2008. – 89 (5). – P.1229-33.

104. Fernandez H. Ovarian drilling for surgical treatment of polycystic ovarian syndrome: a comprehensive review / H. Fernandez, M. Morin-Surruca, A. Torre, E. Faivre, X. Deffieux, A. Gervaise // Reprod Biomed Online. – 2011. – 22 (6). – P. 556-568.

105. Nestler J.E. Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decrease in ovarian P450c17alpha activity and serum androgens / J.E. Nestler, D.J. Jakubowicz // J Clin Endocrinol Metab // – 1997. – 82. – P. 4075–4079.

106. la Marca A. Effects of metformin on adrenal steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome / A. la Marca, G. Morgante, T. Paglia, L. Ciotta, A. Cianci, V. De Leo // Fertil Steril. – 1999. – 72. – P. 985–989.

107. Yarali H. Co-administration of metformin during rFSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistance polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial / H. Yarali, B.O. Yildiz, A. Demirol, H.B. Zeyneloglu, N. Yigit, O. Bukulmez et al. // Hum Reprod. – 2002. – 17. – P. 289–94.

108. Gjonnaess H. Late endocrine effects of ovarian electrocautery in women with polycystic ovary syndrome / H. Gjonnaess // Fertil Steril. – 1998. – 69. – P. 697–701.

109. Kallás Hueb C. Drilling: medical indications and surgical technique / C. Kallás Hueb, J. Antônio Dias Júnior, M. siMões aBrão, E. Kallás Filho. // Rev assoC Med Bras. – 2015. – 61(6). – P. 530-535.

110. Yildirim M. Ovarian wedge resection by minilaparatomy in infertile patients with polycystic ovarian syndrome: a new technique / M. Yildirim, V. Noyan, M. Bulent Tiras, A. Yildiz, H. Gune // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2003. – C. 85-87.

111. Е.Л. Соболева. Этиология, патогенез, клиника и лечение синдрома поликистозных яичников. ЛЕЧЕНИЕ и ПРОФИЛАКТИКА / 2012, No 1 (2) с. 88-98.

112. Терешин А.Т. Диагностическая и оперативная лапароскопия при синдроме поликистозных яичников / А.Т Терешин, Н.К. Ахкубекова, О.Ю. Ермолаев и др. // Паллиатив. мед. и реабилит. – 2010. – №2. – С. 38-45.

113. Кулиева Н.А. Результаты оперативного лечения женского бесплодия при синдроме поликистозных яичников в разных возрастных группах / Н.А. Кулиева, Х.Ф. Багирова // Врач-аспирант. – 2010. – Т. 40. – № 3. – С. 111-115.

114. Mohiuddin S. Long-term follow up of women with laparoscopic ovarian diathermy for women with clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome / S. Mohiuddin, D. Bessellink, C. Farquhar // Aust N Z J Obstet Gynaecol. – 2007. – 47. – P. 508–11.

115. Назаренко Т.А. Обоснование дифференцированного подхода к индукции овуляции при лечении бесплодия у больных с синдромом поликистозных яичников / Т.А. Назаренко, Т.Н. Чечурова, Э.Р. Дуринян, А.А. Смирнова // Проблемы репродукции. – 2002. – № 3. – С. 52-56.

116. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия // Под редакцией В.И.Кулакова, Б.В. Леонова. М.: Медицинское информационное агентство. – 2000. – С. 470–516.

117. Luz R. Short and Long-Term Efficacy of Laparoscopic Ovarian Diathermy in Women with Polycystic Ovary Syndrome / R. Luz, J. Barros, A. Aguiar, C. Rodrigues, A. Soares, J. Nunes, S. Sousa, C. Calhaz-Jorge. // Acta Med Port. – 2016. – 29. – P. 441-448.

118. Гуриев Т.Д. Синдром поликистозных яичников / Т.Д. Гуриев // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2010. – Т. 4. – №2. – С. 10-15.

119. Abu Hashim H. Predictors of success of laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome: an evidence-based approach / H. Abu Hashim // Arch Gynecol Obstet. – 2015. – 291. – P. 11-18.

120. Макарищев А.Я. Клиническое значение сосудистого эндотелиального фактора роста при синдроме поликистозных яичников / А.Я. Макарищев // АГ инфо. Журнал российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2009. – № 4. – С. 12-18.

121. Chitra T. Laparoscopic ovarian drilling reduces serum homocysteine levels in women with polycystic ovary syndrome / T. Chitra, D. Papa, P. Sinha, H. Nandeesha // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2018. – Vol. 221. – P. 135-138.

122. Amer S.A. The impact of laparoscopic ovarian drilling on AMH and ovarian reserve: a meta-analysis / S.A. Amer, T.T.E. Shamy, C. James et al. // Reproduction. – 2017. – Vol. 154. – №1. – P. r13-r21.

123. Giampaolino P. Impact of transvaginal hydrolaparoscopy ovarian drilling on ovarian stromal blood flow and ovarian volume in clomiphene citrate-resistant PCOS patients: A case-control study / P. Giampaolino, I. Morra, N. De Rosa et al. // Gynecol. Endocrinol. – 2017. – Vol. 33. – P. 690-693.

124. Уварова Е.В. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) / Е.В. Уварова, Ю.П. Григоренко // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2007. – 6. – С. 41–61.

125. Ищенко А.А. Применение гольмиевого лазера в оперативной гинекологии / А.А. Ищенко, Зуев В.М., Джибладзе Т.А. и др // Учебное пособие для интернов и клинических ординаторов. – 2008. – С. 3–27.

126. Saleh, A.M. Review of nonsurgical and surgical treatment and the role of insulin-sensitizing agents in the management of infertile women with polycystic ovary syndrome / A.M. Saleh, H.S. Khalil // Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. – 2004. – 83(7). – P. 614-621.

127. Андреева Е.Н. Хирургические методы лечения синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) / Е.Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2005. – Т.11. – №6. – С. 21-25.

128. Giampaolino P. Post-operative ovarian adhesion formation after ovarian drilling: a randomized study comparing conventional laparoscopy / P.

Giampaolino, I. Morra, G.A. Tommaselli, C. Di Carlo, C. Nappi, G. Bifulco // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2016. – 294(4). – P. 791-796.

129. Carmina E. Relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism / E. Carmina, F. Rosato, A. Janni et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 2-6.

130. Шилин Д.Е. Синдром поликистозных яичников / Д.Е. Шилин // Consilium-Medicum. – 2007. – Т. 9. – № 9. – С. 683-688.

131. Юсубова В.Р. Лапароскопический дриллинг яичников: «за» и «против» / В.Р. Юсубова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2017. – 4 (2). – С. 68-72.

132. Дедов И.И. Синдром поликистозных яичников (руководство) / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко // М.: Медицина. – 2008. – С. 361.

133. Тихомиров А.Л. Синдром поликистозных яичников: факты, теории, гипотезы / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // Эндокринная гинекология (Международный эндокринологический журнал). – 2007. – № 5. – С. 6-8.

134. Artini P.G. Best methods for identification and treatment of PCOS / P.G. Artini et al. // Minerva Ginecol. – 2010. – 62(1). – P. 33-48.

135. Балашова Е.О. Роль лечебно-диагностической лапароскопии при синдроме поликистозных яичников / Е.О. Балашова, О.Н. Шишко, Л.Ф. Можейко // Juvenis Scientia. – 2018. – № 10. – С. 5-8.

136. Azziz R. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span / R. Azziz, C. Marin, L. Hoq et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2005. – 90. – P. 4650–4658.

137. Rao P. Controversies in the diagnosis of polycystic ovary syndrome / P. Rao, P. Bhide. // Therapeutic Advances in Reproductive Health. – 2020. – 14.

138. Sachdeva G. Comparison of the different PCOS phenotypes based on clinical metabolic, and hormonal profile, and their response to clomiphene / G. Sachdeva, Sh. Gainder, V. Suri, N. Sachdev, S. Chopra // Indian J Endocrinol Metab. – 2019. – 23(3). – 326-331.

139. Абашова Е.И. Клинические особенности фенотипов синдрома поликистозных яичников у женщин с нормогонадотропной ановуляцией в репродуктивном возрасте / Е.И. Абашова, М.А. Шалина, Е.В. Мишарина и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 3. – С. 7-14.

140. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Human Reproduction. – 2005. – 19. – P. 41-47.

141. Baghdadi LR. Impact of obesity on reproductive outcomes after ovarian ablative therapy in PCOS: a collaborative meta-analysis / L.R. Baghdadi et al. // Reprod Biomed Online. – 2012. – 25(3). – P. 227-241.

142. Mitkova Orbetzova M. Clinical Impact of Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome / M. Mitkova Orbetzova // Polycystic Ovarian Syndrome, Zhengchao Wang, IntechOpen. – 2020.

143. Поздняк А.О. Изменения секреции пролактина при синдроме поликистозных яичников / А.О. Поздняк, Р.Х. Рафикова // ПМ. – 2005. – № 3 (12).

144. Дубкова Е.А. Взаимосвязь патологии щитовидной железы и синдрома поликистозных яичников у женщин с бесплодием / Е.А. Дубкова, И.О. Маринкин, Т.М. Соколова, А.В. Усова // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2013. – №4.

145. Шарифулин Э.М. Эндометриальные маркеры синдрома поликистоза яичников (обзор литературы) / Э.М. Шарифулин, М.А. Шарифулин, Л.В. Сутурина // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – №5-2 (117).

146. De Oliveira R. Causes of endometriosis and prevalent infertility in patients undergoing laparoscopy without achieving pregnancy / R. De Oliveira, F. Adami, F.A. Mafra, B. Bianco, F.L. Vilarino, C.P. Barbosa // Minerva Ginecol. – 2016. – 68(3). – P. 250-258.

147. Holoch K.J. Coexistence of polycystic ovary syndrome and endometriosis in women with infertility / K.J. Holoch, R.F. Savaris, D.A. Forstein,

P.B. Miller, H.L. Higdon, C.E. Likes et al. // J. Endometr. Pelvic Pain Disord. – 2014. – 6(2). – P. 78-83.

148. Socolov R. Clinical and paraclinical diagnosis of pelvic endometriosis / R. Socolov, S. Buţureanu, A. Sindilar, A. Luchian, S. Marcus, L. Cozma // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2009. – 113(3). – P. 799-802.

149. Darwish A.M. Laparoscopic ovarian drilling-plus: a one-stop management approach for PCO-associated infertility / A.M. Darwish, M.A. Kamel, E.R. Othman, S.N. Mohammed, A.M. Abbas // Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. – 2017. – 6(11). – P. 4771-4777.

150. Беженарь В.Ф. Сочетание эндометриоза и синдрома поликистозных яичников в структуре женского бесплодия / В.Ф. Беженарь, А.С. Калугина, А.А. Маколкин // Акушерство и гинекология. – 2020. – 11. – 20-25.

151. Georgopoulos N.A. Serum AMH, FSH, and LH levels in PCOS / N. A Georgopoulos, A.D. Saltamavros, G. Decavalas, A. Piouka, I. Katsikis, D. Panidis // Fertility and Sterility. – 2010. – 93(3). – P. 13.

152. Amer, S.A. The impact of laparoscopic ovarian drilling on AMH and ovarian reserve: a meta-analysis / S.A. Amer, T.T.E. Shamy, C. James, A.H. Yosef, A.A. Mohamed // Reproduction. – 2017. – 154(1). – P. R13-R21.

153. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии: практическое руководство // Под ред. А.Е. Волкова. Изд. 3е стер. Феникс. – 2009. – С. 477.

154. Зыкин Б.И. Допплерэхография яичников / Б.И. Зыкин, М.Н. Буланов // Допплерография в гинекологии. Под редакцией Зыкина Б.И., Медведева М.В. 1-е издание. М. РАВУЗДПГ, Реальное время. – 2000. – С. 93-98.

155. Amer S.A.K. Long-term follow up of patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic ovarian drilling: clinical outcome / S.A.K. Amer, V. Gopalan, T.C. Li, W.L. Ledger, I.D. Cooke // Hum Reprod. – 2002. – 17. – P. 2035-2042.

156. Amer S. Repeated laparoscopic ovarian diathermy is effective in women with anovulatory infertility due to polycystic ovary syndrome / S. Amer // Fertility and Sterility. – 2003. – 79(5). – P. 1211–1215.

157. Gjönnaess H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope / H. Gjönnaess // Fertility and Sterility. – 1984. – 41(1). – P. 20-25.

158. Debras E. Ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: Long term pregnancy rate / E. Debras, H. Fernandez, M.-E. Neveu, X. Deffieux, P. Capmas // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2019. – 4. – 100093.

159. Bordewijk E. M. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome / E.M. Bordewijk, K.Y.B. Ng, L. Rakic, B. B.W.J. Mol, J. Brown, T.J. Crawford, M. van Wely // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2020.