

ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ МЕТОДАМИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

© Р.М. Даниелян², А.М. Гзгзян^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

²ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Для цитирования: Даниелян Р.М., Гзгзян А.М. Лечение бесплодия у женщин с синдромом поликистозных яичников методами вспомогательных репродуктивных технологий // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 5. – С. 37–45. doi: 10.17816/JOWD66537-45

Поступила в редакцию: 04.07.2017

Принята к печати: 28.09.2017

■ В статье представлены современные данные о патогенезе, критериях диагностики и гормональных нарушениях при синдроме поликистозных яичников (СПЯ). Также описано последовательное поэтапное лечение данного заболевания. Особое внимание уделено лечению бесплодия у женщин с СПЯ методами вспомогательных репродуктивных технологий.

■ **Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников; инсулинорезистентность; бесплодие; метформин; индукция овуляции, экстракорпоральное оплодотворение.

TREATMENT OF INFERTILITY IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME USING ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

© R.M. Danielyan², A.M. Gzgzian^{1,2}

¹The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

²St Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Danielyan RM, Gzgzian AM. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome using assisted reproductive technology. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(5):37-45. doi: 10.17816/JOWD66537-45

Received: 04.07.2017

Accepted: 28.09.2017

■ The article recent data concerning the pathogenesis, diagnostic criteria and hormonal disorders in the polycystic ovary syndrome are presented. A sequential step-by-step treatment of this disease is also described. Particular attention is paid to the treatment of infertility in women with PCOS using assisted reproductive technology.

■ **Keywords:** polycystic ovary syndrome; insulin resistance; infertility; metformin; ovulation induction; *in vitro* fertilization.

Введение

В настоящее время синдром поликистозных яичников (СПЯ) продолжает оставаться наиболее актуальной проблемой гинекологической эндокринологии. По данным различных авторов, в зависимости от критериев диагностики частота его встречаемости колеблется от 6,1 до 19,9 % [1–3]. СПЯ — самая распространенная форма гиперандрогемии у женщин репродуктивного возраста, на долю этого заболевания приходится от 72 до 82 % всех случаев недостаточности яичников с избыточной

продукцией андрогенов [4]. Женщины с СПЯ составляют около половины больных с эндокринным бесплодием [5–7]. СПЯ характеризуется нарушением фолликулогенеза, которое выражается задержкой роста на стадии малых и больших антральных фолликулов, при сохранении количества примордиальных фолликулов, а также отсутствием инициации доминантного фолликула и нарушением процесса овуляции [8]. Впервые синдром поликистозных яичников был описан в XVIII в. (1721) итальянцем А. Valilishneri, а в 1844 г. французский уче-

ный А. Chereau достаточно подробно описал морфологические изменения склерокистозных яичников. В отечественной литературе впервые в 1915 г. о СПЯ сообщил Я.К. Хачкурузов, который описал двустороннее увеличение яичников у женщин с нарушением менструального цикла. Наиболее подробно СПЯ и метод его хирургического лечения, посредством клиновидной резекции трети каждого яичника, предложенной I.F. Stein и M.L. Leventhal, упоминается в литературе с 1935 г. На основании семи наблюдений они описали следующие симптомы: гирсутизм, аменорея, увеличение кистозно измененных яичников с уплотненной и утолщенной белочной оболочкой и гиперплазией внутренней теки. Американскими учеными была проведена клиновидная резекция яичников, в результате которой у всех семи женщин восстановился регулярный менструальный цикл, и у двух из них наступила беременность. Таким образом, ими был четко обозначен синдром, при котором аменорея сочетается с множественными мелкими кистами в обоих яичниках. С тех пор в течение нескольких десятилетий это состояние так и называли — синдром Штейна – Левентала [9, 10].

В последние годы для диагностики СПЯ использовались следующие подходы: критерии, опубликованные Национальным институтом здоровья США (NIH) в 1990 г., пересмотренные в 2012 г.; критерии Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE) — Роттердамские критерии, принятые в 2003 г., и критерии Общества по гиперандрогении и СПЯ (AE-PCOS Society), принятые в 2006 г. В соответствии с обновленными критериями Национального института здоровья (NIH, 2012) для постановки диагноза СПЯ предпочтительно использование Роттердамских критериев с обязательным указанием его клинического варианта, что главным образом и лежит в основе подбора индивидуального лечения пациенток [2, 4, 8]. Таким образом, согласно пересмотренным критериям для установления диагноза СПЯ необходимо наличие хотя бы трех из пяти признаков, принятых в Роттердаме консенсусом европейских экспертов: 1) олиго- или ановуляция; 2) нарушение менструального цикла по типу опсо-, олиго- или аменореи; 3) бесплодие (чаще первичное); 4) гиперандрогемия (клинические или биохимические признаки); 5) эхографические признаки поликистозных яичников при

условии исключения других причин гиперандрогемии, к которым относятся: врожденная гиперплазия коры надпочечников, андроген-продуцирующие опухоли яичников и надпочечников, синдром Иценко – Кушинга. Для СПЯ характерны следующие ультразвуковые параметры: наличие в каждом яичнике более 12 фолликулов диаметром 2–9 мм и/или увеличение объема яичников более 10 см³, в то время как расположение фолликулов, толщина капсулы яичников и плотность стромы не имеют диагностического значения [8]. В соответствии с данными Международного симпозиума 2007 г. Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE) в связи с разнородностью клинической картины выделены четыре основных фенотипа СПЯ: фенотип А — классический (гиперандрогения (ГА), ановуляция, поликистозные яичники), фенотип В — ановуляторный (ГА, ановуляция), фенотип С — овуляторный (ГА, поликистозные яичники), фенотип D — неандрогенный (поликистозные яичники, ановуляция) [2].

Этиология и патогенез синдрома поликистозных яичников

СПЯ является генетически обусловленным, мультифакторным заболеванием, многообразие его биохимических и клинических проявлений определяется воздействием различных эндогенных и экзогенных факторов [11, 12]. На разных этапах изучения механизмов развития данного заболевания всегда существовало множество теорий возникновения СПЯ, однако в настоящее время среди них наиболее значимыми остаются «центральная» теория СПЯ (теория нарушения секреции гонадотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе) и теория первичной роли гиперинсулинемии [13, 14].

«Центральная теория» развития СПЯ, предложенная американским ученым S. Yen, получила широкое распространение с середины 80-х гг. Согласно этой теории пусковым механизмом в патогенезе СПЯ служит увеличение секреции андрогенов надпочечниками в период адренархе [15]. При возникновении избытка жировой ткани (при достижении критической массы тела) увеличивается конверсия андрогенов в эстрогены, это происходит в мышечной и жировой ткани, в печени. Увеличение уровня эстрогенов, главным образом эстрона, повышает чувствительность гонадотрофов гипофиза к действию гонадотропин-рилизинг-

гормона (ГнРГ). Одновременно с этим под влиянием эстрогена происходит увеличение амплитуды и частоты импульсов ГнРГ. В результате увеличивается синтез лютеинизирующего гормона (ЛГ) и соотношение ЛГ/ФСГ (фолликулостимулирующий гормон), формируется относительная недостаточность ФСГ (так как секреция ФСГ менее чувствительна к стимулирующему действию ГнРГ). Под влиянием ЛГ в тека-клетках яичников повышается продукция андрогенов, однако на фоне относительно низкой концентрации ФСГ происходит снижение активности овариальной ароматазы в клетках гранулезы и нарушается процесс ароматизации андрогенов в эстрогены, в первую очередь тестостерона в эстрадиол. В результате повышается концентрация тестостерона и снижается уровень эстрадиола, что не позволяет достигнуть порогового уровня эстрадиола, необходимого для овуляторного выброса ЛГ, и приводит к ановуляции [14, 16].

В 1980 г. G.A. Burgen et al. сообщили о связи гиперинсулинемии и гиперандрогении у женщин с СПЯ, что свидетельствует о сочетанном нарушении репродуктивной функции и углеводного обмена («теория первичной роли гиперинсулинемии») [17, 18]. Взаимосвязь между гиперандрогенией, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией продемонстрирована в исследованиях Joselyn Rojas et al. [19]. По данным литературы, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия встречаются у 40–60 % женщин с СПЯ [20]. Согласно этой теории пусковым механизмом в патогенезе СПЯ становится генетически обусловленная инсулинорезистентность, которая означает снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, что в свою очередь приводит к формированию хронической гиперинсулинемии. Остается неясным вопрос, каким образом инсулин стимулирует в яичниках синтез андрогенов в условиях инсулинорезистентности. Частично избыточное действие инсулина реализуется через рецепторы к инсулиноподобному фактору роста (ИФР). Действуя синергично с ФСГ, инсулин и ИФР-1 стимулируют ароматазную систему в клетках гранулезы, тем самым увеличивая синтез эстрадиола, концентрацию рецепторов ЛГ и ЛГ-зависимый синтез андрогенов стромальными и тека-клетками. В многочисленных исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* было доказано, что инсулин увеличивает число рецепторов к ЛГ в клетках гранулезы и усиливает продукцию половых

стероидов в ответ на гонадотропиную стимуляцию [14, 21]. Гиперинсулинемия вызывает лютеинизацию мелких фолликулов путем повышения чувствительности гранулезных клеток к ЛГ, что приводит к атрезии антральных фолликулов. Все указанные процессы обуславливают нарастание концентрации андрогенов на фоне нарушения их ароматизации в эстрогены.

Таким образом, несмотря на многолетние и интенсивные исследования патогенеза СПЯ, до сих пор не выработано четкое представление о развитии этого заболевания.

У пациенток с регулярным менструальным циклом или олигоменореей концентрация гормонов в крови определяется на 3–5-й день менструального цикла, а при аменорее — в любой день цикла. У 70–95 % пациенток с СПЯ выявляется повышенное содержание в крови ЛГ при нормальном уровне ФСГ, в связи с чем повышается соотношение ЛГ/ФСГ более 2–2,5 («гонадотропный индекс»), наблюдается также повышение уровня общего тестостерона более 2,5 нмоль/л и/или адростендиона в крови.

Уровень эстрадиола может быть несколько повышен или в пределах нормы. В результате отсутствия желтого тела у пациенток с синдромом поликистозных яичников уровень прогестерона на 20–22-й день менструального цикла соответствует ранней фолликулярной фазе. Вторичная гиперпролактинемия может встречаться у 30 % больных с СПЯ (пролактин более 700 мМЕ/л) [22, 23].

В результате многочисленных исследований, проведенных начиная с конца 90-х гг. прошлого столетия, выявлено, что уровень антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови больных с СПЯ в 2–3 раза выше, чем у женщин с неизменными яичниками [24]. Вероятно, одной из причин может быть гиперандрогенемия у женщин с СПЯ. В пользу этой теории свидетельствуют данные, полученные P. Pigny et al. в 2003 г. Они установили достоверно положительную корреляцию между уровнем АМГ, андростендиона и свободного тестостерона в крови. Таким образом, у женщин с поликистозными яичниками и гиперандрогенемией уровень АМГ в крови был выше, чем у женщин с СПЯ без ГА [25]. Но результаты последующих исследований, проведенных S.M. Carlsen et al. в 2009 г., опровергают данное предположение. В начале исследования они отмечали прямую корреляцию между уровнем АМГ и андрогенов в сыворотке крови женщин с СПЯ, однако

после 6-месячной супрессии андрогенов дексаметазоном не наблюдалось снижения уровня АМГ в крови [26]. В исследованиях M. Das et al. (2008 г.) было выявлено, что содержание АМГ в фолликулярной жидкости нестимулированных фолликулов пациенток с СПЯ с ановуляторными циклами в 5 раз выше, чем у женщин с овуляторными циклами [21].

Примерно у 50 % пациенток с СПЯ наблюдается повышение уровня 17-оксипрогестерона и дегидроэпиандростерона сульфата выше реферсных значений. Значительное увеличение концентрации этих гормонов в крови требует дифференциальной диагностики с неклассической формой врожденной вирилизирующей гиперплазией коры надпочечников (ВГКН).

Лечение пациенток с синдромом поликистозных яичников

Тактика лечения женщин с СПЯ определяется клиническим фенотипом заболевания и репродуктивным планом пациентки. В настоящее время независимо от конечной цели лечения признано необходимым начинать терапию с подготовительного этапа, направленного на снижение массы тела и коррекцию нарушений жирового и углеводного обменов. В дальнейшем выбор тактики лечения зависит от жалоб конкретной больной. Если основной жалобой является гирсутизм и другие признаки гиперандрогении, то проводится терапия, направленная на лечение ее клинических проявлений. Если же на первый план выступают жалобы на бесплодие, то терапия должна быть направлена на восстановление фертильности.

Коррекция метаболических нарушений включает в себя терапевтическую модификацию образа жизни, снижение массы тела и коррекцию нарушений толерантности к глюкозе. Для устранения состояния инсулинорезистентности и ГА рекомендуется использовать инсулинсенситайзеры. Наибольшее распространение среди них получил метформин (Глюкофаж, Сиофор). Большинство авторов рекомендуют пациенткам с СПЯ и нормальной массой тела с целью устранения симптомов СПЯ использовать метформин в дозировке до 850 мг/сут, а пациенткам с СПЯ и избыточной массой тела или ожирением — в суточной дозе от 1500 до 2500 мг [28].

Если пациентка с СПЯ в настоящее время не планирует беременность, то в соответствии с Амстердамским консенсусом 2012 г. ей необходимо назначать комбинированные оральные

контрацептивы (КОК) [2]. КОК являются препаратами первой линии, применяемыми для устранения симптомов андрогензависимой дерматии и нормализации нарушений менструального цикла. Общество по гиперандрогении и СПЯ (AE-PCOS Society) отдает предпочтение использованию женщинам с СПЯ КОК, содержащих прогестагены с антиандрогенными свойствами (дроспиренон, ципротерона ацетат). В соответствии с метаанализом, проведенным в 2014 г. Y. Zimmerman et al, прием гормональных контрацептивов приводит к снижению в крови уровня общего тестостерона, концентрации свободного тестостерона и повышению продукции глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) [29]. Не следует забывать, что женщины с СПЯ входят в группу риска по развитию рака эндометрия, и поэтому использование гормональных контрацептивов у этих пациенток в течение года практически вдвое снижает риск развития рака эндометрия [30]. При невозможности применения КОК могут использоваться такие препараты, как спиронолактон (верошпирон) во 2-ю фазу менструального цикла (так как в непрерывном режиме основными побочными эффектами препарата являются нерегулярные кровянистые мажущие выделения) в дозировке 150–300 мг/сут, андрокур (ципротерона ацетат) с 5-го по 14-й день менструального цикла по 10–50 мг/сут [31, 32]. Резервом в лечении выраженной гиперандрогемии при СПЯ являются агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ), действие которых заключается в блокаде гипоталамо-гипофизарно-овариальной оси. У женщин с СПЯ а-ГнРГ подавляет гонадотропную функцию гипофиза, снижает соотношение ЛГ/ФСГ, уменьшает уровень эстрадиола и тестостерона в крови и объем яичников [33].

Пациенткам с СПЯ с жалобами преимущественно на бесплодие после нормализации эндокринных и метаболических нарушений для достижения беременности назначаются индукторы овуляции. Исследования R. Hart et al. (2015) показали, что бесплодие у пациенток с СПЯ встречается в 10 раз чаще по сравнению с популяционными значениями [34]. В соответствии со всеми последними рекомендациями препаратом первой линии все еще остается кломифена цитрат (КЦ) — нестероидный антагонист рецепторов эстрогенов [35]. Механизм действия КЦ заключается в блокаде рецепторов эстрогенов в гипоталамусе, что ведет к усилен-

ному выбросу гонадолиберина с последующим увеличением выработки гонадотропинов гипофизом, то есть КЦ оказывает воздействие на яичники через гипоталамо-гипофизарную систему. В результате применения клостилбеги-та овуляция восстанавливается у 60–85 % женщин, а у 35–40 % женщин в дальнейшем наступает беременность [14]. Однако основным недостатком КЦ является подавление им роста эндометрия, что затрудняет процесс имплантации. В связи с этим рекомендовано дополнять терапию назначением натуральных эстрогенов с 9-го по 14-й день менструального цикла. 20–35 % пациенток с СПЯ являются кломифенрезистентными [36]. Добавление к терапии метформина ведет к повышению чувствительности к индукции овуляции у кломифенрезистентных женщин с СПЯ. В настоящее время имеется достаточно много сведений, указывающих на способность метформина, применяемого на подготовительном этапе в течение 3–6 месяцев в суточной дозировке 1500 мг, эффективно восстанавливать утраченную чувствительность к КЦ у кломифенрезистентных пациенток [37].

За последние несколько лет появились много данных о более высокой эффективности ингибитора ароматазы летрозол, применяемого в качестве непрямого индуктора овуляции, по сравнению с КЦ. По данным J.J. Berger et al., частота восстановления овуляции при применении летрозола составляет 61,7 %, а при использовании КЦ — 48,3 % [38].

При отсутствии эффекта от непрямых индукторов овуляции назначаются гонадотропины в качестве препаратов второй линии для лечения бесплодия при СПЯ. В Кокрановском обзоре 2015 г. было продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий по эффективности и безопасности при использовании человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ) или рекомбинантно-го ФСГ [39].

Хирургический метод также относится к терапии второй линии с целью достижения беременности у женщин с СПЯ [35]. Первые попытки хирургического лечения СПЯ относятся к 1864 г., когда S.M. Klob произвел резекцию увеличенных гонад. В настоящее время главным образом применяется монополярная или биполярная каутеризация яичников. Эта методика заключается в создании искусственных отверстий в утолщенной капсуле яичника — от четырех до восьми. Большое количество отверстий может привести к преждевременному

истощению яичников [40]. Постоянно ведутся дискуссии о преимуществах и недостатках хирургических методов лечения у пациенток с СПЯ и их целесообразности по сравнению с другими методами индукции овуляции. Так, например, по данным Кокрановского обзора 2012 г., не было обнаружено достоверных различий при использовании лапароскопического дреллинга или консервативных методов лечения бесплодия у пациенток с СПЯ [41].

Лечение бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников методами вспомогательных репродуктивных технологий

Следующим этапом лечения бесплодия у пациенток с СПЯ являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Показанием для применения методов ВРТ с целью преодоления бесплодия является неэффективность гормональной коррекции нарушений репродуктивной функции у женщин и мужчин, а также эндоскопических методов лечения в течение 9–12 месяцев после установления диагноза заболевания [42]. При наличии у пациенток с СПЯ мужского или трубно-перитонеального факторов бесплодия ЭКО используется в качестве безальтернативного метода лечения.

У пациенток с СПЯ и подтвержденной проходимость хотя бы одной маточной трубы и отсутствием мужского фактора бесплодия (нормальная подвижность сперматозоидов и отсутствие их морфологических изменений) возможно лечение с помощью метода внутриматочной инсеминации (ИИ). Нецелесообразно прибегать к этой процедуре при возрасте женщины старше 38 лет и длительном течении бесплодия [37].

Считается, что перед проведением программы ЭКО необходимо предварительно оценить состояние овариального резерва женщины [43]. В настоящее время у женщин с СПЯ основными предикторами овариального резерва являются концентрация АМГ в сыворотке крови и число антральных фолликулов, измеренное на 2–3-й день менструального цикла с помощью трансвагинального УЗИ [44]. A. Köninger et al. провели исследование с целью определения наиболее надежного критерия для выбора дозы рекомбинантного ФСГ, необходимого для достижения адекватного ответа яичников на стимуляцию супероуляции у больных с СПЯ в цикле ЭКО. Они пришли к выводу, что содержание в сыворотке крови

АМГ служит единственным независимым показателем, достоверно определяющим стартовую и суммарную дозу рекомбинантного ФСГ. Были рекомендованы критерии изменения доз рекомбинантного ФСГ в процессе стимуляции суперовуляции. Ими было предложено, что для достижения овуляции при повышении уровня АМГ в крови больных СПЯ на 1 нг/мл увеличивать дозу ФСГ на 7,2 % [45].

Также перед началом программы ЭКО у пациенток с СПЯ необходимо осуществление предгравидарной подготовки, включающей коррекцию эндокринных и метаболических нарушений, о которых подробнее сообщалось выше. Данные об использовании метформина в программах ЭКО противоречивы. Так, например, метаанализ, проведенный М. Costello et al. в 2014 г., продемонстрировал, что метформин у пациенток с СПЯ во время индукции овуляции гонадотропинами не повышает частоту наступления беременности [46]. Cheng в своем исследовании (2010) отмечает, что использование метформина при индукции овуляции снижает потребность в гонадотропинах и повышает частоту наступления беременности [47]. В исследовании Christianson (2015) 54 % женщин с СПЯ принимали метформин за 3 месяца до начала стимуляции суперовуляции и 82 % из них продолжали прием препарата в протоколе ЭКО в суточной дозировке 1500–2000 мг. В результате согласно статистическому анализу было отмечено значительное снижение частоты невынашивания беременности у пациенток, принимавших метформин [48]. Таким образом, в клинической практике применение метформина в программе ЭКО еще недостаточно стандартизировано. В связи с чем требуется проведение дальнейших исследований.

До сих пор ведутся активные дискуссии по выбору оптимального протокола стимуляции суперовуляции у женщин с СПЯ. Применяется и короткий протокол стимуляции суперовуляции с антагонистами ГнРГ, и длинный протокол стимуляции суперовуляции с введением а-ГнРГ с середины лютеиновой фазы предыдущего цикла. По данным обзора литературы, часть исследователей видят преимущество в использовании длинного протокола с введением а-ГнРГ у пациенток с СПЯ, так как а-ГнРГ предварительно подавляют функцию гипофиза, создавая более благоприятные условия для формирования пула растущих фолликулов. В итоге при дальнейшем назначении гонадотропинов со 2–3-го дня менструального цикла в фазу

активного роста вступают фолликулы на одной и той же стадии развития, что способствует получению зрелых ооцитов и эмбрионов более высокого качества. С другой стороны, при использовании длинных протоколов с а-ГнРГ у женщин с неоперированными яичниками в 1,5 раза чаще развивается синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) средней и тяжелой степеней по сравнению с использованием протоколов с антагонистами ГнРГ [49, 50]. Поэтому в соответствии с приоритетом развития репродуктивных технологий, которым является безопасность лечения, в настоящее время наиболее широко применяются протоколы стимуляции суперовуляции с использованием антагонистов ГнРГ. Во-первых, применение таких протоколов снижает частоту развития СГЯ средней и тяжелой степеней, во-вторых, длительность стимуляции гонадотропинами и общая доза препаратов ФСГ ниже, чем в длинных протоколах с а-ГнРГ [42, 51, 52]. Некоторые специалисты рекомендуют «мягкие» схемы стимуляции, особенностью которых является ослабление эффектов экзогенных ФСГ-содержащих препаратов на фолликулогенез [37].

Следует отметить, что пациентки с СПЯ входят в группу риска по развитию синдрома гиперстимуляции яичников, частота развития которого колеблется от 7,7 до 43 % [53].

Существует достаточно большое количество методов профилактики развития СГЯ: уменьшение стартовой дозы гонадотропинов, выбор «мягких» протоколов стимуляции с низкой курсовой дозой гонадотропинов, выбор «коротких» протоколов с гонадотропинами и антагонистами ГнРГ, использование метформина как на подготовительном этапе, так и непосредственно в протоколах ЭКО, замена триггера овуляции на а-ГнРГ, аспирация максимального числа фолликулов, отказ от переноса эмбрионов в текущем цикле (их криоконсервация и отдаленный перенос в нестимулированном цикле), перенос одного единственного эмбриона и т. д. [54–56].

Синдром поликистозных яичников является распространенной причиной бесплодия. Наиболее эффективным методом преодоления бесплодия у больных СПЯ служит ЭКО. У пациентов с СПЯ необходимо проведение предварительного лечения с целью повышения эффективности ЭКО и профилактики осложнений стимуляции суперовуляции. Выбор протокола стимуляции суперовуляции должен быть индивидуален и строго обоснован в каждом конкретном случае [31].

Литература

1. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007;370:685-97. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61345-2.
2. Fauser BC, Tarlatzic BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28-38. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
3. Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, et al. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Reproductive endocrinology*. 2012;27(10):3067-73. doi: 10.1093/humrep/des232.
4. Azziz R, Carmina E, Devvally D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456-88. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035.
5. Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. – М.: МЕДэкспресс-информ, 2005. – 208 с. [Nazarenko TA. Sindrom polikistoznykh yaichnikov: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu besplodiya. Moscow: MEDekspress-inform; 2005. 208 p. (In Russ.)]
6. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Кушлинский Н.Е. Синдром поликистозных яичников. – М.: МИА, 2004. – 189 с. [Manukhin IB, Gevorkyan MA, Kushlinskiy NE. Sindrom polikistoznykh yaichnikov. Moscow: MIA; 2004. 189 p. (In Russ.)]
7. Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016Aug11;2:16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57.
8. Rotterdam E. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2004;81(1):19-25.
9. Хачкурузов Я.К. К вопросу о мелкокистозном перерождении и фолликулярных кистах яичника // Журнал акушерства и женских болезней. – 1995. – Т. 29. – № 4. – С. 373–390. [Khachkuruzov YK. K voprosu o melkokistoznom pererozhdenii i follikulyarnykh kistakh yaichnika. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 1995;29(4):373-90. (In Russ.)]
10. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181-91. doi: 0.1016/S0002-9378(15)30642-6.
11. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: update on diagnosis and treatment. *Am J Med*. 2014;127(10):912-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.017.
12. Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, et al. The polycystic ovary syndrome: an update on metabolic and hormonal mechanisms. *J Med Life*. 2015;8(2):142-5.
13. Madnani N, Khan K, Chauhan P, et al. Polycystic ovarian syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(3):310-21. doi: 10.4103/0378-6323.110759.
14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., ред. Синдром поликистозных яичников: руководство для врачей. – М.: МИА, 2007. – 368 с. [Dedov II, Mel'nichenko GA, eds. Sindrom polikistoznykh yaichnikov: rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: MIA; 2007. 368 p. (In Russ.)]
15. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 1980;12:177-208. doi: 10.1111/j.1365-2265.1980.tb02132.x.
16. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2008;22:261-24. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2007.07.009.
17. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Reviews*. 1997;18(6):774-800. doi: 10.1210/edrv.18.6.0318.
18. Tucci S, Futterweit W, Conception ES, et al. Evidence for association of polycystic ovary syndrome in caucasian women with a marker at the insulin receptor gene locus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:446-9. doi: 10.1210/jcem.86.1.7274.
19. Rojas J, Chaves M, Olivar L, et al. Polycystic Ovary Syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. *Int J of Reprod Med*. 2014;2014:719050. doi: 10.1155/2014/719050. Epub 2014 Jan 28.
20. Amini M, Horri N, Farmani M, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women with type 2 diabetes. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24:423-31. doi: 10.1080/09513590802306143.
21. Poretsky L, Cataldo N, Rosewaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev*. 1999;20:532-82. doi: 10.1210/edrv.20.4.0374.
22. Савельева Г.М., ред. Гинекология. Национальное руководство: краткое издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 704 с. [Savel'eva GM. ed. Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo: kratkoe izdanie. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 704 p. (In Russ.)]
23. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 512 с. [Serov VN, Prilepskaya VN, Ovsyannikova TV. Ginekologicheskaya endokrinologiya. Moscow: MEDpress-inform; 2015. 512 p. (In Russ.)]
24. Fallat ME, Siow Y, Cook C, et al. Müllerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;67:962-5. doi: 10.1016/S0015-0282(97)81417-3.
25. Pigny P, Merlen E, Robert Y, et al. Elevated serum level of anti-Müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle ex-

- cess and to the follicle arrest. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5957-62. doi: 10.1210/jc.2003-030727.
26. Carlsen SM, Vanky E, Fleming R. Anti-Müllerian hormone concentrations in androgen-suppressed women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2009;24:1732-8. doi: 10.1093/humrep/dep074.
 27. Das M, Gillott DJ, Saridogan EO. Djahanbakhch. Anti-Müllerian hormone is increased in follicular fluid from unstimulated ovaries in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23:2122-6. doi: 10.1093/humrep/den185.
 28. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, And Androgen Excess and Pcos Society Disease State Clinical Review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. Pt 1. *Endocr Pract.* 2015 Nov;21(11):1291-300. doi: 10.4158/EP15748.
 29. Zimmerman Y, Eijkemans MJ, Coelingh Bennink HJ, et al. The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(1):76-105. doi: 10.1093/humupd/dmt038.
 30. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(1):41-7. doi: 10.5812/ijem.4158.
 31. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(4): P1-29. doi: 10.1530/EJE-14-0253.
 32. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil Steril.* 2014;102(2):460-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.046.
 33. Prelevic GM. Symptomatic treatment of acne and hirsutism. In: Homberg R., ed. Polycystic ovary syndrome. London; 2001. P. 110-1.
 34. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):911-9. doi: 10.1210/jc.2014-3886.
 35. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2008;89:505-22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.09.041.
 36. Dewailly D, et al. Polycystic ovary syndrome. *Ann Endocrinol.* 2010;71:8-13. doi: 10.1016/j.ando.2009.12.003.
 37. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностика и терапевтические программы: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Krasnopol'skaya KV, Nazarenko TA. Klinicheskie aspekty lecheniya besplodiya v brake. Diagnostika i terapevticheskie programmy: rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)]
 38. Berger JJ, Bates GW. Optimal management of subfertility in polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health.* 2014;6:613-21. doi: 10.2147/IJWH.S48527.
 39. Weiss NS, Nahuis M, Bayram N, et al. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9. doi: 10.1002/14651858.CD010290.pub2.
 40. Amer SA, Li TC, Cooke ID. A prospective dose-finding study of the amount of thermal energy required for laparoscopic ovarian diathermy. *Hum Reprod.* 2003;18:1693-8. doi: 10.1093/humrep/deg307.
 41. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6. doi: 10.1002/14651858.CD001122.pub4.
 42. Калугина А.С., Бобров К.Ю. Синдром поликистозных яичников: современные представления и роль в проблеме бесплодия // Проблемы репродукции. – 2015. – № 2. – С. 31–35. [Kalugina AS, Bobrov KYu. Polycystic ovary syndrome: modern view and it's role in infertility. *Problemy reproduksii.* 2015;(2):31-5. (In Russ.)]. doi: 10.17116/repro201521231-35.
 43. Жорданидзе Д.О., Назаренко Т.А., Муллабаева С.М. Изменение концентраций антимюллера гормона при стимуляции яичников гонадотропинами / Материалы IV международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2011. – С. 319. [Zhordanidze DO, Nazarenko TA, Mullabaeva SM. Izmenenie kontsentratsii antimyullerova gormona pri stimulyatsii yaichnikov gonadotropinami. (Conference proceedings) Materialy IV mezhdunarodnogo kongressa po reproduktivnoi meditsine. Moscow; 2011. P. 319. (In Russ.)]
 44. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, et al. 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. *Hum Reprod.* 2011;26(11):3123-9. doi: 10.1093/humrep/der297.
 45. Köninger A, Sauter L, Edimiris P, et al. Predictive markers for the FSH sensitivity of women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2014;29(3):518-24. doi: 10.1093/humrep/det468.
 46. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11): CD006105. doi: 10.1002/14651858.CD006105.pub3.

47. Cheng J, Lv J, Li CY, et al. Clinical outcomes of ovulation induction with metformin, clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin in polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res.* 2010;38(4):1250-8. doi: 10.1177/147323001003800406.
48. Christianson MS, Wu H, Zhao Y, et al. Metformin use in patients undergoing *in vitro* fertilization treatment: results of worldwide web-based survey. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(3):401-6. doi: 10.1007/s10815-014-0414-x.
49. Orvieto R, Nahum R, Meltzer S, et al. Ovarium stimulation in polycystic ovary syndrome patients: the role of body mass index. *Reprod Biomed Online.* 2009;18:333-6. doi: 10.1016/S1472-6483(10)60090-9.
50. Frydman R. *In vitro* Fertilization: innovative research to give life. 2010;26(12):1007-8. doi: 10.1051/medsci/201026121007.
51. Lainas TG, Sfontouris IA, Zorzovilis IZ, et al. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). *Hum Reprod.* 2010Mar;25(3):683-9. doi: 10.1093/humrep/dep436.
52. Kurzawa R, Ciepiela P, Baczkowski T, et al. Comparison of embryological and clinical outcome in GnRH antagonist vs. GnRH agonist protocols for *in vitro* fertilization in PCOS non-obese patients. A prospective randomized study. *J Assist Reprod Genet.* 2008;25:356-74. doi: 10.1007/s10815-008-9249-7.
53. Кулаков В.И., Калинина Е.А., Корнеева И.Е., и др. Синдром гиперстимуляции в программе ЭКО и ПЭ // Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского бесплодия. – М.: МИА, 2000. – С. 410–469. [Kulakov VI, Kalinina EA, Korneeva IE, et al. Sindrom giperstimulyatsii v programme EKO i PE. In: Ekstrakorporal'noe oplodotvorenie i ego novye napravleniya v lechenii zhenskogo besplodiya. Moscow: MIA; 2000. P. 410-69. (In Russ.)]
54. Corbett S, Shmorgun D, Claman P. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(11):1024-36. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30417-5.
55. Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD008046. doi: 10.1002/14651858.CD008046.pub4.
56. Lin YH, Huang MZ, Hwang JL, et al. Combination of cabergoline and embryo cryopreservation after GnRH agonist triggering prevents OHSS in patients with extremely high estradiol levels: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(6):753-9. doi: 10.1007/s10815-013-9997-x.

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Роза Мартуновна Даниелян — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. **E-mail:** roza.danielyan.10@mail.ru.

Александр Мкртичевич Гзгзян — д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»; руководитель отделения вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Roza M. Danielyan — PhD student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Medical Faculty, St Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** roza.danielyan.10@mail.ru.

Alexander M. Gzgzyan — MD, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction, Medical Faculty, St Petersburg State University; Head of Department Reproductive Technologies. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.