



ПРИНЦИПЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Т.В. Чеботникова, Г.А. Мельниченко, Т.В. Семичева

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
(дир. — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) четко ассоциирован со снижением фертильности — типичными клиническими симптомами заболевания являются олигоовуляция и бесплодие. Современное понимание проблемы и осознание variability клинических проявлений при данном заболевании привело к изменению устойчивых представлений об облигатном наличии бесплодия. В структуре клинических симптомов СПКЯ бесплодие составляет не более 20% при абсолютном преобладании первичного бесплодия [1, 2]. Более справедлива концепция снижения фертильности при СПКЯ, олигоовуляция — причина рождения малого количества детей в семьях больных. Негативные ожидания, страх неудач и косметические дефекты приводят к депрессивным расстройствам и самоизоляции.

Диагностика бесплодия

Типичная клиническая картина СПКЯ — результат сочетания симптомов метаболических и репродуктивных нарушений. Согласно принятому в 2003 г. в Роттердаме Консенсусу по диагностическим критериям СПКЯ в качестве критериев диагностики СПКЯ должны рассматриваться следующие: нарушение овуляции (олиго- и ановуляция), маркером которого служат нарушения менструального цикла по типу олиго- и аменореи; клинические и лабораторные проявления гиперандрогении, наличие ультразвуковых признаков поликистозных яичников в отсутствие других заболеваний со сходной клинической картиной. Для диагностики СПКЯ необходимо наличие как минимум 2 из 3 диагностических критериев. Фактически СПКЯ является функциональным состоянием и «диагнозом исключения»: единственная находка, например увеличение и поликистоз яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ) не является основанием для установления диагноза СПКЯ.

Диагностика бесплодия типична, не имеет особенностей и заключается в констатации отсутствия беременности и уточнения ее причины. Бесплодие — отсутствие беременности после 1 года регулярной половой жизни у пациентки, не

применяющей никаких методов контрацепции. О первичном бесплодии речь идет в том случае, если у женщины ранее никогда не было беременности. Вторичное бесплодие развивается у женщин, у которых ранее были беременности, независимо от того, чем они закончилась (родами или прерыванием). При СПКЯ преобладает первичное бесплодие, доля вторичного не превышает 15%.

Уточнить наличие ановуляции в качестве причины бесплодия позволяет фолликулометрия. Методом, наиболее информативным для оценки овуляторной функции яичников, является УЗИ органов малого таза: мониторинг за развитием фолликула в течение менструального цикла позволяет убедиться в наличии или отсутствии овуляции.

Современный арсенал препаратов для лечения СПКЯ довольно широк и включает сенситайзеры к инсулину, пероральные контрацептивы, антиандрогены, применяющиеся в протоколах индукции овуляции антиэстрогены и ингибиторы ароматазы, гонадотропины, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и косметические средства. Прогресс коснулся и хирургии: перестали применяться лапаротомический доступ и клиновидная резекция; в настоящее время манипуляции на яичниках проводятся с помощью лапароскопии в объеме каутеризации яичников.

Приоритетная задача лечения больных с СПКЯ заключается в восстановлении овуляторной функции яичников, нормализация которой подразумевает и восстановление фертильности.

Цели лечения СПКЯ:

1. Восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности.
2. Устранение проявлений андрогензависимой дермопатии.
3. Нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений.
4. Предупреждение поздних осложнений СПКЯ.

Наибольшим выбором терапевтических возможностей врач обладает при лечении репродуктивных нарушений.

Восстановление фертильности

Ановуляторное бесплодие — состояние, при котором абсолютно отсутствует или происходит редко разрыв фолликула и освобождение овocyта в яичниках женщины. Согласно классификации ВОЗ ановуляторное бесплодие подразделяется на 2 группы:

- 1-я группа: гипогонадотропная ановуляция
- 2-я группа: нормогонадотропная ановуляция — гипергонадотропная ановуляция — гиперпролактинемическая ановуляция

При СПКЯ нарушено развитие фолликулов, что обуславливает ановуляцию и низкое качество ооцитов. СПКЯ относится к самой многочисленной 2-й группе, и его доля составляет почти 30%, при этом вызванное им бесплодие потенциально излечимо.

Снижение массы тела

Важнейшими патогенетическими звеньями ановуляции при СПКЯ являются инсулинорезистентность и потенцирующее ее ожирение. СПКЯ — самостоятельный фактор, снижающий восприимчивость тканей к инсулину, данный эффект наблюдается независимо от массы тела [3,4]. Инсулинорезистентность является интегральным механизмом формирования цепи репродуктивных нарушений. Избыточная масса тела (индекс массы тела — ИМТ > 27 кг/м²) ассоциирована с уменьшением количества овуляторных циклов, а также со снижением эффективности протоколов индукции овуляции. Любые терапевтические вмешательства, позволяющие снизить массу тела у лиц с ожирением и инсулинорезистентностью, создают основу успешного лечения и закрепляют его эффект.

В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ожирения (1998) Национального института здоровья США (The National Institutes of Health — NIH) оптимальной ИМТ считают 18,5—24,9 кг/м², приемлемой — 25—27 кг/м² [5]. Практически достижение такой цели представляет значительные трудности. Уже частичный прогресс (снижение массы тела на 5% от исходной) приводит к улучшению биохимических показателей (снижению уровня инсулина и биодоступной фракции андрогенов) и позволяет добиться впечатляющих результатов — восстановления овуляции у 55—80% больных [6—9]. Рекомендации по снижению массы тела при СПКЯ не имеют специфики и не отличаются от прочих программ. При отсутствии эффекта от модификации образа жизни в течение 2-х месяцев должна быть назначена медикаментозная

терапия. Применение препаратов, способствующих снижению массы тела (центрального действия — сибутрамин [меридиа] и периферического — орлистат [ксеникал]) в значительной степени повышает эффективность немедикаментозной терапии в снижении массы тела и последующего удержания достигнутых результатов.

В программах восстановления фертильности ожирение является поводом для снижения массы тела. При снижении массы тела на 10,2 кг (—3,7 кг/м²) у 67 больных с бесплодием и ожирением (79% — больные СПКЯ) привело к наступлению беременности у 52 (в том числе 18 спонтанных) и рождению 45 детей [10]. Поразителен экономический эффект: до проведения программы по снижению массы тела завершилась рождением только 2 детей у больных с ожирением и бесплодием, при этом затраты на рождение каждого ребенка составили более 275 000 долларов США, а в ходе проведения программы снижения массы тела — только 4600 долларов США.

Снижение массы тела исключительно благоприятно и не сопровождается побочными эффектами. Программа снижения массы тела должна рассматриваться в качестве обязательного подготовительного этапа восстановления фертильности при ановуляторном бесплодии у больных с ожирением, и рекомендована в качестве первого этапа восстановления репродуктивной функции.

Снижение массы тела повышает эффективность индукции овуляции.

Снижение массы тела должно быть подготовительным этапом восстановления фертильности.

Рекомендация нормализовать массу тела для восстановления фертильности при СПКЯ имеет уровень доказательности А.

Фармакологические методы индукции овуляции

Целью терапии ановуляторного бесплодия является зачатие, максимально приближенное к естественному: индукция развития единственного фолликула, овуляция, наступление и развитие одноплодной беременности. Лечение ановуляторного бесплодия может проводиться как в виде монотерапии, так и в комбинации с ВРТ (внутрирматочная инсеминация и экстракорпоральное оплодотворение — ЭКО) при смешанных формах бесплодия. Использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) может быть рекомендовано при сочетании эндокринного бесплодия с мужским бесплодием, бесплодием вследствие эндометриоза или идиопатическим.

Алгоритм восстановления фертильности за-



ключается в последовательном выполнении следующих действий: диагностика формы бесплодия, коррекция массы тела и подготовка к беременности, индукция овуляции с постоянным мониторингом и введением триггеров овуляции. Завершающий этап — диагностика беременности. Результативность терапии оценивается по числу рожденных детей (основной критерий) и суррогатным показателям — наличие овуляции и наступление беременности, самопроизвольное прерывание беременности. Безопасность терапии определяется числом осложнений: доля многоплодных беременностей и тяжелого синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), здоровье рожденных детей.

Препараты, используемые для восстановления фертильности, включают следующие группы:

1. Антиэстрогены и ингибиторы ароматазы (кломифена цитрат, тамоксифен, летрозол).
2. Гонадотропины: мочевые (человеческий менопаузный гонадотропин — чМГ) и рекомбинантные препараты ФСГ (фоллитропин альфа) ЛГ (лутропин альфа), ХГЧ (хориогадотропин альфа).
3. Аналоги ГнРГ (агонисты и антагонисты).
4. Сенситайзеры к инсулину (розиглитазон, пиоглитазон, метформин).
5. Препараты других групп, потенцирующие эффекты кломифена (КОК, дексаметазон)

При СПКЯ могут быть использованы любые перечисленные препараты и их сочетания, но абсолютной гарантии наступления беременности не дает ни одна из комбинаций.

Факторы, влияющие на эффективность терапии

Одной из серьезных проблем лечения бесплодия при СПКЯ является высокая чувствительность яичников к препаратам, оказывающим стимулирующее действие на фолликулогенез, с высокой вероятностью развития СГЯ или многоплодной беременности. Соответственно следует стремиться к стимуляции овуляции (но не суперовуляции) с созреванием одного доминантного фолликула и последующим оплодотворением одной яйцеклетки.

СГЯ — ятрогения, в основе которой лежит сверхфизиологичный ответ на экзогенное введение прямых стимуляторов овуляции. При тяжелом течении СГЯ яичники резко увеличены, в них формируется множество фолликулярных и лютеиновых кист с развитием гиповолемии, гемоконцентрации, формированием асцита и гидроторакса, острой почечной недостаточности и

тромбоэмболии [11].

Существенное снижение результативности стандартных протоколов стимуляции овуляции отмечается у больных с СПКЯ при ИМТ более 28 кг/м². Поликистозные яичники могут быть резистентны к высоким дозам препаратов, но нередко развивается обратная реакция и гиперергический ответ, сопряженный с развитием СГЯ.

Кломифена цитрат

Кломифена цитрат (кломид, клостилбегит) — наиболее простой в применении среди препаратов, используемых для стимуляции овуляции. Немаловажные его достоинства — экономичность, низкая вероятность развития побочных эффектов и максимально приближенное к идеальной терапевтической цели действие: индукция развития единственного фолликула, имитирующая естественный менструальный цикл.

Кломифена цитрат — нестероидный антагонист рецепторов эстрогенов, препарат первого ряда для стимуляции овуляции при СПКЯ. Препарат оказывает сильное антиэстрогенное и слабое эстрогенное действие, конкурируя за места связывания с эстрогенами в их собственных рецепторах на всех уровнях репродуктивной системы и не оказывая специфического эстрогенного действия. В гипофизе и гипоталамусе кломифена цитрат действует как агонист рецепторов эстрогенов, стимулируя синтез и секрецию ГнРГ, и вторично — ФСГ и ЛГ, вызывая ответное развитие и созревание доминантного фолликула. В периферических тканях кломифена цитрат в высоких дозах (>150 мг/сут) действует как антагонист рецепторов эстрогенов, снижая пролиферацию эндометрия. Активность препарата зависит от содержания цис-изомера, транс-изомер малоактивен.

Стандартная схема предусматривает назначение препарата в течение 5 дней: начиная со 2—5-го дня менструального цикла, обычно с 5-го по 9-й день. Начальная доза (50 мг/сут) должна рассматриваться как пробный курс. В каждом цикле стимуляции дозу увеличивают на 50 мг/сут, максимум до 250 мг/сут. Цель — достижение овуляции. Эффективность стимуляции возрастает с увеличением дозы, но высокие дозы (более 150 мг/сут) способны вызвать гиперстимуляцию. Эффективная доза при СПКЯ обычно составляет 100—150 мг/сут, при достижении овуляции увеличивать дозу препарата нет необходимости, и лечение продолжается той же дозой препарата. Продолжительность терапии кломифена цитратом лимитирована — не более 6 циклов, ограничение связано с увеличением риска развития рака яичников. Максимальный срок, позволяющий выяснить целесообразность стимуляции овуляции кломифена цитратом, — 6 мес, при

этом 75% беременностей достигается уже через 3 мес (рис. 1). После восстановления овуляции беременность может наступить спонтанно после отмены препарата. Терапия высокими дозами (более 150 мг/сут) сопряжена с появлением антиэстрогенного эффекта в эндометрии (недостаточная пролиферация или атрофия) и в шейке матки (увеличение плотности цервикальной слизи). Поэтому при увеличении дозы более 150 мг/сут частота наступления беременности снижается [12].

Оценка адекватности стимуляции проводится ультразвуковым методом. Критерием эффективности служат визуализация доминантного фолликула и наступление овуляции. Во время стимуляции УЗИ проводят в 1-й день стимуляции, с 5-го дня — ежедневно или через день до наступления овуляции, которая происходит на 6—7-й день после отмены препарата.

Эффективность и безопасность. Убедительные данные, доказывающие эффективность применения кломифена цитрата по сравнению с плацебо, приведены в мета-анализе 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) (табл. 1), в которые суммарно были включены 555 пациенток. По данным мета-ана-

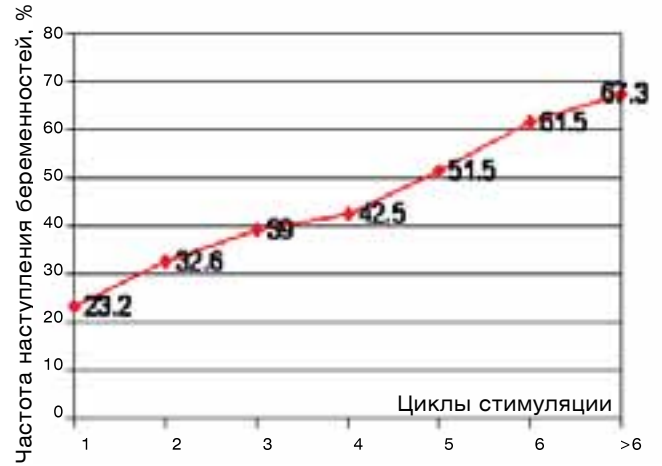


Рис. 1. Эффективность применения кломифена цитрата при СПКЯ. Данные E. Kousta, 1997.

лиза, применение кломифена увеличивает вероятность наступления беременности: отношение шансов (вероятность события в группе лечения по сравнению, в данном случае, с группой плацебо, ОШ) составило 2,37 (при 95% ДИ от 1,43 до 3,94). В последнем систематическом обзоре 12 РПКИ [17] влияние кломифена по сравнению с плацебо еще более убедительно: ОШ 5,8 (при

Таблица 1. Данные мета-анализа сравнительной эффективности кломифена цитрата и плацебо (Кохрановский обзор)

Исследование	Экспериментальная группа	Группа контроля	Индекс Пето (95% ДИ)	Вклад исслед. ования %	ОШ (95% ДИ)
С инсеминацией					
Deaton 1990	14/46	5/40		25	2,8 (1,01-7,73)
Mels 1987	0/9	1/15		1,5	0,21 (0 - 12,44)
Итого	14/55	6/56		26,5	2,41 (0,9 - 6,45)
$\chi^2=1,46$ (ст. св.=1) $Z=1,75$					
Без инсеминации					
Fisch 1989	7/37	0/36		10,7	8,6 (1,83 - 40,45)
Glazener 1990	24/109	15/105		53,6	1,68 (0,84 - 3,35)
Harrison 1983	5/30	1/27		9,1	3,87 (0,72 - 20,73)
Итого	36/176	16/168		73,5	2,36 (1,31 - 4,27)
$\chi^2= 3,95$ (ст. св.= 2) $Z=2,85$					
Итого	50/231	22/224		100	2,37 (1,43 - 3,94)
$\chi^2= 5,41$ (ст. св.= 4) $Z=3,34$					



95% ДИ от 1,6 до 21,5). Ожидаемая эффективность стимуляции кломифена цитратом: овуляторный цикл достигается у 60—85% пациенток, беременность — у 35—40%, прерывание беременности происходит у 13—16%. Доля многоплодной беременности относительно невелика (4—10%) и, как правило, в основном двойни, практически отсутствует СГЯ [12].

В сравнительном исследовании R.P. Dickey (1996), в котором приняли участие 1744 беременные после стимуляции кломифена цитратом и 3245 женщин, у которых беременность наступила спонтанно, показано, что частота прерывания беременности после стимуляции кломифена цитратом не выше, чем у женщин со спонтанным наступлением беременности [14]. Применение кломифена цитрата безопасно для развития плода: у детей, рожденных после стимуляции овуляции, частота развития врожденных пороков не превышает средних показателей в популяции.

Кломифена цитрат — препарат выбора для стимуляции овуляции при СПКЯ.

Рекомендация имеет уровень доказательности А.

Альтернативные комбинации

Несмотря на очевидные достоинства кломифена, 20% женщин остаются к нему резистентными. Неудовлетворительный ответ на стимуляцию кломифеном можно предположить у женщин с ожирением (ИМТ >28 кг/м²), инсулинорезистентностью и гиперандрогенией, гиперсекрецией ЛГ и в возрасте старше 35 лет. Помимо того что перечисленные факторы уменьшают эффективность любых схем стимуляции, включая применение гонадотропинов, они приводят к получению ооцитов низкого качества и высокой частоте прерывания беременности. Стратегически верным решением в таких условиях будет повышение эффективности терапии двумя способами: провести подготовку к беременности (повысить качество ооцитов) и усилить эффекты кломифена.

Потенцирование эффекта кломифена цитрата может быть вызвано применением препаратов ЛГ или оказывающих синергичное действие препаратов хорионического гонадотропина человека – ХГЧ (мочевой – прегнил, рекомбинантный – овитрель), которые обеспечивают необходимый овуляторный пик ЛГ: для этого достаточно введения от 5000 до 10 000 Ед ХГЧ (рекомбинантного ХГЧ в дозе 250 мкг или рекомбинантного ЛГ в дозе от 15 000 до 30 000 МЕД). В качестве альтернативы триггерный механизм можно обеспечить аго-

нистами ГнРГ. Действие агонистов ГнРГ будет описано далее.

Повысить эффективность стимуляции кломифена цитратом позволяет его комбинация с метформинном. В оригинальном исследовании H.Y. Malkawi (2002) показано, что у резистентных к кломифена цитрату женщин добавление метформина в протокол стимуляции в дозе 850 мг/сут дает эффект, сопоставимый с таковым хирургического лечения (электрокаутеризация яичников — ЭКОЯ): овуляция наблюдается в 79,7 и 83,5%, беременность — в 64,1 и 59,8% случаев соответственно [15]. Увеличение эффективности стимуляции (частота овуляции) после 3-месячного лечения метформинном показано в мета-анализе трех независимых исследований J. Lord (2003): ОШ 4,4 (при 95% ДИ от 1,96 до 9,85) [16].

Комбинированная терапия кломифен цитратом и препаратами гонадотропинов не оправдана вследствие потенцирования их эффектов и возможного развития СГЯ (речь идет о комбинированной терапии, а не о триггерной дозе гонадотропинов).

Стоит обсудить вопрос о так называемой адъювантной терапии у резистентных к кломифену женщин. В качестве предварительной терапии, потенцирующей его эффекты, предлагались прогестины, дексаметазон и бромкриптин. Стоит отметить, что мифы об их эффективности довольно устойчивы и сегодня, хотя не имеют под собой реальной почвы (табл. 2). M.E. Parsanezhad и соавт. (2002) провели РПКИ с участием 100 женщин, не ответивших ранее на стимуляцию кломифеном в дозе 150 мг с последующим введением триггерной дозы чМГ [17]. У пациенток, получавших бромкриптин (7,5 мг), развитие доминантного фолликула было визуализировано в 25,5% случаев, а в группе плацебо — в 15,1% случаев (p = 0,29). Кроме того, не получено различий по частоте овуляции и наступления беременности (следует отметить, что у 15—20% женщин с ановуляторным бесплодием периодически наблюдаются спонтанные овуляторные циклы). В аналитическом обзоре J.I. Veck (2005) провел мета-анализ 12 РПКИ, в котором также было показано отсутствие потенцирующего влияния бромкриптина на наступление беременности: ОШ 1,0 (при 95% ДИ от 0,3 до 3,0) [13].

Напротив, предшествующее лечение КОК потенциально эффективно, о чем свидетельствуют результаты мета-анализа 12 РПКИ, выполненного J.I. Veck (2005): ОШ 27,2 (при 95% ДИ от 3,1 до 235,0) [13]. Стимуляция овуляции кломифеном сразу после отмены КОК (продолжительность лечения составила не менее 6 мес) реально повышает ее эффективность. Позитивное действие КОК объяснимо как потенцированием

действия кломифена, так и наличием “ребаунд”-эффекта при отмене КОК. Монотерапия КОК также приводит к временному к восстановлению овуляции (эффект сохраняется в течении 4-7 мес), однако КОК обладает потенциально более широкими возможностями при СПКЯ: антиандрогенный эффект значительно расширяет рамки применения данной группы препаратов, позволяя нивелировать проявления андрогензависимой дермопатии. Традиционно с этой целью применяются Диане-35, содержащий ципротерона ацетат. Однако Ярина, содержащая меньшее количество этинилэстрадиола (30 мкг) и дросперинон, столь же эффективна при назначении ее с целью восстановления фертильности, но обладает меньшим количеством побочных эффектов и субъективно лучше переносится. Кроме того, метаболически нейтральный дросперинон предпочтителен у пациенток с высоким риском нарушений углеводного обмена.

Не менее обсуждаемым является предварительное назначение дексаметазона перед стимуляцией овуляции кломифеном: комбинация кломифена и дексаметазона по сравнению с монотерапией кломифеном увеличивает вероятность наступления беременности: ОШ 11,3 (при 95% ДИ от 5,3 до 24,0). Если эффект КОК объясним с позиций блокады функции яичников и последующей ее нормализации с нормальными уровнями гонадотропинов и андрогенов, то точки приложения дексаметазона остаются неясными [16]. Кроме того,

в указанных исследованиях обсуждалось только влияние на наступление беременности, но не на ее исходы, такие как доля прерывания беременности и здоровье рожденных детей.

В качестве альтернативы кломифена цитрату предлагается ингибитор ароматазы летрозол (фемара). Основным механизмом его действия — блокада конверсии тестостерона в эстрадиол. Эффективность стимуляции летрозолом (11,5% беременностей), что в принципе аналогично результату стимуляции кломифеном (8,9%). При сравнении летрозо-



ла и другого ингибитора ароматазы анастрозола показана их практически идентичная эффективность: ОШ 1,9 (при 95% ДИ от 0,4 до 8,9). Преимущества антиэстрогена тамоксифена также не доказаны ни как в качестве монотерапии (ОШ 1,9 при 95% ДИ от 0,4 до 8,9), ни в комбинации с кломифеном: (ОШ 3,3 при 95% ДИ от 0,1 до 91,6). Следует отметить, что если кломифен, использующийся уже более 40 лет, зарекомендовал себя в качестве безопасного препарата, то относительно безопасности ингибитора ароматазы и тамоксифена надежных сведений пока очень немного. Сравнение эффективности кетоконазола (ингибитора стероидогенеза) с кломифеном также не демонстрирует каких-либо его преимуществ: ОШ 2,4 (при 95% ДИ от 0,9 до 6,4) [13].

Гонадотропины

Гонадотропины используются в качестве препаратов второго ряда при неэффективности кломифена цитрата. Индукция овуляции гонадотропинами обеспечивает вступление в гонадотропинзависимую фазу роста большего количества фолликулов. Оптимально этой цели можно добиться с помощью рекомбинантного ФСГ (Гонал-Ф фоллитропин-альфа) и рекомбинантного ЛГ (Люверис - р-ЛГ лютропин альфа). Наличие ФСГ является определяющим для формирования

Предварительная терапия метформинном улучшает результаты стимуляции овуляции кломифеном цитратом.

Предшествующая терапия КОК увеличивает частоту наступления беременности при резистентности к монотерапии кломифеном цитратом.

Терапия дексаметазоном улучшает результаты стимуляции овуляции кломифеном цитратом, увеличивая частоту наступления беременности

Рекомендация имеет уровень доказательности А.

Данные рекомендации относятся только к частоте наступления беременности, отчетов по ее исходам недостаточно для принятия решения о безопасности терапии.

Предварительная терапия прогестинами, бромокриптином, кетоконазолом предлагавшаяся в исследованиях, которые проводились в 80-х годах прошлого века, не влияет на восстановление овуляции и фертильность, поэтому назначение подобных препаратов женщинам, резистентным к кломифена цитрату, не показано (уровень доказательности А).

Таблица 2. Эффективность добавления препаратов к кломифену у резистентных к нему больных с СПКЯ (Beck J.I., 2005)

Препарат	Отношение шансов	95% ДИ*	Критерий
КОК	27,2	3,1—235,0	Беременность
Дексаметазон	11,3	5,3—24,0	Беременность
Бромокриптин	1,0	0,3—3,0	Беременность
Кетоконазол	2,4	0,9—6,4	Беременность
Тамоксифен	1,0	0,5—2,1	Беременность

* Различия считаются статистически значимыми, если 95% ДИ не включает 1.

Таблица 3. Результаты сравнения эффективности и безопасности ЧМГ и рФСГ у резистентных к кломифену больных с СПЯ (мета-анализ 3 РКИ: Coelingh Bennink, 1998; Yarali, 1999; Loumaye, 1996)

Критерий	Отношение шансов	95% ДИ*	Статистически значимые различия
Овуляция	1,19	0,78—1,80	Нет
Беременность	0,95	0,64—1,41	Нет
Прерывание беременности	1,26	0,59—2,70	Нет
Многоплодная беременность	0,44	0,16—1,21	Нет
СГЯ	1,55	0,50—4,84	Нет

* Различия считаются статистически значимыми, если 95% ДИ не включает 1.

пула растущих и отбора доминирующих фолликулов. Для обеспечения этого процесса необходимо поддержание определенных концентраций ФСГ и ЛГ, имитирующих естественный цикл. С этой целью используются препараты чМГ (комбинация ФСГ и ЛГ в равной концентрации) или монокомпонентный препарат ФСГ. Результативность стимуляции гонадотропинами довольно высока — беременность наступает в 12,2—30% случаев, однако доля многоплодной беременности достигает 34% и тяжелого СГЯ — 4,6%.

Ранее предполагалось, что состав препарата с равным содержанием гонадотропинов не вполне адекватен при СПКЯ, когда высока концентрация эндогенного ЛГ. На появление высокоочищенного чМГ, а потом и рекомбинантного ФСГ (рФСГ) возлагались большие надежды. При сравнении рекомбинантного ФСГ и чМГ в РКИ (табл. 3) показана их практически полная идентичность, как по результативности стимуляции, так и о частоте развития осложнений [18—20]. Кроме того, в единственном рандомизированном исследовании низкие дозы гонадотропинов не проявили преимуществ по отношению к стандартному режиму рФСГ [21]. В систематическом обзоре M. van Wely (2003) сравнивались различные режимы низких доз рФСГ: отличий по клинически значимым исходам от стандартных доз не получено. Для стимуляции овуляции больным с СПКЯ назначают преимущественно схемы монотерапии гонадотропинами с введением триггеров овуляции. Приведенные результаты не позволяют рассматривать рФСГ как панацею и препарат выбора для восстановления фертильности у больных с СПКЯ.

Основные осложнения применения гонадотропинов (СГЯ и многоплодная беременность) — результат одновременного развития множества фолликулов, что довольно типично для больных с СПКЯ. Существование риска развития СГЯ делает применение чМГ или рФСГ при СПКЯ значительно более сложной задачей, чем использование кломифена, и диктует необходимость проведения УЗ-мониторинга в цикле стимуляции как обязательного условия безопасного ведения больных. Гормональный маркер (Е2) служит для своевременной диагностики СГЯ. Вероятность развития осложнений (многоплодной беременности и СГЯ) зависит от типа препарата, его дозы и используемой схемы его применения.

При использовании такого мощного инструмента, как гонадотропины, лечащему врачу приходится находить точку равновесия между эффективной и безопасной стимуляцией. Число созревающих фолликулов может быть увеличено путем применения комбинированных схем, включающих препараты чМГ или рФСГ и кломифен в различных вариантах. Эффективность по-

Применение гонадотропинов (рФСГ, рЛГ) при СПКЯ оправдано при неэффективности первой линии терапии (кломифена цитрата).

Добавление к гонадотропинам аналогов ГнРГ не увеличивает частоту наступления беременности при СПКЯ.

Добавление к гонадотропинам аналогов ГнРГ увеличивает риск развития СГЯ при СПКЯ.

Применение аналогов ГнРГ оправдано лишь при слабой эффективности гонадотропинов.

Рекомендация не использовать аналоги ГнРГ при стимуляции гонадотропинами имеет уровень доказательности В.

добных комбинаций составляет 20—30% и почти 30% стимуляций заканчивается неудачей из-за эндогенного пика ЛГ. Поэтому в последние годы внимание специалистов привлечено к аналогам ГнРГ (агонисты и антагонисты).

Агонисты ГнРГ представляют собой синтетические аналоги декапептида ГнРГ, у которых увеличена активность благодаря замещению некоторых аминокислот. Основной механизм действия — обратимая блокада эндогенного ритма секреции ГнРГ, что предупреждает «паразитарный» пик ЛГ. Наличие препаратов с ежедневным введением и депонированных форм позволяет варьировать продолжительность введения аналогов ГнРГ (люкрин-депо, декапептил-депо, золадекс, декапептил дейли). Длинный протокол предусматривает введение агонистов ГнРГ в начале фолликулярной или середине лютеиновой фазы предшествующего цикла. В коротком протоколе введение аналогов ГнРГ проводится в начале фолликулярной фазы практически одновременно с чМГ или рФСГ. Однако у больных с СПКЯ добавление в схему терапии аналогов ГнРГ не только не увеличивает частоту наступления беременности, но приводит к существенному увеличению риска развития осложнений: ОШ развития тяжелых форм СГЯ составляет 3,15 (при 95% ДИ от 1,48 до 6,70) [18]. В группе больных, получающих монотерапию гонадотропинами, риск развития СГЯ значительно снижается — ОШ 0,20 (при 95% ДИ от 0,08 до 0,46). Аналоги ГнРГ в силу высокой вероятности побочных эффектов (в первую очередь СГЯ) не показаны для проведения стимуляции пациенткам с СПКЯ [18]. Аналоги ГнРГ могут быть использованы при слабой эффективности гонадотропинов на третьем этапе стимуляции овуляции.

Введение ЛГ или агонистов ГнРГ в пульсирующем режиме, имитирующем естественный цикл, было предложено в качестве одного из методов восстановления фертильности с гарантирован-



но низким риском развития осложнений стимуляции. Это объясняется тем, что пульсирующее введение гонадотропинов с помощью цикломата («Ферринг») предполагает индукцию и рост 1—2 фолликулов. Метод эффективен при лечении гипогонадотропного гипогонадизма; первые результаты его использования при СПКЯ были многообещающими, однако ограниченное число наблюдений [22] и кратковременность использования (1—3 цикла) не позволяет сделать определенных выводов и сформулировать рекомендации [21]. Кроме того, высокая стоимость метода будет ограничивать его применение.

Десенситизация

Неудовлетворительный ответ на стимуляцию кломифена цитратом развивается у 30% больных с СПКЯ вследствие характерных высокоамплитудных асинхронных пиков ЛГ. Предварительная подготовка к индукции овуляции у резистентных женщин заключается в десенситизации гипофиза — уменьшении секреции ЛГ после введения аналогов ГнРГ. Содержание гонадотропинов, Т и Е2 снижается, при длительном введении ГнРГ уменьшается объем яичников. Метод стандартно используется у женщин, резистентных к индукции овуляции.

Класс ГнРГ, синтезированный в 1971 г. для проведения протоколов стимуляции овуляции, впоследствии был разделен на группы агонистов и антагонистов ГнРГ. Агонисты ГнРГ — стимуляторы секреции гонадотропинов, быстро вызывающие выброс гонадотропинов и десенситизацию гипофиза. Действие антагонистов ГнРГ второй группы состоит из двух фаз: при введении вызывается кратковременный подъем уровня гонадотропинов («flare-up» эффект), но затем при продолжающемся введении препарата рецепторы аденогипофиза теряют чувствительность и секреция гонадотропинов резко снижается, наступает стойкая десенситизация гипофиза, что позволяет предотвратить преждевременный пик ЛГ. Антагонистам ГнРГ отводилась роль так называемой обратимой лекарственной гипофизэктомии или медикаментозной кастрации («down-регуляция»).

Агонисты ГнРГ способны вызвать быструю десенситизацию и применяются в коротких протоколах. С той же целью, но с худшими результатами применялась схема предварительного лечения с использованием КОК в протоколах ЭКО с антагонистами ГнРГ и рФСГ [23]. Предварительные исследования дали обнадеживающие результаты. В рандомизированном исследовании эффективности предварительного лечения КОК приняли участие 425 пациенток. При практически равной частоте наступления беременности — 22,9% КОК и 27,5% плацебо — доля преждев-

ременного прерывания беременности на фоне протоколов с агонистами ГнРГ была статистически значимо выше у подготовленных КОК: соответственно 36,4 и 21,6% (при 95% ДИ от -28,4 до -2,3) [23].

Накопление фактических данных дало основания для изменения мнения: эффективность предварительного назначения аналогов ГнРГ в 3 рандомизированных исследованиях с участием 239 женщин с СПКЯ была проанализирована в систематическом обзоре E. Hughes (2003) [24]. Стимуляция овуляции проводилась рФСГ/чМГ. В итоге было показано отсутствие эффективности десенситизации гипофиза аналогами ГнРГ у резистентных к кломифена цитрату больных — частота наступления беременности не превышала таковую в группе контроля: ОШ 1,50 (при 95% ДИ от 0,72 до 3,12). Более того, выявлена явная тенденция к увеличению частоты развития СГЯ средней и тяжелой степени при использовании аналогов ГнРГ в длинном протоколе ЭКО — 20,4% [25]. Аналоги ГнРГ не рекомендованы к применению у больных с СПКЯ. Несмотря на высокий уровень анализируемых РКИ, вследствие небольшой выборки решено присвоить этой рекомендации уровень В.

Десенситизация гипофиза аналогами ГнРГ при резистентности к кломифена цитрату неэффективна.

Применение аналогов ГнРГ увеличивает частоту развития СГЯ средней и тяжелой степени.

Рекомендация не применять аналоги ГнРГ у больных с СПКЯ, резистентных к кломифена цитрату, имеет уровень доказательности В.

Препараты, модифицирующие чувствительность к инсулину

Четкая ассоциация между гиперинсулинемией и ановуляцией подтверждает необходимость снижения концентрации инсулина. Снижение массы тела помогает решить проблему, однако существует довольно заметная группа больных с гиперинсулиемией при нормальной массе тела. Итак, назначение препаратов, позволяющих улучшить чувствительность к инсулину, должно рассматриваться как один из методов подготовки восстановления фертильности.

Феномен снижения чувствительности («down-регуляция») описан для многих регуляторных систем. Подобный механизм лежит в основе формирования инсулинорезистентности. Снижение чувствительности к инсулину происходит в результате длительной и избыточной стимуляции инсулиновых рецепторов, вследствие которой развивается феномен «ускользания», и

ранее отвечавшая на стимуляцию ткань теряет чувствительность, — происходит формирование порочного круга: инсулинорезистентность — компенсаторная гиперинсулинемия, выходом из которого может быть применение препаратов, модифицирующих чувствительность к инсулину. В соответствии с точками приложения их действия препараты делят на две группы:

1. Уменьшающие инсулинорезистентность, и соответственно повышающие чувствительность к инсулину. К ним относят бигуаниды (метформин), тиазолидиндионов (глитазоны) и D-chiro-inositol.
2. Подавляющие всасывание углеводов в кишечнике — такие, как ингибиторы α -глюкозидазы и балластные вещества.

Бигуаниды. В настоящее время из всех препаратов группы бигуанидов применяется лишь метформин (Сиофор®, «Берлин-Хеми/Менарини»). Метформин не влияет на секрецию инсулина, поэтому его эффекты принято обозначать не как истинно гипогликемические, а как антигипергликемические. Под воздействием метформина происходит увеличение чувствительности мышечной ткани к инсулину на 20—50%, его эффект в жировой ткани менее выражен. Метформин подавляет печеночный глюконеогенез, усиливает анаэробный гликолиз в тонкой кишке, что замедляет процесс поступления глюкозы в кровь после приема пищи и снижает уровень постпрандиальной гипергликемии. В целом метформин позволяет лишь отчасти решать задачу преодоления инсулинорезистентности, устраняя ее преимущественно в печени. Метформин — слабый аноректик, уменьшение потребления пищи ведет к снижению концентрации глюкозы и снижению избыточной массы тела за счет жировой ткани. Однако при СПКЯ эффекта снижения массы тела не наблюдается [16], поэтому назначение его с целью снижения массы тела не имеет смысла.

Метформин назначают 1—3 раза в сутки, максимальная доза не превышает 2,25 г (Сиофор®, «Берлин-Хеми/Менарини»). Препарат противопоказан во время беременности, но это не мешает назначать его с целью восстановления фертильности с последующей отменой при достижении эффекта. Ограничение наложено вследствие недостаточной изученности его безопасности у беременных (тератогенный эффект и отклонения в развитии детей).

Безусловный интерес представляет использование метформина для восстановления фертильности [26]. К настоящему времени накоплен достаточный материал: метформин в качестве монотерапии действительно восстанавливает овуляцию: ОШ 3,88 (при 95% ДИ от 2,25 до 6,69,

$p < 0,0001$) [20]. Эффективность терапии определяется продолжительностью [22]. Достойное место в клинической практике должен занять и феномен потенцирования эффекта кломифена метформином: 76% овуляторных циклов по сравнению с 46% овуляторных циклов при монотерапии кломифеном [27].

Несмотря на удачный результат и восстановление овуляторных циклов, вторая по значимости цель не достигается: монотерапия метформином не влияет на вероятность наступления беременности: ОШ 2,76 (при 95% ДИ от 0,85 до 8,98, $p = 0,09$). Возможно, подобные результаты могут объясняться преобладанием больных с выраженным ожирением в анализируемых группах, которое является самостоятельным мощным негативным фактором, поэтому данный факт требует продолжения исследований. Особенность метформина заключается в том, что он очень эффективно потенцирует, как уже указывалось ранее, эффект стимуляции кломифеном: ОШ 4,40 (при 95% ДИ от 1,96 до 9,85, $p = 0,0003$) у резистентных к кломифену больных [16]. Очевидно, низкая результативность кломифена наблюдается у больных с высокой массой тела, поэтому комбинация кломифена и метформина взаимосоиливает их действие: число овуляторных циклов увеличивается с 27 до 75%, вероятность наступления беременности — с 7 до 55% [16]. Исследования особенностей течения беременности после применения метформина в сочетании с кломифеном — наиболее сложная часть анализа. В современных публикациях данные РПКИ отсутствуют.

При терапии метформином масса тела остается стабильной, несмотря на явное клиническое улучшение и благоприятную динамику биохимических маркеров [28]. Предварительное назначение метформина больным СПКЯ не улучшает результаты ЭКО [29]: в мета-анализе 8 РПКИ терапия метформином с последующей стимуляцией овуляции гонадотропинами не увеличивает вероятность наступления беременности и рождения живых детей. Возможность развития СГЯ действительно снижается: ОШ 0,21 (95% ДИ от 0,11 до 0,41).

Глитазоны (тиазолидиндионы) — синтетические лиганды PPAR γ , которые располагаются преимущественно в ядрах клеток мышечной и жировой ткани, а также печени. Соединяясь с ядерными рецепторами PPAR γ , глитазоны вызывают активацию в основном пострецепторного звена метаболизма углеводов и липидов. Другими словами, глитазоны потенцируют (усиливают) действие собственного эндогенного инсулина во всех периферических тканях, вторично снижая его базальную концентрацию в крови.



Сенситайзеры к инсулину в качестве монотерапии эффективно восстанавливают овуляцию.

Сенситайзеры к инсулину и кломифен потенцируют эффект друг друга при стимуляции овуляции и наступлении беременности.

Рекомендация имеет уровень доказательности А.

Все три оригинальных препарата (троглитазон [резуглин] пиоглитазон [актос, пиоглар] розиглитазон [авандия]) были зарегистрированы практически одновременно в 1997—1999 гг., однако спустя 2 года была выявлена высокая гепатотоксичность троглитазона, и в 2000 г. препарат был запрещен для клинического применения. Сейчас с успехом применяются два препарата — пиоглитазон и розиглитазон. Проходит регистрацию комбинированный препарат метформина и пиоглитазона (авандамет).

Применение троглитазона как при монотерапии, так и в комбинации с кломифеном, существенно увеличивает долю овуляторных циклов. В многоцентровом РПКИ ($n=305$) троглитазон в дозе 300 и 600 мг/сут потенцировал восстановление овуляции у 50 и 57% больных соответственно, в группе плацебо овуляция наблюдалась только у 12% [30]. Сенситайзеры к инсулину восстанавливают овуляторную функцию благодаря улучшению чувствительности к инсулину и последующему снижению базальной гиперинсулинемии и продукции андрогенов яичниками [31].

Пиоглитазон назначают один раз в сутки, суточная доза 30 мг (максимум 45 мг). Противопоказания к применению глитазонов практически аналогичны таковым у метформина, однако ввиду гепатотоксичности одного из препаратов более жесткими остаются ограничения, обусловленные функцией печени. В частности, необходим мониторинг уровня трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы) во время лечения. Контроль за уровнем трансаминаз проводят до лечения, через 2 мес и в дальнейшем 1 раз в год. Глитазоны эффективно восстанавливают овуляторную функцию у больных с СПКЯ и ожирением, резистентных к метформину; сдерживающим моментом и наибольшим препятствием сегодня является более высокая стоимость препаратов.

D-chiro-inositol — медиатор действия инсулина на пострецепторном этапе [32]. У женщин с инсулинорезистентностью и СПКЯ снижены содержание и соответственно активность D-chiro-инозитолфосфогликана, который является медиатором действия инсулина на пострецепторном уровне [33]. Первое испытание препарата (1999)

показало его хорошую эффективность, сравнимую с эффективностью препаратов, модифицирующих действие инсулина других фармакологических групп. В 1999 г. проведено первое РПКИ у 44 женщин с СПКЯ и ожирением. D-chiro-inositol назначали в течение 6 нед в дозе 1200 мг/сут [34]. Препарат рассматривался как один из препаратов выбора, однако в последующих исследованиях его терапевтические возможности не подтвердились, и интерес к изучению D-chiro-inositol снизился.

Акарбоза — ингибитор фермента -глюкозидазы, который участвует в расщеплении олигосахаридов до моносахаридов в желудочно-кишечном тракте. В результате замедления и частичного предотвращения всасывания углеводов снижаются продукция и секреция инсулина, т.е. уменьшается гиперинсулинемия. Акарбоза практически не дает системного эффекта, ее биодоступность составляет 2%, а действие ограничено кишечником. В 2005 г. опубликованы предварительные результаты РПКИ с участием 30 женщин с СПКЯ и ожирением. Акарбозу назначали в течение 6 мес в дозе 150 мг/сут. Авторы оценивали преимущественно суррогатные маркеры: отмечено снижение уровня Т, уровень базального инсулина не изменился. Мониторинг овуляции не проводили, но у 9 из 15 (60%) женщин восстановился регулярный менструальный цикл по сравнению с отсутствием эффекта в группе плацебо. ИМТ снизился несущественно [35]. Таким образом, терапия акарбозой дает более чем скромный результат.

Хирургическое лечение

Эффективность хирургического вмешательства при СПКЯ установлена эмпирически: наблюдалось спонтанное восстановление менструальной функции у больных с СПКЯ, оперированных с целью морфологического исследования ткани яичников [36—37]. Почти на протяжении 30 лет клиновидная резекция оставалась единственным методом лечения больных с СПКЯ. Операция проводилась лапаротомическим доступом с удалением до 75% ткани яичников, что довольно часто сопровождалось развитием спаечного процесса. Причина эффективности и восстановления нормальной функции яичников при уменьшении фолликулярного пула до настоящего времени остается неясной. Наиболее распространенной является точка зрения о том, что результат достигается за счет уменьшения андрогенсекретирующей стромы, однако подобный эффект восстановления овуляции спонтанно наблюдается и в старшей возрастной группе. Одним из предположений является снижение аномальной продукции антимюллера гормона гранулезной тканью яичников.



Применение метформина более эффективно, чем ЭКОЯ лапароскопическим доступом при восстановлении фертильности у резистентных к кломифену больных с СПКЯ и избыточной массой тела.

Рекомендация имеет уровень доказательности А.

Эффективность ЭКОЯ лапароскопическим доступом с целью индукции овуляции при СПКЯ сравнима с эффективностью применения гонадотропинов.

Доля многоплодной беременности после ЭКОЯ ниже, чем при применении гонадотропинов.

Рекомендация имеет уровень доказательности В.

Хирургическое лечение лапаротомическим доступом сопровождается образованием спаечного процесса у 40—90% больных, поэтому, несмотря на восстановление овуляции у подавляющего числа оперированных больных (90%) в действительности беременность наступает не более чем у 60% [38]. Эндоскопические методы вследствие малой травматизации позволяют избежать обширного спаечного процесса. При вмешательстве на яичниках во время операции возможно сразу устранить другую патологию, которая может являться причиной сочетанной формы бесплодия. Преимуществами эндоскопического метода являются и его малая травматичность, сокращение времени пребывания в стационаре и хороший косметический эффект.

Различают следующие методы хирургического вмешательства:

1. Лапароскопическая биопсия.
2. Диатермокаутеризация.
3. Электрокаутеризация.
4. Лазерная вапоризация.
5. Демедулляция.

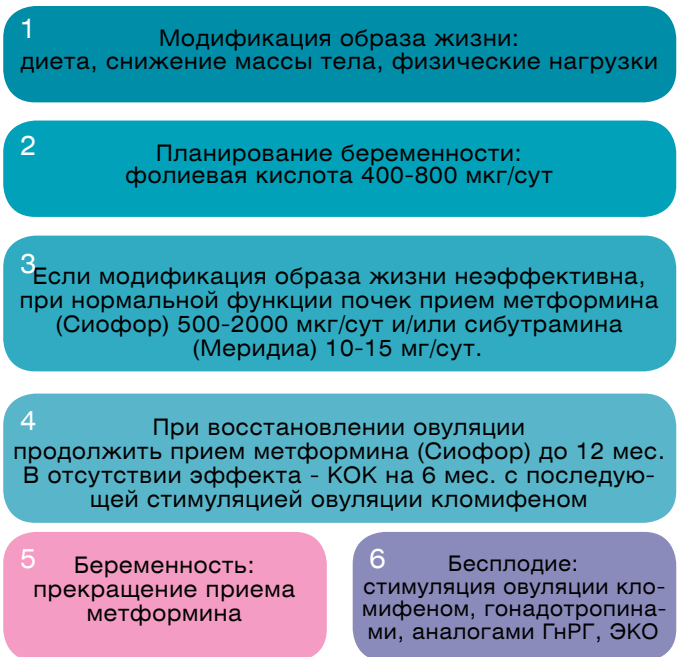
Описан малотравматичный метод трансвагинальной вапоризации яичников под контролем УЗИ. Благодаря вагинальному доступу полностью удается избежать косметических дефектов. Метод имеет ограниченное применение в связи с высоким риском развития осложнений.

Ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 1803 пациенток с СПКЯ (лапаротомия и клиновидная резекция, лапароскопия и электрокаутеризация яичников — ЭКОЯ, лазерная вапоризация и множественная биопсия) позволил сравнить их эффективность [38]. Все методы хирургического вмешательства имели практически одинаковую результативность: ову-

ляция — 78,8%, беременность — 58,5%, прерывание беременности — 15,9%, многоплодная беременность — 2,1%, эктопическая беременность — 1,6%. С целью оценки распространенности спаечного процесса повторная диагностическая лапароскопия проведена 343 больным: наименьшая частота спаечного процесса наблюдалась после множественной биопсии яичников, максимальная — после классической лапаротомии и клиновидной резекции (90%). Спаечный процесс развился после лапароскопической каутеризации у 30% пациенток, после лазерной вапоризации — у 50%. Очевидно, что ни один из методов хирургического вмешательства не позволяет избежать образования спаек, которые в дальнейшем осложняют проведение протоколов стимуляции овуляции и ЭКО.

С практической точки зрения наиболее интересные данные сравнительной эффективности ЭКОЯ лапароскопическим доступом и индукции овуляции гонадотропинами у больных с СПКЯ, резистентных к кломифену, были получены в мета-анализе С. Farquhar (2006) [39]. В мета-анализ были включены 6 исследований, отвечающих критериям включения. Различий по вероятности наступления беременности между ЭКОЯ и стимуляцией гонадотропинами не получено: ОШ 1,04 (при 95% ДИ от 0,74 до 1,99). Вероятность многоплодной беременности после ЭКОЯ ниже (1%), чем при использовании гонадотропинов (16%), ОШ 0,13 (при 95% ДИ от 0,03 до 0,59). Вероятность преждевременного прерывания беременности в обоих случаях одинакова: ОШ 0,81 (при 95% ДИ от 0,36 до 1,86). Хирургическое

Рисунок 2. Алгоритм восстановления фертильности.



лечение не дает никаких преимуществ в вероятности наступления и сохранения беременности по сравнению с гонадотропинами у больных с СПКЯ, резистентных к кломифену. В качестве преимущества ЭКОЯ может лишь обсуждаться низкая частота многоплодной беременности. В то же время отдаленные последствия хирургического вмешательства на функцию яичников неизвестны.

С этой точки зрения пристальный интерес вызвала работа S. Palomba [40]. В РПКИ были включены пациентки с избыточной массой тела, резистентные к кломифену, которые в течение 6 мес получали предварительную терапию метформином (1700 мг/сут) или плацебо. Пациентки, получавшие метформин (n=210), были подвергнуты диагностической лапароскопии. ЭКОЯ проведена пациенткам, получавшим плацебо (n=231). Овуляция была достигнута у 54,8% больных после приема метформина и у 53,2% после ЭКОЯ. Статистически значимые различия

получены по наступлению беременности (21,8 и 13,4%), преждевременному прерыванию беременности (9,3 и 29,0%) и рождению детей (86,0 и 64,5%) — результаты в группе метформина были лучше, чем после ЭКОЯ. Очевидно, назначение метформина у больных с избыточной массой тела при СПКЯ и резистентностью к кломифену более эффективный метод, чем ЭКОЯ.

Алгоритм действий врача при восстановлении фертильности должен выглядеть следующим образом (рис. 2).

В последние годы в терапии СПКЯ происходят серьезные изменения, которые обусловлены появлением новых терапевтических возможностей [41]. Понимание реальной эффективности ранее известных препаратов и адекватное использование новых методов лечения и новых лекарственных средств позволят добиться максимального эффекта в восстановлении фертильности у больных с СПКЯ.

Литература

1. Синдром поликистозных яичников: Руководство для врачей. Под ред. И.И.Дедова, Г.А.Мельниченко. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007.
2. Balen A.H., Conway G.S., Kaltsas G. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* 1995;10(8):2107–2111.
3. Ferrannini E., Natali A., Bell P. on behalf of the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest.* 1997; 100: 1166–1173.
4. Dunaif A., Segal K.R., Futterweit W. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in PCOS. *Diabetes* 38:1165-1174, 1989
5. Krauss R.M., Winston M., Fletcher B.J. Obesity: impact on cardiovascular disease. *Circulation.* 1998 Oct 6;98(14):1472-6.
6. Despres J.P., Lemieux I., Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ.* 2001 Mar 24;322(7288):716-20.
7. Guzick D.S., Wing R., Smith D. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril* 1994; 61: 598-604.
8. Pasquall R., Gambineri A. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the PCOS. *JCE&M.* 2000 Aug;85(8):2767-74.
9. Пищулин А.А. Синдром поликистозных яичников: патогенез, диагностика, лечение автореф дмн, 2002.
10. Clark A.M., Thornley B., Tomlinson L. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive out-come for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998; 13: 1502-5.
11. Schenker J.G. Clinical aspects of ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999 Jul;85(1):13-20.
12. Kousta E., White D.M., Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update.* 1997 Jul-Aug;3(4):359-65
13. Beck J.I., Boothroyd C., Proctor M. Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1): CD002249. Review.
14. Dickey R.P., Taylor S.N., Cuore D.N. Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. *Hum Reprod.* 1996 Dec;11(12):2623-8.
15. Malkawi H.Y., Qublan H.S., Hamaideh A.H. Medical vs. surgical treatment for clomiphene citrate-resistant women with PCOS. *J Obstet Gynaecol.* 2003; 23(3): 289-93.
16. Lord J.M., Flight I.H., Norman R.J. Metformin in PCOS: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2003;327:951
17. Parsanezhad M.E., Alborzi S., Jahromi B.N. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of bromocriptine in clomiphene-resistant patients with PCOS and nor-mal prolactin level. *Int J Fertil Womens Med.* 2002 Nov-Dec;47(6):272-7.
18. Nugent D., Vandekerckhove P., Hughes E. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility associated with PCOS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (4): CD000410.
19. Wely M., Bayram N., Veen F. Recombinant FSH in alternative doses or versus urinary gonadotrophins for ovulation induction in subfertility associated with PCOS: a systematic review based on a Cochrane review. *Human Reproduction* Vol.18, No.6 pp. 1143-1149, 2003
20. Bayram N., van Wely M., van der Veen F. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with PCOS (Cochrane Review) *The Cochrane Library.* Issue 2, 2006.
21. Bayram N., van Wely M., van der Veen F. Pulsatile gonadotrophin releasing hormone for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD000412.
22. Essah P.A., Apridonidze T., Luomo M.J. Effects of short-term and long-term metformin

treatment on menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006, vol. 86, no1, pp. 230-232.

23. Kolibianakis E.M., Papanikolaou E.G., Camus M. Effect of oral contraceptive pill pretreatment on ongoing pregnancy rates in patients stimulated with GnRH antagonists and recombinant FSH for IVF. A randomized controlled trial. *Human Reproduction* 2006. 21(2):352-357.
24. Hughes E., Collins J., Vandekerckhove P. (2003e) Gonadotrophin-releasing hormone analogue as an adjunct to gonadotropin therapy for clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome (Cochrane Review). In *The Cochrane Library*, Issue 1. Ox-ford Update Software.
25. Palomba S., Falbo A., Russo T. Ovulation Induction in Anovulatory Patients with PCOS. *Current Drug Therapy*, 2006, 1, 23-29.
26. Velazquez E.M., Mendoza S., Hamer T. Metformin therapy in PCOS reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyper-androgenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647-54.
27. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Evans W.S. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the PCOS. *N Engl J Med.* 1998 Jun 25;338(26):1876-80.
28. Moghetti P., Castello R., Negri C. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *JCE&M* Vol. 85, No. 1 139-146
29. Costello M.F., Chapman M., Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotrophin ovulation induction or IVF in women with PCOS. *Human Reprod* 2006 21(6):1387-1399.
30. Azziz R., Ehrmann D., Legro R.S. Troglitazone Improves Ovulation and Hirsutism in the Polycystic Ovary Syndrome: A Multi-center, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *JCE&M*, 2001. Vol. 86, No. 4 1626-1632.
31. Sepilian V. Effects of Rosiglitazone in obese women with PCOS and severe insulin resistance. *JCE&M.* 2004.Vol. 90, No. 1 60-65.
32. Nestler J.E. Inositolphosphoglycans (IPGs) as mediators of insulin's steroidogenic actions. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1998;9(2-4):197-204.
33. Baillargeon J.P., Diamanti-Kandaraki E., Ostlund R.E. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with PCOS. *Diabetes Care.* 2006 Feb;29(2):300-5.
34. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1999 Apr 29;340(17):1314-20.
35. Penna I.A., Canella P.R., Reis R.M. Acarbose in obese patients with polycystic ovarian syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Reprod.* 2005 Sep;20(9):2396-401. Epub 2005 Jul 8.
36. Лесной С.К. Частичная резекция яичников при олигоменорее и аменорее. *Акуш и гин* 1928; 7: 16–19.
37. Stein I.F., Leventhal M.L. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29: 181–191.
38. Campo S. Ovulatory cycles, pregnancy outcome and complications after surgical treatment of PCOS. *Obstet Gynecol Surv.* 1998 May;53(5):297-308.
39. Farquhar C., Lilford R.J., Marjoribanks J. Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory PCOS. (Cochrane Review) *The Cochrane Library*, Issue 2, 2006.
40. Palomba S., Orio F. Jr., Nardo L.G. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with PCOS: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled trial. *JCE&M.* 2004 Oct;89(10):4801-9.
41. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, "Consensus on infertility treatment related to polycystic ovarian syndrome", *Human reproduction* (2008), 23(3):462-477.

Поступила 4.02.2008