

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ШТЕЙНА—ЛЕВЕНТАЛЯ

Ищенко А.И.^{1,2}, Агаджанян Э.С.¹, Ищенко А.А.², Горбенко О.Ю.¹

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва; ²ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, 125367, г. Москва

Для корреспонденции: Агаджанян Элла Сейрановна — старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; EllaAgadjanian@yandex.ru

В статье обоснованы теории возникновения, патогенеза, диагностики, клинко-морфологического проявления синдрома Штейна — Левенталя, или синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Рассмотрены различные методы консервативного и хирургического лечения СПКЯ. Основное внимание уделяется хирургическому лечению бесплодия, вызванного СПКЯ, при помощи лапароскопического лазерного дреллинга яичников с последующим проведением экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников; гирсутизм; гиперандрогения; инсулинорезистентность; бесплодие; лазерный дреллинг яичников; гольмиевый (Ho-YAG) лазер.

Для цитирования: Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2015; 2 (4): 20—25.

MODERN APPROACHES TO THERAPY OF PATIENTS WITH STEIN-LOEWENTHAL SYNDROME

Ishchenko A.I.^{1,2}, Agadzhanian E.S.¹, Ishchenko A.A.², Gorbenko O.Yu.¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation;

²Therapeutic Rehabilitation Center, Moscow, 125367, Moscow, Russian Federation

Address for correspondence: Agadzhanian E.S. EllaAgadjanian@yandex.ru

Theories of emergence and the pathogenesis of Stein-Loewenthal's syndrome, or the polycystic ovaries syndrome (PCOS), are discussed, its diagnosis and clinical morphological manifestations are presented. Methods for conservative and surgical treatment are presented, with special emphasis on surgical treatment of infertility caused by the syndrome (laparoscopic laser drilling of the ovaries with subsequent extracorporeal fertilization).

Key words: polycystic ovaries syndrome; hirsutism; hyperandrogenism; insulin resistance; infertility; laser drilling of ovaries; Ho-YAG laser.

Citation: Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova. 2015; 2 (4): 20—25. (in Russ.)

Received 06.11.15

В 1935 г. I.F. Stein и M.L. Leventhal описали идеологию синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Она помогла сформировать основные представления об этой сложной полиэндокринной патологии, которая даже в XXI веке достаточно широко распространена у женщин репродуктивного возраста. Со времен первого описания СПКЯ достигнуты значительные успехи в вопросах патогенеза, диагностики и лечения данного заболевания [1—3].

Синдром поликистозных яичников — заболевание с вариабельной клинической картиной, являющееся общесоматической проблемой, определяющей репродуктивный потенциал молодой женщины. К основополагающим критериям клинического проявления СПКЯ относятся хроническая ановуляция, неопухолевая гиперандрогения овариального генеза и инсулинорезистентность. СПКЯ — одна из наиболее частых причин бесплодия у женщин детородного возраста (от 5 до 15% случаев) [4, 5].

К настоящему времени существенно пересмотрены взгляды на это заболевание, и из категории редкой sporadic патологии СПКЯ перешел в разряд самой распространенной эндокринопатии. С современной позиции СПКЯ трактуется как своеобразная форма метаболического синдрома. Существует целый ряд факторов, запускающих патологические нарушения в

системе гормональной регуляции, но, несмотря на многочисленные исследования, непосредственная причина развития данных нарушений не до конца изучена. На протяжении многих лет совершенствовались фундаментальные знания и лабораторные возможности, открывающие все новые и новые стороны этого заболевания, но и на сегодняшний день СПКЯ остается одной из самых не исследованных до конца гинекологических патологий.

Одной из теорий возникновения СПКЯ служит гонадотропная недостаточность яичников, являющаяся причиной нарушения менструального цикла и бесплодия. Вместе с тем при парентеральном введении эстрогенов происходит адекватное повышение уровня гонадотропинов в крови, что указывает на роль первично-овариальных нарушений в патогенезе данной патологии. Овариальные нарушения могут быть обусловлены хроническим воспалительным поражением яичников, аутоиммунным оофоритом, эндометриозом, наследственными ферментативными дефектами, нарушающими синтез эстрогенов в яичниках [6—8].

К основным концепциям патогенеза СПКЯ относят механизмы формирования ановуляции, гиперандрогении, инсулинорезистентности. Причиной ановуляции, т.е. отсутствия роста фолликулов до преовуляторной стадии, является недостаточный уровень фолликуло-

стимулирующего гормона (ФСГ), нарушение транспорта ФСГ к клеткам фолликулов в поликистозных яичниках, возможно также снижение чувствительности к ФСГ или изменение рецепторного аппарата фолликулов. Относительный дефицит ФСГ приводит к нарушению синтеза цитохрома P450, который способствует активации ферментов, участвующих в метаболизме андрогенов в эстрогены, в результате происходит накопление андрогенов. Снижение синтеза эстрадиола по механизму обратной связи приводит к стимуляции секреции гонадотропин-рилизинг гормона [9, 10].

В 2007 г., при пункции преовуляторных фолликулов, было выявлено повышение содержания тестостерона в фолликулярной жидкости, продуцируемой theca interna под воздействием лютеинизирующего гормона (ЛГ), в результате этого происходит атрезия недоминантных фолликулов в нормальном менструальном цикле. Высокая концентрация ЛГ ускоряет мейотическое созревание ооцита в поздней фолликулярной фазе, разрушается взаимосвязь между клетками гранулы в яйценодном бугорке, следовательно, происходит патологическое созревание ооцитов, что приводит к повышению частоты самопроизвольных выкидышей [11, 12].

По данным разных литературных источников, избыток андрогенов — один из основных признаков СПКЯ, что проявляется возникновением гирсутизма, акне или андрогенной алопеции. Основная проблема в постановке диагноза СПКЯ заключена в источнике секреции андрогенов. Многие авторы предполагают, что синдром характеризуется повышением продукции и яичниковых и надпочечниковых андрогенов. Известно, что примерно у 50% пациенток с СПКЯ выявляется надпочечниковая гиперандрогения, обусловленная генетической дисфункцией цитохрома P450c17, связанной с наличием мутации в гене ароматазы *CYP19*. Ряд исследований указывает на наличие полиморфизма гена *CYP19* с развитием СПКЯ, увеличением уровня андрогенов, снижением уровня эстрогенов в крови и уменьшением ферментативной активности ароматазы. Данный фермент участвует в синтезе андрогенов в яичниках и надпочечниках, также цитохром P450c17 активизирует инсулиновые рецепторы, и при его дефиците можно наблюдать возникновение инсулинорезистентности у пациентов с СПКЯ [13—15].

Инсулинорезистентность возникает в результате снижения ответа тканей-мишеней на воздействие инсулина, следовательно, происходит усиление работы поджелудочной железы и увеличение секреции инсулина. На начальных этапах заболевания компенсаторно может наблюдаться нормогликемия, но в дальнейшем, при отсутствии своевременного лечения, возможно усугубление патологических процессов, что приведет к гипергликемии, нарушению толерантности к глюкозе и в итоге — к сахарному диабету. Инсулин и инсулиноподобный фактор роста (ИФР) тесно связаны, так как инсулин действует на яичники и через рецепторы к ИФР, что приводит к повышению числа рецепторов к ЛГ, в результате повышается уровень ЛГ в крови и возрас-

тает концентрация андрогенов в яичнике. Яичниковый стероидогенез провоцируется инсулином и проявляется в виде гиперандрогении. Также нельзя исключить влияние инсулина на продукцию тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина печенью, вследствие чего понижается уровень глобулина и происходит высвобождение биологически активного тестостерона [16].

Многие исследования показывают, что при СПКЯ уровень антимюллерова гормона (АМГ) в крови повышен в 2—3 раза. Кроме того, уровень АМГ в крови имеет положительную корреляцию с такими гормональными маркерами наличия синдрома, как тестостерон, андростендион и число антральных фолликулов. Более того, известно, что у пациенток с СПКЯ измерение уровня АМГ может заменить ультразвуковой подсчет числа фолликулов. Увеличение продукции АМГ яичниками при СПКЯ вызвано не только повышением числа фолликулов, вырабатывающих АМГ, но и увеличением выработки гормона гранулезой этих фолликулов, при этом АМГ блокирует ароматазу и препятствует дальнейшему росту продукции гранулезой эстрадиола. Следовательно, высокий уровень АМГ в фолликулах пациенток с СПКЯ определяет резистентность к ФСГ. Важно отметить также, что высокая концентрация АМГ, как и ЛГ, ингибирует процесс мейоза в ооците у пациенток с СПКЯ [17—19].

Все вышеперечисленные гипотезы сопряжены с ролью ароматазы P450 в патогенезе СПКЯ, что подтверждает генетическую теорию возникновения заболевания.

Наряду с клиническими, ультразвуковыми и лапароскопическими признаками гормональные параметры проявления СПКЯ остаются одними из главных. Установлено, что в 100% случаев отмечается повышение гонадотропного индекса ЛГ/ФСГ и низкое содержание прогестерона, характерное для фолликулярной фазы цикла и подтверждающее наличие ановуляции. У 73% пациенток прослеживается повышение уровня андрогенов и у 33% больных отмечается повышение уровня яичниковых (тестостерон) и надпочечниковых андрогенов (дегидроэпиандростерон — ДЭА, дегидроэпиандростерон-сульфат — ДЭАС). Гиперпролактинемия при СПКЯ встречается в 30% случаев.

Важную роль в диагностике СПКЯ занимают критерии, утвержденные на Международном консенсусе ESHRE/ABSM (Роттердам, 2003 г.). Консенсусом выделено **3 диагностических критерия СПКЯ**.

Первым критерием является наличие менструальной дисфункции в виде нерегулярных менструаций и ановуляции, в результате наблюдаются такие нарушения цикла, как олигоменорея (у 38% пациенток), аменорея (у 9%), опсоменорея (35%), в то время как у 18% женщин сохраняются регулярные менструации на фоне ановуляторных циклов [23—25].

Вторым критерием служат гиперандрогения и ее клинические проявления. Лабораторные показатели гиперандрогении включают: тестостерон > 2,4306 нмоль/л, андростендиол > 8,5069 нмоль/л,

ДЭАС > 8,6111 нмоль/л. Ранее описанные клинические признаки гиперандрогении (гирсутизм, акне, алопеция) не требуют лабораторной верификации, так как, например, гирсутизм — патологическое оволосенение, оценка проводится по шкале Ферримана — Голлвея. Лабораторные данные при гиперандрогении исключают другие надпочечниковые заболевания, такие как гиперкортицизм, врожденная гиперплазия коры надпочечников, вирулизирующие опухоли [23].

Третьим критерием является ультразвуковая диагностика СПКЯ. Необходимо заметить, что ультразвуковые признаки СПКЯ у женщин в возрасте от 18 до 42 лет, даже при отсутствии клинических проявлений, обнаруживаются в 21—22% случаев. Закреплены следующие положения: количество фолликулов по периферии — 12 и более, диаметр фолликулов — 2—9 мм, увеличение овариального объема более 10 см³. Важно учесть, что «поликистозный» вид яичников может наблюдаться при приеме комбинированных оральных контрацептивов или при стимуляции в цикле экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Для точности постановки диагноза следует проводить УЗИ в динамике и в раннюю фолликулярную фазу, на 3—5-й день менструального цикла. С помощью ультразвука возможно определить толщину эндометрия в зависимости от уровня продукции эстрогенов. В 61% случаев ширина М-эха меньше нормы, в 12% случаев возникает гиперплазия эндометрия и в 27% наблюдений эндометрий соответствует норме [12, 21].

Для решения вопроса о выборе тактики лечения пациенток с СПКЯ необходимо провести полную диагностику: оценить состояние менструально-репродуктивной функции, уточнить характер и особенности эндокринно-обменных нарушений, диагностировать сопутствующие патологии органов малого таза, которые впоследствии могут влиять на результаты медикаментозной терапии, особенно это касается женщин с бесплодием.

На сегодняшний день нет единого мнения о лечении больных с СПКЯ. В основном лечение направлено на восстановление овуляторных менструальных циклов, генеративной функции, нормализацию массы тела и метаболических нарушений, устранение гиперпластических процессов эндометрия и клинических проявлений гиперандрогении.

С учетом современных взглядов на СПКЯ, характеризующийся многими эндокринными и метаболическими нарушениями, терапию условно разделяют на две группы мероприятий. Базовая терапия включает комплекс длительных реабилитационных мероприятий, направленных на планомерную подготовку к будущей беременности. Мероприятия для базовой терапии определяются величиной индекса массы тела (ИМТ) [26—29].

Основной стратегией в терапии СПКЯ являются ранняя диагностика синдрома, нормализация массы тела с использованием аэробных физических нагрузок и сбалансированной диеты, скрининг на сахарный

диабет, коррекция инсулинорезистентности, дислипидемии, контроль андрогенных маркеров. Необходимы коррекция гормональных нарушений (гиперсекреции ЛГ, гиперандрогении, гиперпролактинемии) и нарушений менструального цикла, стимуляция овуляции и, возможно, хирургическое лечение в объеме диагностической лапароскопии для выполнения лазерного дринг-инга яичников Ho-YAG-лазером [29—31].

Конечно, для молодых женщин снижение качества жизни является основной задачей при лечении симптомов СПКЯ, главной целью для этих женщин является снижение массы тела и коррекция гирсутизма, для этого используют ингибиторы продукции андрогенов (оральные контрацептивы, аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона). Препаратами выбора являются комбинированные оральные контрацептивы, в состав которых входят гестагены с антиандрогенными свойствами (ципротерона ацетат, диенгест или дроспиренон), к таковым относят диане-35, жанин, джес [32—35].

При избыточной массе тела с сопутствующей инсулинорезистентностью при СПКЯ необходимы консультация эндокринолога, а также назначение метформина, относящегося к группе бигуанидов, снижающих уровень инсулина в крови, не вызывающих гипогликемию и повышающих чувствительность тканей к инсулину [32].

Внимание практикующих врачей при лечении бесплодия, сопутствующего СПКЯ, направлено на регуляцию менструального цикла и стимуляцию овуляции. В последние годы расширяется арсенал препаратов для консервативной стимуляции овуляции. Стимуляция овуляции при СПКЯ может осуществляться нестероидными антагонистами эстрогенов. Антиэстроген кломифена цитрат является одним из препаратов для индукции овуляции у больных с СПКЯ, эффект достигается по механизму обратной отрицательной связи посредством синтеза гонадолиберина, а затем и повышенной секрецией ФСГ [36, 37].

Существует также новая концепция стимуляции овуляции ингибитором ароматазы летрозолом, в результате которого блокируется фермент ароматазы P450, участвующий в превращении тестостерона в эстрогены, следовательно, снижается концентрация эстрогенов в крови [14, 15].

Хирургическое лечение бесплодия у женщин с СПКЯ является основным методом при наличии в анамнезе пациентки безрезультативных попыток ЭКО, отсутствия эффекта при стимуляции овуляции и высоком риске развития синдрома гиперстимуляции яичников [37, 38].

Выявлено, что модификация многих схем лечения препаратами гонадотропинов не привела к увеличению частоты наступления беременности, снижению риска развития многоплодной беременности и синдрома гиперстимуляции яичников у пациенток с СПКЯ. В связи с этим в последние годы возрос интерес к хирургическим методам лечения СПКЯ, тем более что совершенствование эндоскопической техники способствует минимальному инвазивному вмешательству [32, 36, 37].

Первым хирургическим методом лечения при СПКЯ была клиновидная резекция яичников, в частности лапароскопический дреллинг яичников впервые проведен в 1984 г., выполняли 3—6 проколов кортикального слоя на глубину 5—6 мм с использованием моно- и биполярного тока. Существует множество лапароскопических методик, включающих электропунктуру яичников в сочетании с частичной постсегментарной демедулляцией, биопсию яичников, перфорирование яичников, экстравертирование яичников, электрокоагуляцию яичников, термокаутеризацию яичников, лазерную вапоризацию, лапароскопическую резекцию яичников, их микрорезекцию. Многими клиницистами отмечался примерно одинаковый эффект вышеперечисленных методов лапароскопической индукции овуляции в восстановлении менструальной и генеративной функции при СПКЯ и высокую частоту рецидивов [38].

На сегодняшний день уделяется пристальное внимание проведению лазерного дреллинга яичников именно лапароскопическим доступом, в результате чего уменьшается объем травматизации и минимизируется вероятность возникновения послеоперационного спаечного процесса в малом тазу. До появления Ho-YAG-лазера существовали другие, ранее описанные методы воздействия на поликистозные яичники. По данным литературы, имеются сведения о более выраженном деструктивном влиянии электрокоагуляции на ткань яичника по сравнению с высокоинтенсивным лазерным излучением.

Лазерный дреллинг яичников проводят с помощью Ho-YAG-лазера, обладающего высокой импульсной мощностью (более 4 кВт), позволяющей получить эффект сильного локального испарения. Кроме того, лазер имеет малую глубину проникновения одного импульса — всего 0,2—0,4 мм, что позволяет визуально контролировать глубину поражения подлежащих тканей, при этом практически отсутствуют карбонизация и ожоговая реакция тканей, что предотвращает формирование грубых рубцов [39].

В связи с этим чрезвычайно важно отметить, что Ho-YAG-лазер, учитывая все его характеристики, можно использовать при лапароскопическом лазерном дреллинге яичников при СПКЯ в программе вспомогательных репродуктивных технологий. Из-за отсутствия ожоговой реакции тканей, карбонизации и формирования рубцовых деформаций риск снижения овариального резерва яичников минимизирован, в результате этого можно исключить преждевременное угасание функции яичников у женщин репродуктивного периода [39—41].

Лазерный дреллинг яичников характеризуется как один из методов стимуляции овуляции при СПКЯ. В 1983 г. J. Cohen предполагал, что различные виды оперативного воздействия на яичник стимулируют его стромальный кровоток, который у больных СПКЯ статистически ниже, чем у здоровых женщин. Помимо этого, оперативное лечение поликистозных яичников стимулирует нервные окончания, нормализуя воздей-

ствие центральных органов регуляции репродуктивной системы. К основным критериям эффективности хирургического лечения относят восстановление регулярных менструальных циклов, овуляции, фертильности, а также изменение клинических и эндокринных проявлений СПКЯ [38, 42, 43].

Существует патентное изобретение, направленное на лазерное лечение поликистоза яичников, отличающееся тем, что под постоянным ультразвуковым контролем трансвагинальным датчиком, при помощи иглы, закрепленной в пункционной насадке к трансвагинальному датчику, пунктируют задний свод влагалища с последующей перфорацией лазерным излучением капсулы яичника в 10—15 точках. В отдаленном послеоперационном периоде наблюдались рост, созревание и овуляция фолликула, сопровождающиеся циклическими изменениями резистентности кровотока в изучаемых сосудах матки и яичников, аналогичные таковым у здоровых женщин [44].

Проблема хронической ановуляции не теряет актуальности из-за многообразия обусловленных ею патологических изменений в организме женщины репродуктивного возраста, что определяет высокую частоту бесплодия (до 10—15% в популяции), оказывая влияние на демографические показатели. Среди факторов ановуляции одно из ведущих мест принадлежит функциональной яичниковой гиперандрогении неопухолевого генеза, морфологическим выражением которой является поликистозная структура яичников.

В последнее время стало известно, что в ответ на лазерное воздействие в яичнике стимулируются факторы роста, повышающие чувствительность яичника к циркулирующему ФСГ, что приводит к инициации фолликулогенеза. Проведение лапароскопического лазерного дреллинга способствует также восстановлению менструальной функции. Менструальный цикл становится регулярным у 63—85% больных [38].

Резюмируя данные об эффективности различных методик хирургического воздействия на яичники, можно сделать общее заключение, что у больных с типичными клиническими проявлениями СПКЯ, так же как и у значительной части пациенток с другими клинико-патогенетическими вариантами заболевания, оперативное вмешательство в объеме лапароскопического лазерного дреллинга яичников служит методом выбора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парашук Ю.С. *Бесплодие в браке*. Киев, 1994; 203 с.
2. Пшеничникова Т.Я. *Бесплодие в браке*. М.: Медицина, 1991; 318 с.
3. Назаренко Т.А. *Синдром поликистозных яичников*. М.: МЕД-пресс-информ, 2005; 207 с.
4. Кирющенков А.П., Совчи М. Г. Поликистозные яичники. *Акушерство и гинекология*. 1994; 1: 11—14.
5. Козуб Н.И. Поликистоз яичников. *Международный медицинский журнал*. 1998; 4: 67—70.
6. Андреева Е.Н., Семичева Т.В., Веснина А.Ф. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза синдрома поликистозных яичников. *Проблемы репродукции*. 2007; 6: 29—35.
7. Майоров М.В. Некоторые аспекты диагностики и лечения синдрома склерокистозных яичников. В кн.: *Тезисы докладов областной научной конференции по акушерству и гинекологии Самаркандского гос. мед. института им. И. П. Павлова 18—19 марта 1983 г.* Самарканд, 1983; 30—32.

8. Сметник В.П. Синдром поликистозных яичников: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. *Медицинские новости*. 2001; 9: 42—3.
9. Гаспаров А.С. *Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия у больных с СПКЯ*: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1996. 274.
10. Назаренко Т.А. *Синдром поликистозных яичников: современный подход к диагностике и лечению бесплодия*. 2-е изд. М.: МЕД-пресс-инфо, 2008. 21—51.
11. Уварова Е.В., Григоренко Ю.П. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников (обзор литературы). *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2007; 6: 41—61.
12. Sheehan M.T. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clin. Med. Res.* 2004; 2 (1): 13—27.
13. Савина В.А., Швед Н.Ю., Потин В.В. и др. Аллельные варианты гена *CYP19* (ароматазы p450) и активность ароматазы p450 у больных синдромом поликистозных яичников. *Медицинская генетика*. 2012; 4: 36—41.
14. Савина В.А., Потин В.В., Тарасова М.А., Ткаченко Н.Н. Ароматазная активность при синдроме поликистозных яичников. В кн.: *Материалы VI Всероссийского конгресса эндокринологов*. М., 2012; 502.
15. Савина В.А. Роль ароматазы в патогенезе синдрома поликистозных яичников: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. 2012.
16. Laboureaux-Soares Barbosa S., Rodien P., Rohmer V. Polycystic ovary syndrome: treatment with insulin-sensitizing agents. *Ann. Endocr. (Paris)*. 2002; 63 (1): 31—5.
17. Pellatt L., Hanna L., Brincat M., Galea R., Brain H., Whitehead S. et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J. Clin. Endocr.* 2007; 92 (1): 240—5.
18. Pigny P., Jonard S., Robert Y., Dewailly D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocr.* 2006; 91 (3): 941—5.
19. Pigny P., Merlen E., Robert Y., Cortet-Rudelli C., Decanter C., Jonard S. et al. Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J. Clin. Endocr.* 2003; 88 (12): 5957—62.
20. Уварова Е.В. Обоснование применения комбинированных оральные контрацептивы в пролонгированном режиме у девочек подростков с формирующимися поликистозными яичниками. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2006; 6: 44—52.
21. Шаргородская А.В., Пищулин А.А., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников в возрастном аспекте (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2003; 9 (11): 28—32.
22. Чеботникова Т.В., Бутрова С.А., Мельниченко Г.А. Контроль массы тела — ключ к успеху лечения больных с синдромом поликистозных яичников. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2007; 1: 7—18.
23. Андиферов М.Б., Григорян Ш.Р., Чернова Т.О. Возможности применения препарата Сиафор (метформин гидрохлорид) у женщин с синдромом поликистозных яичников и избыточной массой тела. *Проблемы репродукции*. 2001; 2: 49—55.
24. Назаренко Т.А. Женское бесплодие, обусловленное нарушениями процесса овуляции (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1998.
25. Назаренко Т.А., Гаспаров А.С., Кузьмичев Л.Н., Калинина Е.А. Особенности лечения бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников, в том числе после ЭКО. В кн.: *Экстракорпоральное оплодотворение и новые направления в лечении женского и мужского бесплодия*. М., 2004; 470—96.
26. Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Чечурова Т.Н., Смирнова А.А. Обоснование дифференциального подхода к индукции овуляции при лечении бесплодия у больных с СПКЯ. *Проблемы репродукции*. 2002; 3: 52—6.
27. Демидов В.Н., Алиева Э.А., Струков А.Н. Возможности эхографии в диагностике синдрома поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 1991; 1: 40—2.
28. Гаспаров А.С., Кулаков В.И. Роль лапароскопии в диагностике болезни поликистозных яичников и сопутствующей патологии органов малого таза. *Проблемы репродукции*. 1995; 34—50.
29. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. *Синдром поликистозных яичников*: руководство. М.: Медицина, 2008; 361 с.
30. Дедов И.И., Андреева Е.Н., Карпова Е.А. *Синдром поликистозных яичников. Этиология, патогенез, диагностика, лечение: практические рекомендации для врачей*. М., 2010; 52 с.
31. Алиева Э.А. *Синдром поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста*: Автореф. дис. ... д-ра мед наук. М., 1991; 44 с.
32. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чегай Н.Б. *Ановуляция и инсулинорезистентность*: Руководство для врачей. М., 2006. 416 с.
33. Сухих Г.Т., Бирюкова А.М., Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р. Эндокринно-метаболические особенности у пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2011; 4: 45.
34. RotterdamESHRE/ASRM-SponsoredPCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil and Steril*. 2004; 81 (1): 19—25.
35. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *New Engl. J. Med.* 1995; 333: 835-61.
36. Манухин И.Б., Геворкян М.А. Синдром поликистозных яичников (клиническая лекция). *Проблемы репродукции*. 1999; 6: 13-8.
37. Манухин И.Б., Кухаркина О.Б., Геворкян М.А. и др. Дифференциальный подход к выбору методики хирургического лечения больных с поликистозными яичниками I и II типов. *Проблемы репродукции*. 2004; 2: 20-5.
38. Деркач Д.А., Пономарева Т.А., Карпова Е.А., Андреева Е.Н. Хирургическое лечение ановуляции (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2009; 2: 67-72.
39. Merseburger A.S., Herrmann T.R., Liatsikos E., Nagele U., Traher O. *Лазеры и лазерные технологии*. Европейская ассоциация урологов, 2011; 21 с.
40. Кулаков В.И., Назаренко Т.А., Волков Н.И. и др. Способ хирургической коррекции ановуляции при яичниковой гиперандрогении. Патент на изобретение №2000104967 и №2000104973 от 27.02.2002.
41. Кулаков В.И., Назаренко Т.А., Кузьмичев Л.Н., Чечурова Т.Н., Киракосян К.Э. Сравнительная оценка методов лечения бесплодия у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Журнал Российского общества акушеров и гинекологов*. 2004; 1: 23-8.
42. Cohen J. Laparoscopic procedures for treatment of infertility related to polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod. Update*. 1996; 2: 337-44.
43. Ищенко А.И., Кудрина Е.А., Чушков Ю.В. Лапароскопия в диагностике и лечении некоторых форм женского бесплодия. В кн.: *Новые технологии и малоинвазивная хирургия в гинекологии / Под ред. Ищенко А.И. М.: ГЭОТАР-Мед, 2004: 88-94.*
44. Липман А.Д., Ищенко А.И., Зуев В.М., Черемных А.Ю., Джибладзе Т.А. Способ лазерного лечения поликистозных яичников. Патент (RU 2169024): А 61 N5/067 — с использованием лазерного луча.

REFERENCES

1. Parashchuk Yu.S. *Infertility in marriage*. Kiev; 1994; 203 с. (in Russian)
2. Pshenichnikova T.Ya. *Infertility in marriage*. Moscow: Meditsina; 1991: 318 p. (in Russian)
3. Nazarenko T.A. *Polycystic ovary syndrome*. Moscow: MEDpress-inform; 2005; 207 p. (in Russian)
4. Kiryushchenkov A.P., Sovchi M.G. Polycystic ovaries. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1994; 1: 11—14. (in Russian)
5. Kozub N.I. Polycystic ovaries. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*. 1998; 4: 67—70. (in Russian)
6. Andreeva E.N., Semicheva T.V., Vesnina A.F. Molecular genetic aspects of the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Problemy reproduktivnoy*. 2007; 6: 29—35. (in Russian)
7. Mayorov M.V. Some aspects of diagnosis and treatment of ovarian syndrome sclerocystic. In: Abstracts of the regional scientific conference on obstetrics and gynecology Samarkand State Medical Institute named after I.P. Pavlov 18-19 March 1983. Samarkand. 1983; 30—2. (in Russian)
8. Smetnik V.P. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis, treatment. *Meditsinskie novosti*. 2001; 9: 42—3. (in Russian)
9. Gasparov A.S. The clinic, diagnosis and long-term results of treatment of infertility in patients with polycystic ovary syndrome: Abstract diss. Moscow; 1996: 274 p.
10. Nazarenko T.A. Polycystic ovary syndrome: a modern approach to the diagnosis and treatment of infertility. 2nd ed. Moscow: MEDpress-info; 2008: 21—51. (in Russian)
11. Uvarova E.V., Grigorenko Yu.P. Topical issues of polycystic ovary syndrome (review). *Reproduktivnoye zdorov'e detey i podrostkov*. 2007; 6: 41—61. (in Russian)
12. Sheehan M.T. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management. *Clin. Med. Res.* 2004; 2 (1): 13—27.
13. Savina V.A., Shved N.Yu., Potin V.V. et al. Allelic variants of the gene *CYP19* (aromatase P450) and P450 aromatase activity in patients with polycystic ovary syndrome. *Meditsinskaya genetika*. 2012; 4: 36—41.

14. Savina V.A., Potin V.V., Tarasova M.A., Tkachenko N.N. Aroma ase activity in polycystic ovary syndrome. In: *Proceedings of the VI All-Russian Congress of Endocrinology*. Moscow, 2012; 502.
15. Savina V.A. The role of aromatase in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome: Abstract diss. 2012. (in Russian)
16. Laboureau-Soares Barbosa S., Rodien P., Rohmer V. Polycystic ovary syndrome: treatment with insulin-sensitizing agents. *Ann. Endocr. (Paris)*. 2002; 63 (1): 31—5.
17. Pellatt L., Hanna L., Brincat M., Galea R., Brain H., Whitehead S. et al. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J. Clin. Endocr.* 2007; 92 (1): 240—5.
18. Pigny P., Jonard S., Robert Y., Dewailly D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocr.* 2006; 91 (3): 941—5.
19. Pigny P., Merlen E., Robert Y., Cortet-Rudelli C., Decanter C., Jonard S. et al. Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J. Clin. Endocr.* 2003; 88 (12): 5957—62.
20. Uvarova E.V. Rationale for the use of combined oral contraceptives in extended-adolescent girls with developing polycystic ovaries. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*. 2006; 6: 44—52. (in Russian)
21. Shargorodskaya A.V., Pishchulin A.A., Melnichenko G.A. Polycystic ovary syndrome in age aspect (review). *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2003; 9 (11): 28—32. (in Russian)
22. Chebotnikova T.V., Butrova S.A., Melnichenko G.A. Weight control — the key to the success of treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2007; 1: 7—18. (in Russian)
23. Antsiferov M.B., Grigoryan Shch.R., Chernova T.O. Features of the drug Siofor (metformin hydrochloride) in women with polycystic ovary syndrome and overweight. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2001; 2: 49—55. (in Russian)
24. Nazarenko T.A. Female infertility due to disorders of ovulation (clinic, diagnostics, treatment): Abstract dis. Moscow; 1998. (in Russian)
25. Nazarenko T.A., Gasparov A.S., Kuz'michev L.N., Kalinina E.A. Features of infertility treatment in patients with polycystic ovary syndrome, including IVF. In: *In vitro fertilization and new directions in the treatment of male and female infertility*. Moscow, 2004; 470—96. (in Russian)
26. Nazarenko T.A., Durinyan E.R., Chechurova T.N., Smirnova A.A. Justification differential approach to ovulation induction in the treatment of infertility in patients with polycystic ovary syndrome. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2002; 3: 52—6. (in Russian)
27. Demidov V.N., Alieva E.A., Strukov A.N. Possibilities of ultrasound in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Akusherstvo i ginekologiya*. 1991; 1: 40—2. (in Russian)
28. Gasparov A.S., Kulakov V.I. The role of laparoscopy in the diagnosis of polycystic ovary disease and concomitant pelvic pathology. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 1995; 34—50. (in Russian)
29. Dedov I.I., Melnichenko G.A. Polycystic ovary syndrome: A guide. Moscow: Meditsina, 2008; 361 p. (in Russian)
30. Dedov I.I., Andreeva E.N., Karpova E.A. Polycystic ovary syndrome. Etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment: practical guidelines for physicians. Moscow, 2010; 52 p. (in Russian)
31. Alieva E.A. Polycystic ovary syndrome in women of reproductive age: Abstract diss. Moscow, 1991; 44 p. (in Russian)
32. Manukhin I.B., Gevorkyan M.A., Chegay N.B. *Anovulation and insulin resistance: A Guide for physicians*. Moscow, 2006; 416 p. (in Russian)
33. Sukhikh G.T., Biryukova A.M., Nazarenko T.A., Durinyan E.R. Endocrine and metabolic features in patients with polycystic ovary syndrome. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 4: 45. (in Russian)
34. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil and Steril*. 2004; 81 (1): 19—25.
35. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *New Engl. J. Med.* 1995; 333: 835-61.
36. Manukhin I.B., Gevorkyan M.A. Polycystic ovary syndrome (Clinical lecture). *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 1999; 6: 13-8. (in Russian)
37. Manukhin I.B., Kukharkina O.B., Gevorkyan M.A. et al. The differential approach to the choice of methods of surgical treatment in patients with polycystic ovaries types I and II. *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2004; 2: 20-5. (in Russian)
38. Derkach D.A., Ponomareva T.A., Karpova E.A., Andreeva E.N. Surgical treatment of anovulation (review). *Problemy reproduktivnoy meditsiny*. 2009; 2: 67-72. (in Russian)
39. Merseburger A.S., Herrmann T.R., Liatsikos E., Nagele U., Traxer O. Lasers and laser technology. European Association of Urology, 2011; 21 p.
40. Kulakov V.I., Nazarenko T.A., Volkov N.I. et al. A method of surgical correction of anovulation when ovarian hyperandrogenism. Patent for the invention and №2000104967 №2000104973 from 27.02.2002. (in Russian)
41. Kulakov V.I., Nazarenko T.A., Kuz'michev L.N., Chechurova T.N., Kirakosyan K.E. Comparative evaluation of treatments for infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Zhurnal Rossiyskogo obshchestva akusherov i ginekologov*. 2004; 1: 23-8. (in Russian)
42. Cohen J. Laparoscopic procedures for treatment of infertility related to polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod. Update*. 1996; 2: 337-44.
43. Ishchenko A.I., Kudrina E.A., Chushkov Yu.V. Laparoscopy in the diagnosis and treatment of certain forms of female infertility. In: *New technologies and minimally invasive surgery in gynecology*. Edited by A.I. Ishchenko. Moscow: GEOTAR-Med, 2004: 88-94. (in Russian)
44. Lipman A.D., Ishchenko A.I., Zuev V.M., Cheremnykh A.Yu., Dzhibladze T.A. *The method of laser treatment of polycystic ovaries. Patent (RU 2169024): A61 N5/067 - using a laser beam*. (in Russian)

Поступила 06.11.15