ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Безруков Алексей Геннадьевич

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ, АССОЦИИРОВАННОГО С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ И СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ.

14.01.01 — акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент

В.В. Пономарев

Краснодар – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ ……2

ВВЕДЕНИЕ.....4

ГЛАВА I. ПРОБЛЕМЫ БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)……..13

1.1. Синдром поликистозных яичников и его влияние на репродукцию..…12

1.2.Влияние наружного генитального эндометриоза на стероидогенез…....19

1.3.Сочетание СПЯ и генитального эндометриоза…….....22

ГЛАВА II. МАТЕРИАЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....29

2.1. Дизайн исследования.....29

2.2.Клиническая характеристика групп обследования…….....31

2.3. Лабораторные методы исследования……...……42

2.4. Лучевые методы исследования……43

2.5. Пайпель-биопсия эндометрия……...43

2.6. Лапароскопия……..43

2.7. Визуально аналоговая шкала……43

2.8. Статистический анализ……..44

2.9. Объем проведенных исследований ……..44

ГЛАВА III.ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ СОЧЕТАНИИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА. …….....…46

3.1. Клинические особенности проявления бесплодия при СПЯ и НГЭ…….46

3.2. Гемостазиологические и биохимические показатели крови в группах исследования.……....54

3.3. Уровень гормонов в группах исследования ……59

3.4. Некоторые патогенетические аспекты сочетания СПЯ и НГЭ…….….73

3.5. Ультразвуковые маркеры синдрома поликистозных яичников и генитального эндометриоза…….77

3.6. Корреляционные связи среди групп исследования……86
3.7. Тактика ведения пациенток с бесплодием на фоне сочетания СПЯ и НГЭ……88
ГЛАВА IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ……92
ВЫВОДЫ……114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...121

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Синдром поликистозных яичников (СПЯ), как и наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), характеризуется широкой распространенностью и частота этих нозологий достигает 10-70% [1, 3, 4, 11, 12, 13, 94, 105, 113, 153, 173]. Ряд исследователей выдвинули предположение о связи генитального эндометриоза и синдрома поликистозных яичников [99, 111], которые выявили, что 10% пациенток с бесплодием страдают и СПЯ, и эндометриозом.P.G. McGoverne.a.рассуждали о важности скрининга других причин бесплодия при СПЯ. При восстановлении овуляторного статуса при СПЯ бесплодие становится необъяснимым, при этом у 50% из них был установлен эндометриоз при лапароскопии [194].

Особенностью сочетания НГЭ и СПЯ у пациенток является наличие субфертильности. Однако вопросы бесплодия, субфертильности, прегравидарной подготовки при сочетании СПЯ и НГЭ до сегодняшнего дня не выяснены.

Степень разработанности темы.Проблеме лечения бесплодия при СПЯ и при НГЭ уделено на сегодняшний день большое внимание [61, 65, 71, 94, 113, 146]. Однако сниженный репродуктивный потенциал у пациенток с СПЯ в сочетании с НГЭ остается нераспознанным[107]. Принимая во внимание высокую градацию эндометриоза у пациенток с СПЯ и бесплодием, можно полагать, что именно СПЯ может потенцировать развитие генитального эндометриоза [136].Возникающие изменения ооцитов и стероидных гормонов, ответственных за фолликулогенез, приводят к различным заболеваниям, включая синдром поликистозных яичников, овариальный рак, преждевременную недостаточность яичников [165], эндометриоз [1, 15, 180] и кисты яичников [15, 20, 21, 142].Выполненный M.Koriet.al. мета-анализ подчеркивает потенциальную тенденцию активации онкогенеза при СПЯ и эндометриозе, что определяет многогранность проводимых исследований и их практическую значимость [125].

Цель: повысить эффективность лечения бесплодия на фоне сочетания синдрома поликистозных яичников и наружного генитального эндометриоза путем разработки и внедрения индивидуальных программ ведения.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования**:

1. Изучить факторы риска развития женского бесплодия при сочетанной гинекологической патологии: синдроме поликистозных яичников и наружном генитальном эндометриозе для создания “портрета” симультанной патологии.
2. Определить гормональный статус при бесплодии на фоне симультанной патологии (синдром поликистозных яичников и наружный генитальный эндометриоз) с акцентом на состояние яичникового резерва.
3. Выявить соотношение овуляторных и ановуляторных менструальных циклов у пациенток с бесплодием на фоне сочетанной гинекологической патологии: синдром поликистозных яичников и наружный генитальный эндометриоз.
4. Определить влияние гормонального и биохимического статуса при симультанной патологии на клиническую картину и возможные осложнения.
5. Изучить ультразвуковые маркеры бесплодия при сочетании синдрома поликистозных яичников и наружного генитального эндометриоза.
6. Разработать, внедрить и оценить программу ведения пациенток с бесплодием на фоне сочетания синдрома поликистозных яичников и наружного генитального эндометриоза.

Научная новизна.

Впервые выявлены особенности клинической картины и факторы риска симультанной патологии (синдрома поликистозных яичников и наружного генитального эндометриоза) у пациенток с бесплодием.

Впервые определена роль гормонального фона при симультанной патологии у пациенток с бесплодием, который характеризуется умеренной гиперандрогенемией. При этом уровень общего тестостерона (определяющего андрогенный статус), свободного тестостерона (маркера СПЯ), ГСПГ не отличался между группой с симультанной патологией и группой с СПЯ, а индекс свободных андрогенов (ИСА) статистически различался ($p<0,001$).

Впервые определена роль гомоцистеина и его повышения при симультанной патологии: между гомоцистеином и свободным тестостероном R=0,417, гомоцистеином и ИСА R=0,44; имеется сильная отрицательная корреляция между гомоцистеином и С-пептидом (R= -0,698), а также гомоцистеином и коэффициентом активности эндометриоза (R= -0,428), что определяет повышение гомоцистеина при СПЯ и его сочетании с НГЭ и ведет к развитию кардио-метаболических рисков у пациенток с симультанной патологией, аналогично пациенткам с СПЯ.

Впервые определены корреляционные связи (R) междупередне-задним размером матки,определяемым припроведении УЗИ, который коррелирует с наличием СПЯ (R=0,213), а при НГЭ не является достоверным (R=0,193), в отличии от симультанной патологии R=0,346, при этом в группе контроля коэффициент корреляции (R)= -0,061; между гомоцистеином и объемом яичников (R=0,591), передне-задним размером матки по данным УЗИ и гомоцистеином имеется статистически сильная связь(R=0,619), между АМГ и объемом яичников выявлена положительная статистически достоверная связь(R=0,488), а между объемом яичников и коэффициентом активности эндометриоза (КАЭ)– сильная отрицательная связь(R= -0,434).

Теоретическая и практическая значимость работы.

Полученные данные позволяют расширить представления о патогенезе симультанных заболеваний в гинекологии, определить роль андрогенов, преимущественно яичникового происхождения, которые ведут к

овариальной гиперплазии с прогрессивным увеличением андрогенов, что замыкает порочный круг и усугубляет бесплодие.

Выявлены кардио-метаболические риски при симультанной патологии, подтвержденные высокой степенью корреляционных связей.

Определена роль перенесенных в пубертате детских инфекций на частоту возникновения сочетанной гинекологической патологии (СПЯ и НГЭ), которая составила 83,33%, а сопутствующая гинекологическая патологиявыявлена у 35,48%.

Для пациенток с симультанной гинекологической патологией характерным является наличие овуляции у 58,16%. При этом клиническая картина у 64,52% характеризовалась наличием болевого синдрома, у 87,1% были акне, у 41,94% жирнаясеборея. Для симультанной гинекологической патологии характерным является болевой синдром (в 1,4 раза чаще, чем у пациенток с НГЭ) и клиника гиперандрогении (в 1,5 раза реже, чем у пациенток с СПЯ).

Риски метаболических нарушений, развития сердечно-сосудистой патологии характерны как для пациенток с поликистозными яичниками, так и при их сочетании с эндометриозом, что требует консультирования кардиологом и возможно суточного мониторирования электрокардиограммы и артериального давления .

Изучение показателей яичникового резерва при бесплодии на фоне СПЯ и НГЭ путем определения АМГ, ФСГ, подсчета числа антральных фолликулов, выявило прямую высокую корреляционную связь между АМГ и числом фолликулов(R=0,446), а также между АМГ и объемом яичников (R=0,488).

Определение повышенного уровня коэффициента активности эндометриоза (КАЭ) у пациенток с бесплодием на фоне СПЯ и НГЭ может быть использованпри подозрении на симультанную патологию у пациенток с СПЯ как маркер присутствия у этих пациенток генитального эндометриоза.

Методология и методы исследования.

Диссертационное исследование было выполнено на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» министерства здравоохранения Краснодарского края. Исследование проводилось в рамках научной работы кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ «Репродуктивное здоровье женщин различных возрастных групп», номер государственной регистрации 01201050303 в период с октября 2012 года по май 2017 года.

На первом этапе был проведен анализ архивного материала за 2010-2012 гг. (1257 историй болезни) и отобраны те, у которых во время лапароскопии по поводу бесплодия был поставлен диагноз: синдром поликистозных яичников (СПЯ) в сочетании с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), которых оказалось 184 (14,64%) На следующем этапе был проведен проспективный метод оценки анамнеза, состояния экстрагенитальной и гинекологической патологии, клинико-лабораторных данных, инструментальных исследований у пациенток, поступивших на лапароскопию по поводу бесплодия и у которых был поставлен диагноз СПЯ в сочетании с НГЭ, подтвержденный патоморфологическими исследованиями биоптатов брюшины малого таза, ультразвуковым исследованием и др. Эти пациентки составили 1 клиническую группу. Для выявления особенностей репродуктивного анамнеза у пациенток с бесплодием на фоне СПЯ и НГЭ, были сформированы еще две клинические группы: 2 группа, представленная пациентками с бесплодием на фоне синдрома поликистозных яичников и 3 группа - пациентки с бесплодием на фоне наружного генитального эндометриоза. Из пациенток, поступивших на хирургическую стерилизацию в отделение, была сформирована 4

клиническая группа (контрольная), состоящая из практически здоровых женщин. Всего для исследования было отобрано 117 пациенток: 1 группу составили 31 пациентка (26,5%) с СПЯ и НГЭ, 2 группу – 33 пациентки (28,2%) с СПЯ, 3 группу 32 пациентки (27,35%) с НГЭ и 4 группу 21 пациентка (17,95%) здоровые (группа контроля).

Критерии включения: пациентки с бесплодием, страдающие НГЭ, СПЯ или их сочетанием, возраст от 18 до 45 лет, с отсутствием гормонального лечения гинекологической патологии в течении последних 6 месяцев, способные выполнять условия протокола и давшие письменное информированное согласие.

Критерии исключения: возраст пациенток до 18 лет и старше 45 лет, тяжелая соматическая патология, положительный тест на беременность, индивидуальная непереносимость используемых лекарственных средств.

Положения, выносимые на защиту:

Внедрение разработанного алгоритма ведения пациенток с бесплодием на фоне симультанного сочетания синдрома поликистозных яичников и наружного генитального эндометриоза способствовало повышению частоты наступления беременности на 20,6% в сравнении со стандартным их ведением.

Разработанные персонифицированные алгоритмы ведения пациенток с бесплодием на фоне симультанной гинекологической патологии (СПЯ и НГЭ) способствуют не только наступлению беременности, но и направлены на профилактику сердечно-сосудистых осложнений во время беременности, в родах и послеродовом периоде.

Определены корреляционные связи, характерные для пациенток с бесплодием на фоне симультанной патологии (СПЯ и НГЭ) и передне-задним размером матки, при R=0,346, а также между уровнем гомоцистеина и объемом яичников (R=0,591), гомоцистеином и передне-задним размеромматки (R=0,619), объемом яичников и АМГ (R=0,488).

Разработанный и внедренный в практику алгоритм лечения пациенток с симультанной патологией привел к увеличению частоты наступления беременности в 1,4 раза, в отличие от стандартных схем ведения пациенток с данной патологией.

Личный вклад автора в проведеннии исследования.

Автор самостоятельно выбрал направление настоящего исследования, поставил цель и задачи, провел сбор данных анамнеза у пациенток с бесплодием на фоне изучаемой гинекологической патологии, самостоятельно был проведен отбор пациенток для клинических групп. Полученные результаты клинико-лабораторных показателей, ультразвуковых данных проанализированы в соответствии с критериями, которые аспирант разработал самостоятельно. Им сформирована исследовательская база данных для статистической обработки. Автором самостоятельно проведены все хирургические манипуляции (лапароскопия, гистероскопия и др. исследования), клиническое наблюдение и лечение, систематизация полученных данных, статистическая обработка и анализ результатов.

Степень достоверности полученных результатов.

Статистические исследования проведены в среде пакета STATISTICA. Для сравнения средних значений показателей в группах пациентов использован параметрический t-критерий Стьюдента, а также непараметрические критерии Краскера-Уоллиса, Вальда-Вольфовица, Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни, Вилкоксона и критерий знаков. Рассчитывали числовые характеристики показателей: количество женщин в группах (N), среднее (M), стандартную ошибку среднего (m). Для анализа корреляционных связей между показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. С целью вычисления прогнозных значений показателей липидного спектра, углеводного обмена и др. использовали множественный регрессионный анализ. Статистическую значимость результатов анализа оценивали при уровне $p<0,05$ [42].

Апробация и внедрение результатов в практику.

Результаты представленного исследования используются в работе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» министерства здравоохранения Краснодарского края (350012, Краснодар, ул. Красных Партизан 6/2), государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края (350063, г. Краснодар, ул. Площадь Победы, 1), что подтверждается актами внедрения. Материалы диссертации используются в учебном процессе у клинических ординаторов, аспирантов и курсантов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4). Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: клинических конференциях кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4), региональных и всероссийских конференциях: на юбилейной науно-практической конференции «Перинатальные центры: вчера, сегодня, завтра», г. Геленджик (Кабардинка), 10-11 октября 2013 г; на Международном конгрессе по репродуктивной медицине, Москва, 17-20 января 2017; на 12 Европейском конгрессе по гинекологии (12thCongressoftheEuropenSocietyofGynecology) октябрь 2017 , Барселона.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 6 научных печатных работ, в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК МО и науки РФ - 4.

Объем и структура диссертации.

Диссертация написана на русском языке, изложена на 156 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка

сокращений и списка использованной литературы. Текст диссертации иллюстрирован 14 таблицами и 57 рисунками. Библиография включает 198 научных литературных источника, в том числе 49 на русском и 149 на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМЫ БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).

1.1. Синдром поликистозных яичников и его влияние на репродукцию.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – одно из распространенных эндокринных заболеваний, определяющееся наличием олигоовуляции или ановуляции; клиническими и/или биохимическими признаками гиперандрогении и поликистозными яичниками когда-либо соотнесенными с гинекологическими и эндокринологическими нарушениями. Уровень распространенности СПЯ составляет от 8% до 53% и является одним из наиболее выявляемых заболеваний в гинекологической и эндокринологической клинике[4, 11, 28, 33, 34, 37, 38, 44, 45, 64, 105, 153, 154, 161], занимая лидирующие позиции среди пациенток с бесплодием. Характеризуется менструальными нарушениями, продолжающейся ановуляцией, гиперандрогенией и поликистозными изменениями яичников.

Ряд исследователей [61, 71] утверждают, что при СПЯ вовлекается в патологический процесс не только репродуктивная система, а СПЯ характеризуется целым рядом значимых системных симптомов. Так установлено, что СПЯ приводит к развитию метаболического синдрома, сахарного диабета [7, 8] с клинически выраженным вовлечением сердечно-сосудистой системы, что подчеркивается в целом ряде исследований [19, 35, 46, 147, 148, 170, 195]и влияет на качество жизни.

Анализ патофизиологических механизмов, которые лежат в основе развития синдрома поликистозных яичников, а также разнообразных его клинических проявлений, показывает вовлечение многих органов и систем [7, 148, 171]. Во многом эти механизмы сопряжены с комплексным взаимодействием между функционированием гипоталамо-гипофизарно-

яичниковой или гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью и метаболическими нарушениями, такими как ожирение, инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [7, 8, 148]. По мнению ряда авторов, все это ассоциировано с генетическими изменениями, что подтверждается наличием аномальных генных объединений, которые участвуют в процессах стероидогенеза и регуляции периферической чувствительности к инсулину [7, 8, 147, 195].

Имеется целый ряд гипотез, которые объясняют повышенное периферическое сродство андрогенных гормонов, вырабатываемых в яичниках и надпочечниках [51, 184]. Доказано, что превращение андрогенов в эстрогены приводит к нарушению содержания последних, приводя к изменению пульсирующей секреции гонадотропинов: лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Отношение ЛГ/ФСГ определяет гиперплазию ткани яичников, которая обусловливает дальнейшее повышение андрогенов, что приводит к формированию порочного круга [138]. Гиперинсулинемия (ГИ) рассматривается как причина повышения уровня андрогенов яичниками [129]. Если имеется повышенный вес или ожирение, это приводит к чрезмерной периферической ароматизации андростендиона с изменением пульсации гонадотропных гормонов [131]. Кроме этого, ожирение ассоциируется с инсулинорезистентностью и компенсаторнойГИ, что также поддерживает порочный круг по повышенной периферической продукции андрогенов.

Инсулинорезистентность (ИР) при СПЯ встречается не только у тучных пациенток, но и у худых и характерна для 70%. У 7,5-10% молодых женщин устанавливают при СПЯ сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), тогда как у пациенток без СПЯ СД 2 типа встречается только у 0,7%. Среди популяций женщин США и Австралии частота перехода нарушения толерантности к глюкозе в клинический сахарный диабет в 5-10 раз выше при СПЯ [7, 8, 24, 34, 157, 168], что было изучено в ряде работ [57, 76, 183].

Нарушения действия инсулина частично могут быть соотнесены с патогенезом СПЯ. Ming Li et. al. [76] исследовали инсулиновые рецепторы фибробластов кожи у пациенток с СПЯ и предположили, что ослабленные инсулинозависимые рецепторы, вероятно вторично связаны с клеточной мембраной, что приводит к нарушению передачи информации инсулиновыми рецепторами, что, возможно, приводит к развитию ИР. В норме необходима транслокация переносчика глюкозы через клеточную мембрану, что стимулирует поглощение глюкозы клеткой [76]. Инсулин стимулирует текальные клетки, которые в свою очередь стимулируют биосинтез тестостерона у женщин с СПЯ [183]. Гипергликемия и инсулинорезистентность повышают концентрации активных форм кислорода [160], который активирует ядерный фактор, способный стимулировать синтез воспалительных факторов. Как известно, именно они являются медиаторами инсулинорезистентности. Их продукция не зависит от веса, а с гипергликемией, наоборот, связана. M. L.Moran et. al. продемонстрировали, что активация воспаления и ИР, способствуют повышению уровня андрогенов при СПЯ [115].

Сниженная толерантность глюкозы и ИР приводят к снижению дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и повышению уровня инсулина. Возможно повышенный тестостерон является причиной клинических проявлений при СПЯ: акне, гирсутизма и маскулинизации [143].

Уровень гомоцистеина считается независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [18, 35, 63]. B.O.Yildizet.al. [161] установили проявления диастолической дисфункции у пациенток с СПЯ, что подтвердилось эхокардиографически (ЭхоКГ) и сочеталось с высоким уровнем гомоцистеина как у тощих женщин с СПЯ, так и с ожирением, и все это соотносилось с инсулинорезистентностью. Y. Nafiyeet.al. [186] также сообщали, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия у пациенток с СПЯ сопровождались повышенным уровнем в плазме гомоцистеина вне какой бы то ни было связи с индексом массы тела (ИМТ) [95, 130, 152].

По данным литературы [35, 78] у пациенток с СПЯ распространенность стенокардии и инфаркта миокарда с возрастом увеличивается, достигая после 45 лет 6-27%. Метанализ [110] показал, что гипергомоцистеинемия может быть рассмотрена как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, при этом оказалось, что снижение уровня гомоцистеина на 25% ведет к снижению риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 11% и инсульта на 19%. Риски развития сердечно-сосудистой патологии при СПЯ в сравнении со здоровыми пациентками значительно выше: отношение шансов 5.91 [35, 130].

Пациентки с СПЯ характеризуются тем, что уровень гомоцистеина у них выше, чем при отсутствии СПЯ [19, 35, 133], он повышается при ожирении [178] и ассоциирован с гиперинсулинемией, которая сопровождает часто СПЯ и зачастую обусловлена гомозиготными дефектами генов, которые как раз и отвечают за метаболизм гомоцистеина [70, 181]. Соответственно, включение в программу лечения СПЯ фолатов является патогенетически обусловленным [41, 82, 134]. Гипергомоцистеинемия ведет к осложнениям беременности как со стороны матери (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия, преждевременные роды), так и со стороны плода (задержка внутриутробного развития) [119, 181]. Кроме этого, дефицит фолиевой кислоты и других витаминов группы В влияет на канцерогенез [101].

Кроме этого, у пациенток с СПЯ высокими оказались риски развития не только СД 2 типа (до 40%), но и дислипидемии (до 70%), ожирения (до 80%) и депрессии (до 50%) [7, 33, 34, 38, 58, 66, 191].

Учитывая все вышеизложенное, при диагностике СПЯ необходимо исключить следующие заболевания: гипотиреоз, синдром гиперпролактинемии, врожденную дисфункцию коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы), синдром Кушинга, андрогенпродуцирующие опухоли, HAIR-ANсиндром, идиопатический гирсутизм. Кроме этого необходимо обращать внимание на 4 фенотипа СПЯ: гиперандрогения +

дисфункция яичников; гиперандрогения + поликистозный вид яичников; дисфункция яичников + поликистозный вид яичников; гиперандрогения + дисфункция яичников + поликистозный вид яичников. Среди СПЯ выделяют «метаболически здоровый» синдром и «метаболически нездоровый» синдром, что определяет возможность переименования СПЯ в «Метаболический репродуктивный синдром» [8, 11, 34, 77, 82, 134, 160].

Важным является наличие гиперплазии эндометрия на фоне СПЯ. Поскольку пациентки с СПЯ длительно страдают ановуляцией и эндометрий испытывает недостаток действия прогестинов вследствие длительной экспозиции эстрогенами, заболеваемость эндометриальной гиперплазией и раком эндометрия значительно возрастает и составляет до 23% [90, 153], при этом риск эндометриального рака значительно выше (OR 2.79; 95% CI, 1.31-5.95, P<0.008), чем риск рака яичников и молочной железы (OR, 1.41; 95% CI, 0.93-2.15, P<0.11 и OR, 0.95; 95% CI, 0.64-1.39, P<0.78, соответственно). BarryJ.A. et.al. (2014)в проведенном мета-анализе показали, что женщины всех возрастов с СПЯ имеют повышенный риск развития эндометриального рака, при этом риск рака яичников и молочных желез остается незначительным. Эти результаты подтверждают потенциальный риск заболеваемости гинекологическими раками, ассоциированными с СПЯ [64]. Аналогичные результаты получены в когортном случай-контроль исследованииM. Gottrschauet.al. (2015), где также показано, что при СПЯ имеется высокий риск рака почек, толстого кишечника и мозга [167].

Аномальная выработка стероидных гормонов является одним из проявлений СПЯ, а ароматаза считается ключевым ферментом, ограничивающим скорость синтеза стероидных гормонов. Ароматаза цитохрома P450 (P450arom, CYP) кодируется геном CYP19 и является энзимом, ограничивающим скорость на финальном этапе биосинтеза эстрогенов, что соотносится с эстроген-зависимыми заболеваниями, такими как рак молочной железы, миома матки, эндометриоз и рак эндометрия [171].

Еще в 2008 годуO.Bukulmezet.al. обосновывали существование ароматазы в эндометриальной ткани [54], aL. Zhou et al (2016) сообщили, что не наблюдалось экспрессии P450arom в нормальном и пролиферативном эндометрии, но при этом наблюдалась сверхэкспрессия в стромальных клетках участков раковой инфильтрации с повышенной активностью [56]. В последние годы установлено, что экспрессия ароматазы в эндометрии ассоциируется с наличием дисменореи и эндометриоза и положительно коррелирует с тяжестью кровотечений [29, 30, 132]. Некоторые ученые исследовали экспрессию ароматазы у пациентов с эндометриальным раком и заключили, что при этом имеется относительно высокая экспрессия ароматазы по сравнению со здоровой слизистой [98] и ингибиторы ароматазы демонстрировали обещающие перспективы терапии [189].

Общеизвестно, что для пациенток с СПЯ, вероятность гиперплазии эндометрия и рака эндометрия значительно возрастает, что связано с долгосрочной ановуляцией и воздействием эстрогенов на эндометрий [149], которые изучали биоптаты эндометрия при СПЯ на фоне гиперандрогении. В эксперименте было показано, что экспрессия локальной ароматазы в эндометрии у пациенток с СПЯ была выше, чем у здоровых женщин. Вероятно, что андрогены (при их высоком уровне), превращались в эстрогены, катализируясь локальной ароматазой в эндометрии. Длительная стимуляция локальных эстрогенов является механизмом формирования гиперплазии и рака эндометрия [3, 4, 8, 16, 17, 34, 36, 37, 38]. Имеются данные, что гиперандрогения, гиперинсулинемия и нарушение системы инсулино-подобных факторов роста могут оказывать определенное воздействие на патогенез СПЯ, особенно на фоне отсутствия антиэстрогеновой среды, но все это требует дополнительного изучения.

На сегодняшний день не выявлено, имеется ли ассоциация гиперандрогении при СПЯ с гиперплазией эндометрия? В присутствии андрогенов, активность ароматазы выполняет важную роль в отношении

клеточной пролиферации. Считается, что транскрипция генов, ответственных за клеточный цикл, будет активироваться и способствовать гиперплазии эндометрия [104].Все это усугубляет течение СПЯ и ставит целый ряд вопросов при его диагностике, особенно при сочетании с другой гинекологической патологией, в том числе и с генитальным эндометриозом.

1.2. Влияние наружного генитального эндометриоза на стероидогенез

Эндометриоз эстроген-зависимое хроническое воспалительное заболевание, которое поражает женщин репродуктивного возраста, приводя к бесплодию и тазовым болям. Это заболевание, особенно при овариальной локализации, оказывает пагубное влияние на физиологию яичников. Данные ультразвуковых исследований и результатов гистологии подтверждают идею, что количество фолликулов в яичнике у пациенток с эндометриозом гораздо меньше и они атрезированы. Механизмы эндометриоз-обусловленного бесплодия остаются до сегодняшнего дня неизвестными [27, 47, 48, 65, 94, 112, 163]. Прежде указывались несколько причин: от анатомических нарушений и окклюзии труб в силу тазовой адгезии до менее хорошо описанных факторов - воспалительные цитокин-обусловленные нарушения эндометриальной восприимчивости и качества ооцитов. Сегодня нет всеобъемлющей оценки в доступной литературе подтверждения или опровержения влияния эндометриоза на качество ооцитов как в клинической, так и в биологической перспективе [5, 8, 87, 141]. В некоторой степени, сниженное качество ооцитов может влиять на неблагоприятные исходы беременности у пациенток с эндометриозом [5, 50, 141, 196]. Более глубокое понимание влияния этого заболевания на качество ооцитов также становится фундаментальным как техники сохранения фертильности, нацеливаясь на консультирование и лечение пациенток с эндометриозом [23, 26, 100, 188]. Заморозка ооцитов и криопреципитация овариальной ткани соотносятся с аутологичным фолликулогенезом: являются основной ловушкой в

управлении пациенток с эндометриозом.

Познания в этой области тормозятся тем фактом, что биологические исследования пытаются опосредованно изучить влияние эндометриоза на качество ооцитов, например, изучая гранулезные клетки (GCs) или состав фолликулярной жидкости (FF) у пациенток [140]. В рамках клинических установок использовались несколько опосредованных исходов, таких как качество развития эмбриона, которое зависит и от партнера [80, 177] и от клиники, и от частоты живорожденности, которые схожи с количеством других факторов, включающих частоту имплантации и выкидышей. Поэтому изучение стероидогенеза при эндометриозе является весьма актуальным.

Стероидогенез это дву-клеточный процесс, который сопровождается факторами,производными гранулезными клетками, которые способствуют активности P450 ароматазы – ключевого энзима продукции эстрогенов - и способствуют достаточной ароматизации процесса продукции андрогенов и следовательно синтеза 17β-эстрадиола (E_2). E_2является ключевым гормоном для развития фолликула, способного достичь метафазы II (MII) и быть оплодотворенным [140]. Вредоносное действие эндометриоза на нормальную физиологию гранулезных клеток подробно описано, включая изменения в клеточном цикле [102], повышенный апоптоз [158] и дисрегуляцию молекулярного метаболизма, вовлеченного в развитие и рост гранулезных клеток [185, 190]. Несколькими исследованиями продемонстрировано, что овариальный эндометриоз и эндометриоз в других участках таза может вредоносно влиять на стероидогенез гранулезных клеток, снижая экспрессию P450 ароматазы [92].

Как уже было показано,что нарушенный стероидогенез у женщин с эндометриозом может приводить к неустойчивой продукции эстрогена: низкая концентрацияE_2 и в преовуляторной стадии, и при всплеске лютеинизирующего гормона [123]. Среди пациенток, участвующих

вовспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ), при эндометриозеимеется сниженный уровень в плазме E_2 в день ХГЧ-триггера по сравнению с женщинами без эндометриоза [83]. Нарушен постовуляторный всплеск секреции прогестерона у пациенток с эндометриозом, что может нарушать нормальное созревание ооцитов [85, 114, 128].

Большим количеством опубликованных работ описано, что эндометриоз может нарушать различные факторы, представленные в фолликулярной жидкости [73, 75, 92, 119]. Стадии заболевания, основанные на классификации, предложенной и утвержденной Американским Обществом Репродуктивной медицины/American Society for Reproductive Medicine (ASRM) [197] могут быть актуальны в данном контексте [89]. Низкие уровни в фолликулярной жидкости E_2и высокие прогестерона у пациенток с эндометриозом в сравнении с контролем указывают на нарушенный стероидогенез и могут непосредственно влиять на локальную среду ооцитов [89, 119].

Повреждение окружающей среды воспалительным процессом, характерным для эндометриоза, может предположительно быть причиной сниженного качества ооцитов. Уровни цитокинов в фолликулярной жидкости и их влияние на ооцит и образование эмбриона тщательно изучены, предполагая, что уровень их обусловлен как локальным синтезом в яичниках, так и в плазме, и могут оказывать влияние на фолликулогенез [119, 192]. В контексте эндометриоза, нарушенные интра-фолликулярные уровни провоспалительных цитокинов установлены у пациенток с умеренным/тяжелым проявлением заболевания, участвующих в программах ЭКО, в сравнении с контролем (пациентки с трубным фактором бесплодия) и соотносились прежде всего со зрелостью ооцитов. Было показано, что концентрация интерлейкина-8 (IL-8) и IL-12 были значительно выше в фолликулярной жидкости (ФЖ) у пациенток с эндометриозом в сравнении с

контролем, тогда как уровни IL-8 и IL-12 были ниже в ФЖ фолликулов, содержащих зрелые vs незрелые ооциты. Таким образом, обусловленное эндометриозом воспаление в ФЖ может способствовать снижению качества ооцитов [119]. Также, про-воспалительные цитокины установлены в высоких концентрациях в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом [92]. Необходимо заметить, что эти работы придерживались гипотезы, что перитонеальная среда может опосредованно влиять на яичниковую [93, 126].

Таким образом, основываясь на обзоре современной литературы, эндометриоз представляется как негативно влияющий на качество ооцитов, с соответствующими клиническими проявлениями. Поскольку качество ооцитов соотносимо со способностью полного созревания и может быть подвергнуто успешному оплодотворению, лучшие клинические маркеры ооцитов представлены числом MII (зрелых) ооцитов и частотой наступления беременности при вспомогательных технологиях. Опубликованные современные доказательства дают возможность предположить, что сокращение числа зрелых ооцитов ассоциируется с эндометриозом, в сравнении с другими причинами бесплодия [73, 89; 113, 139, 169], тогда как сокращение частоты наступления беременности более сопоставимо с минимальным/мягким нежели чем с умеренным/тяжелым эндометриозом [121].

Таким образом, негативное влияние эндометриоза на ооцит и механизмы оплодотворения при возможном сочетании с СПЯ, усугубляет течение бесплодия.

1.3. Сочетание СПЯ и генитального эндометриоза

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – сложное заболевание, включающее нарушения центральной нервной системы, гипофиза, яичников, надпочечников и вне железистых стероид-синтезирующих тканей. Это распространенное эндокринное заболевание, поражающее практически

половину женщин репродуктивного возраста с широкой распространенностью ановуляторных циклов и олигоаменореи [34, 36, 37, 40, 44, 162]. Эндометриоз – воспалительное, эстроген-зависимое заболевание, характеризующееся наличием эндометриальной ткани вне полости матки. Ретроградная менструация в полость таза, предположительно, является одним из механизмов его этиологии. Распространенность эндометриоза в общей популяции женщин около 5%, но установлено, что от 25% до 40% из них страдают бесплодием или тазовыми болями [6, 15, 27, 116]. Существование умеренных форм эндометриоза и их соотношение с бесплодием по-прежнему противоречиво [124].Эти умеренные формы могут не распознаваться или не проявляться [109]. Факторы риска эндометриоза включают цервикальный стеноз, отсроченное деторождение, Мюллеровские аномалии (аномалия матки), семейный анамнез, влияние окружающей среды [97], потеря физической активности [52, 79] и обильные менструации [84].

Сниженный репродуктивный потенциал женщин с СПЯ является загадкой [144, 162]. Рядом исследователей было выдвинуто предположение о связи между эндометриозом и СПЯ [99, 111, 117]. F. Petraglia et al (2008) сообщали, что 10% бесплодной популяции страдают и эндометриозом, и СПЯ, представляя 48% всех пациенток с СПЯ в этом исследовании [111]. Для улучшения успешности индукции овуляции McGovern et.al.(2007) рассуждали о важности скрининга других причин бесплодия у женщин с СПЯ [194]. Высказывалось мнение, что овуляторный статус восстанавливается и тогда бесплодие при СПЯ становится необъяснимым [43]. Meuleman et.al. применяя эту логику к женщинам с необъяснимым бесплодием, сообщали, что у 50% из них был установлен эндометриоз при лапароскопии [107].

Симультанное наличие наружного генитального эндометриоза (НГЭ) – все чаще встречаемая в практике врача акушера-гинеколога комбинация. Особенностью сочетания НГЭ и СПЯ у пациентов является наличие

субфертильности. Однако, вопросы бесплодия, субфертильности, прегравидарной подготовки у пациенток с сочетанием СПЯ и НГЭ до сегодняшнего дня не выяснены.

Симультанное наличие СПЯ и эндометриоза является сложным вызовом для гинекологов из-за трудности объяснения этиологии и лечения. СПЯ не имеет стандартизованных критериев диагностики поэтому используются несколько подходов. Ановуляция, ожирение, гиперандрогения и морфологические проявления поликистоза яичников при ультразвуковом исследовании (УЗИ) помогают в постановке диагноза [182]. Нейро-эндокринные аномалии с повышенным средним уровнем и пульсовой амплитудой лютеинизирующего гормона характерны для СПЯ. Гиперандрогения относительно неспецифична и не очевидна. Чрезвычайно важен дефект действия инсулина. Повышенная инсулинорезистентность оказывает известное метаболическое действие, которое содружественно со стероидогенным и митогенным эффектом на яичники. Воздействие на яичники и инсулиновый фактор роста доказывает усиление действия ЛГ на неудовлетворительные исходы беременности, в том числе и на невынашивание [136, 162].

M.Brincat et.al. наблюдали 192 женщины с сочетанием СПЯ и эндометриоза и установили высокую распространенность этого сочетания в сравнении с изолированным существованием каждой патологии. Это может быть объяснением высокой частоты бесплодия именно в этой группе пациенток [111]. Можно предположить, что аномальная активность ЛГ может ассоциироваться с эндометриозом как причинно-следственное действие. Схожая аномальная лютеиновая активность распространена и при СПЯ. Принимая во внимание высокую градацию эндометриоза у пациенток с СПЯ и бесплодием, можно полагать, что именно СПЯ может предвосхищать/предшествовать развитию генитального эндометриоза [136].

Высокий индекс массы тела (ИМТ) не является фактором риска для

развития эндометриоза по сути [68, 145], но у женщин с эндометриозом высокий ИМТ ассоциируется с меньшей стадией заболевания [59]. Высокий ИМТ ассоциируется с синдромом поликистозных яичников [176], который является наиболее распространенной формой эндокринных нарушений у женщин репродуктивного возраста и сопровождается бесплодием и тазовыми болями [106]. Женщины с СПЯ находятся в зоне риска по развитию рака эндометрия вследствие ановуляторных циклов с некомпенсируемыми эстрогенами и недостатком прогестерона [137]. Эти же состояния могут способствовать развитию эндометриоза, особенно при наличии тяжелых нерегулярных менструаций и раннем менархе, которые являются атрибутом СПЯ [99, 166]. Выявлена зависимость развития генитального эндометриоза при положительном анализе на наличие BRCA1,2 [69, 180].

Формирование зрелых ооцитов и продукция стероидных гормонов, ответственных за фолликулогенез, происходит в яичниках и дисфункциональные изменения приводят к различным клиническим и субклиническим заболеваниям, включая синдром поликистоза яичников, овариальный рак, преждевременную недостаточность яичников [165], овариальный эндометриоз [180] и кисты яичников [142]. Овариальный рак, способный метастазировать в экстраабдоменальные области, является вторым по распространенности гинекологическим раком во всем мире [159, 172]. Эндометриоз определяется как наличие эндометриальной ткани вне полости матки и может наблюдаться в брюшной полости, включая яичники, брюшину, ретро-цервикальную область, ретро-вагинальное пространство, прямую кишку, мочевой пузырь, аппендикс [65, 174]. Однако яичник является наиболее распространенной областью для эндометриоза [1, 2, 3, 10, 17, 18]. Примерно 10% женщин репродуктивного возраста поражаются эндометриозом [173].

E.B. Janssenet.al. (2013),изучавшие подростков с наличием хронических тазовых болей [160], которые были подвергнуты лапароскопии, установили

распространенность эндометриоза в 62% (95% CI, 58,4%-64,8%), что совпадает с данными других исследователей [107, 160]. Женщины с СПЯ характеризуются тяжелыми и нерегулярными кровотечениями, и как следствие развитием ановуляции, у них дефицит прогестерона и некомпенсированный эстроген, которые способствуют пролиферации эндометрия и эктопическому росту клеток эндометрия. Предполагается умеренная ассоциация между влиянием факторов окружающей среды и встречаемости СПЯ и эндометриоза [96]. Воспаление ассоциируется с ожирением и инсулино-резистентностью и может также способствовать прогестероновой резистентности в эндометрии при СПЯ [162].

S.A. Whitehead et.al. (1996),изучая перитонеальную жидкость у пациенток с сочетанием СПЯ и эндометриоза, выявили «коктейль» субстанций, включающих стероиды, факторы роста, простагландины, факторы комплемента и цитокины. И макрофаги, и повышенные концентрации цитокинов в перитонеальной жидкости указывали на нарушение овариального стероидогенеза [91].Проведенный молекулярный анализ при обеих патологиях указывает на наличии хромосомных аберраций для объяснения биохимических нарушений, приводящих к клиническим манифестациям. Хромосомные аберрации включают трисомию 11, моносомию 16 и моносомию 17 на поздних стадиях эндометриоза. Утрата p53 гена супрессии опухоли в большей степени, чем моносомия хромосомы 17 является ключевым фактором в этом процессе [136]. СПЯ, с другой стороны, является полигенным и мультифакторным заболеванием, при котором один или более доминантных генов могут служить причиной этого состояния, хотя тип наследования пока не ясен. Гены, отвечающие за энзимы адреналового биосинтеза, инсулиновых рецепторов, лептина и его рецепторов, фоллистатинов, активина и ингибина также вовлечены в эти процессы [175].

Учитывая все вышеперечисленное, при лечении пациенток с

сочетанной патологией на фоне субфертильности и/или бесплодия, усилия должны быть направлены на тонкий анализ эндокринных изменений, в том числе и в перитонеальной жидкости, что может повлиять на спонтанную овуляцию и наступление беременности. Дефицит клинических проявлений андрогенизации и невозможность распознания инсулинорезистентности являются благоприятными факторами для овуляции с минимальной стимуляцией в таких случаях. Когда ведущими факторами в клинике являются тазовые боли вследствие спаечной болезни при наружном эндометриозе лечение должно быть направлено на разрешение этих проблем, особенно если афертильность и нарушения менструального цикла отсутствуют. Рассматривается как хирургическая абляция, так и медикаментозное лечение эндометриоза и их сочетание. Медикаментозная терапия в постлапароскопическом периоде пока дискутабельна. Это могут быть прогестагены, предполагая симультанное наличие СПЯ и наружного эндометриоза. Инсулинорезистентность является одним из ключевых компонентов патогенеза СПЯ и назначение Метформина®, используемого для купирования эндокринных и метаболических нарушений, характерных для СПЯ, является оправданным. В литературе мы не нашли указаний на неблагоприятные эффекты Метформина® при использовании его у пациенток с сопутствующим эндометриозом [136].

Понимание молекулярных механизмов заболеваний яичников сложная и нерешенная задача. M.Kori et.al. выполнен мета-анализ данных транскрипции при яичниковом раке, эндометриозе яичников и СПЯ, и интегрирована информация полученная из статистического анализа геномной структуры (протеин-протеин взаимодействия, транскрипционной и метаболической регуляции) [125]. Сравнительный и интегративный анализ обеспечивается биомолекулами (гены, протеины, метаболиты, транскрипционные факторы и микро-РНК), и уникальными или общими чертами протеинов метаболизма, и уровнями транскрипционной регуляции,

которые могут послужить неким преимуществом раскрытия подлежащих биологических механизмов заболевания. Данные признаки в основном ассоциировались с формированием или инициацией развития рака и подчеркивают потенциальную тенденцию развития СПЯ и эндометриоза к онкогенезу. Это сообщение является первым опытом, показывающим эти заболевания с точки зрения системной перспективы. Это исследование выявляет признаки, которые могли бы рассматриваться как потенциальные терапевтические мишени и/или прогностические биомаркеры для будущих экспериментальных и клинических работ [125].

Женщинам с СПЯ, бесплодием и/или хроническими тазовыми болями, у которых не наступила беременность после восстановления овуляции, может быть предложена лапароскопия для исследования на возможный эндометриоз, что подтверждается проведенным мета-анализом [127]. Необходимы дальнейшие исследования причин сниженного репродуктивного потенциала у женщин с СПЯ [144].Мы считаем, что женщины с СПЯ могут иметь и эндометриоз, особенно в случае персистирующего бесплодия после овуляции или при наличии у женщин тазовых болей. Чтобы ответить на этот вопрос мы исследовали пациенток с бесплодием на фоне СПЯ, НГЭ и их сочетанием и сравнили со здоровыми женщинами, поступившими на хирургическую стерилизацию. Данное исследование направлено на клиническую оценку лучшего понимания влияния СПЯ и эндометриоза на овариальную функцию, что позволит своевременно начинать и проводить медикаментозное или хирургическое (возможно их сочетание) лечение с целью лучшего управления бесплодием у пациенток, пораженных симультанно.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационное исследование проводилось с 2013 года по 2017 год на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница №2» министерства здравоохранения Краснодарского края (ККБ №2), гинекологическое отделение. Работа проводилась в рамках научных исследований кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ «Репродуктивное здоровье женщин различных возрастных групп», номер государственной регистрации 01201050303.

2.1. Дизайн исследования.

Поставленная в исследовании цель и вытекающие из нее задачи, определили дизайн исследования. На первом этапе был проведен анализ архивного материала за 2010-2012 гг. Из числа пролеченных в гинекологическом отделении ККБ №2 пациенток, отобраны те, у которых во время лапароскопии по поводу бесплодия был подтвержден диагноз синдром поликистозных яичников (СПЯ) в сочетании с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), в том числе и гистологически. Всего было проанализировано 1257 историй болезни пациенток с бесплодием, из числа которых пациенток с сочетанием СПЯ и НГЭ оказалось 184 (14,64%), что подчеркивает актуальность поднятой проблемы.

В соответствии с поставленной целью и задачами проведен анализ в клинических группах.На следующем этапе был проведен проспективный метод оценки анамнеза, состояния экстрагенитальной и гинекологической патологии, клинико-лабораторных данных, инструментальных исследований у пациенток, поступивших на обследование и лечение по поводу бесплодия у которых был поставлен диагноз СПЯ в сочетании с НГЭ. Для подтверждения диагноза СПЯ нами выделен фенотип I, который

характеризуетсягиперандрогенией (клинической и биохимической), хронической ановуляцией и обозначается как Н-СА и фенотип II, характеризующийся гиперандрогенией и поликистозом яичников по данным УЗИ (PCOm), но с овуляторными циклами и обозначается как Н-PCOm. Диагноз НГЭ подтвержден патоморфологическими исследованиями биоптатов брюшины малого таза и др. Эти пациентки составили 1 клиническую группу. Для выявления особенностей репродуктивного анамнеза у пациенток с бесплодием на фоне СПЯ и НГЭ, были сформированы еще две клинические группы: 2 группа, представленная пациентками с бесплодием на фоне синдрома поликистозных яичников и 3 группа - пациентки с бесплодием на фоне наружного генитального эндометриоза. Из пациенток, поступивших в отделение на хирургическую стерилизацию, была сформирована 4 клиническая группа (контрольная), состоящая из здоровых женщин.

Всего для исследования было отобрано 117 пациенток: 1 группу составили 31 пациентка (26,5%) с СПЯ и НГЭ, 2 группу – 33 пациентки (28,2%) с СПЯ, 3 группу 32 пациентки (27,35%) с НГЭ и 4 группу 21 пациентка (17,95%) здоровые (группа контроля).

Всем пациентками четырех клинических групп проводилось обследование, направленное на выявление признаков, характерных для наружного генитального эндометриоза и синдрома поликистозных яичников.

Заключительный анализ исследования учитывал частоту наступления беременности в первых трех клинических группах. Кроме этого, исследование было направлено на формирование алгоритма обследования пациенток с бесплодием при сочетании СПЯ и НГЭ, создаваемое с целью улучшение демографической ситуации.

Все пациентки были обследованы в соответствии с приказом №572н, все исследования проводились в соответствии с Федеральным Законом от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». С пациентками заключался договор об оказании

медицинских услуг, а также от них получали письменное информированное согласие на проведение той или иной процедуры, операции, обследования.

2.2. Клиническая характеристика групп обследования.

Распределение по группам, с учетом клинических и лабораторно-диагностических обследований, было следующим (рис. 1).

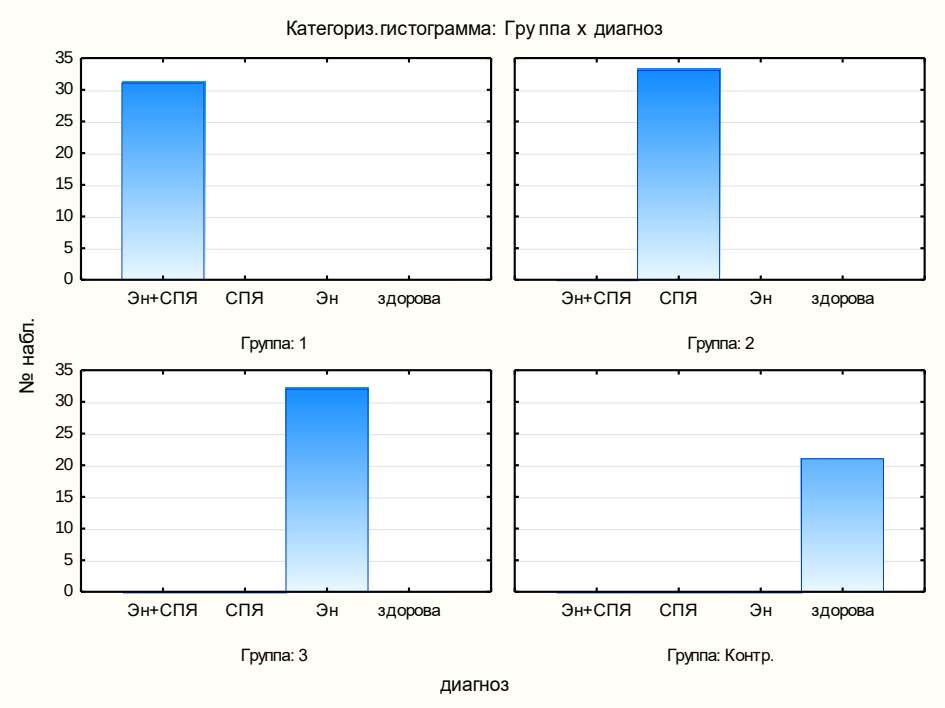

Рисунок 1. Распределение диагнозов по клиническим группам

В возрастном аспекте оказалось, что в 1, 2 и 3 группах статистически достоверная разница была в возрасте с группой контроля (4-я группа), $p<0,0001$ (рис. 2, табл. 1). Это подчеркивает наметившуюся тенденцию омоложения пациенток с генитальным эндометриозом, о чем в своих исследованиях говорят P. Yeung et.al. (2017).

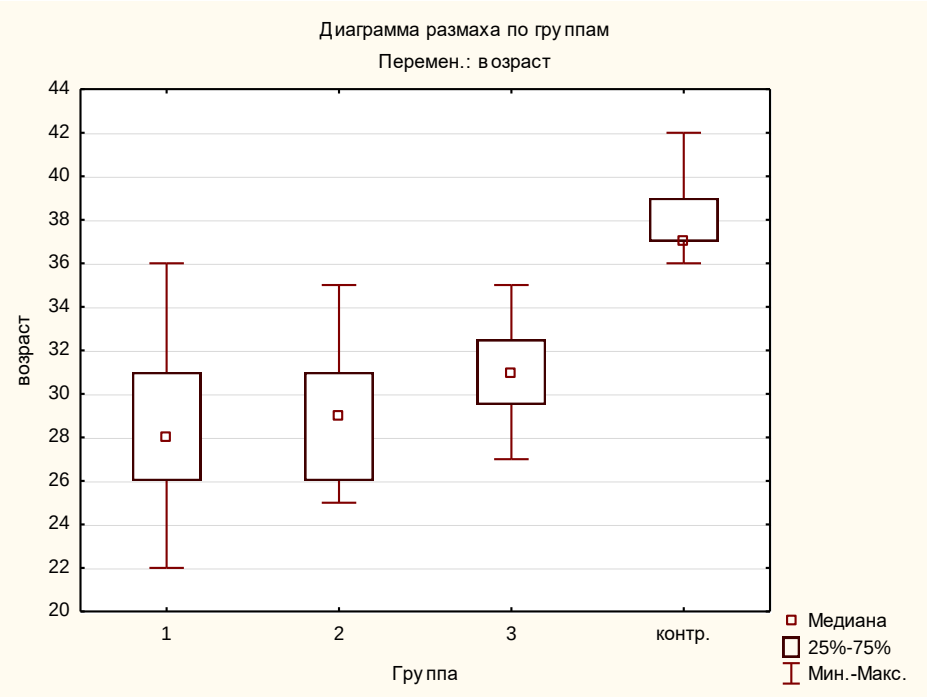

Рисунок 2. Диаграмма размаха возраста по группам исследования

Известно, что индекс массы тела (ИМТ) характеризует метаболические нарушения, характерные для СПЯ. При анализе ИМТ (табл. 1) в группах исследования оказалось, что имеется статистически достоверная разница в показателях ИМТ: между пациентками 1 группы (сочетание СПЯ и НГЭ) и пациентками 3 группы (НГЭ), при $p<0,0001$; между пациентками 2 группы (СПЯ) и 3 группы (пациентки с НГЭ), при $p<0,0001$; между 3 группой (пациентки с НГЭ) и 4 группой (контроль), при $p<0,0001$ (рис. 3). Это объясняется склонностью к повышению веса при СПЯ, что характерно не только для изолированного СПЯ, но и для его сочетания с НГЭ. Не выявлено статистически достоверной разницы между группами: 1 и 4 ($p>0,5$); 2 и 4 ($p>0,05$).

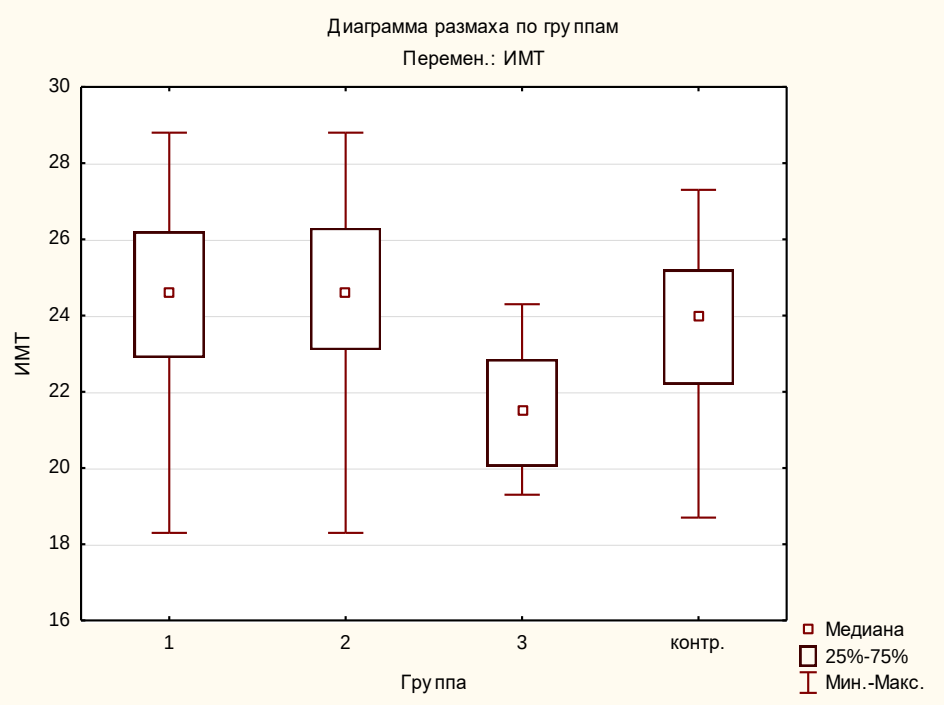

Рисунок 3. Диаграмма размаха показателя ИМТ по группам

В (табл. 1) представлены характеристики по группам возраста пациенток и ИМТ, при этом даны разбросы показателей в пределах нижней и верхней квартилей.

Таблица 1

Качественные показатели возраста обследованных и их ИМТ

Показатель	1 группа n=31	2 группа n=33	3 группа n=32	4 группа n=21
Возраст, лет	28,548±3,365 [26,0-31,0]	29,121±3,008 [26,0-31,0]	30,969±2,024 [29,5-32,5]	38,0±1,789 [37,0-39,0]
ИМТ, кг/м^2	24,287±2,561 [22,9-26,2]	24,47±2,585 [23,1-26,3]	21,447±1,547 [20,05-22,85]	23,719±2,208 [22,2-25,2]

Если средний возраст не имеет достоверной разницы между 1, 2 и 3 группами, отличаясь только с 4-ой, то анализ разбросов показателей указывает, что пациентки с СПЯ и сочетанием СПЯ и НГЭ имеют возраст моложе 30 лет, что не скажешь о пациентках с НГЭ – они старше 30 лет. Возраст пациенток 4 группы соответствует диагнозу - все они поступили на

хирургическую стерилизацию, которая, согласно законодательству, может быть проведена пациенткам старше 35 лет.

Частота перенесенных детских инфекций и ОРВИ по группам представлена в (табл. 2).

Таблица 2

Частота перенесенных инфекций в группах

Заболе-вание	1 группа n=31		2 группа n=33		3 группа n=32		4 группа n=21	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Корь	9	29,03	14	43,75	12	37,5	11	52,38
Ветряная оспа	9	29,03	8	24,24	12	37,5	10	47,62
Эпидпа-ротит	2	6,45	1	3,03	1	3,13	6	28,57
Коревая краснуха	10	33,33	13	39,39	16	50,0	12	57,14
ОРВИ	15	48,39	20	60,61	16	50,0	12	57,14
Коклюш	1	3,23	0	0	0	0	0	0

Хотелось бы отметить, что из анамнеза выявлено, что в 4-ой группе детские инфекции были в основном в возрасте 5-7 лет. Что касается 1, 2 и 3 групп, то большая часть перенесенных детских инфекций: в 1 группе 83,33%; во 2-ой группе 91,07% и в 3-ей группе 68,42% пришлась на препубертатный и пубертатный периоды, что, несомненно, способствовало нарушению репродуктивного здоровья и совпадает с данными, полученными Карахалис Л.Ю. (2007). Что касается 4-ой группы (контрольной), то в период формирования менструального цикла частота перенесенных инфекций составила всего 9,8%.

Среди экстрагенитальной патологии лидировали заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндокринная патология и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), что отображено в (табл. 3).

Таблица 3

Частота экстрагенитальной патологии в группах

Заболевания	1 группа n=31		2 группа n=33		3 группа n=32		4 группа n=21	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ЖКТ	11	35,48	11	33,33	9	28,13	2	9,52
Эндокриннойсистемы	9	29,03	8	24,24	5	15,63	1	4,76
ССЗ	7	22,58	9	27,27	4	12,5	1	4,76
Мочевыводя-щей системы	4	12,9	7	21,21	4	12,5	2	9,52
Нервной системы	1	3,23	2	6,06	1	3,13	1	4,76

Менструальный анамнез по группам представлен в табл. 4, вместе со средними показателями даны верхняя и нижняя квартили.

Таблица 4

Характеристика менструальной функции в группах исследования

Менструации	1 группа n=31	2 группа n=33	3 группа n=32	4 группа n=21
Возраст начала, лет	11,645±1,018 [11,0-12,0]	13,788±0,927 [13,0-14,0]	10,688±0,693 [10,0-11,0]	12,190±0,981 [12,0-12,0]
Количество дней	4,871±0,885 [4,0-6,0]	3,333±0,736 [3,0-4,0]	5,438±0,619 [5,0-6,0]	3,524±0,512 [3,0-4,0]
Длительность МЦ, дни	26,194±2,428 [25,0-27,0]	32,455±2,526 [30,0-35,0]	25,125±1,289 [24,0-26,0]	28,762±0,995 [28,0-30,0]

Относительно возраста начала менструации в группах имеется статистически достоверные отличия между 1-2 ($p<0,0001$), 1-3 ($p<0,05$) и 2-3

(p<0,0001) группами (рис. 4). Также имеется статистически значимая разница между 2-4 (p<0,01) и 3-4 группами (p<0,0001), для показателей 1-ой и 4-ой групп разница не выявлена.

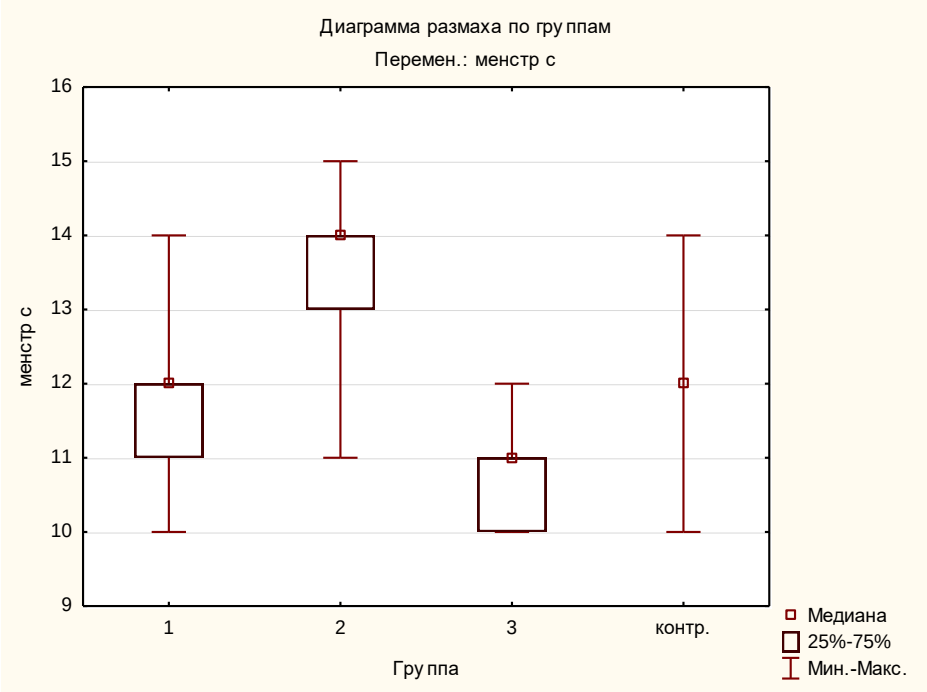

Рисунок 4. Диаграмма размаха возраста начала менструаций по группам

Проведенный анализ начала менструаций по группам показал, что более ранние менархе были у пациенток 3 группы с НГЭ, на втором месте пациентки 1 группы с сочетанием НГЭ и СПЯ, а более позднее менархе зафиксировано у пациенток 2 группы с СПЯ. Характерным является тот факт, что у здоровых пациенток 4 группы нижняя и верхняя квартили возраста менархе были в пределах 12 лет, что говорит о нормальном функционировании у них репродуктивной системы.

Самые длительные менструации были у пациенток с НГЭ (3 группа), на втором месте по длительности менструаций находились пациентки 1 группы (сочетание СПЯ и НГЭ), что отличало их от пациенток 2 и 4 групп. Имеется статистически достоверная разница: между 1 и 2 группами (p<0,0001), 1 и 4 группами (p<0,0001); 2 и 3 группами (p<0,0001) и между 3 и 4 группами (p<0,001). Статистически незначимая разница выявлена только между 1-3 группами и 2-4 группами (рис. 5), на рисунке имеется графическая иллюстрация отличия значений длительности менструации и их разбросов.

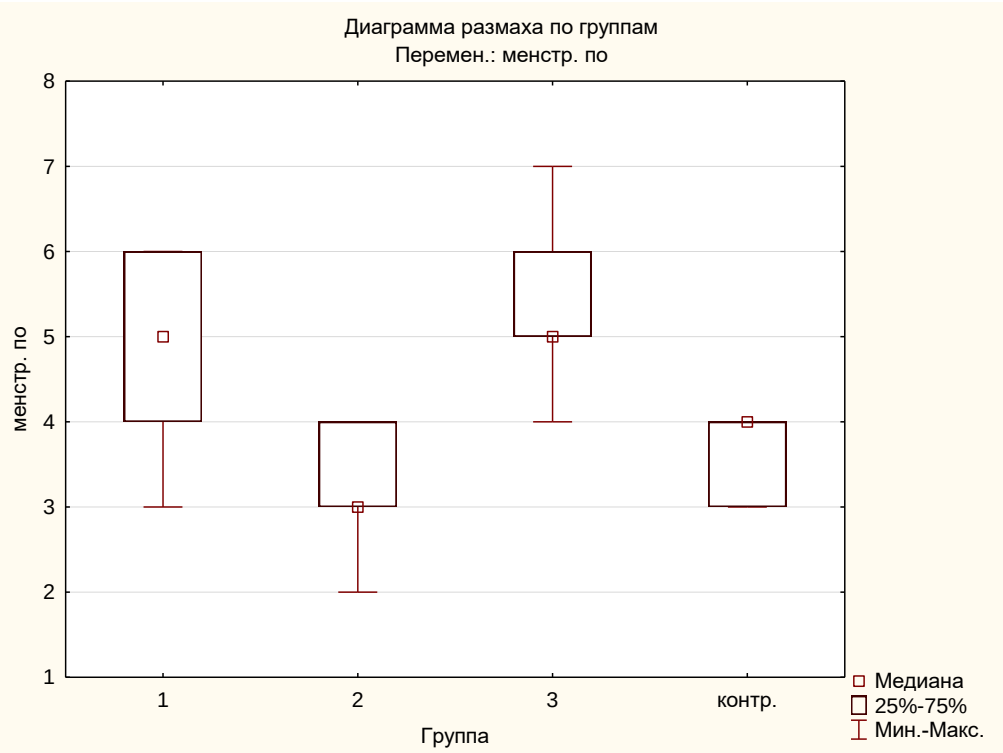

Рисунок 5. Диаграмма размаха по группам длительности менструаций

Длительность менструального цикла (МЦ), как оказалось, также зависит от диагноза: самый длинный МЦ был во 2 группе (пациентки с СПЯ), самый короткий в 3 группе (пациентки с НГЭ), что характерно для данных заболеваний. Статистически значимые отличия в длительности МЦ выявлены между 1 и 2 группами ($p<0,0001$), 1 и 4 группа ($p<0,01$), 2 и 3 группами $p<0,0001$), 3 и 4 группами ($p<0,0001$) (рис. 6).

Таким образом, более короткий МЦ был у пациенток с бесплодием на фоне НГЭ (3 группа), затем у пациенток с бесплодием на фоне СПЯ и НГЭ (1 группа) и из числа пациенток с бесплодием самый длинный МЦ был у пациенток на фоне СПЯ (2 группа).

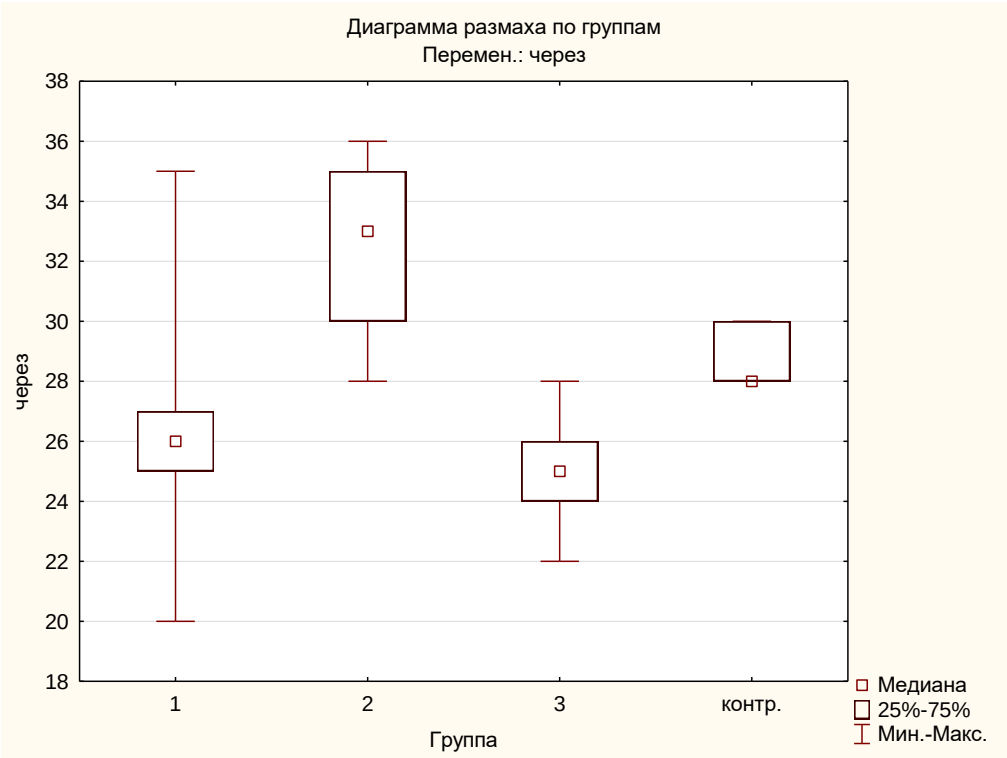

Рисунок 6. Диаграмма размаха длительности МЦ в группах

Проведенный анализ состояния менструальной функции показал, что все три клинические группы отличаются друг от друга и от группы контроля.

На следующем этапе нами проведено сравнение регулярности менструаций, количества теряемой крови и т.д.(рис.7).

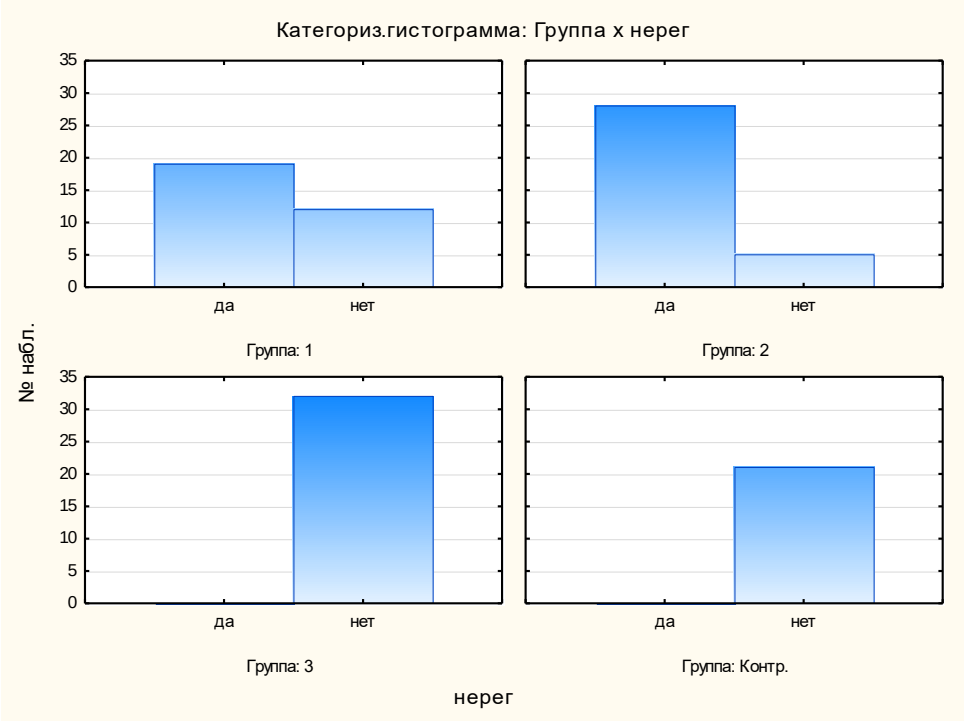

Рисунок 7. Диаграммы частоты нерегулярных менструаций в группах

Отсутствовали нерегулярные менструации в 3 и 4 группах, у всех пациенток этих групп менструации были регулярными (100%). Относительно 1 группы (бесплодие на фоне сочетания СПЯ и НГЭ) нерегулярные менструации были у 19 пациенток (61,29%), соответственно регулярные у 12 (38,71%), что в 1,6 раза реже. Наибольшее число пациенток с нерегулярными менструациями было во 2-ой группе - 28 (84,85%), регулярные менструации в этой группе были только у 5 (15,15%) пациенток, что в 5,6 раза реже, чем в 3 группе и в 4-ой.

Надо отметить, что болезненные менструации были только в группах 1 (бесплодие на фоне СПЯ и НГЭ) у 19 пациенток (61,29%) и в группе 3 (бесплодие на фоне НГЭ) у 21 пациентки (65,63%). Соответственно, в 1 группе безболезненные менструации были у 12 пациенток (38,71%) и в 3 группе у 11 пациенток (34,38%), (рис.8). В группе 2 (бесплодие и СПЯ) и в группе 4 (контрольная) болезненных менструаций не было.

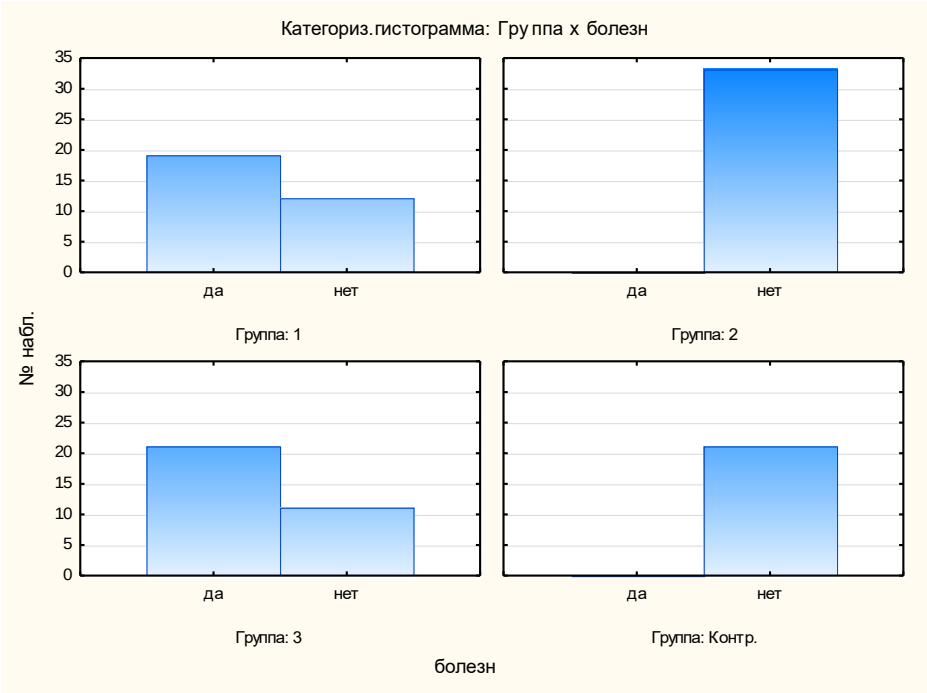

Рисунок 8. Частота встречаемости болезненных менструаций в группах

Проведенный математический анализ показал: так как уровни значимости p критерия Хи-квадрат меньше 0,25, то между качественными переменными присутствует умеренная статистически значимая взаимосвязь.Таким образом, на характеристику менструации и

менструального цикла влияет превалирование симптомокомплексов СПЯ или НГЭ.

Относительно количества теряемой крови в дни менструации: чаще всего обильные менструации были у пациенток 3 группы (бесплодие на фоне НГЭ) у 21 пациентки (65,63%), на втором месте пациентки 1 группы (бесплодие на фоне СПЯ и НГЭ) у 18 пациенток (58,06%). Во 2-ой группе (бесплодие на фоне СПЯ) и в 4 группе (контрольной) пациенток с обильными менструациями не было совсем (рис. 9).

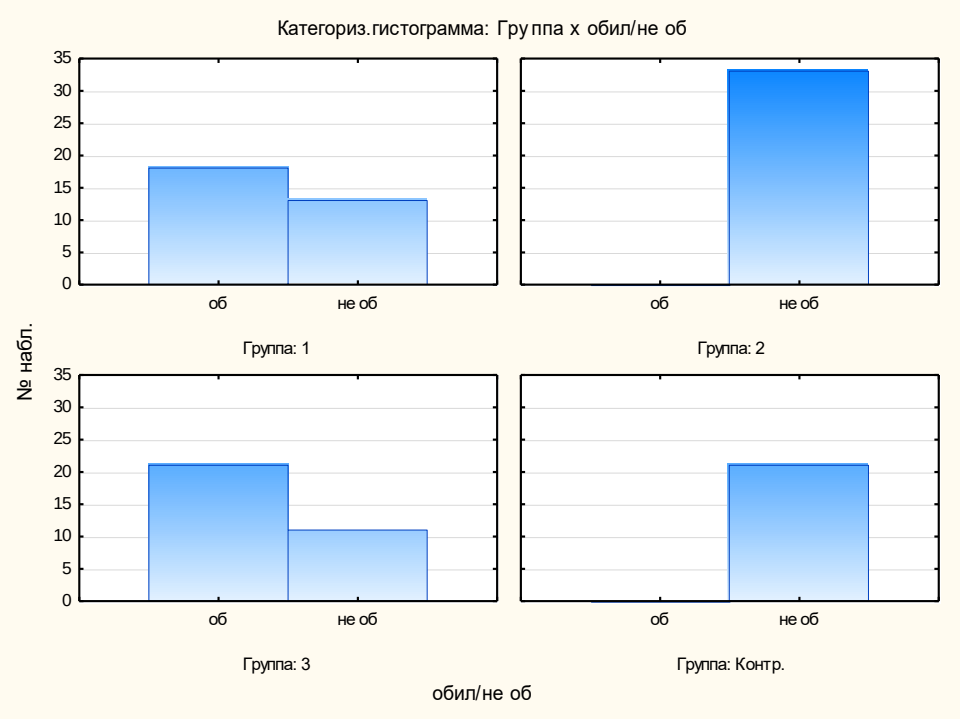

Рисунок 9. Частота обильных менструаций в группах обследования

Изучение репродуктивного анамнеза показало, что у 22 пациенток 1 группы беременностей вовсе не было (70,87%), наиболее высоким данный показатель был у пациенток 2 группы – у 32 (96,97%) отсутствовали беременности, на втором месте по показателю «отсутствие беременности в анамнезе» были пациентки 3 группы –24 (75,0%). Таким образом, чаще страдали бесплодием пациентки, имеющие СПЯ, затем только НГЭ и только после этого сочетание СПЯ и НГЭ (табл. 5).

Таблица 5

Репродуктивный анамнез групп обследования

Показатель	1 группа n=31		2 группа n=33		3 группа n=32		4 группа n=21	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Беременностей всего	9	29,03	1	3,03	8	25,0	21	100
Роды	4	12,9	0	0	6	18,75	21	100
Артифици-альный аборт	7	22,58	2	6,06	1	3,13	0	0
Замершие беременности	3	9,68	0	0	3	9,38	0	0
Самопроизволь-ное прерывание беременности	1	3,23	0	0	0	0	0	0

Были, соответственно, беременности у 9 пациенток 1 группы (29,03%): одна беременность была у 4-х (12,9%), две также у 4-х (12,9%), три у 1-ой пациентки (3,23%). Во 2 группе была одна беременность у 1 пациентки (3,03%). В 3-ей группе были беременности у 8 пациенток (25,0%): одна у 6-ти (18,75%), две у 2-х пациенток (6,25%). Что касается 4-ой группы, то беременности были у всех пациенток (100%): две беременности у 9 (42,86%), три у 11 пациенток (52,38%) и четыре беременности у 1 пациентки (4,76%), (рис. 10 , табл. 5).

Так как уровни значимости p критерия Хи-квадрат меньше 0,25, то между качественными переменными присутствует умеренная статистически значимая взаимосвязь. Визуализация частоты беременностей на графике подтверждает вывод.

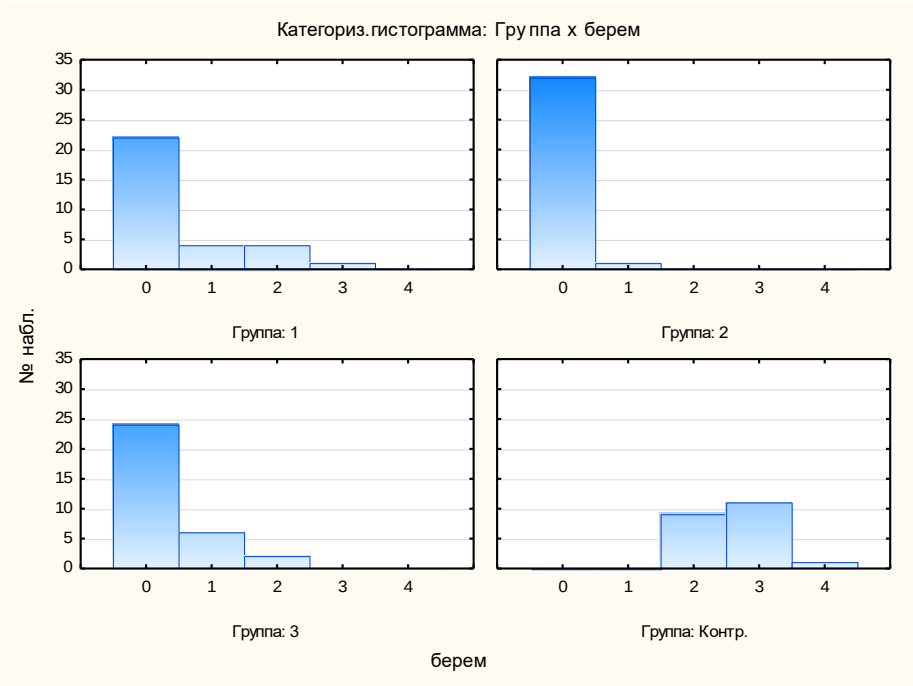

Рисунок 10. Частота беременностей в группах исследования

Относительно родов в анамнезе оказалось, что во 2-ой группе у 100% их вовсе не было, в 1-ой группе не было родов у 27 пациенток (87,1%) и в 3-ей группе у 26 (81,25%). В 1-ой группе (бесплодие на фоне СПЯ и НГЭ) одни роды были у 4-х (12,9%), в 3-ей группе (бесплодие на фоне НГЭ) у 6 пациенток были одни роды (18,75%). Относительно 4 группы: двое родов было у 9 пациенток (42,86%), трое у 11 пациенток (52,38%), и четверо родов у 1 пациентки (4,76%), (рис. 11. табл. 5).

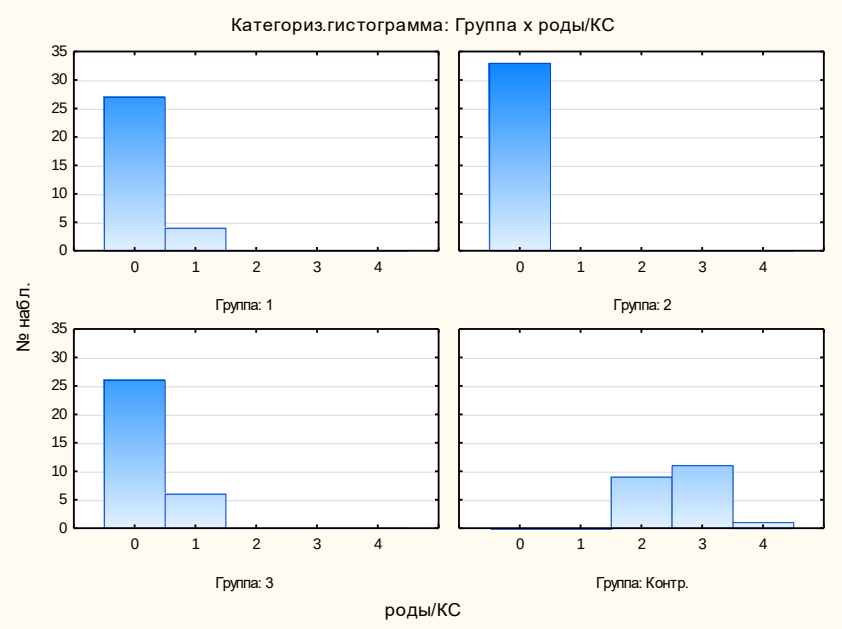

Рисунок 11. Распределение родов по группам

Одной из причин бесплодия являются аборты. Нами проанализирована частота артифициальных абортов у пациенток четырех групп (табл. 5). В 1 группе (бесплодие на фоне СПЯ и НГЭ) были артифициальные аборты у 7 пациенток (22,58%), не было у 24 (77,42%). В 2-ой группе (бесплодие на фоне СПЯ) были артифициальные аборты у двух пациенток (6,06%), не было у 31 пациентки (93,94%). В 3-ей группе (бесплодие на фоне НГЭ) был аборт у одной пациентки (3,13%), не было у 31 (96,88%), в 4-ой группе артифициальных абортов не было (рис. 12).

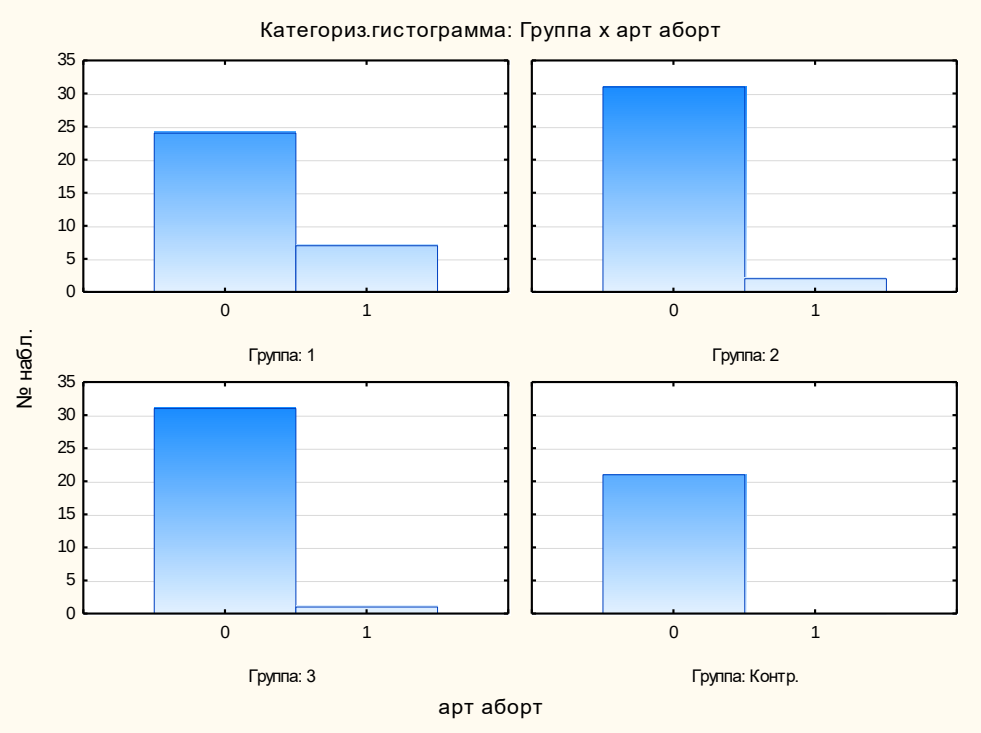

Рисунок 12. Распределение частоты артифициальных абортов по группам

Таким образом, наиболее высокая частота перенесенных абортов была характерна для 1-ой группы с сочетанной патологией.

Усугубляют состояние репродуктивной системы замершие беременности: в 1-ой группе они были у 3-х пациенток (9,68%); в 3-ей группе также у 3-х пациенток (9,38%), в обеих группах пациентки страдали НГЭ (рис. 13, табл. 5).

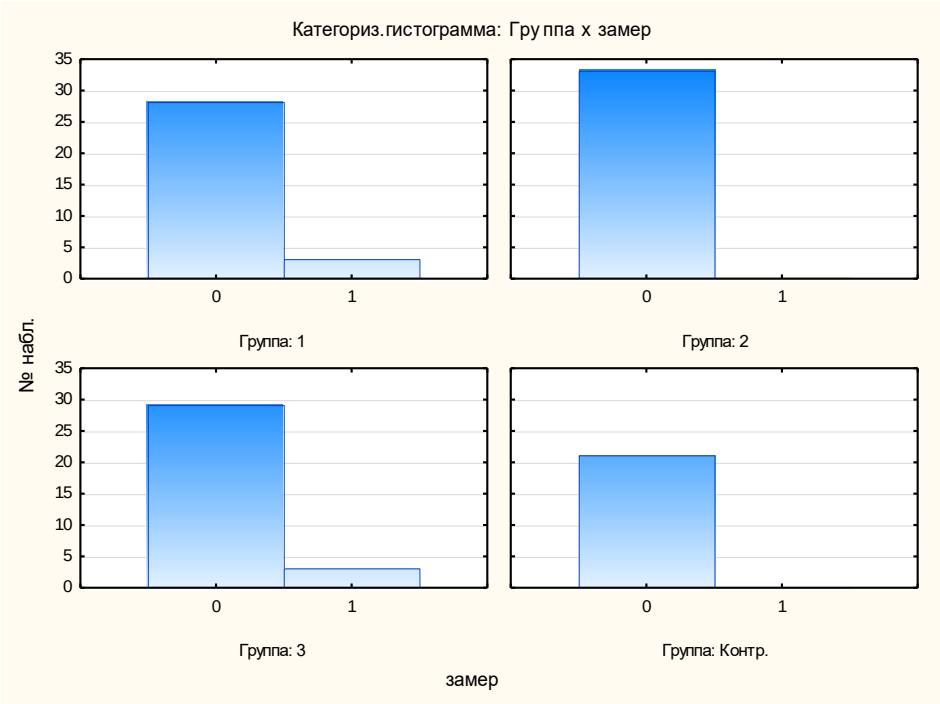

Рисунок 13. Частота замерших беременностей по группам

Невелика и частота самопроизвольных выкидышей (табл. 5): один в 1-ой группе (3,23%), в остальных группах самопроизвольных выкидышей не было. У тех пациенток, которые рожали, только у двух, также из 1-ой группы, были послеродовые осложнения (6,45%), в остальных случаях послеродовых осложнений не наблюдалось. По поводу осложнений после артифициального аборта: это были по одной пациентки в 1-ой группе (3,23%) и во 2-ой (3,03%).

Нами проведен анализ какая именно гинекологическая патология преобладала в группах исследования. Чаще всего были выявлены миомы матки и аднексит, что представленно в главе собственных исследований.

2.3. Лабораторные методы исследования.

У пациенток всех групп определяли показатели общего анализа крови (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, гематокрит); биохимические показатели крови (гомоцистеин) - предварительно в течение 24 часов исключали белок, фолиевую кислоту, показатели СА-125 на 2-3 и 7-9 дни менструального цикла, после чего путем деления показателя, полученного на 2-3 день на показатель, полученный на 7-9 день рассчитывали коэффициент активности эндометриоза (КАЭ) [39]. Определяли С-пептид,

гликозилированный гемоглобин и инсулин в сыворотке крови. Исследование проводили на анализаторе Cobas Integra, Cobas Emira («Roche», Швейцария). Проводился расчет индексов Caro, HOMO.

РасчетиндексаHOMO (HomeostasisModelAssessment), предложенногоD.M. Matthewse. a.,проводился по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) + инсулин (мкЕд/мл) / 22,5 [118]. Инсулинорезистентность определялась при показателях индекса HOMO>2,77.

Расчет индекса Caro проводился по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) / инсулин (мкЕд/мл). Показатели индекса Caro<0,33 соответсвуют норме.

У обследованных определяли уровень гормонов крови на 2-3 дни менструального цикла натощак: с 08.00 до 09.00 часов: общий тестостерон (Т), свободный тестостерон (свТ), пролактин (Прл), кортизол, 17-ОП, дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С), индекс андрогенизации, тиреотропный гормон (ТТГ), глобулины, связывающие половые гормоны (ГСПГ). Яичниковый резерв определяли при помощи фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), антимюллерового гормона (АМГ). Исследования проводили с использованием гормонального анализатора Cobas Core II («Roche», Швейцария) и тест-систем иммунохемилюминесценции «IMMULITE».

2.4. Лучевые методы исследования.

С целью определения состояния органов малого таза применяли ультразвуковое исследование (УЗИ) на 5-7 дни МЦ трансвагинальным доступом на аппарате Toshiba SAL35A (Япония).

При этом оценивали морфологию яичников: количество антральных фолликулов (на 2-3 дни менструального цикла), толщину капсулы, эхогенность стромы, объем яичника. Оценивали также размеры матки (продольный, поперечный, передне-задний), толщину эндометрия.

2.5. Пайпель-биопсия эндометрия

Пайпель-биопсию проводили на 19-23 дни МЦ с целью микроскопического исследования полученных образцов эндометрия, что позволяет определить имеющиеся морфологические изменения слизистой оболочки матки, соответствие их фазе менструального цикла. Исследование проводится при помощи аспирационного зонда, который вводится в полость матки в собранном виде до дна и проводится аспирация эндометрия путем потягивания за поршень. Через имеющееся перфорационное отверстие материал попадает в зонд. За 2-3 потягивающих движения, не извлекая проводник, зонд удаляется из полости матки. Полученный материал фиксируется во флаконе с 10% раствором нейтрального формалина.

2.6. Лапароскопия

Лапароскопия проводилась стандартным методом на аппарате фирмы HOPKINS (KarlStorz), сопровождалась взятием биопсии яичников, брюшины малого таза с последующим проведением гистологического исследования биоптатов.

2.7. Визуально аналоговая шкала

Визуально аналоговая шкала (ВАШ) предназначена для измерения боли. Она представлена непрерывной шкалой в виде горизонтальной линии длиной 10 см и расположенными на ней двумя крайними точками: «отсутствие боли» и «силнейшая боль, которую можно только представить». Пациент определяет ту точку, которая наиболее соответсвует интенсивности испытываемой им боли. При этом 1 см=1 баллу.

2.8. Статистический анализ.

Все статистические исследования проведены в среде пакета STATISTICA. Использовались критерии Краскера-Уоллиса, критерии серий Вальда-Вольфовица, критерии Колмогорова-Смирнова, U критерий Манна-Уитни. Также непараметрические критерии знаков и Вилкоксона. Рассчитывались числовые характеристики вариационного ряда: число женщин (N), среднее (M), стандартная ошибка среднего (m), достоверность

выборок (p) по t критерию Стьюдента, тенденцию к статистически значимым различиям принимали при значении $p \leq 0,05$. Рассчитывали ранговые корреляции Спирмена. Применяли регрессионный анализ для выяснения прогнозных значений функции отклика. Использован пошаговый метод с исключением модуля и множественная регрессия пакета STATISTICA. Кроме этого, для прогнозирования показателей после лечения по показателям до лечения использовали критерий Хи-квадрат [42].

2.9. Объем проведенных исследований.

В соответствии с целью и поставленными задачами был проведен соответствующий объем обследования, который включал инструментальное обследование, общеклиническое исследование, определение гормонов крови на 2-3 дни менструального цикла натощак, а такжже определение фолиевой кислоты параллельно с определением уровня гомоцистеина. Внедренный в практику патент способствовал определению в динамике менструального цикла (на 2-3 и 7-9 дни) уровня циркулирующих в крови клеток целомического эпителия (CA-125) с последующим вычислением коэффициента активности эндометриоза согласно патента[39]. Кроме этого пациентки были обследованы на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП). После соответствующего обследования у пациенток брали пайпель-биопсию эндометрия .

Все проведенные исследования представленны в Таблице 6.

Таблица 6

Проведенный объем обследования

№№	Вид исследования	1 группа n=31	2 группа n=33	3 группа n=32	4 группа n=21	Всего
1.	УЗИ органов малого таза	31	33	32	21	117
2.	Определение концентрации гормонов	31	33	32	21	117
3.	Фолиевая кислота	31	33	32	21	117
4.	Гомоцистеин	31	33	32	21	117
5.	Общий анализ крови	31	33	32	21	117
6.	Общий анализ мочи	31	33	32	21	117
7.	Лапароскопия	31	33	32	21	117
8.	Гепатиты, RW ВИЧ	31	33	32	21	117
9.	Мазки на онкоцитологию	31	33	32	21	117
10.	СА-125	62	66	64	42	234
11.	Мазки на флору	31	33	32	21	117
12.	ИППП	31	33	32	21	117
13.	Пайпель-биопсия	31	33	32	21	117
11.	Всего	434	462	448	294	1638

ГЛАВА 3. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ ПРИ СОЧЕТАНИИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА.

3.1. Клинические особенности проявления бесплодия при СПЯ и НГЭ.

Учитывая, что все пациентки 3-х клинических групп страдали бесплодием, мы провели анализ длительности течения бесплодия, как первичного, так и вторичного. Оказалось, что в 1 группе с первичным бесплодием (БI) было 22 пациентки (70,97%), а со вторичным бесплодием (БII) 9 пациенток (29,03%). Во 2 группе пациенток с БI было 32 (96,87%) и с БII1 пациентка (3,03%). В 3 группе БI выявлено у 24 пациенток (75,9%) и БIIу 8 пациенток (25,0%). Таким образом, во всех группах превалировало первичное бесплодие. Однако, выше всего показатель БI был у пациенток с СПЯ (2 группа), затем с разницей 20,97% на втором месте находятся пациентки 3 группы с НГЭ и замыкали с разницей 25,9% относительно 2 группы и 4,93% относительно 3 группы пациентки 1 группы (бесплодие на фоне СПЯ и НГЭ). Бесплодие вторичное чаще всего было установлено у пациенток 1 группы (29,03%) и оно встречалось чаще на 26,0%, чем во 2 группе и чаще на 4,3%, чем в 3 группе. В 4 группе, соответственно, бесплодия не было.

Длительность первичного бесплодия во всех группах варьировала от 1 года до 7 лет. В 1 группе БI с длительностью 1 год было у 3,23%; 2 года также у 3,23%; как и 3 года у 3,23%; 4 года у 12,9%; 5 лет у 19,35%; 6 лет у 12,9%; 7 лет у 16,13%. Вторичное бесплодие длительностью 3 года было у 3,23%; 4 года у 9,68%; 5 лет у 6,45%; 6 лет у 3,23%; 7 лет у 6,45%.

Во 2 группе бесплодие первичное длительностью 1 год было у 3,03%; 2 года также у 3,03%; 3 года у 12,12%; 4 года у 12,12%; 5 лет у 27,27%; 6 лет у 18,18%; 7 лет у 21,22%. Вторичное бесплодие было во 2 группе в течение 4 лет у 3,03% - всего у одной пациентки, лидировало в группе пациенток с СПЯ первичное бесплодие (96,97%).

В 3 группе первичное бесплодие длительностью 4 года было у 9,37%; 5 лет у 31,24%; 6 лет у 15,63%; 7 лет у 18,74%. Вторичное бесплодие длительностью 2 года было 3,13%; 3 года также у 3,13%; 4 года у 6,25%; 5 лет у 6,25%; 6 лет у 3,13% и 7 лет тоже у 3,13%.

По данным р критериев Хи-квадрат (меньше 0,05) между представленными качественными переменными присутствует умеренная статистически значимая взаимосвязь. Длительность бесплодия кореллировала с гинекологическим диагнозом, что, скорее всего, связано с трудностями диагностики. Анализ показал, что первичное бесплодие в 1 группе более 4-х лет было у 61,28%; во 2 группе – у 78,79% и в 3 группе у 74,98%. Таким образом, как при НГЭ, СПЯ, так и при их сочетании, длительность бесплодия достигает в подавляющем числе случаев 4-7 лет.

Одной из основных жалоб у обследованных пациенток клинических групп была жалоба на боль: в 1 группе предъявляли жалобы на наличие боли 20 пациенток (64,52%), не было боли у 11 пациенток (35,48%). Во 2 группе боль была всего у 2-х пациенток (6,06%) и не было ее у 31 пациентки (93,94%). В 3 группе была боль у 15 (46,88%) и не было у 17 пациенток (53,12%), (рис. 14). Между группами присутствует умеренная статистически значимая взаимосвязь: распределение частот в 1 и 3 группах, как и во 2 и 4-ой подтверждает это (рис. 14). По-видимому, боль в 1 группе встречается чаще,чем в 3-ей в связи с более выраженной степенью распространения эндометриоза при сочетанной патологии (СПЯ и НГЭ).

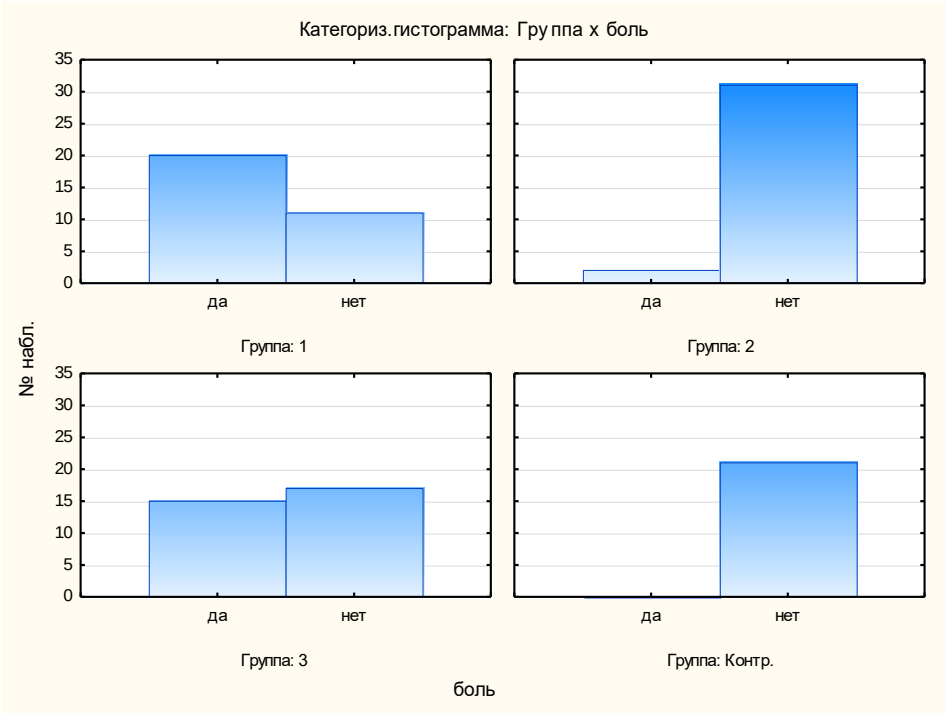

Рисунок 14. Частота боли в клинических группах

Если мы сравним графики (рис. 14, рис. 15), где изображены диагнозы, характерные для групп исследования, то мы видим, что боль характерна для тех групп, в которых присутствуют пациентки с НГЭ. При этом среди пациенток с СПЯ боль практически отсутствовала более чем у 64%. Между группами присутствует умеренная статистически значимая взаимосвязь.

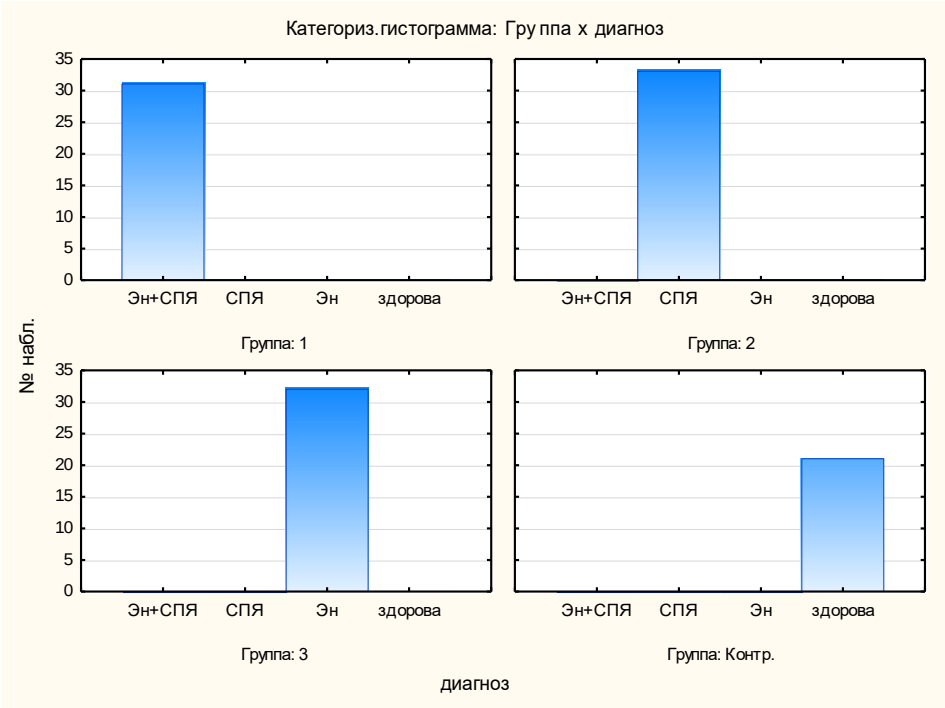

Рисунок 15. Распределение диагнозов в клинических группах

Все пациентки были обследованы в полном объеме, включая клинико-биохимические исследования, исследование гормонального статуса, проведение ультразвукового исследования (УЗИ). На втором этапе всем пациенткам проводилась лапароскопия (ЛС).Объем лапарорскопий по группам представлен на следующем рисунке (рис. 16).

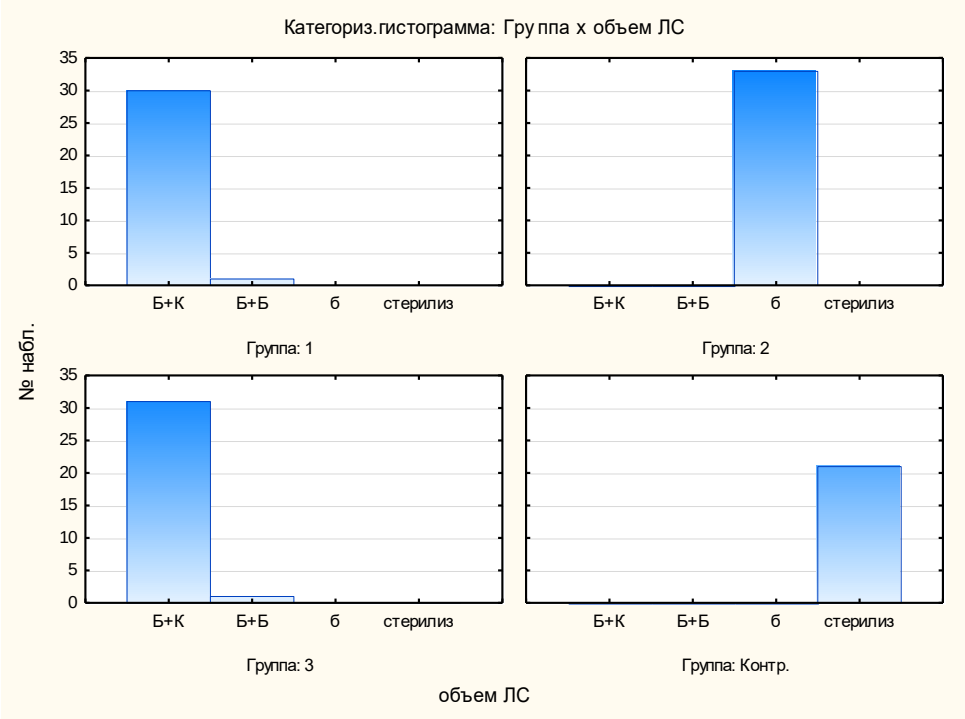

Рисунок 16. Объем лапароскопии в клинических группах

В 1 группе у 96,77% (30 пациенток) проведена коагуляция очагов генитального эндометриоза на брюшине малого таза параллельно с биопсией, у 3,23% (1 пациентка) только биопсия очагов эндометриоза. Во 2 группе при объеме яичников свыше 10 куб. см проводилсядриллинг яичников. В 3 группе выполнялась биопсия очагов эндометриоза тазовой брюшиныс последующейкоагуляцией и энуклеация эндометриоидных кист яичников, размер которых составлял 3,0-4,5 см, которые были диагностированы у 7 пациенток из 32 (21,9%) пациенток в сочетании с эндометриозом брющины малого таза. В 4 группе всем пациенткам проведена лапароскопическим доступом хирургическая стерилизация.

Среди сопутствующей гинекологической патологии в группах исследования по частоте ее лидировали пациентки 3 группы: у 17 человек (53,13%) выявлена сопутствующая гинекологическая патология. На втором

месте пациентки 1 группы - у 11 человек (35,48%) была гинекологическая патология и во 2 группе таких пациенток было 7 человек (21,21%). В 4 группе гинекологическая патология была всего у 3-х пациенток (14,28%). Во 2-ой группе отсутствовали гинекологические заболевания у 26 пациенток (78,79%), в 1-ой группе у 20 (64,52%) и в 3 группе у 15 пациенток (46,88%). В 4 группе не было сопутствующей гинекологической патологии у 18 женщин, что составило 85,71% (рис. 17).

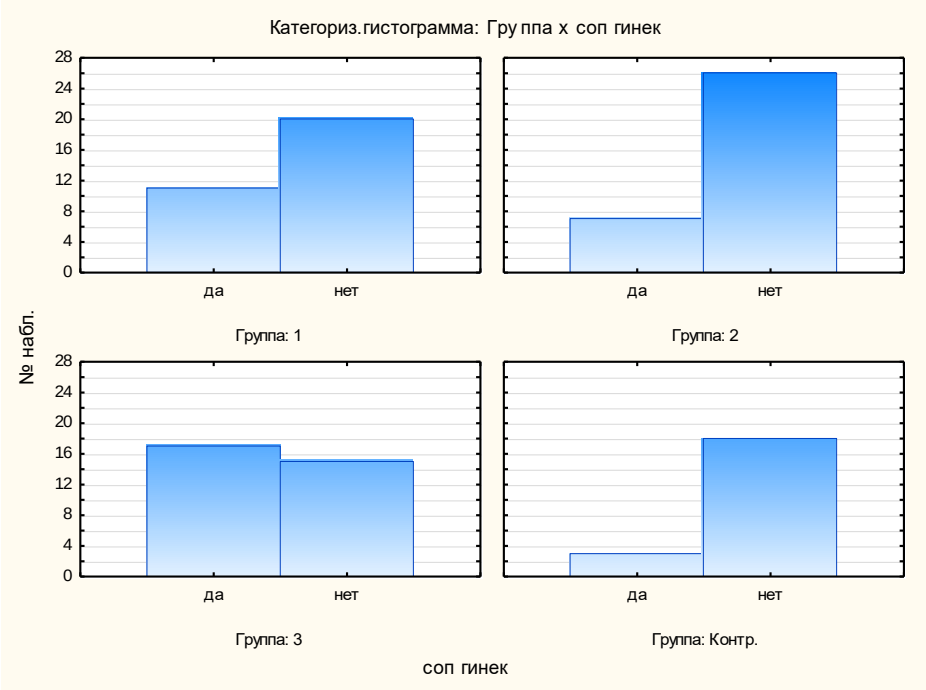

Рисунок 17. Частота сопутствующей гинекологической патологии в клинических группах

На первом месте по частоте сопутствующей гинекологической патологии среди обследованных был двусторонний сальпингоофорит: у 22 пациенток (18,8%): у 8 пациенток в 1 группе (25,81%), у 4-х во 2 группе (12,12%) и у 19 пациенток в 3 группе (31,25%). Таким образом, чаще всего двусторонний сальпингоофорит был у пациенток с НГЭ. Необходимо отметить, что среди пациенток 4 группы, поступивших на стерилизацию, сальпингоофорит выявлен не был (рис. 18).

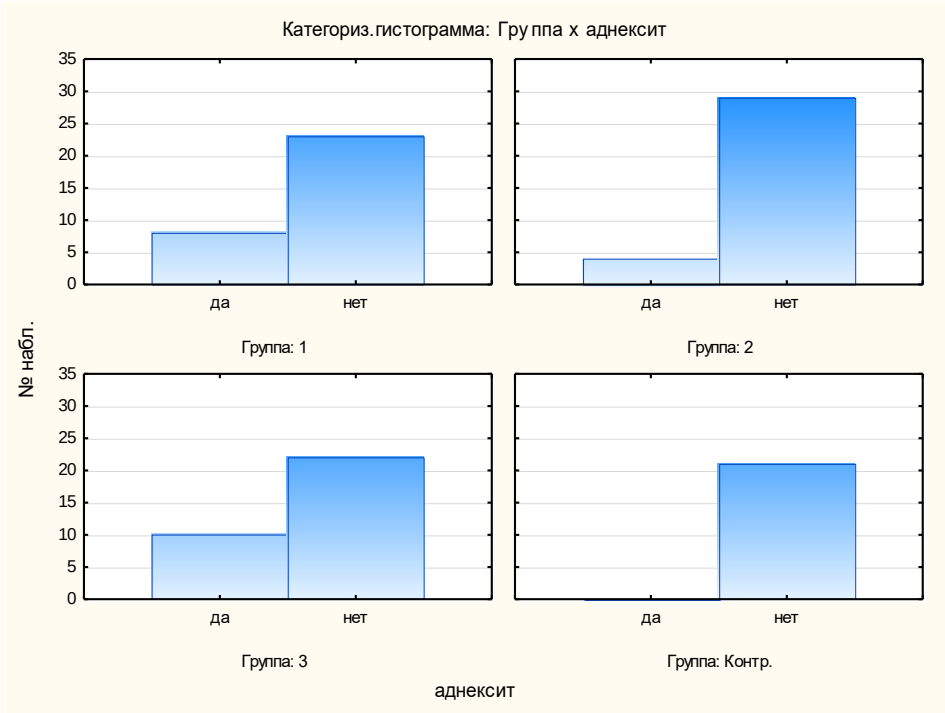

Рисунок 18. Частота сальпингоофорита в группах исследования

Затем среди всех обследованных отмечено сочетание СПЯ и НГЭ с миомами матки (18 пациенток, что соответствует 15,38%): в 1 группе таких пациенток была всего одна (3,23%), а вот во 2-ой пятеро (15,15%) и в 3-ей 9 пациенток (28,13), в 4-ой группе их выявлено не было. Таким образом лидировали пациентки с бесплодием на фоне НГЭ (рис. 19).

Рисунок 19. Частота миом матки в группах исследования

Оофорит среди обследованных был выявлен только у одной пациентки 1 группы (3,23%) и у одной во 2-ой группе (3,93%). А вот сальпингит был у двух пациенток 1 группы (6,45%) и у четырех в 3-ей группе (12,5%).

Согласно задачам исследования, нами проводилась пайпель-биопсия, полученные данные патоморфологического исследования представлены на (рис. 20, табл. 7).

Таблица 7

Данные патоморфологического исследования биоптатов эндометрия в группах

Эндометрий Фазы МЦ	1 группа n=31		2 группа n=33		3 группа n=32		4 группа n=21	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ФП	13	41,94	28	84,85	3	9,38	0	0
ФП, ХЭ	5	16,13	0	0	4	12,5	0	0
ФП, ПЭ	1	3,23	4	12,12	0	0	0	0
СЭ	7	22,58	1	3,03	23	71,88	21	100
СЭ, ХЭ	2	6,45	0	0	1	3,13	0	0
СЭ, ПЭ	3	9,68	0	0	1	3,13	0	0

Как видно из Таблицы 7, у пациенток 4 группы был обнаружен только секреторной эндометрий (СЭ). А вот в 1 группе чаще был эндометрий фазы пролиферации (ФП) у 41,94%, как и среди пациенток 2 группы – эндометрий ФП был у 84,85%, чего не скажешь о пациентках 3группы –эндометрий ФП был у 9,38%. В 3 группе как раз чаще всего был СЭ – у 71,88%. Среди пациенток 1 группы у 16,13% эндометрий ФП сочетался с полипом эндометрия (ПЭ) и у 9,6% СЭ сочетался с ПЭ. В 1 группе присутствовал в сочетании с эндометрием ФП хронический эндометрит (ХЭ) у 16,13% и СЭ с ХЭ у 6,45%. А вот во 2-ой группе сочетание эндометрия ФП и ПЭ было у 12,12%. В 3 группе у 12,5% выявлено сочетание эндометрия ФП и ХЭ, у 3,13% было сочетание СЭ и ХЭ и у 3,13% СЭ и ПЭ (рис. 20). Данные

проведенного математического анализа позволяют нам утверждать, что присутствует статистически значимая взаимосвязь (R=0,434) между группами и показателями данных гистологического исследования: чаще ановуляция была во 2-ой группе, реже – в 3 группе, при отсутствии ее в группе контроля (рис. 20).

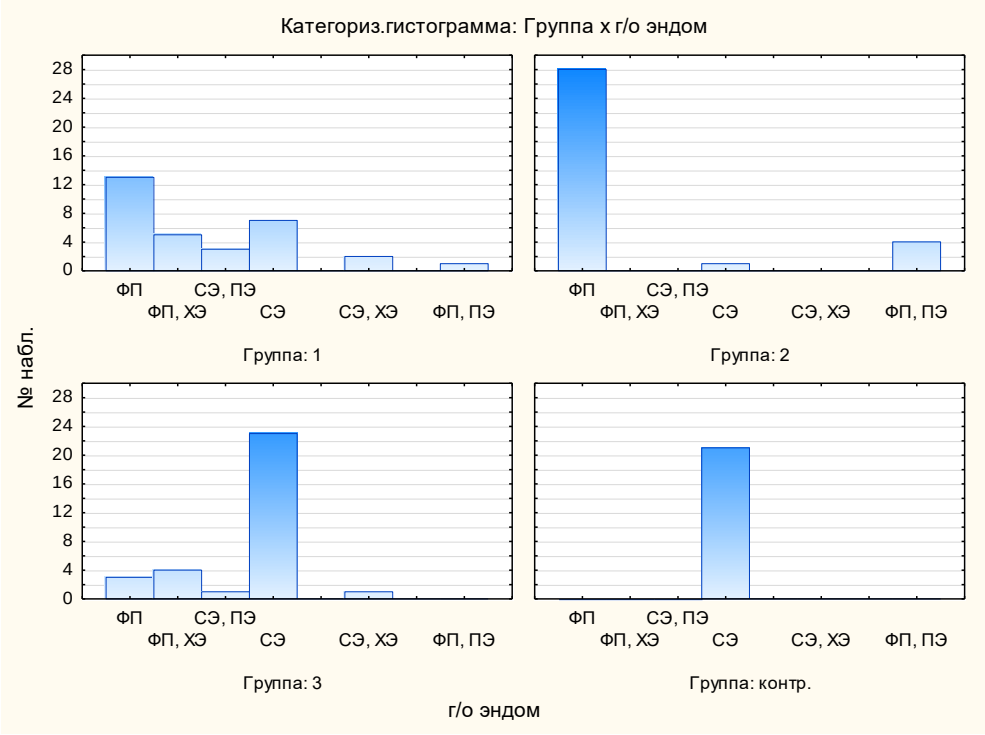

Рисунок 20. Данные гистологического исследования эндометрия по группам

При проведении лапароскопии пациенткам с неэффективным консервативным лечением СПЯ, лапароскопически был подтвержден диагноз СПЯ, а патоморфологический анализ биоптатов брюшины малого таза показал, что у всех пациенток 1-ой (100%) и 3-ей (100%) групп имеется гистологически подтвержденный диагноз генитального эндометриоза.

Одним из клинических симптомов гиперандрогении является андрогенная дермопатия, которая проявляется наличием акне, жирной себореей, гирсутизмом и т.д. Нами проведен анализ частоты наличия акне в группах исследования. Оказалось, что чаще всего акне встречаются у пациенток 2 группы (бесплодие на фоне СПЯ) - у 100% (33 пациентки). На втором месте по частоте наличия акне были пациентки 1 группы (бесплодие на фоне сочетания СПЯ и НГЭ) - у 87,1% (27 пациенток). Среди пациенток 3

группы (бесплодие на фоне НГЭ) акне были только у 4 пациенток, что составило 12,5% (рис. 21). В 4 группе пациенток с акне вовсе не было.

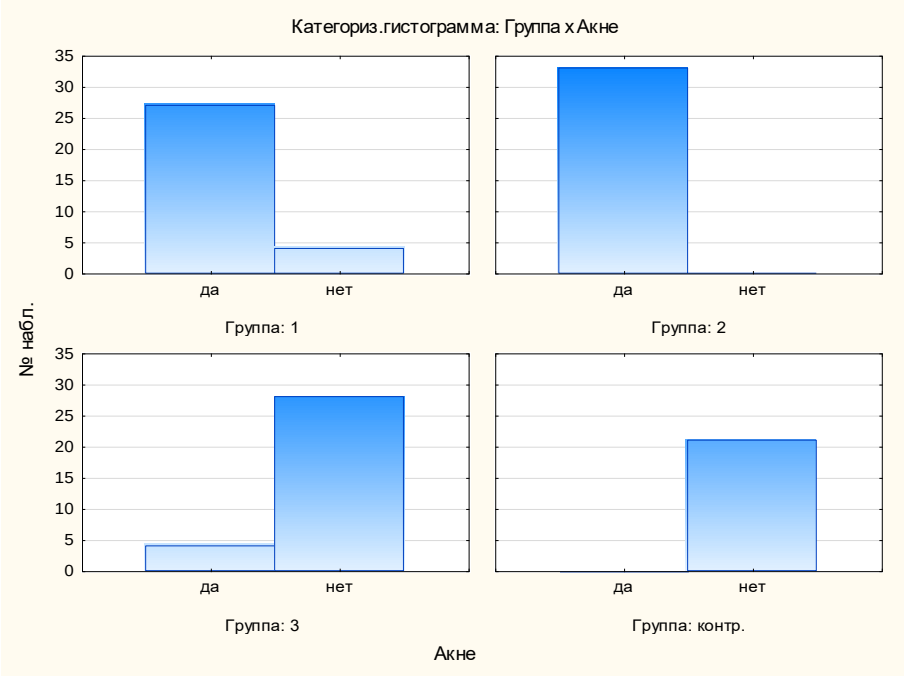

Рисунок 21. Распределение частоты акне по группам

Математический анализ показал, что между переменными (группой больных и показателем) имеется сильная статистически значимая взаимосвязь, $p<0,0001$ и $R=0,756$. Таким образом, для пациенток с сочетанием СПЯ и НГЭ характерным является наличие акне более чем в 87% случаев.

Наличие жирной себореи было более характерным также для пациенток 2 группы: у 69,7% (23 пациентки). Затем также шли пациентки 1 группы - у 41,94% (13 пациенток), (рис. 22), $R=0,46$ – присутствует умеренная, близкая к сильной, статистически значимая взаимосвязь.

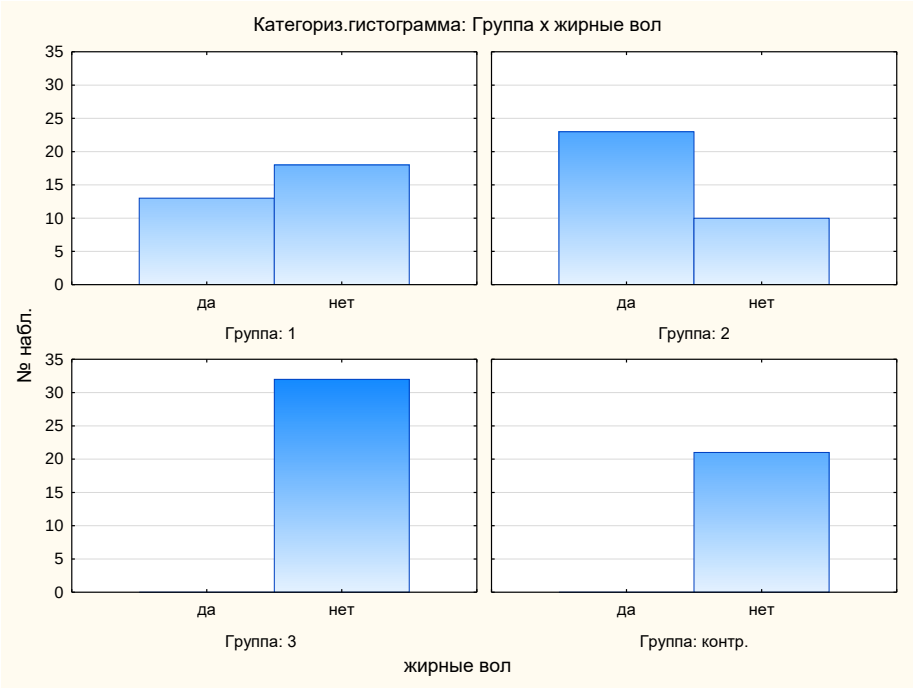

Рисунок 22. Частота наличия жирной себореи по группам

Таким образом, резюмируя выше изложенное в 3 главе, клинические проявления в 1-3 группах характеризуются наличием боли в основном у пациенток 1 группы (у 64,52%) и несколько меньше в 3-ей группе (у 46,88%). Клинические проявления гиперандрогении характерны для пациенток 2 группы (у 100% акне и у 69,7% жирная себорея), у пациенток 1 группы акне были у 87,1%; в 3 группе у12,5%. Жирнаясеборея в 1 группе была у 41,94%, а в 3 группе пациенток с жирной себореей вовсе не было, как и в 4 группе.

3.2. Гемостазиологические и биохимические показатели крови в группах исследования.

Нами не выявлено статистически значимых отличий в показателях уровня эритроцитов в группах (рис. 23), скорее всего это связано с большим разбросом показателей (табл. 8).

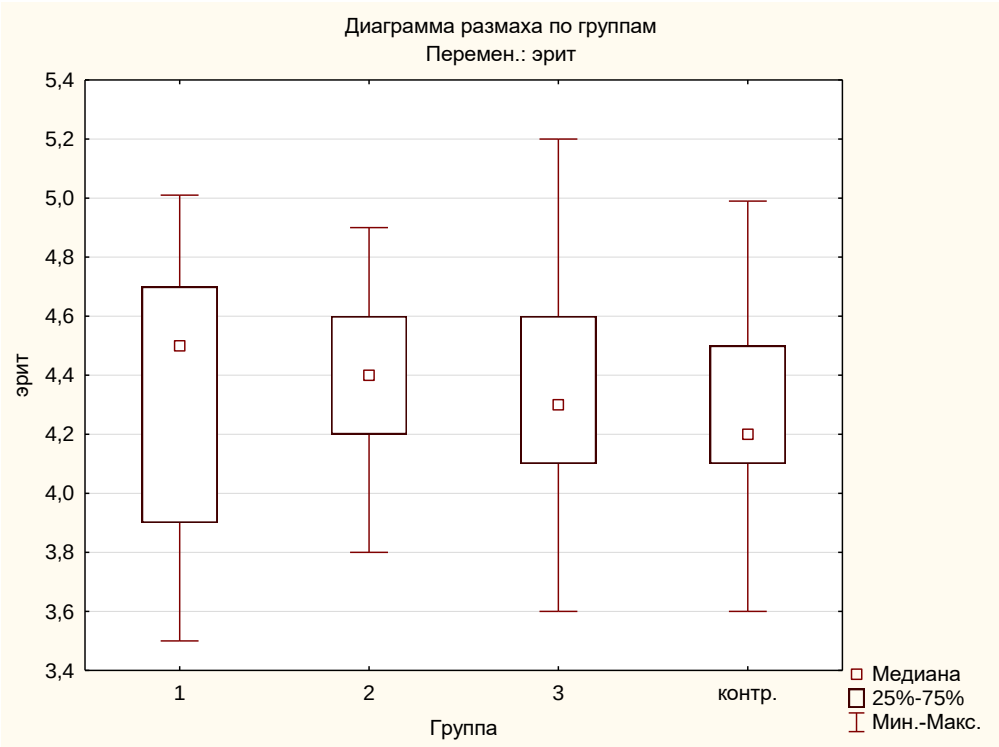

Рисунок 23. Диаграмма размаха уровня эритроцитов в группах исследования

Таблица 8

Показатели периферической крови в группах

Показатель	1 группа n=31	2 группа n=33	3 группа n=32	4 группа n=21
Эритроциты ($x10^{12}$/л)	4,344±0,441 [3,9-4,7]	4,37±0,314 [4,2-4,6]	4,323±0,363 [4,1-4,6]	4,285±0,319 [4,1-4,5]
Лейкоциты ($x10^{9}$/л)	4,908±0,728 [4,2-5,3]	4,979±0,531 [4,7-5,4]	5,053±0,32 [4,8-5,25]	4,605±0,412 [4,3-5,0]
Гематокрит (%)	0,372±0,029 [0,35-0,39]	0,357±0,025 [0,34-0,38]	0,366±0,027 [0,345-0,38]	0,368±0,029 [0,34-0,39]
Гемоглобин (г/л)	127,258±7,403 [122,0-132,0]	127,576±7,504 [123,0-134,0]	120,875±4,42 [117,0-123,0]	132,905±5,691 [128,0-135,0]

Уровень лейкоцитов отличался только между 3 и 4 группами ($p<0,01$), (рис. 24).

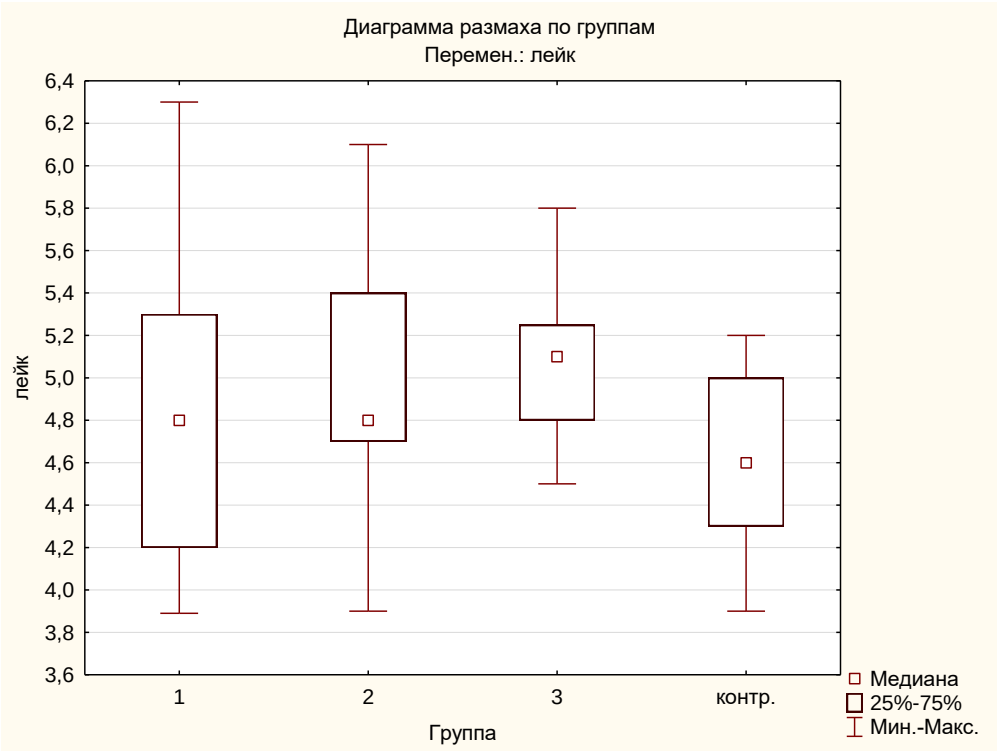

Рисунок 24. Диаграмма разброса уровня лейкоцитов в группах исследования

Не найдено нами и достоверных отличий в показателях гематокрита (рис. 25).

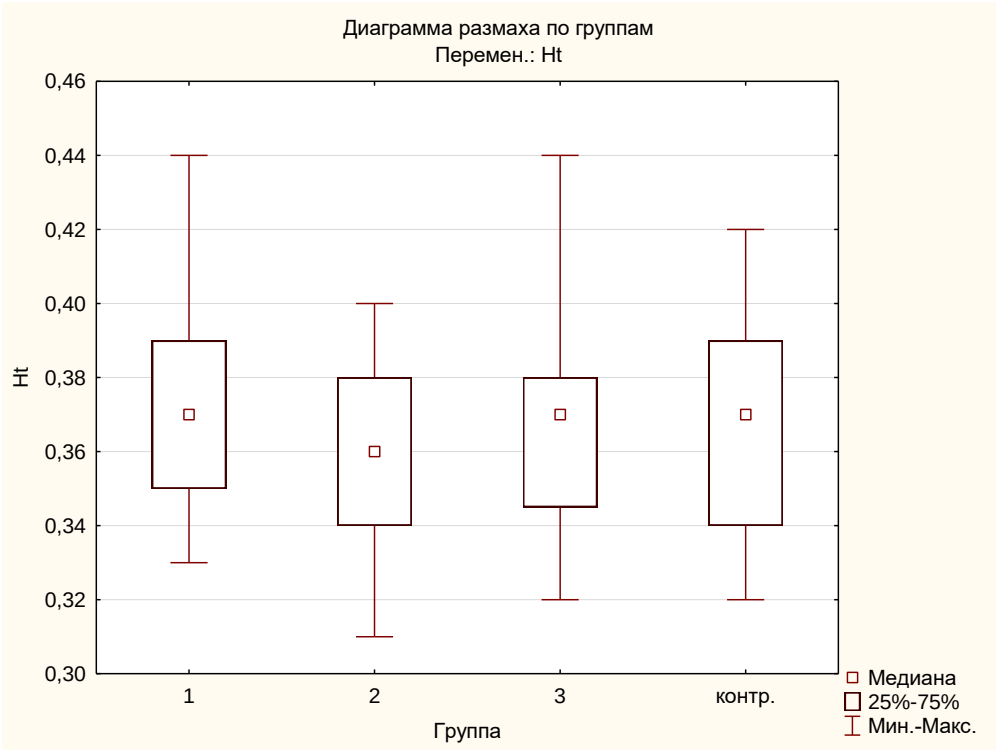

Рисунок 25. Диаграмма размаха показателей гематокрита в группах исследования

Отсутствие достоверных статистических отличий обусловлено, по-видимому, наличием больших разбросов в показателях по группам. Надо отметить, что полученные нами данные анализа крови были в пределах референсных значений.

Относительно гемоглобина выявлена достоверная разница в показателях его между 1-3-ей ($p<0,01$) и 1-4-ой ($p<0,05$) группами. Во 2 группе выявлена достоверная разница в показателях с 3 группой ($p<0,0001$), (рис. 26).

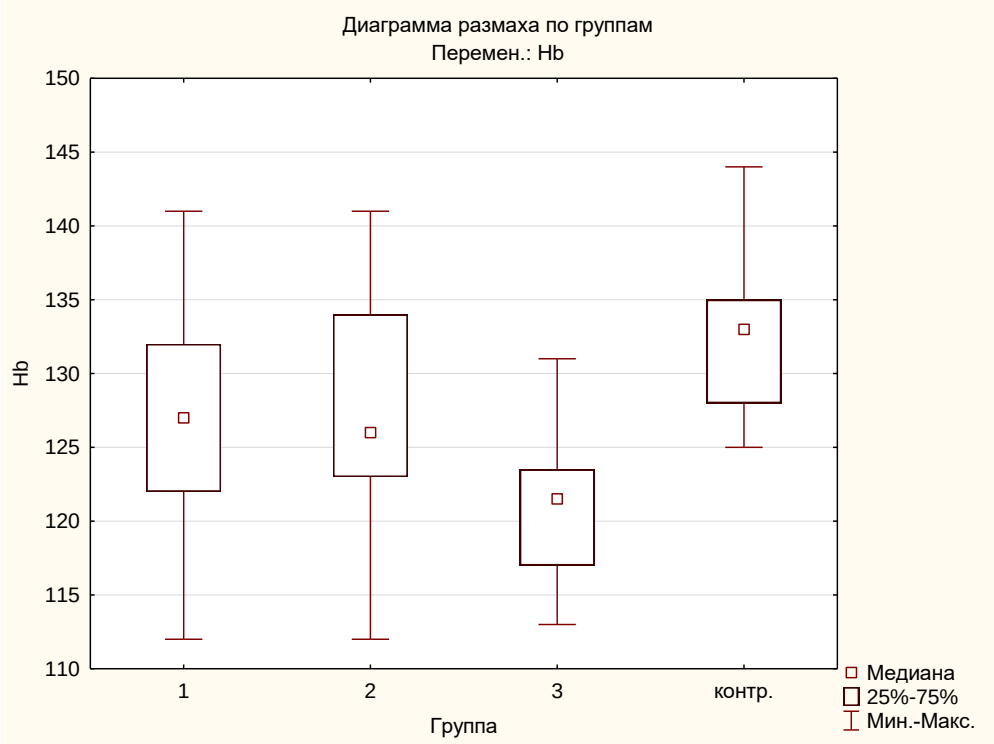

Рисунок 26. Диаграмма размаха показателей гемоглобина в группах

Наиболее интересными оказались данные в 3 группе (пациентки с бесплодием на фоне НГЭ): нами выявлена достоверная разница между показателями гемоглобина 3-ей группы с 1-ой ($p<0,01$), 3-ей со 2-ой ($p<0,001$), а также 3-ей и 4-ой групп ($p<0,0001$).

По всей видимости, именно при наружном генитальном эндометриозе имеется наиболее выраженная анемия в следствии заболевания. Хотя при этом показатели гемоглобина находятся в пределах нормы, но нижняя квартиль уже находится в зоне анемии I степени (117,0 г/л), при минимуме 113,0 г/л (норма 120-140 г/л). Таким образом, относительно показателей

общего анализа крови, характерным для пациенток с бесплодием на фоне НГЭ является статистически достоверное снижение уровня гемоглобина по сравнению не только с контролем, но и в сравнении с пациентками 2 группы (бесплодие на фоне СПЯ) и пациентками 1 группы (бесплодие на фоне сочетания СПЯ и НГЭ).

Исследование уровня липидов, как и показателей свертывающей системы крови (фибриноген, антитромбин-III, АЧТВ, ПТВ), не выявило отклонений от референсных значений уровня холестерина, триглицеридов, холестерина липоротеидов низкой плотности (Х-ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности в группах исследования (Х-ЛПВП). Считают, что на уровень липидов оказывает влияние непосредственно уровень андрогенов. Те изменения, которые харакерны для андрогенов в группах исследования будут представлены ниже. Воздействие андрогенов обусловлено тем, что именно они приводят к дислипидемии. Роль дислипидемий чрезвычайно важна и в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний в том числе.

Сегодня уровень гомоцистеина рассматривается как предиктор метаболических, сердечно-сосудистых заболеваний [78, 95, 130], гипергомоцистеинемия сочетается у 70-80% с гиперандрогенией [115, 150, 178], которая повышает частоту центрального ожирения за счет увеличения объема талии. Высокий уровень андрогенов способствует формированию ожирения и инсулинорезистентности (ИР). В этой связи, учитывая, что в 1-ой и во 2-ой группах у нас пациентки страдают СПЯ, мы провели определение уровня гомоцистеина в группах при параллельном определенииуровня фолиевой кислоты (табл. 9). В Таблице 9 даны средние показатели со средним отклонением, а также верхняя и нижняя квартили.

Таблица 9

Уровень гомоцистеина и фолиевой кислоты в группах исследования

Показатель	1 группа n=31	2 группа n=33	3 группа n=32	4 группа n=21
Гомоцистеин, мкмоль/л	16,097±6,17 [10,5-21,0]	17,139±4,846 [13,1-21,6]	6,05±1,875 [4,8-6,75]	5,343±1,0 [4,8-5,6]
Фолиевая кислота, нмоль/л	12,884±4,218 [10,4-16,8]	11,294±2,619 [8,9-12,9]	18,3±2,421 [17,15-19,85]	16,376±1,276 [15,8-17,1]

Оказалось, что в 1-ой и во 2-ой группах уровень гомоцистеина был повышен (группы с сочетанием СПЯ и НГЭ и только СПЯ), при этом средние показатели гомоцистеина 16,097 мкмоль/л (1 группа) и 17,139 мкмоль/л (2 группа), были выше, чем верхняя граница нормы (13,6 мкмоль/л). На Рисунке 27 изображена диаграмма размаха показателей гомоцистеина в группах, при этом между 1-3-ей и 1-4-ой группами имеется статистически достоверная разница ($p<0,0001$). Аналогичная картина и во 2-ой группе: между 2-3-ей и 2-4-ой группами также имеется статистически достоверная разница ($p<0,0001$). А вот между 1-2-ой и 3-4-ой группами статистически достоверной разницы не выявлено (рис. 27). Таким образом, при наличии СПЯ отмечается повышение гомоцистеина, что совершенно не характерно для НГЭ. Повышение гомоцистеина коррелирует со сниженным уровнем фолиевой кислоты.

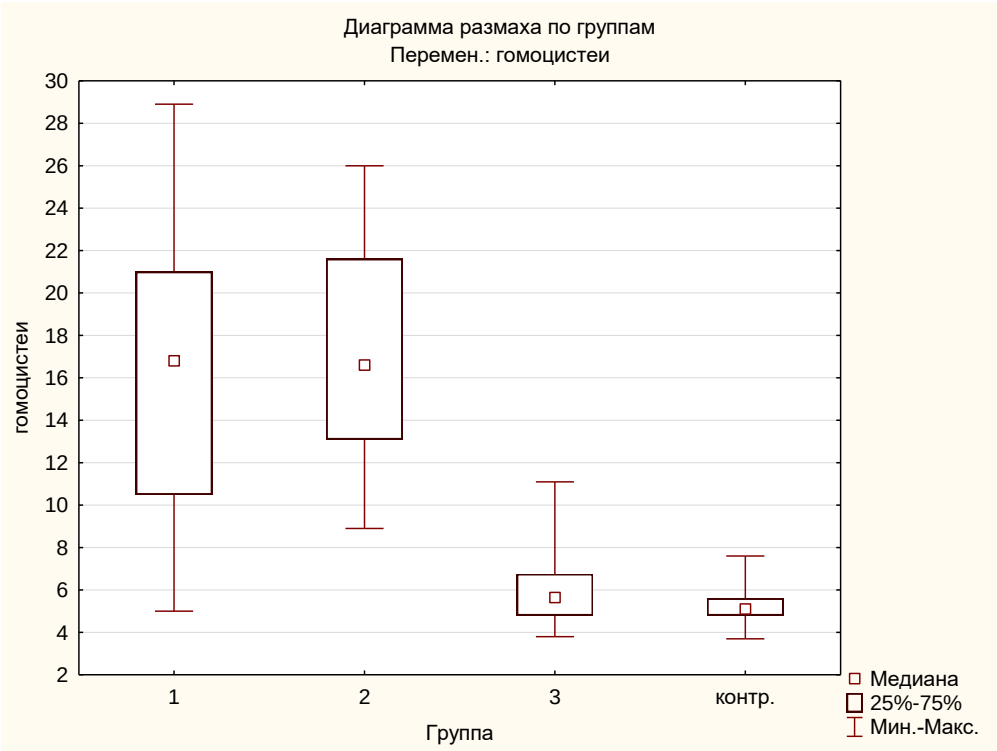

Рисунок 27. Диаграмма размаха показателя гомоцистеина в группах

Относительно уровня фолиевой кислоты выявлено следующее (рис. 28): имеется статистически достоверная разница в показателях между 1-3-ей ($p<0,0001$) и 2-3-ей группами ($p<0,05$) в уровне фолиевой кислоты, между 1 и 2 группами достоверной разницы не выявлено и уровень фолатов не выходил за пределы референсных значений (норма: 4,5-21,0 нмоль/л). Не выявлено достоверной разницы и между 3-4 группами (рис. 28). Таким образом, при явной гипергомоцистеинемии в 1 и 2 группах, имеется статистически достоверное снижение уровня фолатов в обеих этих группах.

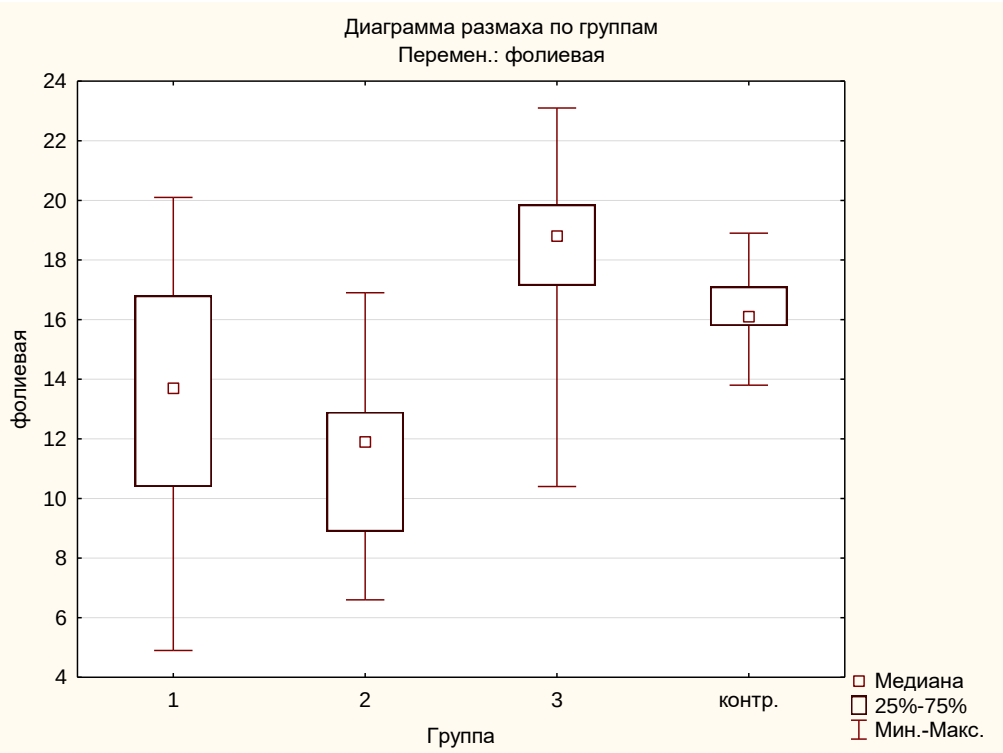

Рисунок 28. Диаграмма размаха уровня фолиевой кислоты в группах

3.3. Уровень гормонов в группах исследования

В патогенезе СПЯ андрогенам отводится центральное место: современные критерии СПЯ кроме олиго- и ановуляции; УЗИ признаков СПЯ, имеют третий показатель клинические или биохимические признаки гиперандрогении [164]. С другой стороны обсуждается противодействие андрогенов и влияние эстрогенов на клеточную пролиферацию [53], но роль андрогенов в патофизиологии эндометриоза пока не выяснена [49, 53]. В ряде работ сказано о том, что уровень кортизола повышается при III-IVстадии эндометриоза у женщин с бесплодием, если сравнить их с пациентками у которых репродуктивная функция при эндометриозе была решена: отмечают в фолликуле сниженный уровень кортизола, а при зачатии и переносе эмбриона уровень его повышается [60, 120]. Что касается показателей пролактина, то предполагается, что его высокие уровни ассоциируются с прогрессированием эндометриоза [60, 81]. Мы исследовали уровень гормонов на 2-3 дни менструального цикла при его сохранности или на 2-3 день индуцированной гестагенами реакции при его отсутствии между 08.00 и

09.00 часами утра, в состоянии покоя и натощак (табл. 10). Нами оценивались средние показатели по группам со средними отклонениями, а также нижняя и верхняя квартили, обозначенные в квадратных скобках.

Таблица 10

Показатели уровня гормонов у пациенток групп исследования

Показатель	1 группа n=31	2 группа n=33	3 группа n=32	4 группа n=21
ФСГ, МЕ/л	7,803±0,992 [7,2-8,3]	6,027±0,619 [5,6-6,4]	5,971±0,447 [5,685-6,32]	6,719±0,412 [6,5-6,9]
ЛГ, МЕ/л	9,912±0,989 [8,99-10,5]	11,042±0,711 [10,5-11,6]	7,393±0,274 [7,2-7,55]	7,971±0,231 [7,8-8,1]
АМГ, нг/мл	6,327±3,965 [3,1-10,4]	7,895±2,73 [6,4-10,3]	2,363±0,5 [1,9-2,8]	2,59±0,468 [2,2-3,0]
Общ. Т, мкг/л	1,071±0,105 [0,98-1,17]	1,143±0,059 [1,12-1,18]	0,567±0,213 [0,38-0,705]	0,716±0,226 [0,49-0,95]
Св. Т, нг/л	1,912±0,502 [1,7-2,1]	3,274±0,594 [2,9-3,7]	0,937±0,229 [0,86-1,08]	1,0±0,329 [0,79-1,12]
ИСА, %	2,395±0,6 [1,9-2,8]	4,552±0,983 [3,78-4,9]	1,601±0,272 [1,435-1,8]	2,19±0,613 [2,05-2,4]
ТТГ, мМЕ/л	1,469±0,557 [1,01-1,7]	2,326±0,67 [1,8-2,7]	1,589±0,211 [1,48-1,76]	1,588±0,194 [1,5-1,7]
Пролактин мЕд/л	358,871±49,589 [320,0-398,0]	389,303±42,564 [356,0-412,0]	312,313±16,46 [298,0-324,0]	321,619±8,651 [320,0-327,0]
Кортизол, нмоль/л	314,581±79,696 [289,0-345,0]	555,424±78,045 [478,0-612,0]	236,281±45,7 [196,5-283,0]	199,095±14,053 [196,0-205,0]
17-ОП, нмоль/л	2,099±0,424 [1,88-2,33]	2,266±0,254 [2,18-2,33]	0,809±0,191 [0,695-0,95]	0,915±0,332 [0,64-1,08]
ДГЭА-С, мкмоль/л	3,193±0,731 [2,8-3,7]	4,6±0,827 [3,8-5,4]	2,727±0,532 [2,26-3,085]	2,672±0,488 [2,2-3,09]
ГСПГ, нмоль/л	40,903±8,738 [34,0-45,0]	37,364±7,814 [31,0-44,0]	85,875±16,96 [75,5-98,5]	69,333±18,521 [56,0-79,0]

Рассматривая показатели гонадотропных гормонов: фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) по группам, мы выяснили, что статистически незначимые отличия уровня ФСГ имеются только между 1-4-ой и 2-3 группами ($p>0,05$). Между 1-2-ой, 1-3-ей имеется статистически достоверная разница ($p<0,0001$). Также статистически достоверная разница имеется между 2-4-ой ($p<0,0001$) и 3-4-ой ($p<0,01$) группами (рис. 29).

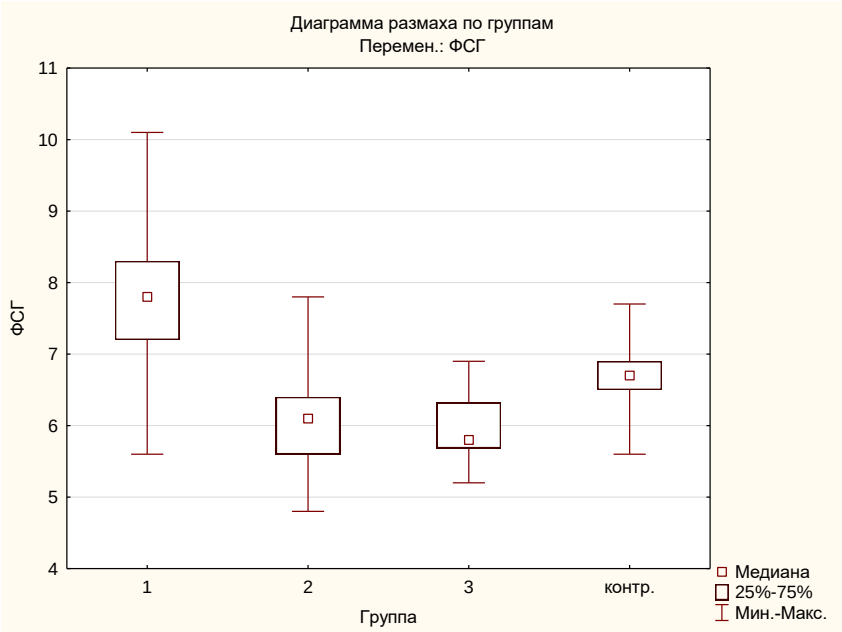

Рисунок 29. Диаграмма размаха уровня ФСГ по группам

Нами проведено определение также и уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) по группам: выявлена статистически достоверная разница между 1-3-ей ($p<0,0001$) и 1-4-ой ($p<0,01$) группами, 2-3-ей ($p<0,0001$) и 2-4 группами ($p<0,0001$) и 3-4 группами ($p<0,05$). На (рис. 30) показаны размахи показателя ЛГ по группам. Наиболее высокие показатели ЛГ были в группах с СПЯ.

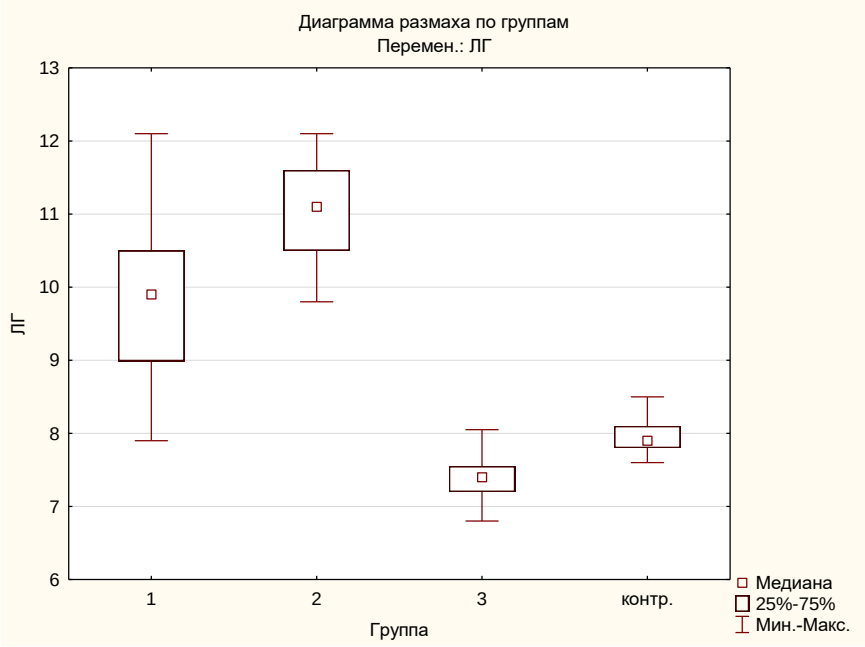

Рисунок 30. Диаграмма отличий по группам уровня ЛГ

Учитывая, что одной из поставленных в исследовании задач является определение яичникового резерва, мы оценивали уровень гонадотропных

гормонов на 2-3 дни МЦ, в связи с чем, нам пришлось, после получения дополнительного информированного согласия пациенток, определять уровень ЛГ и ФСГ на 5-7 дни менструального цикла с последущим определением соотношения ЛГ/ФСГ (табл. 11).

Таблица 11

Уровень гонадотропных гормонов на 5-7 дни МЦ в группах исследования

Показатель	1 группа n=31	2 группа n=33	3 группа n=32	4 группа n=21
ФСГ, МЕ/л	6,43±0,637 [5,7-7,3]	5,32±0,714 [4,9-5,8]	5,15±0,426 [5,04-5,76]	6,24±0,325 [5,8-6,7]
ЛГ, МЕ/л	10,73±0,817 [9,06-12,1]	13,26±0,698 [11,3-14,2]	7,42±0,341 [7,2-7,55]	8,15±0,176 [7,8-8,1]
ЛГ/ФСГ	1,67	2,49	1,44	1,31

Из Таблицы 11 видно, что именно в 1 и 2 группах на 5-7 дни МЦ имеется тенленция к повышению уровня соотношения гонадотропных гормонов: ЛГ/ФСГ. Проведенный расчет показал, что в 1 группе (бесплодие на фоне сочетания СПЯ и НГЭ) ЛГ/ФСГ=1,67. Во 2 группе (бесплодие на фоне СПЯ) соотношение ЛГ/ФСГ выше, чем в 1 группе в 1,5 раза и равно 2,49. При этом в 3 группе (бесплодие на фоне НГЭ) и в 4 группе (контрольной) показатели ЛГ/ФСГ ниже: 1,44 и 1,31 соответственно. При этом в 3 группе соотношение ЛГ/ФСГ в 1,2 раза ниже, чем в 1 группе и в 1,8 раза ниже, чем во 2 группе. А в группе контроля (4 группа) соотношение ЛГ/ФСГ в 1,3 раза ниже, чем в 1 группе и в 1,9 раза ниже, чем во 2 группе. Таким образом, учитывая, что согласно Роттердамскому консенсусу [164] соотношение ЛГ/ФСГ рассматривается как специфический признак у более, чем 60% пациенток с СПЯ, мы можем, опираясь на полученные нами данные, объяснить возможное повышение периферических андрогенов за счет активации овариальной продукции, что соотносится с проведенными исследованиями [51]. Повышенно соотношения ЛГ/ФСГ ведет к овариальной

гиперплазии с дальнейшим повышением уровня андрогенов и, таким образом, замыкается порочный круг [138].

Андрогенный статус определяется уровнем общего тестостерона, который является основным активным циркулирующим андрогеном [31]. Уровень общего тестостерона (общ. Т), определяющий биохимическую гиперандрогению, статистически достоверно значимо отличался между 1-3-ей (p<0,0001) и 1-4 группами (p<0,001), а также между 2-3-ей (p<0,0001) и 2-4 группами (p<0,0001). Таким образом, достоверно выше был в группах с бесплодием и СПЯ и при сочетании СПЯ и НГЭ. Однако, между 1 (бесплодие на фоне СПЯ и НГЭ) и 2 (бесплодие на фоне СПЯ) группами статистически достоверной разницы выявлено не было (p>0,05). Разницы достоверной в показателях общ. Т между 3 и 4 группами также не выявлено: пациентки с бесплодием на фоне НГЭ и контрольная группа (p>0,05), что представленно в (табл. 10, рис. 31).

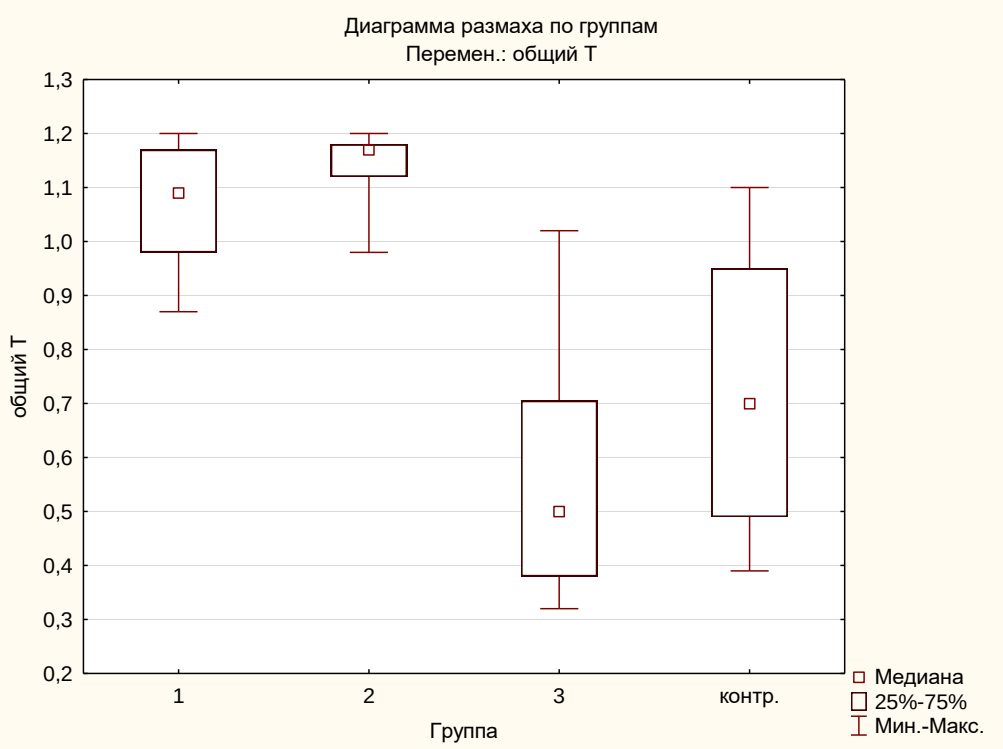

Рисунок 31. Диаграмма разброса уровня общего тестостерона в группах

Согласно данным Таблицы 10, в 1 группе верхняя квартиль общего тестостерона равна 1,17 мкг/л. При этом максимальные показатели находятся на верхней границе или превышают норму у двух пациенток и достигают 1,2

мкг/л, что соответствует 9,7%. Во 2 группе таких пациенток было 10 (30,3%) - каждая третья. При этом во 2 группе (бесплодие на фоне СПЯ) верхняя квартиль составила 1,18 мкг/л, а максимальный показатель был также 1,2 мкг/л. В 3 группе верхняя квартиль уровня общего тестостерона составила 0,705 мкг/л и максимальный его уровень был 1,02 мкг/л, а в 4 группе соответственно 0,95 мкг/л и 1,1 мкг/л.

Относительно свободного тестостерона (св. Т) выявлена статистически достоверная разница между пациентками 1-ой и 2-ой групп относительно друг друга, а также 3 группы и группы контроля (4 группа): между 1-2 группами $p<0,0001$; 1-3 группами $p<0,0001$; 1-4 группами $p<0,001$; 2-3 группы $p<0,0001$; 2-4 группы $p<0,0001$. Таким образом, св. Т имеет наиболее высокие показатели (больше 3,2 нг/л, но в пределах нормальных значений) во 2-ой группе, что характерно для пациенток с СПЯ [74]. В группах без СПЯ (3 и 4 группы) показатели св. Т достоверно ниже, чем у пациенток с бесплодием в сочетании с СПЯ и НГЭ (1 группа) или только СПЯ (2 группа), (табл. 10,рис. 32).

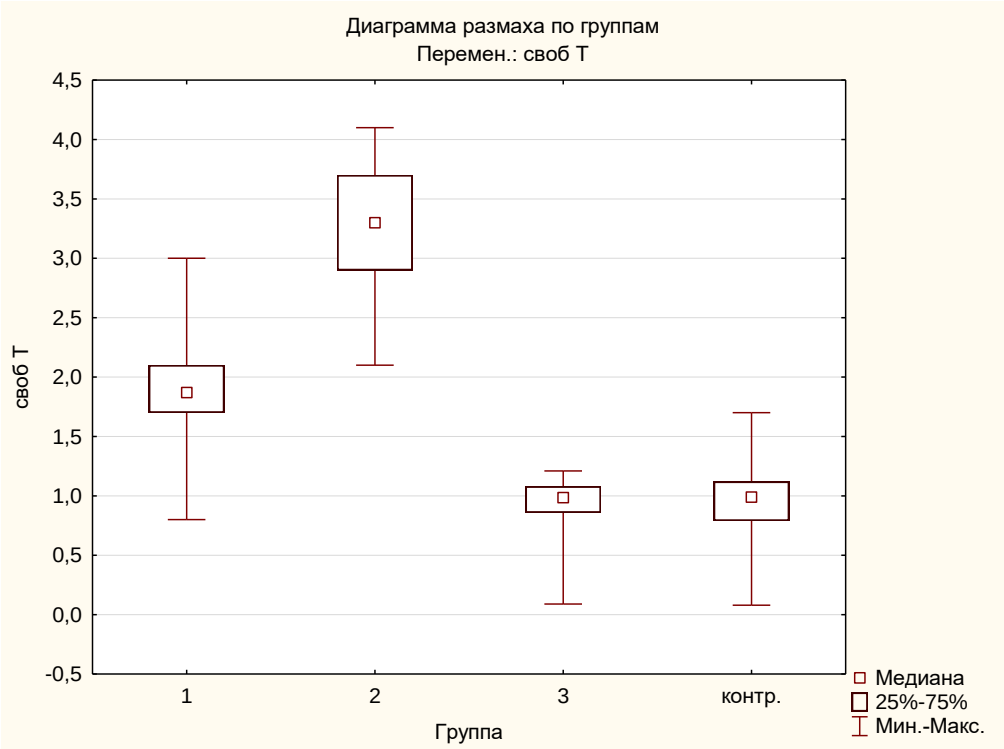

Рисунок 32. Показатели свободного тестостерона в группах исследования

Таким образом, уровень св. Т, как биохимический маркер СПЯ, может служить критерием дифференциальной диагностики у пациенток с бесплодием при сочетании СПЯ и НГЭ, а также быть маркером проводимой терапии в прегравидарный период. Однако Европейское общество эндокринологов (в отличие от распространенной практики среди гинекологов) не рекомендует использовать оценку уровня свободного тестостерона, считая, что он не отображает показатели биологически активного тестостерона. Дебаты по этому вопросу продолжаются. Считают, что целесообразнее определят индекс свободных андрогенов (ИСА) или соотношение общего тестостерона и ГСПГ. Мы же считаем, что полученные нами данные способствуют возможности использования показателей св. Т в клинической практике.

Важным критерием является уровень ГСПГ, именно связываясь с ним свободный тестостерон и тестостерон образующийся как раз и образуют биодоступный тестостерон. Частота нарушений в продукции ГСПГ у пациенток с СПЯ составляет около 50%. Нами не выявлено статистически достоверной разницы в показателях между 1-2 группами ($p>0,05$) и 3-4 группами ($p>0,05$). А вот между 1-3-ей ($p<0,0001$) и 1-4-ой ($p<0,0001$), а также 2-3-ей ($p<0,0001$) и 2-4-ой ($p<0,0001$) группами имеется статистически достоверная разница, (табл. 10, рис. 33).

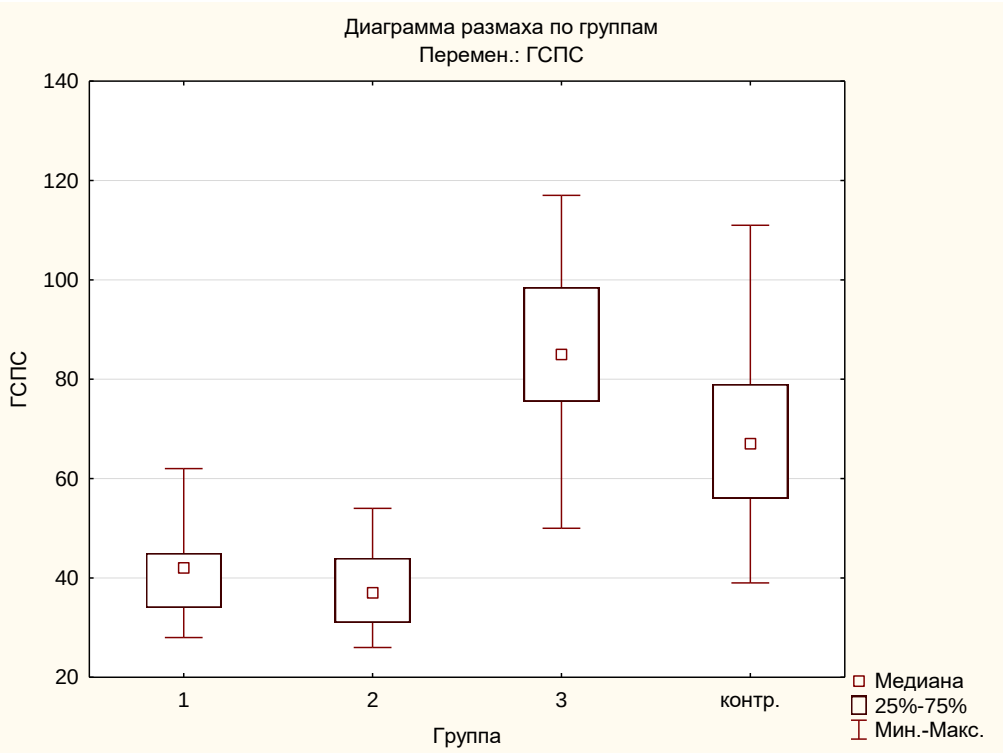

Рисунок 33. Показатели уровня ГСПГ по группам

Уровень ГСПГ - важный лабораторный маркер, превосходящий по эффективности определение уровня андрогенов [31], который у 50% пациенток с СПЯ находится на нижней границе нормы или ниже ее. Относительно 1 группы нижняя квартиль составляет 34,0 нмоль/л, при минимальном показателе 28,0 нмоль/л и максимальном 62,0 нмоль/л (норма ГСПГ 26-103 нмоль/л). Во 2 группе нижняя квартиль 31,0 нмоль/л, при минимуме 26,0 нмоль/л и максимуме 54,9 нмоль/л. В 3 группе нижняя квартиль составляет 75,5 нмоль/л при минимуме 50,0 нмоль/л и максимуме 117 нмоль/л, соответственно в 4 группе 56,0 нмоль/л и 39,0 нмоль/л – 111 нмоль/л (табл. 10).

Индекс свободных андрогенов (ИСА), который является наиболее чувствительным, при СПЯ относительно несколько повышен [16, 31, 62]. В группах исследования ИСА варьировал в следующих пределах: 1 группа (бесплодие на фоне СПЯ и НГЭ) ИСА был 2,395±0,6% при минимуме 1,6% и максимуме 3,8% (норма 0,6-11,0%), во 2-ой группе (бесплодие на фоне СПЯ) ИСА=4,552±0,93% при минимуме 2,8% и максимуме 6,8%; в 3 группе (бесплодие на фоне НГЭ) ИСА был 1,601±0,272% при минимуме 1,1% и

максимуме 2,1% и в контрольной (4-ой) группе ИСА=2,19±0,613% при минимуме 1,03% и максимуме 3,8%. Таким образом, наиболее высоким ИСА был во 2 группе (бесплодие на фоне СПЯ), (табл. 10, рис. 34).

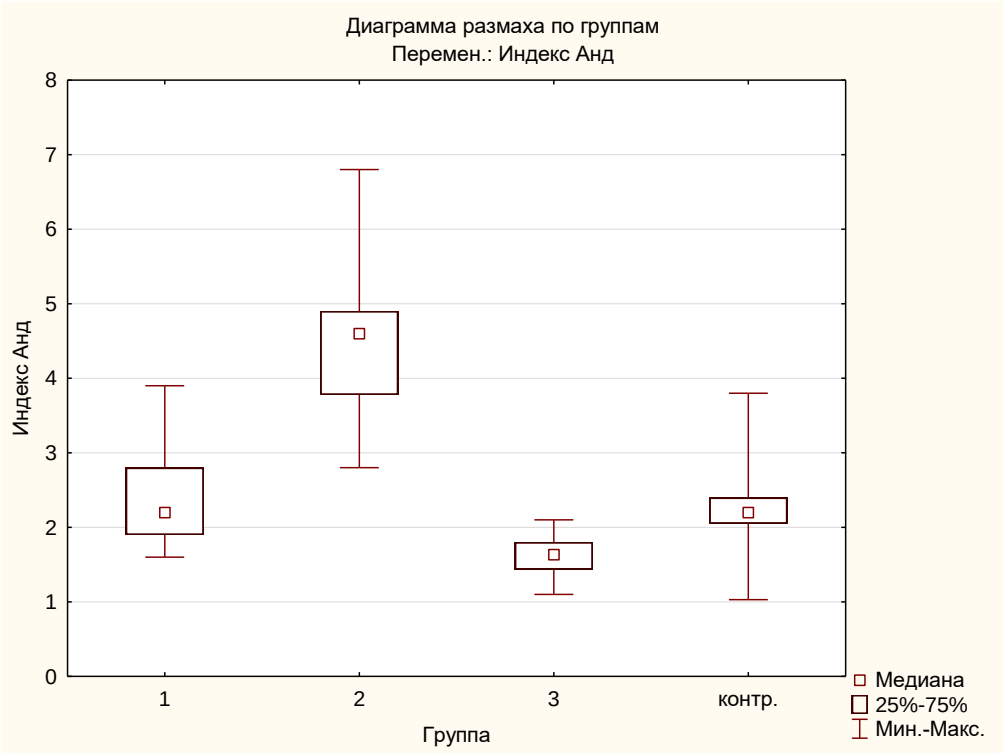

Рисунок 34. Показатели ИСА в группах исследования

Между 2-ой группой и остальными имеется статистически достоверная разница, при p<0,0001. Выявлены достоверные различия между 1-3-ей (p<0,001) группами. Показатели в 3-ей группе статистически достоверно отличны также и от 4-ой группы (p<0,01). Только между 1 и 4-ой группами достоверной разницы не выявлено (p>0,05). Диаграмма размаха является графической иллюстрацией отличия значений показателя в группах и их разбросов.

Несомненный интерес вызывает определение уровня 17-ОП. В результате обследования в клинических группах выявлена статистически достоверная разница в показателях между 1-3-ей (p<0,0001) и 1-4-ой (p<0,0001) группами, 2-3-ей (p<0,0001) и 2-4-ой (p<0,0001) группами. Отсутствует статистическая разница между 1-2-ой (p>0,05) и 3-4-ой (p>0,05) группами(табл. 10, рис. 35).

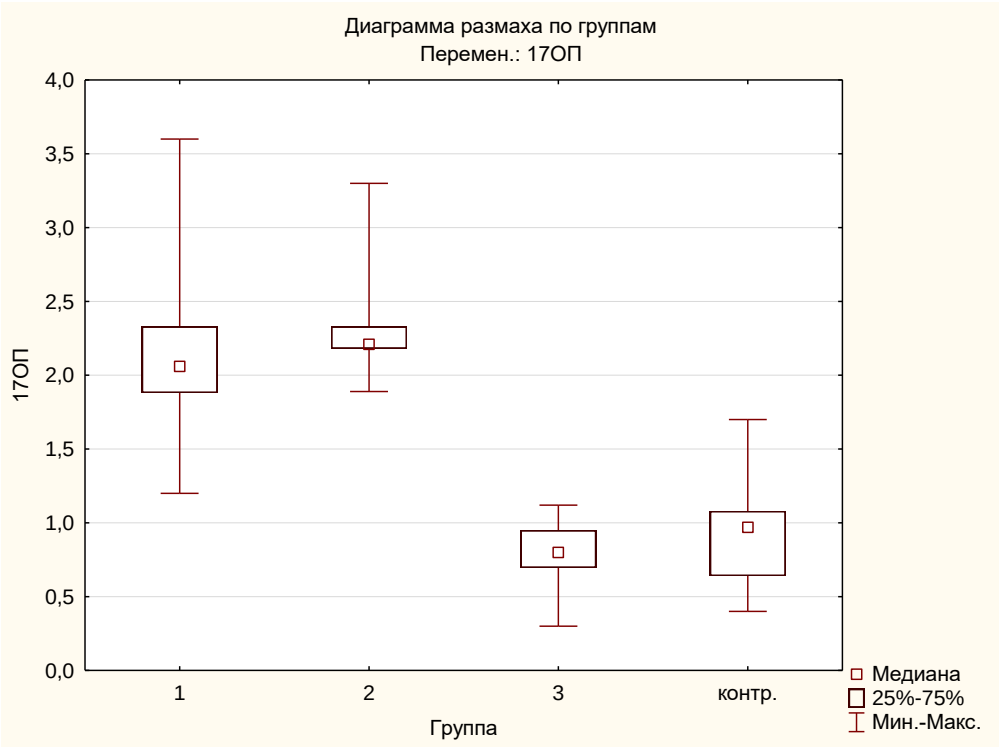

Рисунок 35. Показатели 17-ОП в группах исследования

На Рисунке 35 просматривается четкая тенденция разницы в величине показателей среди пациенток, имеющих или только СПЯ, или его сочетание с НГЭ (1 и 2 клинические группы). 17-ОП иногда повышается в дни менструации, являясь гормоном предшественником для тестостерона, эстрадиола и кортизола, и может рассматриваться как маркер гиперандрогении [36, 40]. Анализ показал, что несмотря на то, что уровень 17-ОП во всех группах соответствует нормальным показателям, в 1 группе верхняя квартиль равна 2,33 нмоль/л, при максимальных его значениях в группе 3,66 нмоль/л, что на 52,5% выше нормы (нормальные показатели 0,2-2,4 нмоль/л). Во 2 группе верхняя квартиль была такой же как в 1 группе - 2,33 нмоль/л, при максимальном значении 17-ОП во 2 группе 3,33 нмоль/л. Оказалось, что в 1 группе пациенток с повышенным уровнем 17-ОП было четверо (12,9%), а во 2 группе – трое (9,1%) и две (6,1%) с пограничным уровнем, равным 2,4 нмоль/л. Таким образом всего у 15,2% отмечен пограничный или повышенный уровень 17-ОП (табл. 10).

Уровень кортизола практически во всех группах имел статистически достоверные различия (табл. 10): между 1 и 2 группами ($p<0,0001$), 1-3

(p<0,05), 1-4 (p<0,001), 2 и 3 группы (p<0,0001) и 2-4 группы (p<0,0001). Не выявлено отличий между 3 и 4 группами, при p>0,05 (рис. 36).

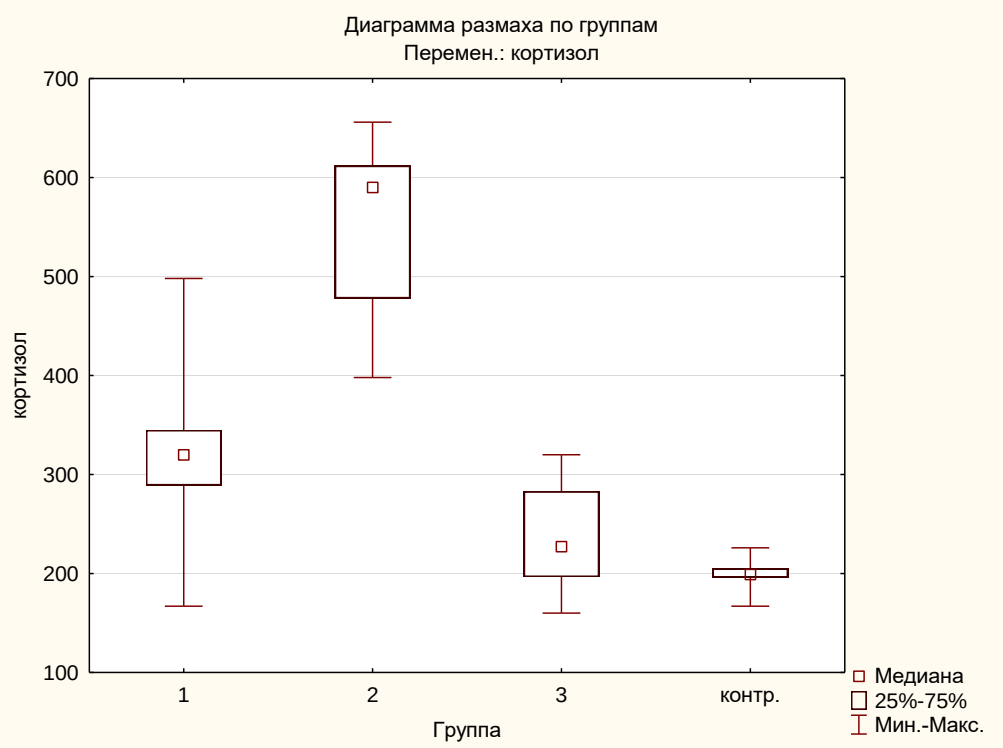

Рисунок 36. Показатель уровня кортизола в группах исследования

При анализебыло выявлено, что во 2-ой группе верхняя квартиль находится близко к верхней границе нормы – 612,0 нмоль/л (при нормальных показателях 140-650 нмоль/л), а максимальный уровень составил 656,0 нмоль/л. Во 2-ой группе превышающий норму показатель был у 4 пациенток (12,12%). В 1 группе верхняя квартиль была 345,0 нмоль/л и максимальный его уровень был в пределах нормы – 498,0 нмоль/л.

Роль пролактина (его уровень) неоднократно обсуждалась при наружном генитальном эндометриозе и при синдроме поликистозных яичников [77, 82, 134, 156, 161]. В нашем исследовании выявлены статистически значимые отличия в показателях пролактина между 1-3-ей (p<0,0001), 2-3-ей (p<0,0001) и 2-4-ой группами (p<0,0001), (табл. 10, рис. 37).

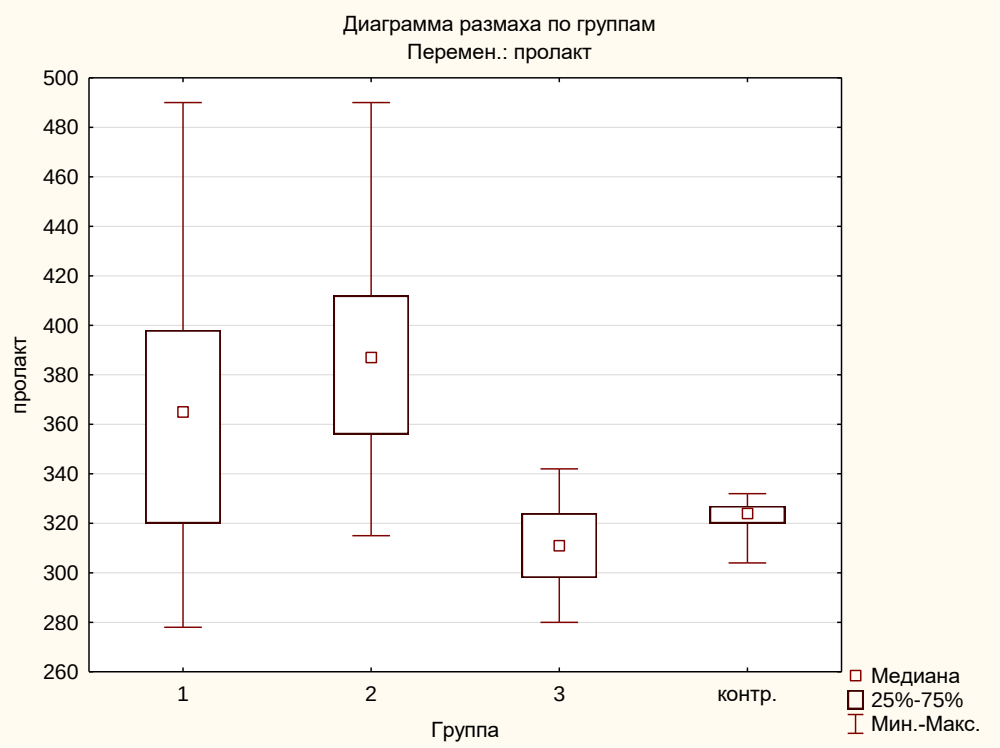

Рисунок 37. Показатели уровня пролактина в группах исследования

Имеется разница в показателях уровня пролактина между группами, имеющими бесплодие или на фоне сочетания НГЭ и СПЯ или только СПЯ по сравнению с контрольной группой и группой пациенток с бесплодием на фоне НГЭ. Таким образом, оказалось, что при наличии СПЯ уровень пролактина достоверно выше, чем при наличии только НГЭ. В 1 группе его уровень составил 358,871±49,589 мЕд/л при минимальных показателях 278,0 мЕд/л и максимальных 490,0 мЕд/л (норма 40-530 мЕд/л); во 2-ой 389,303±42,564 мЕд/л при минимальных показателях 315,0 мЕд/л и максимальных 490,0 мЕд/л и в 3-ей группе 312,313±16,46 мЕд/л при минимальных показателях 280,0 мЕд/л и максимальных 342,0 мЕд/л. В группе контроля (4-я) уровень пролактина был 321,619±8,651 мЕд/л при минимальных показателях 304,0 мЕд/л и максимальных 332,0 мЕд/л, что соответствует уровню пролактина у репродуктивно здоровых женщин. Таким образом, гиперпролактинемия более характерна для пациенток с бесплодием на фоне СПЯ, чем для эндометриоза и связана, по всей видимости, с дисфункцией гипофизарных гормонов, проявляющейся в том числе и в нарушении выработки ЛГ, ФСГ и ТТГ. Кроме этого, повышенный уровень

пролактина ассоциируется с гирсутизмом, воздействуя на рецепторы в волосяных фолликулах и может также объясняться повышенным уровнем эстрогенов. Кроме этого, снижение тормозящего допаминового влияния способствует умеренной гиперпролактинемии и ведет к повышению ЛГ [9, 14, 25, 32].

Уровень ТТГ в группах изменялся следующим образом (табл. 10): в 1 группе 1,469±0,557 мМЕ/л при минимальных его показателях 0,56 мМЕ/л и максимальных 2,8 мМЕ/л (норма 0,27-3,8 мМЕ/л); во 2-ой группе ТТГ=2,326±0,67 мМЕ/л при минимальных его показателях 1,2 мМЕ/л и максимальных 3,7 мМЕ/л (что практически на верхней границе нормы); в 3-ей группе уровень ТТГ составил 1,589±0,211 мМЕ/л при минимальных его показателях 1,0 мМЕ/л и максимальных 1,9 мМЕ/л и в 4 группе ТТГ=1,588±0,194 мМЕ/л при минимальных его показателях 1,2 мМЕ/л и максимальных 1,98 мМЕ/л.

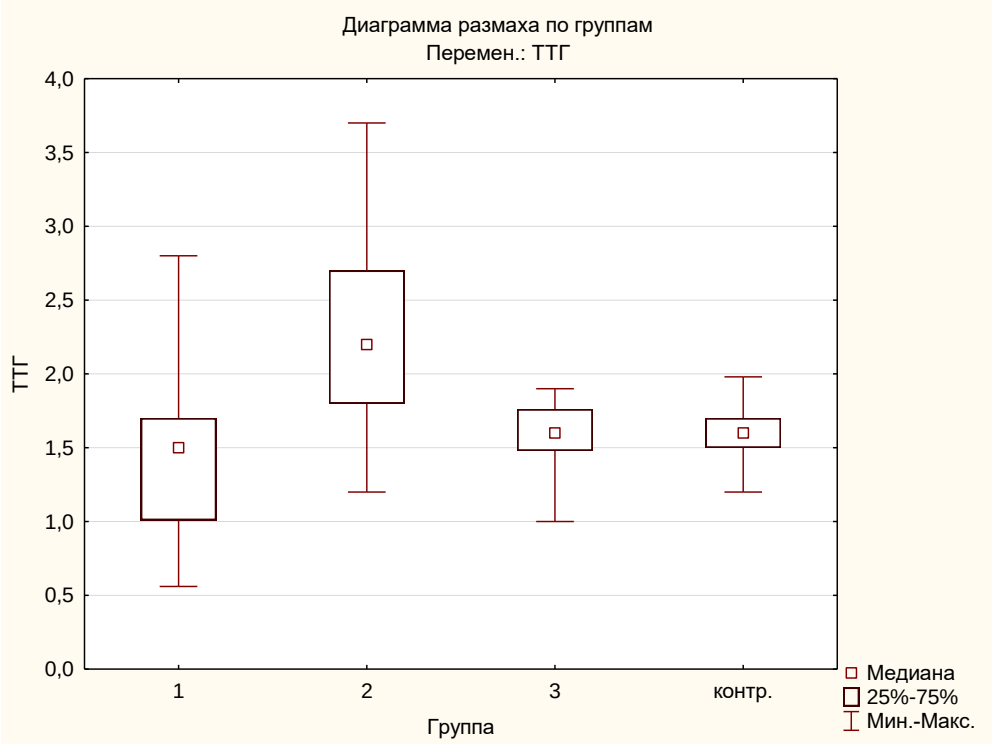

Рисунок 38. Уровень размаха ТТГ в группах исследования

Таким образом, имеется статистически достоверная разница в показателях уровня ТТГ между 1-2-ой (p<0,0001), 2-3-ей (p<0,0001) и 2-4-ой (p<0,001) группами. Повышения ТТГ нами не выявлено, следовательно,

имеющаяся тенденция к повышению уровня пролактина обусловлена другими причинами, а не возможным гипотиреозом.

Для исключения надпочечниковой гиперандрогении целесообразно определение ДГЭА-С, так как именно 90% его синтеза приходится на надпочечники (рис. 39).

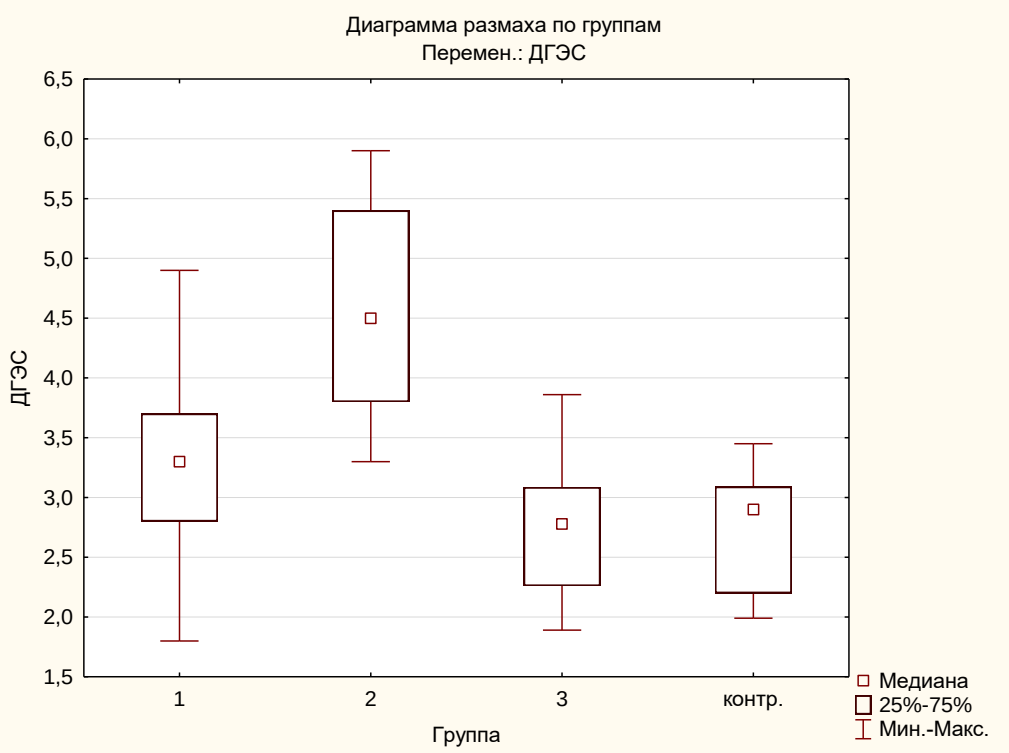

Рисунок 39. Уровень размаха показателей ДГЭА-С в группах

Имеется статистически достоверная разница в показателях уровня ДГЭА-С между 1-2-ой ($p<0,0001$), 2-3-ей ($p<0,0001$) и 2-4-ой ($p<0,0001$) группами. Таким образом, среди всех обследованных именно у пациенток с бесплодием на фоне СПЯ были статистически достоверные отличия в показателях уровня ДГЭА-С: 4,6±0,827 мкмоль/л при минимуме 3,3 мкмоль/л и максимуме 5,9 мкмоль/л (норма 1,8-9,7 мкмоль/л). В 1 группе показатели ДГЭА-С равнялись 3,193±0,731 мкмоль/л при минимуме 1,8 мкмоль/л и максимуме 4,9 мкмоль/л; в 3 группе – 2,727±0,532 мкмоль/л при минимуме 1,89 мкмоль/л и максимуме 3,86 мкмоль/л и в 4 группе – 2,672±0,488 мкмоль/л при минимуме 1,99 мкмоль/л и максимуме 3,45 мкмоль/л (табл. 10). Однако необходимо помнить, что повышение (хоть и относительное) уровня

ДГЭА-С может быть обусловлено повышенным уровнем яичниковых андрогенов [22].

Роль антимюллерового гормона (АМГ) при СПЯ, НГЭ и их сочетании до конца не выяснена. Для определения уровня АМГ используют следующие границы: высокий уровень при АМГ более 6,8 нг/мл; нормальный – от 4,0 до 6,8 нг/мл; нормальный низкий – от 2,2 до 4,0 нг/мл и низкий от 0,3 до 2,2 нг/мл. Статистически незначимо отличие показателя только в группах 1 и 2, 3 и 4, при p>0,05. Диаграмма размаха является графической иллюстрацией отличия значений показателя в группах и их разбросов (табл. 10, рис. 40).

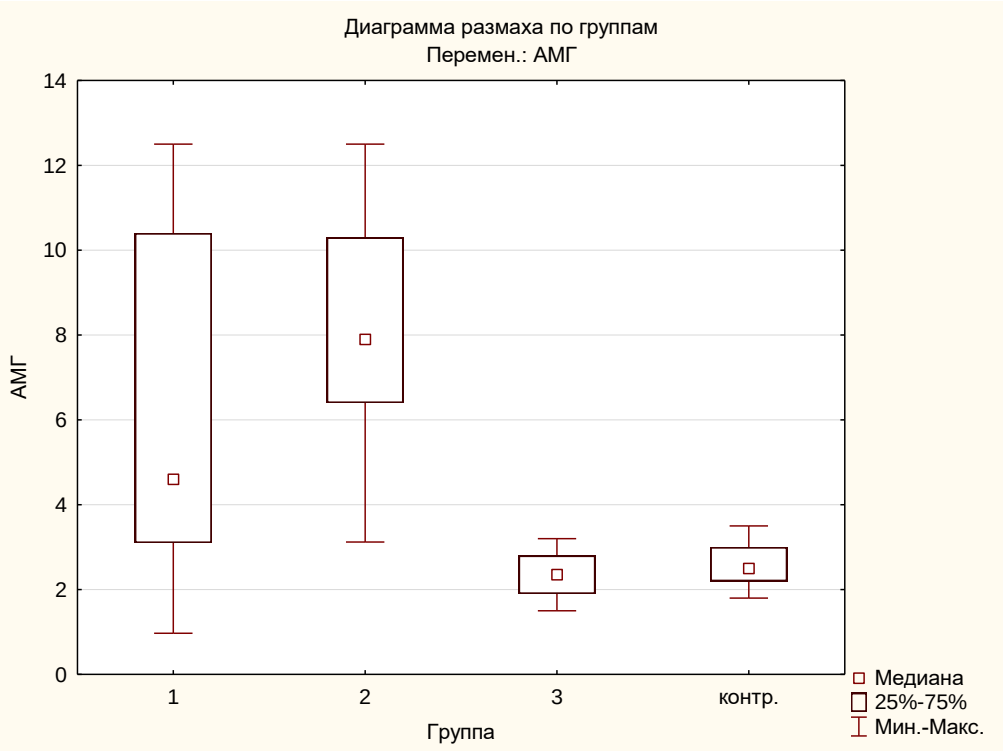

Рисунок 40. Разброс показателей АМГ в группах

Выявлена достоверная разница между показателями АМГ в 1-3 (p<0,0001) и 1-4 (p<0,01) группах; а также 2-3 (p<0,0001) и 2-4 (p<0,0001) группами. В 1 группе уровень АМГ равен 6,327±3,965 нг/мл при минимуме 0,97 нг/мл и максимуме 12,5 нг/мл; во 2 группе АМГ=7,895±2,73 нг/мл при минимуме 3,12 нг/мл и максимуме 12,5 нг/мл; в 3 группе соответственно 2,363±0,5 нг/мл при минимуме 1,5 нг/мл и максимуме 3,2 нг/мл; в 4 группе – 2,363±0,5 нг/мл при минимуме 1,8 нг/мл и максимуме 3,5 нг/мл. Таким образом, уровень АМГ варьировал от низкого до высокого в 1 группе, во 2

группе от нормального низкого до высокого, в 3 и 4 группах был низкий и нормально низкий. При этом средние показатели во 2 группе (бесплодие на фоне СПЯ) были высокими (7,895±3,103 нг/мл), в 1 группе (бесплодие на фоне СПЯ и НГЭ) нормальными - 6,327±3,965 нг/мл, в 3 и 4 группах нормально низкими: 2,363±0,5 нг/мл и 2,59±0,468 нг/мл соответственно (табл. 10).Роль АМГ как регулятора функции яичников еще предстоит до конца выяснить. Риски гиперстимуляции возможны при повышенном уровне АМГ, характерном для 1 и 2 групп, в которых имеются пациентки с СПЯ. АМГ характеризует овариальный резерв и степень репродуктивного старения и определяет качество ооцитов [5]. В научной литературе отмечено, что при эндометриозе уровень АМГ ниже, чем при трубном бесплодии [86], что соответствует полученным нами данным у пациенток с НГЭ. Что касается сочетания НГЭ и СПЯ, то уровень АМГ оказался нормальным (6,327±3,965 нг/мл), в отличие от группы с изолированным СПЯ (7,895±2,73 нг/мл), в которой АМГ был высоким (табл. 10). Повышенный уровень АМГ при СПЯ обусловлен не только большим числом фолликулов, но и выработкой гормона гранулезными клетками этих фолликулов [67].

3.4. Некоторые патогенетические аспекты сочетания СПЯ и НГЭ.

Сегодня роль инсулинорезистентности (ИР) и гиперинсулинемии (ГИ) в патогенезе СПЯ доказана, а каково значение этих показателей при НГЭ и сочетании НГЭ и СПЯ – неизвестно. В Таблице 12 представлены данные, характеризующие углеводный обмен в группах.

Уровень глюкозы статистически достоверно отличался между 1-2-ой ($p<0,01$) и 1-3-ей ($p<0,001$) группами; 2-3-ей ($p<0,0001$) и 2-4-ой ($p<0,0001$) группами (рис. 41). Статистически незначимо отличие показателя только в группах 1-4 и 3-4. Диаграмма размаха является графической иллюстрацией отличия значений показателя в группах и их разбросов.

Таблица 12

Показатели углеводного обмена в группах исследования

Показатель	1 группа n=31	2 группа n=33	3 группа n=32	4 группа n=21
Глюкоза, ммоль/л	5,003±0,6 [4,8-5,5]	5,427±0,159 [5,3-5,5]	4,503±0,372 [4,25-4,8]	4,819±0,431 [4,6-5,1]
HbA1c, %	5,613±0,233 [5,5-5,8]	5,715±0,123 [5,6-5,8]	4,716±0,331 [4,5-5,0]	4,871±0,171 [4,8-5,0]
Инсулин, мкЕд/мл	17,49±2,287 [16,4-19,0]	20,382±2,516 [18,4-22,1]	16,3±1,809 [15,0-17,0]	17,452±1,201 [17,0-18,0]
С-пептид, нг/мл	1,504±0,359 [1,2-1,79]	1,628±0,294 [1,43-1,87]	1,122±0,193 [0,985-1,23]	1,16±0,237 [0,98-1,4]
Индекс Caro	0,288±0,028 [0,28-0,31]	0,269±0,031 [0,25-0,3]	0,37±0,024 [0,35-0,39]	0,35±0,028 [0,34-0,37]
Индекс HOMO	1,003±0,12 [0,92-1,08]	1,189±0,261 [1,06-1,24]	0,93±0,095 [0,86-0,99]	0,99±0,062 [0,96-1,01]

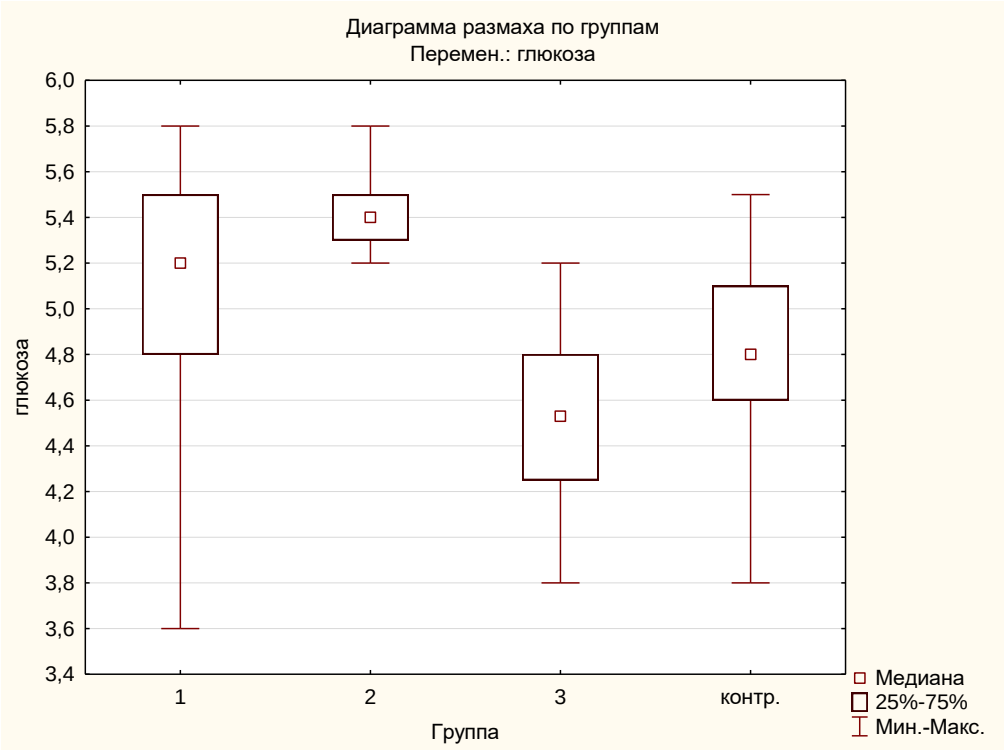

Рисунок 41. Размах уровня глюкозы в клинических группах

При норме показателя глюкозы 4,1-5,9 ммоль/л, минимальный уровень глюкозы в 1 группе был 4,8 ммоль/л и максимальный 5,5 ммоль/л; во 2 группе 5,3 ммоль/л и 5,5 ммоль/л соответственно; в 3 группе 4,25 ммоль/л и 4,8 ммоль/л и в 4 группе 4,6 ммоль/л и 5,1 ммоль/л соответственно (табл. 12). Все показатели не выходили за пределы референсных значений, однако группы с СПЯ и сочетанием СПЯ и НГЭ отличались более высоким уровнем глюкозы, что характерно для пациенток с синдромом поликистозных яичников.

Гликозилированный гемоглобин (HbA1c) статистически незначимо отличался только в группах 1-2 и 3-4. На диаграмме размаха графически иллюстрированы отличия значений показателя в группах и их разбросов (рис. 42).

Статистически достоверные отличия отмечены между 1-3-ей и 1-4-ой группами при $p<0,0001$, а также 2-3-ей и 2-4-ой группами при $p<0,0001$. И в 1 и во 2 группах максимальный уровень HbA1c достигал 5,9% при норме от 4% до 6%.В 3 группе (пациентки с бесплодием на фоне НГЭ),уровень HbA1c не превышал 5,5%, а в 4 группе 5,3%.

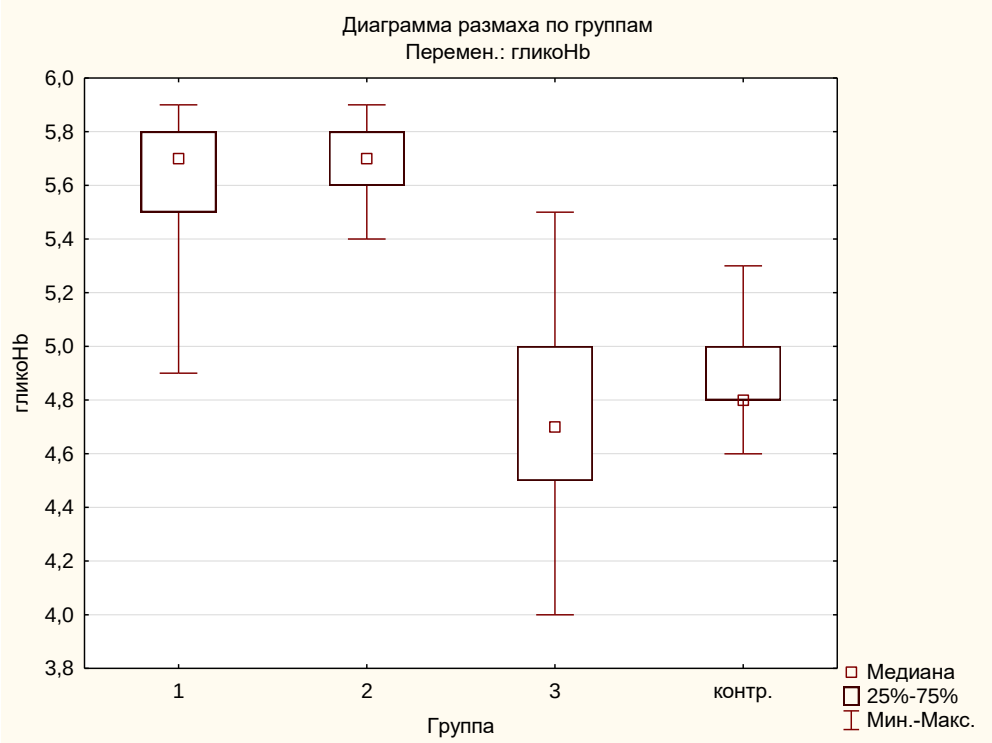

Рисунок 42. Диаграмма размаха уровня гликогемоглобина в группах

Уровень инсулина в группах исследования статистически достоверно отличался между 1 и 2 группами (p<0,001), 2 и 3 группами (p<0,0001) 2 и 4 группами (p<0,01), (рис. 43).

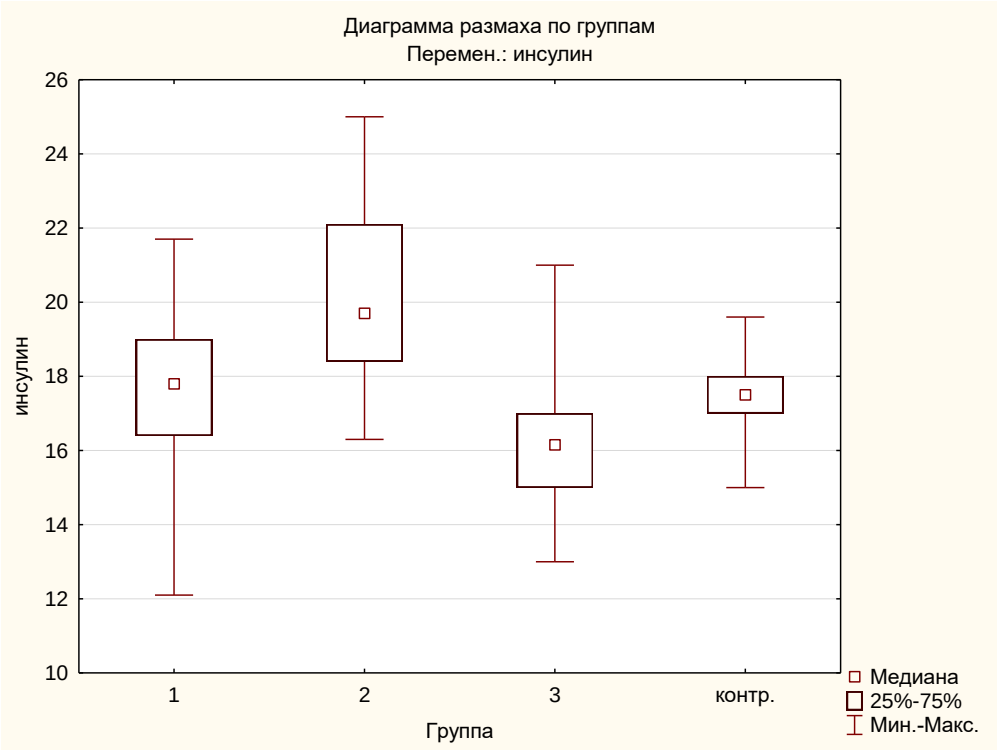

Рисунок 43. Колебания уровня инсулина в группах исследования

Во 2 группе уровень инсулина достигал верхней границы нормы - 25,0 мкЕд/мл. В 1 группе максимальный уровень инсулина был 21,7 мкЕд/мл, в 3 группе – 21,0 мкЕд/мл и среди здоровых 19,6 мкЕд/мл.

Показатели С-пептида имели статистически достоверные различия между 1 и 3 (p<0,001), 1 и 4 группами (p<0,01), 2 и 3 (p<0,0001), 2 и 4 (p<0,0001) группами. Именно во 2 группе показатель С-пептида достигал верхней границы нормы - 1,89 нг/мл, также и в 1 группе был близок к этому – 1,87 нг/мл (табл. 12, рис. 44). То есть, в группах пациенток с бесплодием на фоне только СПЯ или сочетания СПЯ и НГЭ.

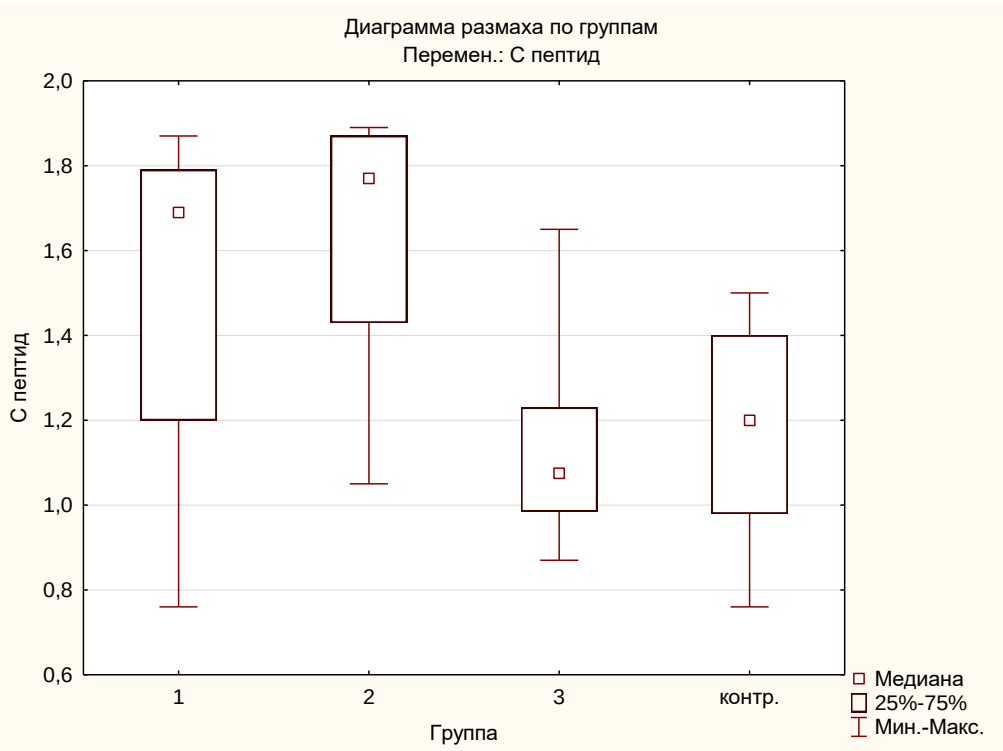

Рисунок 44. Диаграмма размаха уровня С-пептида в группах

Индекс Caro статистически достоверно отличался между 1 и 2 группами (p<0,05), а также между 1-3 и 2-3 (p<0,01); 2-4 и 1-4 группами (p<0,001). Уровень инлекса Caro менее 0,33 свидетельствует о наличии инсулинорезистентности, что характерно для 1 и 2 групп, то есть для пациенток или с бесплодием на фоне СПЯ, или с бесплодием на фоне сочетания СПЯ и НГЭ.

Индекс HOMO статистически достоверно отличался между 1-2 (p<0,001) и 1-3 группами (p<0,05), а также между 2-3 и 2-4 группами при p<0,0001. При этом во 2 группе (бесплодие на фоне СПЯ) отмечен большой разброс показателей (рис. 45). Отмечено, что максимально высокими были его показатели во 2 группе: 2,5 при норме не более 2,7.

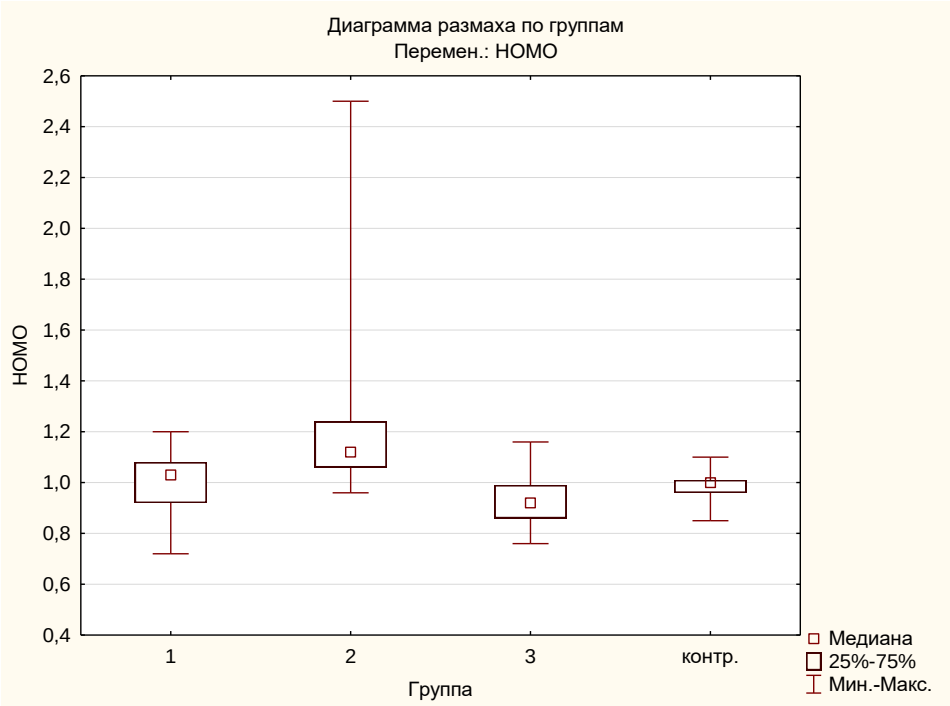

Рисунок 45. Диаграмма размаха показателя индекса HOMO

Таким образом, тенденция инсулинорезистентности выявлена во 2 группе (бесплодие на фоне СПЯ), в которой уровень инсулина был максимальным и достиг верхней границы, что характерно для пациенток с синдромом поликистозных яичников (табл. 12). Но и в 1, и в 3 группах, в отличие от группы контроля (4-я), отмечена тенденция к повышению уровня инсулина.

3.5. Ультразвуковые маркеры синдрома поликистозных яичников и генитального эндометриоза.

В критерии постановки диагноза СПЯ входит картина ультразвукового сканирования, одним из определяющих моментов является наличие повышенного объема яичников (более 10 см^3), при этом гиперплазированная строма составляет не менее 25% и в яичнике находится более 10 атрезированных фолликулов, диаметр которых достигает 10 мм, а также определяется уменьшение передне-заднего размера матки [25, 32]. Нами в группах исследования проведен анализ УЗИ-маркеров (табл. 13).

Таблица 13

Ультразвуковые данные групп исследования

Показатель	1 группа n=31	2 группа n=33	3 группа n=32	4 группа n=21
Матка				
Длина, мм	47,613±2,011 [46,0-49,0]	45,606±2,561 [44,0-47,0]	45,125±2,352 [43,5-47,0]	45,429±1,326 [45,0-46,0]
Ширина, мм	36,267±2,664 [34,0-38,0]	33,848±1,603 [3,0-45,0]	34,156±1,609 [33,0-35,5]	33,381±1,203 [33,0-34,0]
Передне-задний размер, мм	36,065±3,356 [34,0-38,0]	32,424±2,122 [32,0-34,0]	35,594±1,16 [35,0-36,0]	22,286±2,077 [22,0-24,0]
Правый яичник				
Длина, мм	41,065±3,021 [39,0-44,0]	44,0±1,5 [43,0-45,0]	32,719±1,114 [32,0-33,5]	31,0±1,414 [30,0-32,0]
Ширина, мм	36,323±4,861 [34,0-40,0]	39,758±1,714 [38,0-41,0]	25,75±1,191 [25,0-27,0]	21,667±2,008 [21,0-23,0]
Передне-задний размер, мм	33,71±4,887 [30,0-36,0]	39,152±2,238 [38,0-40,0]	19,906±1,445 [19,0-21,0]	20,238±1,48 [19,0-21,0]
Объем, $см^3$	28,019±8,218 [22,7-34,5]	37,064±3,049 [34,5-38,8]	9,1±0,625 [8,8-9,55]	7,371±0,809 [6,9-7,9]
Диаметр фолликулов, мм	7,355±6,814 [5,0-6,0]	6,152±0,939 [5,0-7,0]	7,344±0,545 [7,0-8,0]	6,524±0,602 [6,0-7,0]
Количество фолликулов, абс	6,467±1,167 [6,0-7,0]	6,788±0,893 [6,0-7,0]	4,313±0,535 [4,0-5,0]	2,619±0,59 [2,0-3,0]
Левый яичник				
Длина, мм	38,355±4,841 [37,0-41,0]	45,394±2,304 [44,0-47,0]	30,531±1,367 [29,5-32,0]	30,476±1,436 [30,0-32,0]
Ширина, мм	36,935±6,738 [35,0-40,0]	42,455±2,705 [41,0-44,0]	25,063±1,294 [24,0-26,0]	21,476±1,601 [21,0-23,0]
Передне-	32,903±5,325	39,636±2,247	19,594±3,425	19,524±1,401

задний размер, мм	[29,0-36,0]	[38,0-41,0]	[19,0-21,0]	[19,0-21,0]
Объем, $см^3$	25,587±10,005 [21,2-30,5]	41,4±4,824 [37,9-44,8]	8,347±0,736 [8,0-8,7]	6,986±0,729 [6,5-7,5]
Диаметр фолликулов, мм	5,613±0,844 [5,0-6,0]	6,242±0,902 [6,0-7,0]	6,469±0,507 [6,0-7,0]	6,333±0,483 [6,0-7,0]
Количество фолликулов, абс	6,258±1,264 [6,0-7,0]	6,364±1,22 [5,0-7,0]	3,719±0,581 [3,0-4,0]	2,524±0,602 [2,0-3,0]
Эндометрий, мм	5,513±0,632 [4,9-6,1]	4,97±0,579 [4,5-5,2]	6,675±0,335 [6,5-6,9]	6,9±0,155 [6,8-7,0]

Рассматривая показатели размеров матки, оказалось, что длина тела матки статистически достоверно отличается в 1 группе от 2-ой ($p<0,01$), от 3-ей ($p<0,001$) и от 4-ой ($p<0,01$)(рис. 46).

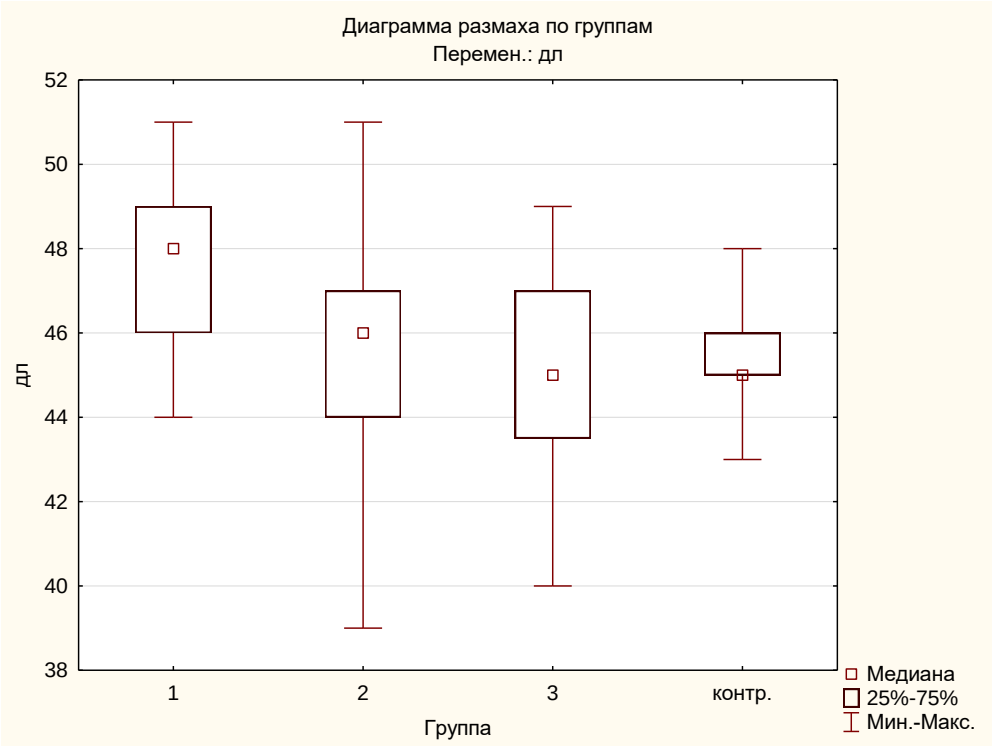

Рисунок 46. Показатели разброса длины тела матки в группах

Однако наиболее широкий диапазон разброса показателя длины тела матки отмечен во 2 группе: минимум 39,0 мм и максимум 51,0 мм.

Аналогичный максимум отмечен и в 1 группе - 51,0 мм при минимуме 44,0 мм. В 3 группе эти показатели были соответственно 40,0-49,0 мм и в 4 группе 43,0-48,0 мм.

Аналогичная тенденция сохраняется и при анализе размеров ширины тела матки: статистически значимые отличия выявлены между группами 1-2 (p<0.01), 1-3 (p<0,01) и 1-4 (p<0,0001) (рис. 47).

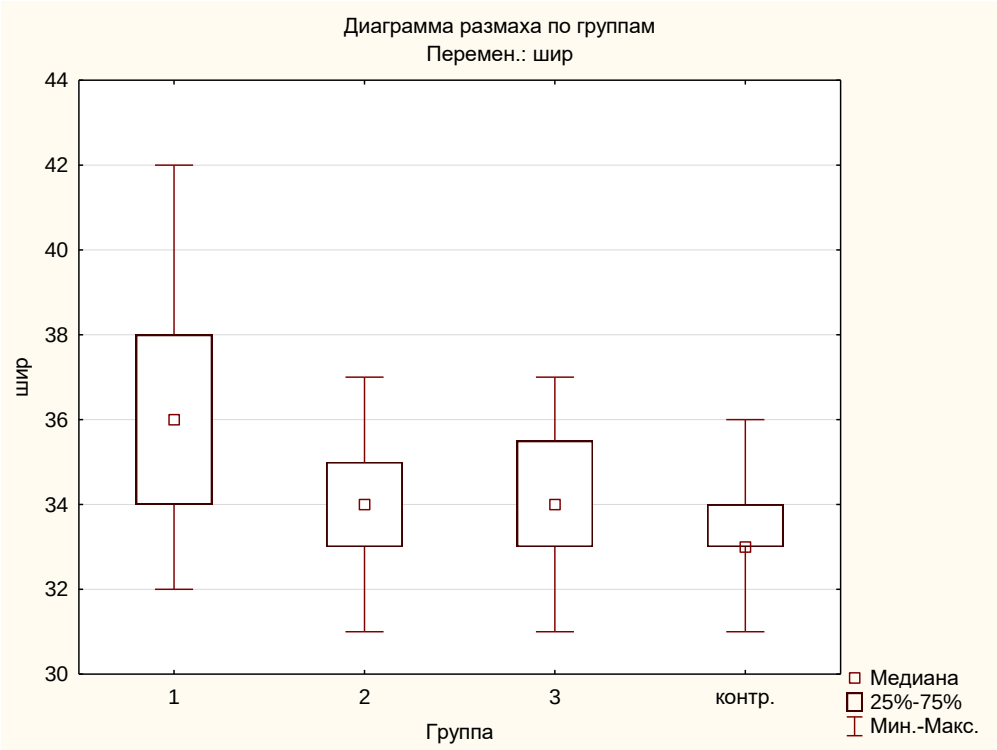

Рисунок 47. Диаграмма разброса показателя ширины тела матки в группах

В данном случае наибольший разброс отмечен в 1 группе: от 32,0 до 42,0 мм. Во 2 группе 31,0-37,0 мм, как и в 3 группе 31,0-37,0 мм, и в 4 группе 31,0-36,0 мм.

Как описано в литературе, передне-задний размер тела матки может быть ультразвуковым маркером СПЯ [25, 32]. По нашим данным (рис. 48) имеется статистически достоверная разница в передне-заднем размере между 1-2 группами (p<0,001), 1-4 группами (p<0,0001), а также 2-3 группами (p<0,0001) и 2-4 группами (p<0,001).

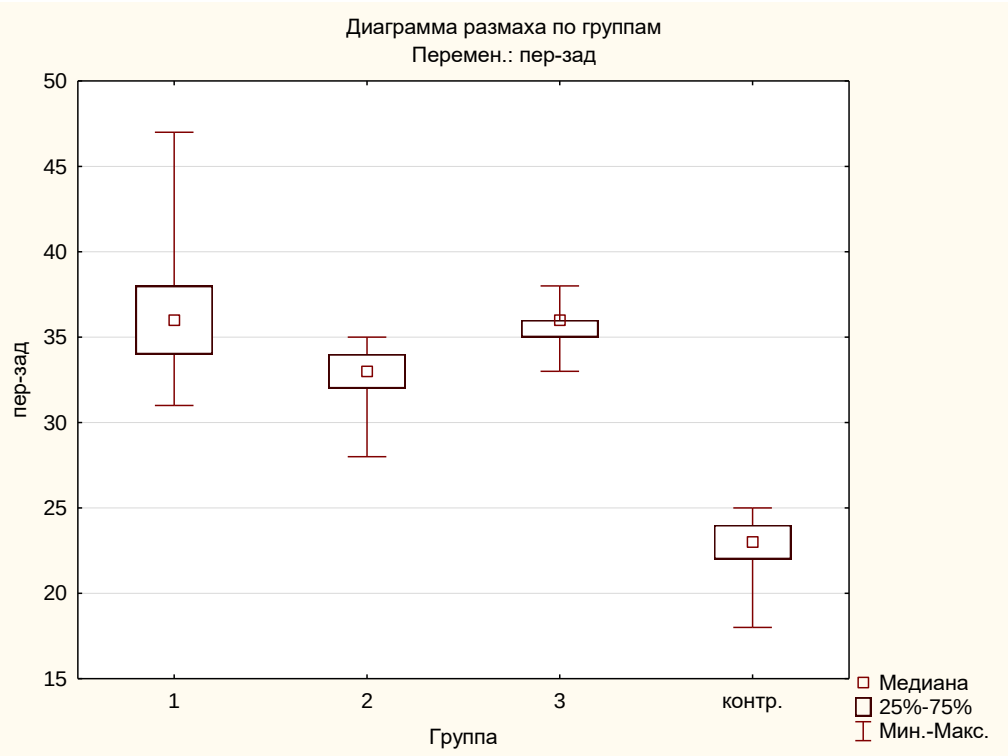

Рисунок 48. Диаграмма разброса передне-заднего размера матки в группах

Наибольший разброс отмечен в 1 группе: минимальный размер 31,0 мм и максимальный 47,0 мм. Во 2 группе соответственно 28,0 – 35,0 мм; в 3 группе 33,0-38,0 мм и в 4 группе 18,0-25,0 мм.

Относительно объемов яичников по группам оказалось, что имеется достоверная разница между всеми группами: 1-2 ($p<0,05$), 1-3 ($p<0,0001$), 1-4 ($p<0,0001$), 2-3 ($p<0,0001$) и 2-4 ($p<0,0001$). Не выявлено достоверной разницы в объеме правого яичника только между 3 и 4 группами ($p>0,05$)(рис. 49).

В 1 группе минимальный объем был 7,2 см^3 и максимальный 43,8 см^3 при средних показателях объема 28,019±8,218 см^3; во 2-ой группе соответственно 31,9-44,9 см^3 и средний показатель был 37,964±3,049 см^3; в 3 группе 8,0-10,2 см^3 при среднем показателе объема в группе 9,1±0,625 см^{3}и в 4 группе соответственно 5,7-8,9 см^3 при среднем показателе 7,371±0,809 см^3.

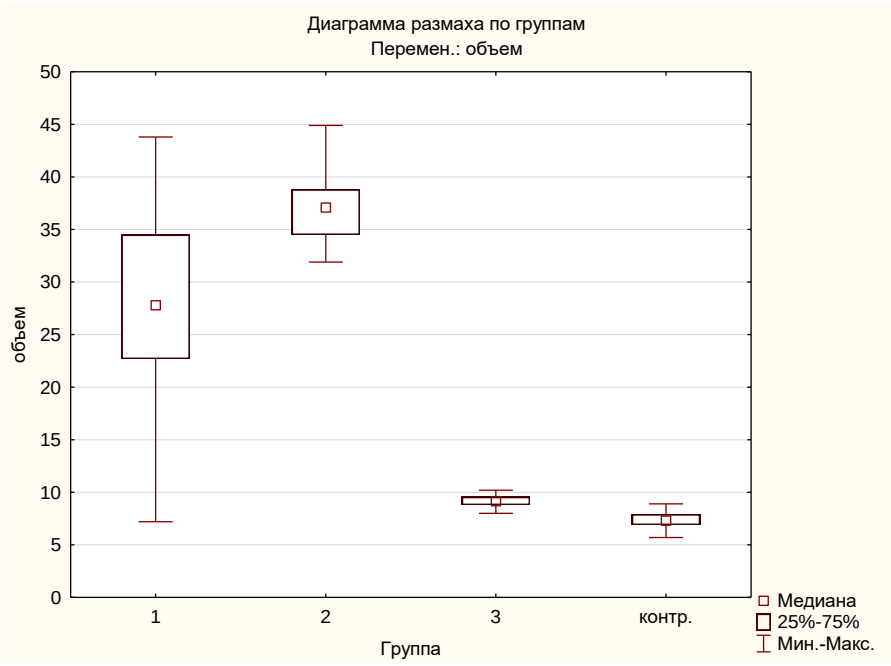

Рисунок 49. Диаграмма разброса показателей объема правого яичника в группах

При этом количество фолликулов также статистически достоверно отличалось между 1-3 группами (p<0,0001) и 1-4 группами (p<0,0001), а также 2-3 (p<0,0001) и 2-4 группами (p<0,0001). Не выявлено статистически достоверной разницы только между числом фолликулов 3 и 4 групп (p>0,05). Диаграмма размаха является графической иллюстрацией отличия значений показателя числа фолликулов в группах и их разбросов (рис. 50).

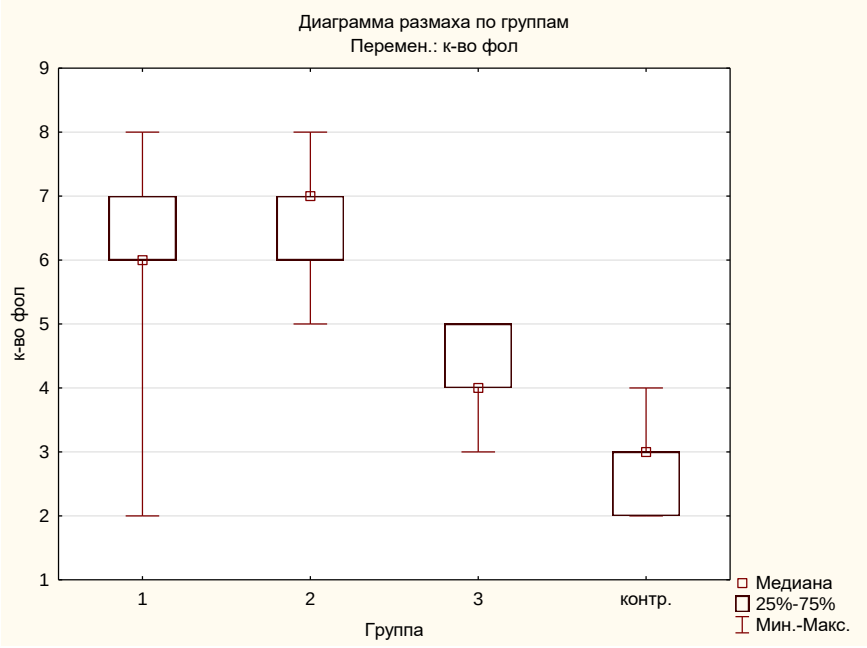

Рисунок 50. Диаграмма размаха числа фолликулов правого яичника

Относительно объема левого яичника, выявлено, что имеется статистически достоверная разница между 1-2 (p<0,001), 1-3 (p<0,0001) и 1-4 (p<0,001) группами, а также 2-3 (p<0,0001) и 2-4 (p<0,0001) группами. Не выявлено разницы только между 3 и 4 группами (p>0,05). Разброс показателей объема левого яичника в 1 группе составило от минимума 3,6 см^3 до максимума 54,8 см^3 при средних показателях 25,587±10,005 см^3; во 2 группе соответственно 33,5 и 51,0 см^3 при средних показателях 41,4±4,824 см^3; в 3 группе соответственно 6,9 и 9,7 см^3 при средних показателях 8,347±0,736 см^3 и в 4 группе соответственно 5,6 и 8,5 см^3 при средних показателях 6,986±0,729 см^3 (рис. 51).

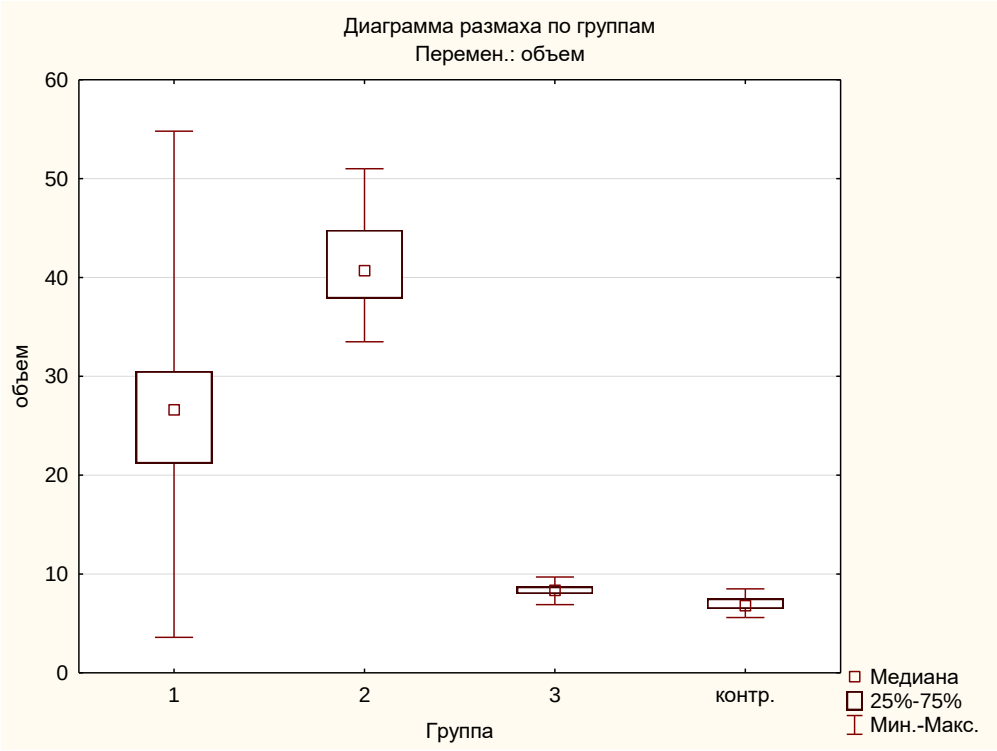

Рисунок 51. Диаграмма размаха объема левого яичника в группах

Число фолликулов левого яичника по группам составило: 6,258±1,264 при минимуме 3,0 и максимуме 9,0; во 2-ой группе 6,364±1,22 при минимуме 5,0 и максимуме 8,0; в 3 группе 3,719±0,581 при минимуме 3,0 и максимуме 5,0; в 4 группе 2,524±0,602 при минимуме 2,0 и максимуме 4,0. При этом статистически достоверная разница отмечена между 1-3 (p<0,0001) и 1-4

(p<0,0001) группами; 2-3 (p<0,0001) и 2-4 (p<0,0001) группами. Не выявлено статистической разницы между 1-2, 3-4 группами при p>0,05 (рис. 52).

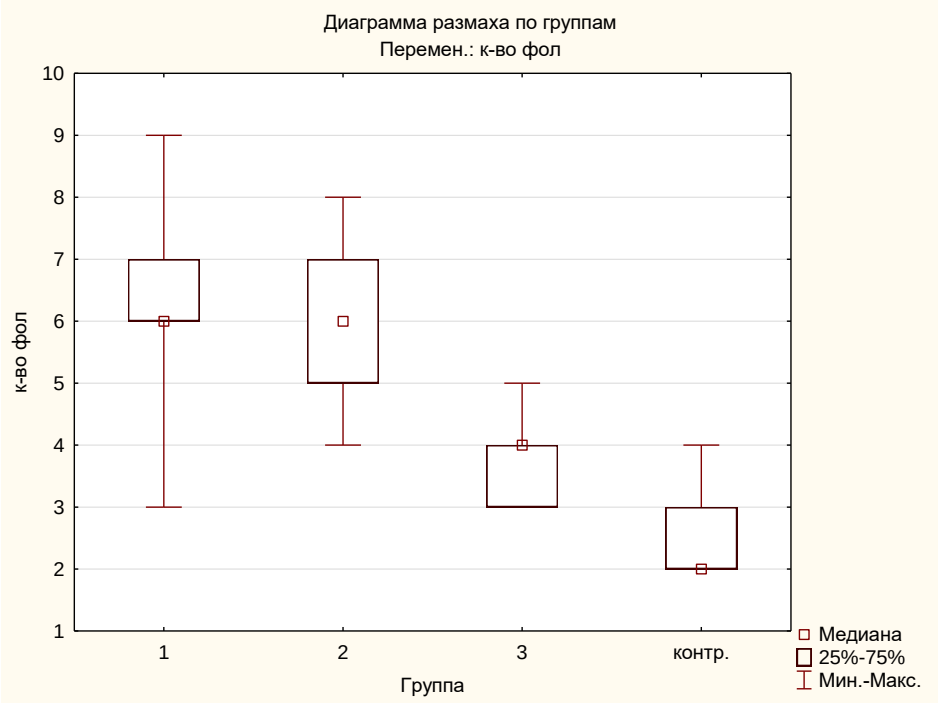

Рисунок 52. Диаграмма размаха числа фолликулов левого яичника в группах

Выявлена также статистическая разница в толщине эндометрия между 1-3 (p<0,0001) и 1-4 (p<0,0001) группами, а также 2-3 (p<0,0001) и 2-4 (p<0,0001) группами (рис. 53).

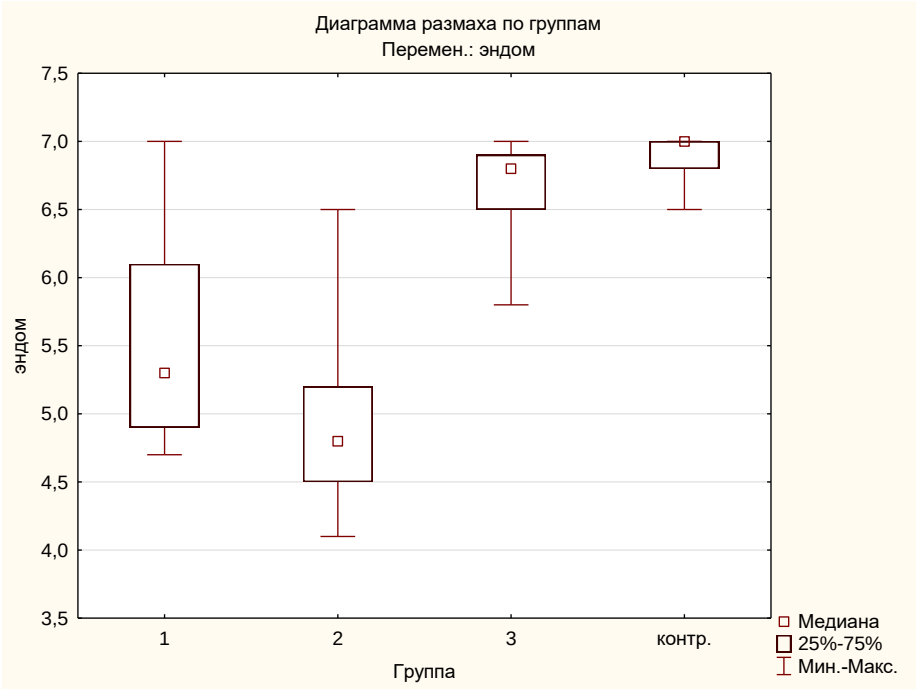

Рисунок 53. Диаграмма размаха толщины эндометрия в группах исследования

Средние показатели в 1 группе были 5,513±0,632 мм при минимуме 4,7 мм и максимуме 7,0 мм; во 2 группе средние показатели были 4,97±0,579 мм при минимуме 4,1 мм и максимуме 6,5 мм; в 3 группе средние показатели были 6,675±0,335 мм при минимуме 5,8 мм и максимуме 7,0 мм; в 4 группе средние показатели были 6,9±0,155 мм при минимуме 6,5 мм и максимуме 7,0 мм. Таким образом, при СПЯ в сочетании с НГЭ и «чистым» СПЯ в толщине эндометрия статистической разницы не выявлено (p>0,05), имеется склонность в 1 и 2 группах к формированию «тонкого» эндометрия.

Учитывая работы Л.Ю. Карахалис и соавторов[6, 26, 39] с целью выявления степени активности НГЭ нами определялись показатели СА-125 в течение I фазы менструального цикла: на 2-3 и 7-9 дни МЦ с последующим расчетом коэффициента активности эндометриоза (КАЭ). Оказалось, что наиболее высокие показатели КАЭ были у пациенток 3 группы (бесплодие на фоне НГЭ), за ними следовали пациентки 1 группы (бесплодие на фоне НГЭ и СПЯ), (табл. 14).

Таблица 14

Показатели активности эндометриоза в группах исследования

Показатель	1 группа n=31	2 группа n=33	3 группа n=32	4 группа n=21
СА-125, ед/мл 2-3 дни МЦ	42,71±9,321 [37,0-49,0]	9,545±3,103 [7,0-12,0]	48,594±9,384 [42,5-56,0]	13,381±4,295 [11,0-16,0]
СА-125, ед/мл 7-9 дни МЦ	24,097±8,093 [17,0-32,0]	9,0±3,041 [7,0-11,0]	16,759±3,958 [14,8-19,05]	12,952±4,08 [11,0-15,0]
КАЭ	1,905±0,539 [1,48-2,37]	1,057±0,078 [1,0-1,1]	2,948±0,362 [2,645-3,19]	1,046±0,068 [1,0-1,1]

Нами выявлена статистически достоверная разница в показателях СА-125, взятых на анализ в дни менструации (2-3 дни МЦ): между 1-2группами

(p<0,0001), 1-4 группами (p<0,0001), 2-3 группами (p<0,0001). Между 1-3 группами и 2-4 группами статистически достоверной разницы не определено (рис. 54). При анализе уровня СА-125, определяемого у пациенток в плазме крови на 7-9 дни МЦ выявлено, что имеется достоверная статистическая разница между 1-2-ой, 1-4-ой, 2-3-ей группами при p<0,0001, (рис. 55). Между 1-3 и 2-4 группами разницы достоверной нет (p>0,05), что как раз и характеризует его специфичность, так как он повышен в группах с НГЭ и соответствует нормальным показателям в группе с СПЯ и контрольной группе.

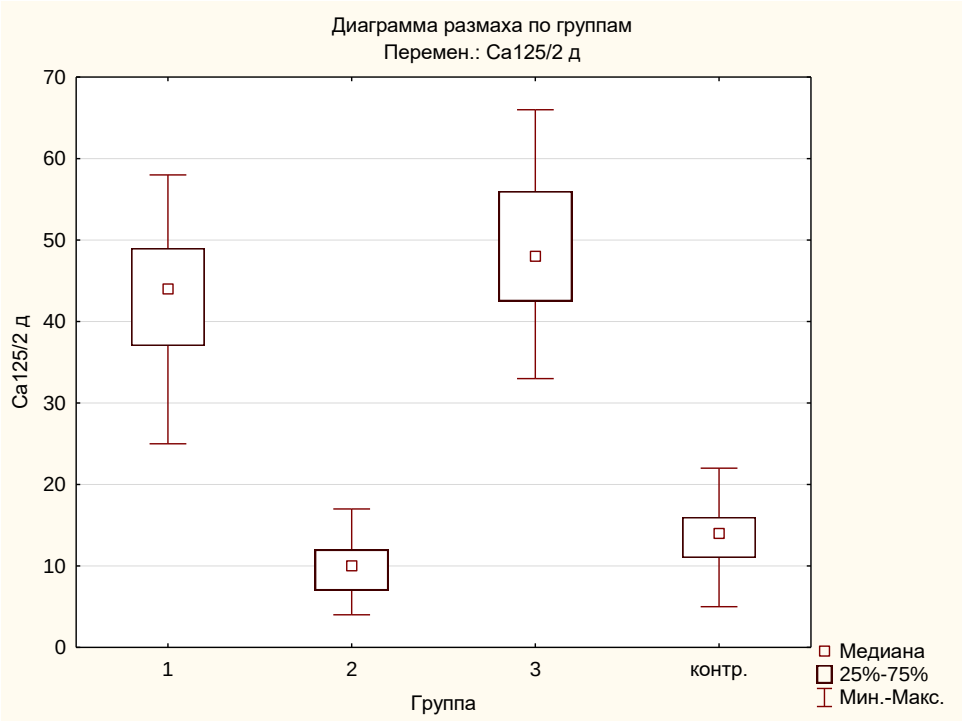

Рисунок 54. Размах показателя СА-125 (2-3 дни МЦ) по группам

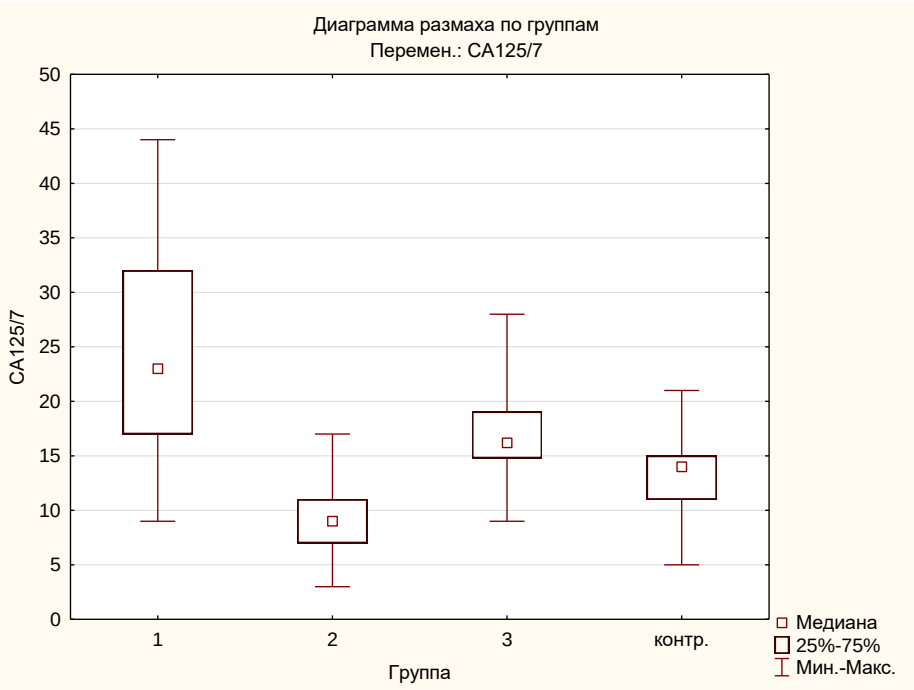

Рисунок 55. Размах показателя СА-125 (7-9 дни МЦ) по группам

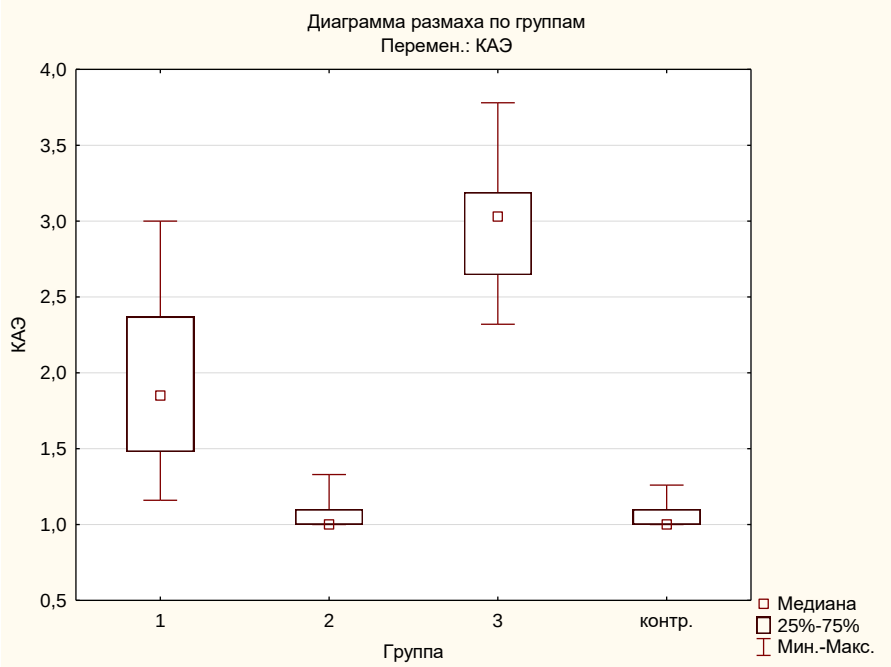

Рисунок 56. Размах показателя КАЭ по группам

Полученный расчетный показатель КАЭ имел статистически достоверную разницу между 1-2-ой, 1-3-ей, 1-4-ой, 2-3-ей, 3-4-ой группами при $p<0,001$ (рис.56). Мы можем предположить что повышенный КАЭ в 1 и 3 группах (пациентки с бесплодием на фоне сочетания НГЭ и СПЯ и на фоне только НГЭ), имеет прогностическое значение [39]. В 1 группе (сочетание

НГЭ и СПЯ) при среднем уровне КАЭ=1,995±0,539, его минимум составляет 1,16 и максимум 3,0. В 3 группе с НГЭ минимум 2,32 при максимуме 3,78. То есть наиболее высоким КАЭ был в группе с генитальным эндометриозом. В группе сочетания генитального эндометриоза и поликистоза яичников его показатели могут соответствовать нормальным (ниже 1,0). В группе 2 (бесплодие на фоне СПЯ) уровень КАЭ был в пределах: минимум 1,0 и максимум 1,33 и не выходил за границы нормальных показателей, как и в 4 группе (контрольной): минимум 1,0 и максимум 1,26.

Таким образом, нами получены данные по характеристикам группы с бесплодием на фоне СПЯ и НГЭ, которые легли в основу формирования алгоритма для использования его в клинической практике.

3.6. Корреляционные связи среди групп исследования.

При проведении корреляционного анализа нами выявлено, что имеется прямая сильная корреляция в 1 группе между уровнем гомоцистеина и свободным тестостероном (R=0,417), гомоцистеином и ИСА (R=0,44), гомоцистеином и объемом яичников (R=0,591), а также передне-задним размером матки и гомоцистеином (R=0,619). Выявлена сильная отрицательная корреляция между гомоцистеином и С-пептидом (R= -0,698), а также между гомоцистеином и КАЭ (R= -0,428). Имеется сильная корреляция между ГСПС и КАЭ (R=0,419), С-пептидом и КАЭ (R=0,526). Кроме этого выявлена сильная корреляция между АМГ и объемом яичников (R=0,488) и определена сильная отрицательная связь между объемом яичников и КАЭ (R= -0,434).

Во 2 группе выявлена сильная прямая корреляция между уровнем гомоцистеина и ИСА (R=0,646), гомоцистеином и объемом яичников (R=0,399). Кроме этого выявлена отрицательная взаимосвязь между гомоцистеином и С-пептидом (R= -0,706). А вот между уровнем АМГ и индексом НОМОимеется прямая корреляция (R=0,524), как и между АМГ и

инсулином (R=0,494) и отрицательная корреляционная взаимосвязь между АМГ и индексом Caro (R= -0,459).

В 3 группе выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина и уровнем ФСГ (R=0,473). То есть для пациенток с бесплодием на фоне НГЭ не выявлено корреляционных связей между уровнем гомоцистеина и свободным тестостероном, ИСА, передне-задним размером матки, объемом яичников, С-пептидом, что может быть использовано при дифдиагностике для определения причин бесплодия. Выявлена отрицательная сильная взаимосвязь между КАЭ и объемом яичников (R= -0,371) и толщиной матки (R= -0,424).

В 4 группе (контрольной) имеется прямая зависимость уровня гомоцистеина и объема яичников (R=0,483), то есть увеличение объема яичников, характерное для СПЯ, приводит к гипергомоцистеинемии; аналогична взаимосвязь гомоцистеина и С-пептида (R=0, 495), имеется прямая зависимость между АМГ и диаметром фолликулов (R=0,452), что определяет полноценность фолликулярного аппарата яичников.

Характерная для СПЯ гипергомоцистеинемия требует назначения профилактических или лечебных доз фолиевой кислоты длительно, при СПЯ также необходима терапия бигуанидами, направленная на коррекцию инсулинорезистентности. Все это легло в основу прегравидарной подготовки и выбора алгоритма лечения бесплодия при сочетании СПЯ и НГЭ.

3.7. Тактика ведения пациенток с бесплодием на фоне сочетания СПЯ и НГЭ.

Учитывая отсутствие данных о механизме эндометриоз-ассоциированного бесплодия на сегодняшний день [94, 113], тактика подхода к лечению бесплодия на фоне сочетания эндометриоза и синдрома поликистозных яичников не отработана. Если подходить с позиций первичного лечения проявлений СПЯ, путем медикаментозной и/или хирургической стимуляции овуляции, мы можем столкнуться с

субфертильностью, которая будет обусловлена воздействием фона эндометриоза на оплодотворение, нидацию оплодотворенной яйцеклетки и последующее вынашивание беременности с учетом функционирования желтого тела, образования плаценты и т. д. На это влияет стероидогенез при эндометриозе и скорее всего, отталкиваться необходимо от исходного показателя уровня стероидных гормонов. Стероидогенез оплодотворения зависит от нескольких гормонов и определенная роль принадлежит андрогенам, которые будут повышены при сочетании СПЯ и НГЭ. А вот вынашивание беременности процесс дву-клеточный, который сопровождается факторами,производными гранулезных клеток, способствующимидостаточной ароматизации процесса продукции андрогенов и, следовательно, синтеза 17β-эстрадиола, что ведет к созреванию фолликула, способного быть оплодотворенным[140].Нарушенноеповышение секреции прогестерона у пациенток с эндометриозом, способствует нарушению нормального созревания ооцитов [85, 114, 128]. Воспалительная среда, характерная для генитального эндометриоза, может вести к снижению качества ооцита [85, 114, 128].

В литературе имеются современные доказательства, что сокращение числа зрелых ооцитов ассоциируется с эндометриозом, в сравнении с другими причинами бесплодия [73, 112, 139, 169, 187], тогда как сокращение частоты наступления беременности более сопоставимо с минимальным/мягким нежели чем с умеренным/тяжелым эндометриозом [103, 121, 151]. Таким образом, учитывая все вышеперечисленное нами проведено ведение пациенток с бесплодием на фоне сочетания СПЯ и НГЭ по представленным алгоритмам:

1. Проведение лапароскопии и гистероскопии (при необходимости) со взятием биопсии брюшины малого таза.
2. При подтверждении сочетания СПЯ и НГЭ, наличии спаечного процесса, тазовой боли (группа А), начинать прегравидарную

терапию необходимо с проведения курса терапии НГЭ диеногестом 2 мг в сутки в течении 6 месяцев на фоне приема фолиевой кислоты 400 мкг в сутки при уровне гомоцистеина до 12,0 мкмоль/л и 5000 мкг в сутки при уровне гомоцистеина более 12,0 мкмоль/л (согласно рекомендации гематолога) под контролем его содержания.

3. Через 6 месяцев, не отменяя фолиевую кислоту (400 мкг), проводится прямая стимуляции овуляции путем назначения клостилбегита по 50 мкг в течение 5 последовательных дней (5-9 дни МЦ) под контролем УЗИ (объем яичников, диаметр фолликулов), при диаметре лидирующего фолликула от 18 мм и более вводится разрешающая доза ХГ с дальнейшей поддержкой функции желтого тела гестагенами(дидрогестерон 20 мг, микронизированный прогестерон 200 мг).

При отсутствии во время лапароскопии спаечного процесса и выраженности тазовой боли менее 3 баллов по визуально аналоговой шкале (ВАШ), а также при ИМТ более 25,0 кг/м^{2}и наличии инсулинорезистентности (группа В), подтвержденной заключением эндокринолога:

1. Проводится в течение 6 месяцев непрямая стимуляция Метформином® по 2000 мг в сутки при поддержке второй фазы МЦ гестагенами в течении 12-14 дней (с 11 по 25 день МЦ). Действие Метформина® направлено на купирование эндокринных и метаболических нарушений, приводящих к инсулинорезистентности. Данные литературы подчеркивают, что нет неблагоприятного действия Метформина® на течение генитального эндометриоза [136].
2. Параллельно назначается фолиевая кислота в зависимости от уровня исходного гомоцистеина: 400 мкг(Фолибер®) в сутки при уровне гомоцистеина до 12,0 мкмоль/л и 5000 мкг

(Фолацин,Ангиовит) в сутки при уровне гомоцистеина более 12,0 мкмоль/л под контролем его содержания (согласно рекомендации гематолога).

Если при лапароскопии объем яичников превышал 10 см^3(группа С), во время операции проводится дриллинг яичников:

1. С последующей поддержкой гестагенами (дидрогестерон 20 мг, микронизированный прогестерон 200 мг) второй фазы менструального цикла (с 11 по 25 дни МЦ) и контролем овуляции.
2. Параллельно назначается фолиевая кислота в зависимости от уровня исходного гомоцистеина: 400 мкг в сутки при уровне гомоцистеина до 12,0 мкмоль/л (Фолибер®) и 5000 мкг в сутки при уровне гомоцистеина более 12,0 мкмоль/л (Фолацин®, Ангиовит®) под контролем его содержания (согласно рекомендации гематолога).

Особая статья – это наличие так называемого «тонкого» эндометрия, когда его толщина на 5-7 день МЦ менее 5 мм. Несмотря на наличие сочетания НГЭ и СПЯ, нами в схему лечения включен прием эстрадиола валерата (Прогинова®) в дозе 2-6 мг в сутки или его трансдермальная форма (Эстрожель®) под контролем УЗИ.

Нами была проведена подготовка к беременности по разработанным алгоритмам. Оказалось, что назначение диеногеста потребовалось у 11 пациенток (группа А), группа с изначальной подготовкой путем приема Метформина® состояла из 8 пациенток (группа В) и дриллинг был проведен у 15 пациенток (группа С). Назначение эстрадиола валерата было проведено в группе Ау 4 пациенток, в группе В у 1 и в группе С у 2 пациенток. Всего у 7 пациенток, что составило 20,6%, то есть у каждой пятой.

Беременность в группе А наступила у 7 пациенток (63,6%), в группе В у 6 (75,0%) и в группе С у 12 (80,0%) пациенток. Всего забеременело 73,5%

(25 пациентка из 34). Параллельно в группе (группа сравнения) без индивидуального подхода к лечению бесплодия при сочетании СПЯ и НГЭ среди 17 пациенток беременность наступила у 9 (52,9%) пациенток. Таким образом, подход основанный на применении разработанного нами алгоритма, направленного на выбор приоритетного лечения СПЯ или НГЭ при их сочетании, привел к наступлению беременности на 20,6% чаще, чем при использовании традиционного метода.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

В соответствии с целью и задачами проведено сравнение состояния репродуктивного здоровья в клинических группах. Основанием для формирования клинических групп было наличие у обследуемых фенотипов I и IIсиндрома поликистозных яичников,гистологический диагноз биоптатов брюшины малого таза, полученный во время проведения лапароскопии по поводу бесплодия. Таким образом были сформированы четыре клинические группы: 1 группа пациентки с бесплодием на фоне сочетания синдрома поликистозных яичников и наружного генитального эндометриоза - 31 пациентка (26,5%), 2 группа пациентки с бесплодием на фоне СПЯ - 33 пациентки (28,2%), 3 группа пациентки с бесплодием на фоне НГЭ - 32 пациентки (27,35%), 4 группа здоровые пациентки (контрольная группа), поступившие для проведения хирургической стерилизации - 21 пациентка (17,95%). Между 1, 2 и 3группами статистически достоверной разницы в возрасте не было ($p>0,05$), а вот с 4 группой имелась достоверная разница у всех трех групп, что обусловлено возрастом проведения хирургической стерилизации ($p<0,0001$).

Индекс массы тела статистически достоверно отличался в 3 группе (пациентки с бесплодием на фоне НГЭ) от ИМТ в 1 группе (бесплодие на фоне сочетания СПЯ и НГЭ) и 2 группы (пациентки с бесплодием на фоне СПЯ) при $p<0,0001$ в обоих случаях и был у пациенток с наружным генитальным эндометриозом самым низким – 21,447±1,547 при минимуме 19,3 кг/м^2 и максимуме 24,3 кг/м^2. А для пациенток с СПЯ и сочетанием СПЯ и НГЭ индекс массы тела составил соответственно 24,47±2,585 кг/м^2 (при минимуме 18,3 кг/м^2 и максимуме 28,8 кг/м^2) и 24,287±2,561 кг/м^2 (при минимуме также 18,3 кг/м^2 и максимуме 28,8 кг/м^2). Таким образом, у пациенток с СПЯ и сочетанием СПЯ и НГЭ в отличие от пациенток только с наружным генитальным эндометриозом, характерным является большой разброс в величине ИМТ. При этом ИМТ в 3 группе был ниже, чем в группе контроля: 23,719±2,208 кг/м^2 (при минимуме 18,7 кг/м^2 и максимуме 27,3

кг/м^2). Таким образом, для пациенток 1 и 2 групп, у которых имеется или СПЯ, или сочетание СПЯ и НГЭ, характерным является повышеная масса тела, что приводит к инсулинорезистентности и подавлению овуляции. Сегодня имеется доказательная база ассоциации повывгенного ИМТ с сахарным диабетом 2 типа, что ведет и к нарушению функции адипоцитов [8, 33, 61].

Имеется связь перенесенных детских инфекций во время препубертата и пубертата с СПЯ (2 группа): в этой группе таких пациенток было 91,07%, а в 1-ой группе на 9,3% (сочетание СПЯ и НГЭ) меньше (83,33%). При этом в 3-ей группе (пациентки с бесплодием на фоне НГЭ) в сравнении с 1-ой группой частота перенесенных в пубертате детских инфекций было на 21,8% меньше и в сравнении со 2-ой группой меньше на 33,1%. Таким образом, чаще детские инфекции, перенесенные в пубертате, встречались при СПЯ или его сочетании с НГЭ. По сравнению с контрольной группой в 1-ой группе в препубертате и пубертате детские инфекции встречались в 8,5 раз чаще, во 2 группе в 9,3 раза чаще и в 3 группе чаще в 7,0 раз. Таким образом, пациентки с поликистозными яичниками чаще переносили инфекционные заболевания при формировании менструального цикла.

Среди экстрагенитальной патологии во всех группах лидировали заболевания желудочно-кишечного тракта: 28,13% в 3 группе; 33,33% во 2-ой группе и 35,48% в 1-ой группе. При этом в группе контроля частота заболеваний ЖКТ составила 9,52%, что в 3-3,8 раза ниже, чем в клинических группах исследования. Второе место занимали заболевания эндокринной системы, чаще страдали пациентки 1 группы (29,03%), второе место принадлежало пациенткам с СПЯ (2 группа) - 24,24% и третье пациенткам с НГЭ (15,63%). В 4 группе частота эндокринной патологии была в 6,1-3,3 раза ниже по сравнению с клиническими группами исследования.

Согласно проведенным исследованиям менструальный анамнез имеет достоверные отличия между группами по началу менархе: между 1-ой (11,645±1,018 лет при минимуме 10 лет и максимуме 14 лет) и 2 группами

(13,788±0,927 лет при минимуме 11 лет и максимуме 15 лет), при этом $p<0,0001$; между 1-ой (11,645±1,018 лет при минимуме 10 лет и максимуме 14 лет) и 3 группами (10,688±0,693 лет при минимуме 10 лет и максимуме 12 лет), при $p<0,05$; между 2-ой (13,788±0,927 лет при минимуме 11 лет и максимуме 15 лет) и 3 группами (10,688±0,693 лет при минимуме 10 лет и максимуме 12 лет), при $p<0,0001$. Нами также выявлена статистически значимая разница между 2-ой (13,788±0,927 лет при минимуме 11 лет и максимуме 15 лет) и 4 группами (12,190±0,981 лет при минимуме 10 лет и максимуме 14 лет), при этом $p<0,01$ и 3-ей (10,688±0,693 лет при минимуме 10 лет и максимуме 12 лет) и 4 группами (12,190±0,981 лет при минимуме 10 лет и максимуме 14 лет), при $p<0,0001$. Таким образом, более ранние менархе были у пациенток с НГЭ (3 группа), затем у пациенток с сочетанием НГЭ и СПЯ (1 группа) и наиболее поздно наступала менархе у пациенток с СПЯ (2 группа). Интересен тот факт, что хотя минимум начала менархе в группе контроля был в 10 лет, а максимум в 14 лет, верхняя и нижняя квартили составили среди пациенток 4 группы 12 лет, что подчеркивает нормальное функционирование репродуктивной системы среди здоровых обследованных.

По длительности менструации лидировали пациентки 3 группы (бесплодие на фоне НГЭ) – 5,438±0,619 дней (минимум 4 дня и максимум 7 дней), затем шли пациентки 1 группы (бесплодие на фоне НГЭ и СПЯ) – 4,871±0,885 дня (минимум 3 дня и максимум 6 дней). А вот у пациенток с СПЯ (2 группа) длительность менструации была всего 3,333±0,736 дня (минимум 2 дня и максимум 4 дня), что несколько меньше, чем у здоровых, но статистической достоверности не выявлено. Нами определена статистически достоверная разница между 1 и 2 группами, 1 и 4 группами и 2 и 3 группами, при $p<0,0001$ во всех случаях. Между 3 и 4 группами также выявлена статистически достоверная разница при $p<0,001$. Разницы между пациентками с сочетанием НГЭ и СПЯ и только с НГЭ не выявлено в длительности менструации ($p>0,05$), как и между группой с СПЯ и контролем ($p>0,05$).

Длительность менструального цикла также зависит от диагноза: по длительности на первом месте были пациентки 2 группы с СПЯ (32,455±2,526 при минимуме 28 дней и максимуме 36 дней), а вот самый короткий цикл был среди пациенток 3 группы с НГЭ (25,125±1,289 дня при минимуме 22 дня и максимуме 28 дней). В 1 группе длительность МЦ составила 26,194±2,428 дня (минимум 20 дней и максимум 35 дня), в 4 группе 28,762±0,995 дней (минимум 28 дней и максимум 39 дней). Нами выявлены статистически достоверные различия между группой с сочетанием СПЯ и НГЭ (1 группа) и группой с СПЯ (2 группа) при $p<0,0001$; между группой с СПЯ (2 группа) и группой с НГЭ (3 группа) при $p<0,0001$; между группой с НГЭ (3 группа) и контрольной (4 группа) при $p<0,0001$ и между группой с сочетанием СПЯ и НГЭ (1 группа) и контрольной (4 группа) при $p<0,01$. Таким образом, наиболее короткий МЦ был в 3 группе (пациентки с НГЭ), затем в 1 группе (у пациенток с бесплодием на фоне СПЯ и НГЭ), а самый длинный МЦ был во 2 группе (у пациенток с бесплодием на фоне СПЯ). При этом в группе контроля длительность МЦ была в пределах 28-30 дней, что подчеркивает нормальное функционирование репродуктивной системы.

Нами доказано, что среди пациенток с СПЯ и НГЭ, а также их сочетанием, имеется статистически достоверная разница в длительности МЦ и самой менструации, а также времени ее начала в отличие друг от друга и от контрольной группы.

Характеристика обследованных по регулярности менструации была следующей: в 1 группе нерегулярные менструации были у 61,28%, а во 2 группе у 84,85%, что чаще в 1,4 раза. Ни в 3, ни 4 группах нерегулярных менструаций не было, следовательно, регулярность цикла зависит от диагноза и характерна для пациенток с СПЯ. В самих группах отношение частоты нерегулярных менструаций к регулярным составило для 1 группы 1:1,6 и для 2 группы 1:5,6 раза. Таким образом, частота нерегулярных циклов

увеличивается у пациенток только с СПЯ, в отличие от пациенток с сочетанной гинекологической патологией (СПЯ и НГЭ).

Что касается болезненности менструаций, то она была характерна только для пациенток с НГЭ: 1 группа (61,29%) и 3 группа (65,63%). Таким образом, болезненные менструации характерны только для пациенток с наличием генитального эндометриоза. Уровни значимости р критерия Хи-квадрат меньше 0,25, следовательно между качественными переменными присутствует умеренная статистически значимая взаимосвязь.

По объему теряемой крови во время менструации лидировали пациентки с НГЭ (3 группа) - 65,63%, затем пациентки с сочетанием НГЭ и СПЯ (1 группа) – 58,06%. Среди пациенток с СПЯ и группой контроля обильных менструаций выявлено не было. Таким образом, количество теряемой крови также зависит от диагноза и при наличии генитального эндометриоза обильные менструации встречаются у большей половины обследованных женщин.

Относительно анамнеза детородной функции нам выявлено, что чаще всего отсутствовали беременности среди пациенток с СПЯ (2 группа) - 96,97%; на втором месте пациентки с НГЭ (3 группа) – 75,0% и замыкали тройку пациентки с сочетанием СПЯ и НГЭ (1 группа) – 70,87%. Таким образом, отсутствие беременности является характерным как для пациенток с СПЯ, так и для пациенток с НГЭ (хотя и в меньшей степени - реже в 1,3 раза), как и при сочетании СПЯ и НГЭ (реже в 1,4 раза). Проведенный математический анализ показал, что между качественными показателями отсутствия и наличия беременности имеется умеренная статистически значимая взаимосвязь - уровни значимости р критерия Хи-квадрат меньше 0,25.

Роды вовсе отсутствовали во 2 группе, в 3 группе они были у 12,9%, в 3 группе у 18,75%. Естественно для 4 группы (контрольной), поступивших для проведения хирургической стерилизации, анамнез был следующим: двое родов было у 42,86%, трое у 52,38% и четверо родов у 4,76%.

Анализ проведенных артифициальных абортов показал, что в 1 группе пациенток, имевших в анамнезе хирургическое прерывание беременности, было 22,58%, во 2 группе 6,06%, в 3 группе 3,13%. Следовательно, наиболее часто артифициальные аборты делали пациентки 1 группы, имеющие сочетание НГЭ и СПЯ, что и могло спровоцировать сочетание гинекологической патологии.

Относительно замерших беременностей лидировали пациентки 1 группы (9,6%) и 3 группы (9,38%), имеющие в анамнезе генитальный эндометриоз в обоих случаях, что, по всей видимости, является неблагоприятным фактором для прогрессирования беременности. Следовательно, НГЭ является более неблагополучным диагнозом для пролонгирования беременности, чем СПЯ. Самопроизвольный аборт был у 1 пациентки (3,23%) и только среди пациенток 1 группы (сочетание СПЯ и НГЭ).

По длительности бесплодия, как основного диагноза среди всех обследованных 1, 2 и 3 групп, первичное бесплодие чаще всего было среди пациенток 2 группы (96,87%) – пациентки с СПЯ, затем среди пациенток 3 группы (75,9%) - пациентки с НГЭ и замыкали пациентки 1 группы (70,87%) - сочетание СПЯ и НГЭ. Таким образом, во всех группах пациенток с БI было достоверно больше, но все таки выше всего этот показатель был среди пациенток с поликистозными яичниками, а вот среди пациенток с наружным генитальным эндометриозом БI встречалось на 20,97% реже, а среди пациенток с сочетанием наружного генитального эндометриоза и синдрома поликистозных яичников реже на 25,9%. Соответственно, БIIчаще было среди пациенток 1 группы (сочетание наружного генитального эндометриоза и синдрома поликистозных яичников) на 26,0%, чем во 2 группе (пациентки с СПЯ) и на 4,3% чаще, чем в 3 группе (пациентки с НГЭ). Таким образом, первичное бесплодие превалирует среди пациенток с синдромом поликистозных яичников, а вторичное бесплодие - среди пациенток с сочетанной патологии (поликистозные яичники и генитальный эндометриоз).

По длительности первичное бесплодие в 1 группе чаще было в течение 5 лет (19,35%), как и во 2 группе у 27,27%, и в 3 группе (31,24%). А вот вторичное бесплодие в 1 группе чаще было длительностью 4 года (9,68%), во 2 группе было только у одной пациентки (3,03%) в течение 4 лет и в 3 группе длительностью 5 лет у 6,25%. По данным р критериев Хи-квадрат (меньше 0,05) между представленными качественными переменными присутствует умеренная статистически значимая взаимосвязь.Анализ показал, что первичное бесплодие в 1 группе более 4-х лет было у 61,28%; во 2 группе – у 78,79% и в 3 группе у 74,98%. Таким образом, как при НГЭ, СПЯ, так и при их сочетании, длительность бесплодия достигает в подавляющем числе случаев 4-7 лет.

Клиника генитального эндометриоза зачастую характеризуется наличием болевого синдрома. В 1 группе таких пациенток было 64,52%, в 3 группе 46,88% и во 2 группе болевой синдром был всего у 6,06%. Таким образом, боль характерна для групп, имеющих пациенток с диагнозом генитальный эндометриоз.

По частоте сопутствующей гинекологической патологии лидировали пациентки 3 группы – 53,13%, затем 1 группы - у 35,48% и во 2 группе гинекологическая сопутствующая патология была у 21,21%, при этом в контрольной группе только у 14,28%. Среди гинекологической патологии на первом месте был двусторонний сальпингоофорит (18,8%): в 1 группе у 25,81%, во 2 группе 12,12% и в 3 группе у 31,25%. Таким образом, чаще всего двусторонний сальпингоофорит был выявлен у пациенток с бесплодием на фоне НГЭ, в группе контроля пациенток с сальпингоофоритом не было вовсе. На втором месте были пациентки с миомами матки (15,38%): в 1 группе миома выявлена у 3,23%, во 2 группе у 15,15% и в 3 группе у 28,13%. Как и среди пациенток с двусторонним сальпингоофоритом, чаще миома была диагностирована у пациенток 3 группы (бесплодие на фоне НГЭ). Оофорит был выявлен у 3,23% в 1 группе и у 3,93% во 2 группе, сальпингит у 6,45% в 1 группе и у 12,5% в 3 группе.

Таким образом, по частоте сопутствующей гинекологической патологии лидировали пациентки с бесплодием на фоне НГЭ – у 53,13%, на втором месте пациентки 1 группы(сочетание генитального эндометриоза и поликистозных яичников) - у 35,47% и замыкали пациентки 2 группы (синдром поликистозных яичников)– 21,21%.

Результаты гистологического исследования пайпель-биоптатов эндометрия показали, что проведенное на 19-23 дни МЦ исследование имело следующие результаты: эндометрий фазы пролиферации (ФП) был у 84,85% во 2 группе (бесплодие на фоне СПЯ), у 41,94% в 1 группе (бесплодие на фоне сочетания СПЯ и НГЭ) и только у 9,38% в 3 группе (бесплодие на фоне НГЭ). А вот секреторный эндометрий (СЭ) чаще был в 3 группе – у 71,88%. В 1 группе у 16,13% эндометрий ФП сочетался с полипом эндометрия (ПЭ) и у 9,6% СЭ сочетался с ПЭ. В 1 группе выявлено сочетание эндометрия ФП с хроническим эндометритом (ХЭ) у 16,13% и СЭ с ХЭ у 6,45%. А вот во 2-ой группе сочетание эндометрия ФП и ПЭ было несколько ниже (у 12,12%). В 3 группе у 12,5% был эндометрий ФП и ХЭ, у 3,13% сочетание СЭ и ХЭ и у 3,13% СЭ и ПЭ. Данные математического анализа позволяют нам утверждать, что присутствует статистически значимая взаимосвязь, R=0,434. Таким образом, наличие произошедшей овуляции (СЭ у 71,88%) более характерно для пациенток с генитальным эндометриозом, что трактует необходимость искать другие причины бесплодия при данной патологии, связанные с проходимостью маточных труб, фертильностью спермы полового партнера, наличием или отсутствием иммунологических нарушений и т.д. В отличие от пациенток с НГЭ, при синдроме поликистозных яичников отсутствие овуляции было выявлено у 84,85%, а при сочетании НГЭ и СПЯ только у 41,84%, что ниже в 2 раза, соответственно была овуляция в 1 группе у 58,16%. Среди пациенток с НГЭ овуляция отсутствовала у 9,38%, что ниже в 9 раз, чем при СПЯ и в 4,5 раза ниже, чем при сочетании СПЯ и НГЭ.

Проведенная во время лапароскопии биопсия продемонстрировала, что у всех пациенток 1 и 3 групп имеется генитальный эндометриоз.

Анализ клинических признаков гиперандрогении показал, что наличие акне более характерно для пациенток 2 группы (бесплодие на фоне СПЯ) – 100%, на втором месте пациентки 1 группы - 87,1% (сочетание СПЯ и НГЭ), а вот в 3 группе таких пациенток было всего 12,5% и в 4 группе они вовсе отсутствовали. Математический анализ показал, что между переменными (группой больных и показателем) имеется сильная статистически значимая взаимосвязь, $p<0,0001$ и $R=0,756$. Таким образом, при сочетании СПЯ и НГЭ акне встречается более, чем у 87% и обусловлено, скорее всего, наличием синдрома поликистозных яичников.

Что касается следующего признака гиперандрогении - жирнаясеборея, то чаще всего она зафиксирована у пациенток также 2 группы – 69,7%, в 1 группе у 41,94%, при этом индекс корреляции $R=0,46$, то есть присутствует умеренная, близкая к сильной, статистически значимая взаимосвязь.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что боль характерна для пациенток 1 группы (64,52%) и 3-ей (46,88%). Клинические проявления гиперандрогении характерны для 2 группы (100% акне и у 69,7% жирнаясеборея) и 1-ой группы, в которой акне были у 87,1% и жирнаясеборея у 41,94%. В 3-ей группе акне были только у 12,5%, а жирнаясеборея у пациенток не выявлена. В 4 группе клинические признаки гиперандрогении отсутствовали. Таким образом, наличие гиперандрогении в клинике характерно для СПЯ, болевого синдрома для НГЭ, при сочетании патологии присутствует и болевой синдром (в 1,4 раза чаще, чем у пациенток с НГЭ), и клиника гиперандрогении (в 1,5 раза реже, чем у пациенток с СПЯ).

Анализ лабораторных данных не выявил различий в показателях уровня эритроцитов и гематокрита между группами несмотря на наличие обильных менструаций в 1 и 3 группах. Уровень лейкоцитов отличался между 3 и 4 группами ($p<0,01$). А вот уровень гемоглобина был

статистически достоверно различным между 1-3-ей ($p<0,01$) и 1-4-ой ($p<0,05$) группами, а также 2 и 3 ($p<0,0001$) группами. Достоверные данные получены в 3 группе (пациентки с бесплодием на фоне НГЭ) по разнице уровня гемоглобина в сравнении с 1-ой ($p<0,01$), 2-ой ($p<0,001$), а также 4-ой ($p<0,0001$) группами. При наружном генитальном эндометриозе наиболее выражена анемия, но показатели гемоглобина находились в пределах референсных норм, при этом нижняя квартиль уже находится в зоне анемии I степени (117,0 г/л), при минимуме показателя 113,0 г/л. Таким образом, относительно пациенток с бесплодием на фоне НГЭ снижение уровня гемоглобина является статистически достоверным не только с контролем, но и в сравнении с пациентками 2-ой (бесплодие на фоне СПЯ) и 1-ой групп (бесплодие на фоне сочетания СПЯ и НГЭ).

Нами не выявено, также достоверных отличий в уровне липидов крови между группами, кроме этого, нами не отмечено выхода показателей липидного профиля за пределы референсных значений во всех группах ($p>0,05$).

Изучение уровня гомоцистеина, рассматриваемого как предиктор ССЗ и метаболических нарушений [19, 35, 78, 95, 130], сочетающегося с гиперандрогенией [115, 150, 178], способствующего ожирению и инсулинорезистентности, является весьма актуальным [7]. Повышенный уровень (норма 4,4-13,6 мкмоль/л) отмечен в 1 и 2 группах: соответственно 16,097±6,17 мкмоль/л (при минимуме 5,0 мкмоль/л и максимуме 28,9 мкмоль/л) и 17,139±4,846 мкмоль/л (при минимуме 8,9 мкмоль/л и максимуме 26,0 мкмоль/л). Между 1-3-ей, 1-4-ой и 2-3-ей, 2-4-ой группами имеется статистически достоверная разница ($p<0,0001$), а между 1-2-ой и 3-4-ой группами статистически достоверной разницы не выявлено ($p>0,05$). Таким образом, повышение уровня гомоцистеина характерно для групп с СПЯ или сочетанием НГЭ с СПЯ. Следовательно и риски метаболических нарушений, развития сердечно-сосудистой патологии характерны для пациенток с поликистозными яичниками, что требует консультирования

кардиолога и возможно суточного мониторирования электрокардиограммы и артериального давления.

Уровень фолиевой кислоты ни в одной из групп не выходил за пределы нормы, при этом была статистически достоверная разница в ее уровне между 1-3 группами ($p<0,0001$) и 2-3 группами ($p<0,05$). Нами выявлено, что при гипергомоцистеинемии в 1 и 2 группах имеется статистически достоверное снижение уровня фолиевой кислоты в этих группах в пределах нормальных ее показателей (норма 4,5-21,0 нмоль/л). Таким образом, риски сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических нарушений и инсулинорезистентности более характерны для пациенток 1 группы (бесплодие на фоне НГЭ и СПЯ) и для пациенток 2 группы (бесплодие на фоне СПЯ).

Кроме клинических признаков гиперандрогении для СПЯ характерны и биохимические признаки гиперандрогении, указанные в консенсусе [163], авторы обсуждают противодействие андрогенов и влияние эстрогенов на клеточную пролиферацию [53], однако значение андрогенов в патофизиологии эндометриоза до сегодняшнего дня не ясно [49, 53]. На уровень андрогенов влияет уровень гонадотропных гормонов и важным является их соотношение. Относительно уровня ФСГ имеется статистически достоверная разница между 1-2-ой, 1-3-ей, 2-4-ой группами при $p<0,0001$, а также между 3-4-ой группами при $p<0,01$. Относительно ЛГ статистически достоверная разница выявлена между 1-3-ей, 2-3-ей и 2-4-ой группами при $p<0,0001$; между 1-4-ой ($p<0,01$) и 3-4-ой ($p<0,05$) группами. Соотношение ЛГ/ФСГ в 1 группе было 1,67, во 2 группе 2,49, что в 1,5 раза выше, чем в 1 группе. В 3 и 4 группах ЛГ/ФСГ был соответственно 1,44 и 1,31. В 3 группе (бесплодие на фоне НГЭ) соотношение ЛГ/ФСГ в 1,2 раза ниже, чем в 1 группе и в 1,8 раза ниже, чем во 2 группе; в 4 группе соотношение ЛГ/ФСГ в 1,3 раза ниже, чем в 1 группе и в 1,9 раза ниже, чем во 2 группе.

Таким образом, учитывая, что согласно Роттердамскому консенсусу [163] соотношение ЛГ/ФСГ рассматривается как специфический признак

СПЯ более, чем у 60% обследованных, возможно повышение периферических андрогенов происходит за счет активации овариальной продукции, что совпадает с исследованиями других авторов [51]. Относительноеповышение соотношения ЛГ/ФСГ приводит к овариальной гиперплазии с прогрессивным повышением андрогенов, что замыкает порочный круг [138] и усугубляет бесплодие.

Основной активный циркулирующий андроген – это общий тестостерон [31]. Общий тестостерон (общ. Т), характеризующий биохимическую гиперандрогению, отличался между 1-3-ей, 2-3-ей и 2-4 группами ($p<0,0001$) и 1-4 группами ($p<0,001$). Общ. Т достоверно выше был в группах с бесплодием и СПЯ и при сочетании СПЯ и НГЭ. Однако, между 1 (бесплодие на фоне СПЯ и НГЭ) и 2 (бесплодие на фоне СПЯ) группами статистически достоверной разницы выявлено не было ($p>0,05$), как и между 3 и 4 группами ($p>0,05$) – группа с НГЭ и контрольная группа. В 1 группе верхняя квартиль общ. Т=1,17 мкг/л. При этом максимальные показатели находились на верхней границе или превышали норму у 9,7% и достигали 1,2 мкг/л. Во 2 группе таких пациенток было 30,3% - каждая третья. При этом во 2 группе (бесплодие на фоне СПЯ) верхняя квартиль составила 1,18 мкг/л и максимальный показатель был 1,2 мкг/л. В 3 группе верхняя квартиль уровня общего тестостерона составила 0,705 мкг/л и максимальный его уровень был 1,02 мкг/л, а в 4 группе соответственно 0,95 мкг/л и 1,1 мкг/л. Таким образом, группы с СПЯ отличаются более высокими показателями общ. Т в сравнении с пациентками с бесплодием и НГЭ (разница составляет 2 раза).

Имеется статистически достоверная разница в уровне свободного тестостерона (св. Т) в 1 и 2 группах относительно друг друга, а также 3 и 4 групп: между 1-2 группами $p<0,0001$; 1-3 группами $p<0,0001$; 1-4 группами $p<0,001$; 2-3 группы $p<0,0001$; 2-4 группы $p<0,0001$. Св. Т имеет наиболее высокие показатели (больше 3,2 нг/л, но в пределах нормальных значений) во 2-ой группе, что характерно для пациенток с СПЯ [74]. В группах без СПЯ (3 и 4 группы) показатели св. Т достоверно ниже, чем у пациенток с

бесплодием в 1 и во 2 группах и эта разница составляет от 2-х до 3,5 раз. Св. Т, как биохимический маркер СПЯ, может быть использован для дифференциальной диагностики у пациенток с бесплодием при сочетании СПЯ и НГЭ, кроме этого, он может использоваться как маркер при проведении терапии в прегравидарный период. Если Европейское общество эндокринологов не рекомендует использовать его оценку считая, что он не отображает показатели биологически активного тестостерона, тополученные нами данные способствуют возможности использования показателей св. Т в клинической практике.

Достоверным считается определение индекса свободных андрогенов или соотношение общего тестостерона и ГСПГ.Частота нарушений выработки ГСПГ у пациенток с СПЯ составляет около 50%. Нами не выявлено статистически достоверной разницы в показателях между 1-2 группами ($p>0,05$) и 3-4 группами ($p>0,05$). А вот между 1-3-ей и 1-4-ой, а также 2-3-ей и 2-4-ой группами имеется статистически достоверная разница ($p<0,0001$). Определение ГСПГпревосходит по эффективности определение уровня андрогенов [31]. У 50% пациенток с синдромом поликистозных яичников ГСПГ находится на нижней границе нормы или ниже. В 1 группе нижняя квартиль равна 34,0 нмоль/л, при минимальном показателе 28,0 нмоль/л и максимальном 62,0 нмоль/л (норма ГСПГ 26-103 нмоль/л). Во 2 группе нижняя квартиль 31,0 нмоль/л, при минимуме 26,0 нмоль/л и максимуме 54,9 нмоль/л. В 3 группе нижняя квартиль составляет 75,5 нмоль/л при минимуме 50,0 нмоль/л и максимуме 117 нмоль/л, соответственно в 4 группе 56,0 нмоль/л и 39,0 нмоль/л – 111 нмоль/л. Таким образом, в 1 и 2 группах (СПЯ или сочетание СПЯ и НГЭ) показатели ГСПГ находятся на нижней границе нормы, что характерно для синдрома поликистозных яичников и клиники гиперандрогении.

Наиболее чувствительным при СПЯ является индекс свободных андрогенов (ИСА), который несколько повышен при наличии поликистозных яичников [16, 31, 62]. ИСА в 1 группе (бесплодие на фоне СПЯ и НГЭ) был

2,395±0,6% при минимуме 1,6% и максимуме 3,8% (норма 0,6-11,0%), во 2-ой группе (бесплодие на фоне СПЯ) =4,552±0,93% при минимуме 2,8% и максимуме 6,8%; в 3 группе (бесплодие на фоне НГЭ) был 1,601±0,272% при минимуме 1,1% и максимуме 2,1% и в контрольной (4-ой) группе ИСА=2,19±0,613% при минимуме 1,03% и максимуме 3,8%. Таким образом, наиболее высоким ИСА был во 2 группе (бесплодие на фоне СПЯ), имеется статистически достоверная разница между 2 группой и остальными группами при $p<0,0001$. В отличие от группы с бесплодием на фоне НГЭ во 2 группе (бесплодие на фоне СПЯ) ИСА в 2,8 раза выше, а по сравнению с группой 1 (бесплодие на фоне СПЯ и НГЭ) в 1,9 раза выше. Таким образом, ИСА может быть маркером как в постановке диагноза, так и при проведении прегравидарной терапии у пациенток с СПЯ и сочетанием СПЯ и НГЭ.

В результате обследования в клинических группах выявлена статистически достоверная разница в уровне 17-ОП между 1-3-ей, 1-4-ой, 2-3-ей и 2-4-ой группами ($p<0,0001$). Отсутствовала статистическая разница между 1-2-ой и 3-4-ой группами ($p>0,05$). 17-ОП иногда повышается в менструацию, являясь гормоном предшественником для тестостерона, эстрадиола и кортизола и может рассматриваться как маркер гиперандрогении [36, 40]. Оказалось, что хотя средние показатели 17-ОП во всех группах соответствует норме, в 1 группе верхняя квартиль равна 2,33 нмоль/л, при максимальных его значениях в группе 3,66 нмоль/л, что на 52,5% выше нормы (норма 17-ОП от 0,2 до 2,4 нмоль/л). Во 2 группе верхняя квартиль была такой же как в 1 группе - 2,33 нмоль/л, при максимальном значении 17-ОП во 2 группе 3,33 нмоль/л. Оказалось, что в 1 группе пациенток с повышенным уровнем 17-ОП было четверо (12,9%) , а во 2 группе – трое (9,1%) и две (6,1%) с пограничным уровнем, равным 2,4 нмоль/л. Таким образом у 15,2% отмечен пограничный или повышенный уровень 17-ОП во 2 группе. Учитывая вышеизложенное, мы можем считать источником гиперандрогении в 1 и 2 группах 17-ОП, который влияет на

уровень выработки стероидных гормонов и определяет клиническую картину, в том числе и гиперандрогении.

Уровень кортизола имел статистически достоверные различия между 1 и 2-ой, 2-3-ей и 2-4-ой группами ($p<0,0001$), 1-3-ей ($p<0,05$), 1-4-ой ($p<0,001$). Не отличались показатели кортизола в 3 и 4 группах ($p>0,05$). Во 2-ой группе верхняя квартиль находится практически на верхней границе нормы – 612,0 нмоль/л (норма 140-650 нмоль/л), а максимальный уровень был 656,0 нмоль/л и таких пациенток было 12,12%. В 1 группе верхняя квартиль составила 345,0 нмоль/л, а максимальный уровень был в пределах нормы – 498,0 нмоль/л. Мы наблюдаем более высокие показатели уровня кортизола у пациенток с поликистозным яичниками и при их сочетании с генитальным эндометриозом. Во 2-ой группе кортизол выше в 2,4 раза, чем у пациенток с НГЭ, в 1 группе в 1,3 раза, что при сочетании с повышением других андрогенов усугубляет лечение бесплодия и ставит вопросы по выбору тактики и очередности проводимых лечебных манипуляций.

Роль пролактина и его влияние неоднократно обсуждалась как при наружном генитальном эндометриозе, так и при синдроме поликистозных яичников [77, 134, 153, 156, 161]. Мы выявили статистически значимые отличия в показателях пролактина между 1-3-ей, 2-3-ей и 2-4-ой группами ($p<0,0001$). При СПЯ уровень пролактина достоверно выше, чем при наличии только НГЭ: в 1 группе 358,871±49,589 мЕд/л при минимальных показателях 278,0 мЕд/л и максимальных 490,0 мЕд/л (норма 40-530 мЕд/л); во 2-ой 389,303±42,564 мЕд/л при минимальных показателях 315,0 мЕд/л и максимальных 490,0 мЕд/л и в 3-ей группе 312,313±16,46 мЕд/л при минимальных показателях 280,0 мЕд/л и максимальных 342,0 мЕд/л. В группе контроля (4-я) уровень пролактина был 321,619±8,651 мЕд/л при минимальных показателях 304,0 мЕд/л и максимальных 332,0 мЕд/л, что соответствует репродуктивно здоровым женщинам. Таким образом, повышенный уровень пролактина более характерен для СПЯ, чем для эндометриоза и связано это, по всей видимости, с дисфункцией

гипофизарных гормонов, проявляющейся в том числе и нарушениями выработки ЛГ, ФСГ и ТТГ. Повышенный уровень пролактина ассоциируется с гирсутизмом, что объясняется его воздействием на рецепторы волосяных фолликулов. Снижение тормозящего допаминового влияния ведет к умеренной гиперпролактинемии и повышению ЛГ [9, 14, 25, 32].

Для патологии щитовидной железы характерным может быть и повышение андрогенов, в том числе в виде гирсутного синдрома. ТТГ в 1 группе был 1,469±0,557 мМЕ/л при минимальных его показателях 0,56 мМЕ/л и максимальных 2,8мМЕ/л (норма 0,27-3,8 мМЕ/л); во 2-ой группе ТТГ=2,326±0,67мМЕ/лпри минимальных его показателях 1,2 мМЕ/л и максимальных 3,7мМЕ/л (что практически на верхней границе нормы); в 3-ей группе уровень ТТГ составил 1,589±0,211мМЕ/лпри минимальных его показателях 1,0 мМЕ/л и максимальных 1,9мМЕ/л и в 4 группе ТТГ=1,588±0,194 мМЕ/лпри минимуме 1,2 мМЕ/л и максимуме 1,98мМЕ/л. Имеется статистически достоверная разница в уровне ТТГ между 1-2-ой и 2-3-ей группами при $p<0,0001$ и 2-4-ой ($p<0,001$) группами. Повышения ТТГ мы не выявили, следовательно, тенденция повышения пролактина обусловлена другими причинами, а не возможным гипотиреозом.

С целью исключения надпочечниковой гиперандрогении целесообразно определение ДГЭА-С, так как 90% его синтеза приходится на надпочечники. Выявлена достоверная разница в показателях уровня ДГЭА-С между 1-2-ой, 2-3-ей и 2-4-ой группами ($p<0,0001$). Среди обследованных именно при бесплодии на фоне СПЯ были статистически достоверные отличия в показателях уровня ДГЭА-С: 4,6±0,827 мкмоль/л при минимуме 3,3 мкмоль/л и максимуме 5,9 мкмоль/л (норма 1,8-9,7 мкмоль/л). В 1 группе показатели ДГЭА-С составили 3,193±0,731 мкмоль/л (в 1,5 раза ниже, чем во 2 группе) при минимуме 1,8 мкмоль/л и максимуме 4,9 мкмоль/л; в 3 группе – 2,727±0,532 мкмоль/л (в 1,7 раза ниже, чем во 2 группе) при минимуме 1,89 мкмоль/л и максимуме 3,86 мкмоль/л и в 4 группе – 2,672±0,488 мкмоль/л (в 1,7 раза ниже, чем во 2 группе) при минимуме 1,99 мкмоль/л и максимуме

3,45 мкмоль/л. Необходимо помнить, даже относительное повышение ДГЭА-С может быть обусловлено повышенным уровнем андрогенов яичников[22]. Учитывая, что разница между 2 группой и 3-4 группами составила 1,7 раза, возможно, что гиперандрогения надпочечникового генеза не является фактором, влияющим на развитие генитального эндометриоза, а именно андрогены яичников влияют на формирование данной патологии.

Изучение яичникового резерва при формирующейся гиперандрогении весьма актуально. Роль антимюллерового гормона (АМГ) при СПЯ, НГЭ и их сочетании до конца не выяснена. Используют следующие градации АМГ: высокий уровень более 6,8 нг/мл; нормальный – от 4,0 до 6,8 нг/мл; нормальный низкий – от 2,2 до 4,0 нг/мл и низкий от 0,3 до 2,2 нг/мл. Статистически незначимо отличие показателя только в группах 1 и 2, 3 и 4, при $p>0,05$. достоверная разница между показателями АМГ в 1-3 ($p<0,0001$) и 1-4 ($p<0,01$) группах; а также между 2-3 ($p<0,0001$) и 2-4 ($p<0,0001$) группами. АМГ в 1 группе равен 6,327±3,965 нг/мл при минимуме 0,97 нг/мл и максимуме 12,5 нг/мл; во 2 группе АМГ=7,895±2,73 нг/мл при минимуме 3,12 нг/мл и максимуме 12,5 нг/мл; в 3 группе соответственно 2,363±0,5 нг/мл при минимуме 1,5 нг/мл и максимуме 3,2 нг/мл; в 4 группе – 2,363±0,5 нг/мл при минимуме 1,8 нг/мл и максимуме 3,5 нг/мл. Таким образом, уровень АМГ варьировал от низкого до высокого в 1 группе, во 2 группе от нормального низкого до высокого, в 3 и 4 группах был низкий и нормально низкий. При этом средние показатели во 2 группе (бесплодие на фоне СПЯ) были высокими (2,363±0,5 нг/мл), в 1 группе (бесплодие на фоне СПЯ и НГЭ) нормальными - 2,363±0,5 нг/мл, в 3 и 4 группах нормально низкими: 2,363±0,5 нг/мл и 2,363±0,5 нг/мл соответственно.Роль АМГ как регулятора функции яичников еще до конца не ясна. Но мы видим, что риски гиперстимуляции имеются в группах с СПЯ (1 и 2 группы). АМГ характеризует не только овариальный резерв, но и степень репродуктивного старения, а также качество ооцитов [5, 55]. В литературе имеются указания, что эндометриоз вызывает снижение уровня АМГ, при сравнении с трубным

бесплодием [55], что соответствует нашим данным уровня АМГ при НГЭ (2,363±0,5 нг/мл). При сочетании НГЭ и СПЯ, АМГ был в норме (6,327±3,965 нг/мл), в отличие от повышенного его уровня в группе с изолированным СПЯ (7,895±2,73 нг/мл). Повышение АМГ при СПЯ обусловлено не только числом фолликулов, но и выработкой гормона гранулезными клетками этих фолликулов, что повышает уровни АМГ [67]. Нами выявлена прямая высокая корреляционная связь у пациенток с СПЯ и НГЭ между АМГ и числом фолликулов: R=0,446, а также между АМГ и объемом яичников R=0,488. Таким образом, найденная корреляционная связь между АМГ и количеством фолликулов может быть использована для отражения морфологииполикистозных яичников, что позволяет рекомендовать его использовать в качестве определения исхода стимуляции.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия характерны для СПЯ, их влияние на НГЭ и сочетание СПЯ и НГЭ неоднозначно. Так уровень глюкозы статистически достоверно отличался между 1-2-ой ($p<0,01$) и 1-3-ей ($p<0,001$) группами; 2-3-ей и 2-4-ой группами при $p<0,0001$. Статистически незначимо было отличие показателей между 1-4-ой и 3-4-ой группами ($p>0,05$). Все показатели не выходили за пределы нормальных значений, но среди пациенток с СПЯ и НГЭ (5,003±0,6 ммоль/л) и только СПЯ (5,427±9,159 ммоль/л) средний уровень глюкозы был выше, чем у пациенток с НГЭ (4,593±0,372 ммоль/л) и в контрольной группе (4,819±0,431 ммоль/л). Уровень HbA1c статистически достоверно отличался между 1-3-ей и 1-4-ой группами, а также 2-3-ей и 2-4-ой группами при $p<0,0001$. В 1 и 2 группах максимальный уровень HbA1c достигал 5,9% при норме от 4% до 6%.В 3 группе (НГЭ) уровень HbA1c не превышал 5,5%, как и в 4 группе 5,3%. Инсулин статистически достоверно отличался между 1 и 2-ой ($p<0,001$), 2 и 3-ей ($p<0,0001$) 2 и 4 группами ($p<0,01$). Во 2 группе он был на верхней границе нормы - 25,0 мкЕд/мл. В 1 группе ниже и составил 21,7 мкЕд/мл, еще ниже в 3 группе 21,0 мкЕд/мл и среди здоровых 19,6 мкЕд/мл. С-пептид различался между 1 и 3 ($p<0,001$), 1 и 4 группами ($p<0,01$), а также 2 и 3 и 2 и

4 группами при p<0,0001. Во 2 группе С-пептид достигал верхней границы нормы - 1,89 нг/мл, а в 1 группе был близок к верхней границе нормы – 1,87 нг/мл. Индекс Caro статистически достоверно отличался между 1 и 2 группами (p<0,05), а также между 1-3 и 2-3 группами (p<0,01) и 2-3 и 2-4 группами (p<0,001) Показатели индекса Caro в 1 и во 2 группе (бесплодие на фоне сочетания СПЯ и НГЭ и бесплодие на фоне СПЯ) были ниже 0,33 - это говорит о наличии инсулинорезистентности именно у пациенток с синдромом поликистозных яичников.Индекс HOMO статистически достоверно отличался между 1-2-ой (p<0,001), а также между 2-3-ей и 2-4-ой группами при p<0,0001 и 1-3 группами (p<0,05). При этом во 2 группе (бесплодие на фоне СПЯ) отмечен большой разброс показателей. Развитие инсулинорезистентности характерно для пациенток с бесплодием на фоне СПЯ (2 группа): уровень инсулина у них максимальный и достиг верхней границы нормы, но и в 1, и в 3 группах, в отличие от 4 группы (контрольной) отмечена тенденция к повышению уровня инсулина. Таким образом, нами подтвержден факт тенденции к нарушению углеводного обмена, характерный для пациенток с поликистозными яичниками.

Нами проведено исследование по изучению уровня клеток целомического эпителия (СА-125), которые характеризуют наличие и прогрессирование генитального эндометриоза в клинических группах. Оказалось, что наиболее высокий уровень СА-125 на 2-3 день МЦ был у пациенток с НГЭ (48,594±9,384 ед/мл при минимуме 33,9 ед/мл и максимуме 66,0 ед/мл) и в группе сочетания НГЭ и СПЯ (42,71±9,321 ед/мл при минимуме 25,0 ед/мл и максимуме 58,0 ед/мл). В обеих этих группах на 7-9 день МЦ отмечено снижение уровня СА-125 до 16,759±3,958 ед/мл (при минимуме 9,0 ед/мл и максимуме 28,0 ед/мл) в 3 группе (бесплодие на фоне НГЭ) и до 24,097±8,093 ед/мл (при минимуме 9,0 ед/мл и максимуме 44,0 ед/мл) в 1 группе. При этом коэффициент активности эндометриоза (КАЭ) [39] составил в 3 группе 2,948±0,362 (при минимуме 2,32 и максимуме 3,78) и 1,905±0,539 (при минимуме 1,16 и максимуме 3,0) в 1 группе. Надо

отметить, что характерные для КАЭ повышенные цифры от 1,5 и более при наличие генитального эндометриоза ни во 2 группе (КАЭ минимум 1,0 и максимум 1,33), ни в 4 группе (КАЭ минимум 1,9 и максимум 1,26) не выявлены. Таким образом, повышение КАЭ может быть использовано в дифдиагностике не только при НГЭ, но и при сочетании генитального эндометриоза с поликистозными яичниками.

Одним из критериев постановки диагноза СПЯ является УЗИ [25, 32]: длина матки в 1 группе статистически достоверно отличается от аналогичного показателя во 2, 3 и 4 группах, сохраняется эта тенденция и при анализе показателя ширины тела матки. По данным литературы, передне-задний размер тела матки может быть ультразвуковым маркером СПЯ [25, 32]. Мы выявили статистически достоверную разницу этого размера между 1-2 и 2-4 группами ($p<0,001$), 1-4 группами и 2-3 группами ($p<0,0001$): имеется достоверная разница между пациентками с СПЯ и контрольной группой, но у пациенток с СПЯ и НГЭ и только с НГЭ в сравнении с пациентками с СПЯ передне-задний размер достоверно больше. Таким образом, при СПЯ данный показатель может служить критерием отбора пациенток с подозрением на наличие поликистозных яичников, а при наличие наружного генитального эндометриоза отходит на второй план и не является достоверным.

Объем яичников справа достоверно отличается между всеми группами: наибольший объем характерен для 2 группы (бесплодие на фоне СПЯ) - 37,964±3,049 см^3, затем идут показатели объема 1 группы (бесплодие на фоне сочетания СПЯ и НГЭ) - 28,019±8,218 см^3. При этом объем в группе с НГЭ составил 9,1±0,625 см^3 и в группе контроля 7,371±0,809 см^3. Число фолликулов также достоверно отличалось между 1-3-ей, 1-4 группами, а также 2-3-ей и 2-4-ой группами при $p<0,0001$.

Объем левого яичника составил во 2 группе 41,4±4,824 см^3, в 1 группе - 25,587±10,005 см^3, в 3 группе - 8,347±0,736 см^3 и в 4 группе - 6,986±0,729 см^3. Число фолликулов отличалось статистически достоверно между 1-3-ей, 1-4-

ой, 2-3-ей и 2-4-ой группами при $p<0,0001$. Не было разницы между 1-2 и 3-4 группами ($p>0,05$), что подтверждает наличие характерных ультразвуковых маркеров поликистозных яичников.

Имеется разница в толщине эндометрия между 1-3-ей, 1-4-ой, 2-3-ей и 2-4-ой группами ($p<0,0001$). В 1 группе толщина эндометрия составила 5,513±0,632 мм при минимуме 4,7 мм и максимуме 7,0 мм; во 2 группе средние показатели были 4,97±0,579 мм, при минимуме 4,1 мм и максимуме 6,5 мм; в 3 группе соответственно 6,675±0,335 мм, при минимуме 5,8 мм и максимуме 7,0 мм; в 4 группе средние показатели были 6,9±0,155 мм, при минимуме 6,5 мм и максимуме 7,0 мм. Следовательно, при СПЯ в сочетании с НГЭ и «чистым» СПЯ в толщине эндометрия статистической разницы не выявлено ($p>0,05$), при этом имеется склонность в 1 и 2 группах к формированию «тонкого» эндометрия, то есть эндометрия, толщина которого на 5-7 день МЦ менее 5 мм.

Вопросы бесплодия, субфертильности, прегравидарной подготовки у пациенток с сочетанием СПЯ и НГЭ до сегодняшнего дня не выяснены.На основании полученных нами данных был сформулирован алгоритм ведения пациенток с СПЯ и НГЭ, который заключался в выработке тактики очередности проводимых обследований и лечения.

Алгоритмы ведения пациенток при сочетании поликистозных яичников и гениатального эндометриоза представлен на следующем рисунке (рис. 57).

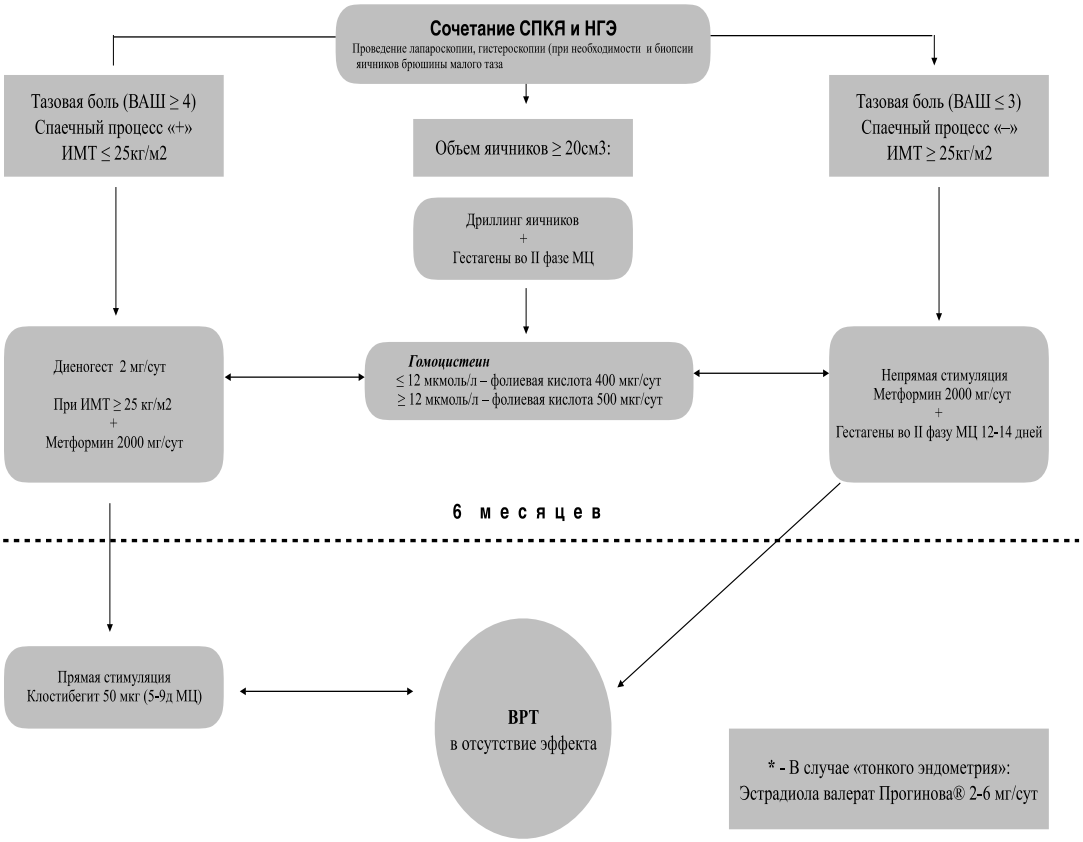

Рисунок 57. Алгоритм ведения пациенток с бесплодием на фоне сочетанной патологии (СПЯ и НГЭ)

Очередность проводимых мероприятий согласно предложенного алгоритма, основывалась на проведенных исследованиях и данных научных исследований [136]. Наш анализ был направлен на определение эндокринных изменений при сочетании СПЯ и НГЭ. Дефицит клинических проявлений андрогенизации и невозможность распознания инсулинорезистентности являются благоприятными факторами для овуляции с минимальной стимуляцией в таких случаях. Если ведущий фактор в клинике - боли вследствие проявления наружного эндометриоза, то лечение должно быть направлено на купирование болевого синдрома, особенно если есть бесплодие.

Беременность при подходе, основанном на применении разработанного нами алгоритма, направленного на выбор приоритетного лечения СПЯ или

НГЭ при их сочетании, привел к наступлению беременности на 20,6% чаще, чем при использовании традиционного метода.

Таким образом, индивидуальный алгоритм при бесплодии на фоне сочетания СПЯ и НГЭ обеспечивает наступление беременности в 1,4 раза чаще, чем при терапии стандартными для НГЭ и СПЯ схемами. Персонифицированные алгоритмы ведения пациенток с бесплодием на фоне симультанной гинекологической патологии (СПЯ и НГЭ) способствуют не только наступлению беременности, но и направлены на профилактику сердечно-сосудистых осложнений во время беременности, в родах и послеродовом периоде.Риски развития сердечно-сосудистой патологии характерны как для пациенток с поликистозными яичниками, так и при их сочетании с эндометриозом, что требует консультирования кардиологом и мониторирования электрокардиограммы и артериального давления .

Изучение показателей яичникового резерва при бесплодии на фоне СПЯ и НГЭ путем определения АМГ, ФСГ, подсчета числа антральных фолликулов, выявило прямую высокую корреляционную связь между АМГ и числом фолликулов(R=0,446), а также между АМГ и объемом яичников (R=0,488).Полученные данные позволяют расширить представления о патогенезе симультанных заболеваний в гинекологии, определить роль андрогенов, преимущественно яичникового происхождения, которые ведут к овариальной гиперплазии с прогрессивным увеличением андрогенов, что замыкает порочный круг и усугубляет бесплодие.

ВЫВОДЫ

1. Женское бесплодие на фоне СПЯ и НГЭ ассоциируется с молодым возрастом (28,54±3,36 лет), повышенным ИМТ (28,8 кг/м^{2}и выше), частыми инфекциями в пубертате (83,33%), экстрагенитальной патологией (ЖКТ 35,48%, эндокринопатии 29,03%), нерегулярными у 61,28% и обильными у 58,06% менструациями, бесплодиемболее 4 лет у 70,87%, болевым синдромом у 64,52%, сопутствующей гинекологической патологией у 35,48%, гиперандрогенией в виде акне (87,1%), жирнойсебореи (41,94%) приR=0,756, гипергомоцистеинемией (16,09±6,17 мкмоль/л).
2. При бесплодии на фоне СПЯ и НГЭ тенденция в повышениисоотношения ЛГ/ФСГ соответствует повышенной овариальной продукции андрогенов, приводящем к овариальной гиперплазии,замыкая порочный круг, что подтверждается уровнем ИСА 2,39±0,6%, ГСПГ 40,90±8,73 нмоль/л, 17-ОП 2,09±0,42 нмоль/л. СПЯ способствует увеличению АМГ не только за счет повышенного числа фолликулов (R=0,446), но и за счет большого числа в них гранулезных клеток. Между АМГ и объемом яичников выявлена сильная корреляция (R=0,488), что позволяет рекомендовать использовать его в качестве прогнозирования исхода стимуляции овуляции.
3. У 58,06% пациенток при сочетании СПЯ и НГЭ имеется овуляция, подтверждаемая гистологически и определяется соотношением овуляторных и ановуляторных циклов как 1,4 к 1,0.
4. Клиника андрогенной дермопатии при сочетании НГЭ и СПЯ поддерживается уровнем пролактина 358,87±49,58 мЕд/л, ТТГ 1,46±0,55мМЕ/л, ДГЭА-С 3,19±0,73 мкмоль/л. Андрогены яичников влияют на прогрессирование НГЭ.Кардио-метаболические риски увеличиваются у пациенток с СПЯ и связаны с андрогенами: между

гомоцистеином и св. Т (R=0,417), гомоцистеином и ИСА (R=0,44) имеется сильная положительная корреляция.

5. Передне-задний размер матки по УЗИ коррелирует с СПЯ (R=0,213), а при НГЭ не является достоверным (R=0,193). При сочетании СПЯ и НГЭ выявлена статистически достоверная разница велечины передне-заднего размера матки с группой СПЯ, при отсутствии ее с группой НГЭ (R=0,346) игруппой контроля (R= -0,061). Между гомоцистеином и объемом яичников (R=0,591), передне-задним размером матки и гомоцистеином (R=0,619), АМГ и объемом яичников (R=0,488) выявлена положительная статистически достоверная связь.
6. Разработанный и внедренный алгоритм ведения пациенток с бесплодием на фоне сочетания СПЯ и НГЭ способствовал наступлению беременности в 1,4 раза чаще по сравнению со стандартным ведением, чтопривело к наступлению беременности у 73,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Алгоритм ведения пациенток при бесплодии на фоне сочетанной гинекологической патологии (синдром поликистозных яичников и генитальный наружный эндометриоз) заключается в проведении лапароскопии и гистероскопии (при необходимости) на первом этапе с диагностической и лечебной целью.
2. При подтверждении сочетания СПЯ и НГЭ, наличии спаечного процесса, тазовой боли, начинать прегравидарную подготовку необходимо с проведения курса терапии диеногестом 2 мг (Визанна®) в сутки в течение 6 месяцев на фоне приема фолиевой кислоты. Доза фолиевой кислоты зависит от исходного уровня гомоцистеина и определяется после консультации гнематолога. Она составляет 400 мкг в сутки (Фолибер®) при уровне гомоцистеина до 12,0 мкмоль/л и 5000 мкг в сутки (Фолацин®,Ангиовит®) при уровне гомоцистеина более 12,0 мкмоль/л. Через 6 месяцев, не отменяя фолиевую кислоту и оставаясь на дозе 400 мкг, проводится прямая стимуляция овуляции путем назначения клостилбегита по 50 мкг в сутки с 5 по 9 день МЦ под контролем УЗИ, при котором учитывается объем яичников, диаметр фолликулов, толщина эндометрия. При диаметре лидирующего фолликула от 18 мм и больше вводится разрешающая доза ХГ с дальнейшей поддержкой желтого тела назначением гестагенов (дидрогестерон или микронизированный прогестерон).
3. При отсутствии во время лапароскопии спаечного процесса и выраженности тазовой боли менее 3 баллов по ВАШ, а также при ИМТ более 25,0 кг/м^2, после консультации эндокринолога, проводится в течение 6 месяцев непрямая стимуляция Метформином® по 2000 мг в сутки на фоне поддержке второй фазы МЦ гестагенами (дидрогестерон, микронизированный прогестерон) в течение 12-14 дней. Параллельно назначается

фолиевая кислота в зависимости от исходного уровня гомоцистеина: 400 мкг (Фолибер®) в сутки при уровне гомоцистеина до 12,0 мкмоль/л и 5000 мкг (Фолацин®, Ангиовит®) в сутки при уровне гомоцистеина более 12,0 мкмоль/л.

4. Если при лапароскопии объем яичников превышает 20 см^3, во время лапароскопии проводится дриллинг яичников с последующей поддержкой гестагенами (дидрогестерон, микронизированный прогестерон) второй фазы менструального цикла под контролем овуляции. Параллельно назначается фолиевая кислота в зависимости от уровня исходного гомоцистеина: 400 мкг (Фолибер®) в сутки при уровне гомоцистеина до 12,0 мкмоль/л и 5000 мкгмкг (Фолацин®, Ангиовит®) в сутки при уровне гомоцистеина более 12,0 мкмоль/л.
5. При наличии «тонкого» эндометрия, при его толщине на 5-7 день МЦ менее 5 мм, несмотря на сочетания НГЭ и СПЯ, нами рекомендуется использовать прием эстрадиола валерата (Прогинова®)в дозе 2-6 мг в сутки или трансдермальной формы (Эстрожель®) 1 доза 1.5 мг эстрадиола с последующей поддержкой гестагенами (дидрогестерон, микронизированный прогестерон) второй фазы менструального цикла под контролем УЗИ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ – антимюллеровый гормон

БI – бесплодие первичное

БII – бесплодие вторичное

ГСПГ – глобулины, связывающие половые гормоны

ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон-сульфат

ЖКТ – желудочно-кишечные заболевания

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИР - инсулинорезистентность

ИСА - индекс свободных андрогенов

КАЭ – коэффициент активности эндометриоза

ЛГ - лютеинизирующий гормон

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз

МЦ – менструальный цикл

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

Прл. – пролактин

ПЭ - полип эндометрия

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

Св. Т – свободный тестостерон

СПЯ – синдром поликистозных яичников

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СЭ - секреторный эндометрий

Т – общий тестостерон

ТТГ - тиреотропный гормон

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФБО – фиброз яичников

ФП – фаза пролиферации

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХЭ – хронический эндометрит

ЭхоКГ – эхокардиография

IL - интерлейкины

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Эндометриозы/ Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева – М.:Медицина, 2006. – 416с.
2. Адамян, Л.В. Оптимизация лечения наружного генитального эндометриоза с использованием антиоксидантных систем / Л.В. Адамян, О.Н. Логинова, М.М. Сонова // JornalofSiberianMedicalSciences. – 2012. - №4.
3. Азизова, Махбуба Эльдар кызы / Синдром поликистозных яичников с позиций современных представлений // Махбуба Эльдар кызы Азизова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Том 96, №1. – С.77-80.
4. Анализ информативности определения мелатонина при синдроме поликистозных яичников / Е.Н. Андреева, Ю.С. Абсатарова, Е.В. Шереметьева, Д.А. Деркач, Т.А. Пономарева, А.Н. Тюльпаков, В.А. Иоутси, К.Д. Мурватов // Ожирение и метаболизм. – 2016. – №13(4) – С.15-20; doi: 10.14341/OMET2016415-20.
5. Боярский, К.Ю. Роль антимюллерового гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях / К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков, Е.А.Машкова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Том LVIII, выпуск 3. – С.75-85.
6. Влияние патогенетически обоснованной терапии аденомиоза на его течение / Л.Ю. Карахалис, О.К. Федорович, И.Б. Васина, И.Ю. Червонная // Эффективная фармакотерапия. – 2009. – №15. – С.22-29;
7. Гавраилова, Д. Диабет 2-го типа и синдром поликистозных яичников (СПКЯ) / Д. Гавраилова // Вестник по педагогике и психологии Южной Сибири. – 2014. - №3. – С.60-73.
8. Гафарова, Е.А. Клинико-лабораторные проявления СПКЯ в зависимости от фенотипических особенностей и уровня витамина Dв крови / Е.А. Гафарова // Практическая медицина. – 2016. - №1(93). – С.80-84.

9. Гинекология-национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Г.М. Савельевой. – М.:ГЭОТАР-МЕД, 2015. – 704 с.
10. Герасимов, А.М. Наружный генитальный эндометриоз и бесплодие: патогенез, ранняя диагностика, прогноз и эффективность лечения : дис. … доктора мед. наук/ А.М. Герасимов. – М., 2009. – 306 с..
11. Дамдинова, Л.В. Синдром поликистозных яичников – 80 лет исследований и новые направления в изучении данного вопроса (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) / Л.В. Дамдинова, О.Я. Лещенко // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – Том 1, №5(111). – С.181-186.
12. Дамиров, М.М. Генитальный эндометриоз – болезнь активных и деловых женщин / М.М. Дамиров. – М.:Изд-во «БИНОМ», 2010. - 191 с.
13. Дамиров, М.М. Генитальный эндометриоз: взгляд практикующего врача /М.М. Дамиров, О.Н. Олейникова, О.В. Майорова. – М.: БИНОМ, 2013. – 152 с.
14. Женская консультация: руководство / Под ред. В.Е. Радзинского. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 472 с.
15. Зайнетдинова, Л.Ф. Клинико-анамнестические особенности у женщин с наружным генитальным эндометриозом // Л.Ф. Зайнетдинова, Л.Ф. Телешева, Т.Н. Шамаева, Л.В. Коряушкина // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – Том 17, №2. – С.52-61; doi: 10.14529/hsm170205.
16. Захарова, Н.Н. Синдром поликистозных яичников / Н.Н. Захарова, С.А. Дворянский // Вятский медицинский вестник. – 2010. – №2. – С.3-8.
17. Игенбаева, Е.В. Медико-социальный портрет пациенток с эндометриозом / Е.В. Игенбаева, Т.В. Узлова, Е.Л. Куренков // Человек. Спорт. Медицина. – 2016. – Том 16, №3. – С.13-18.doi:10.14529/hsm160302.
18. Ищенко, А.И. Эндометриоз. Современные аспекты / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина. – М.: МИА, 2008. – 172 с.

19. Каражанова, Л.К. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы) / Каражанова Л.К., Жунуспекова А.С. // Наука и здравоохранение. – 2016. – №4.– С.130-144.
20. Карахалис, Л.Ю. Аборт и эндометриоз: прогулка по минному полю. Терапевтическая стратегия постабортной реабилитации в целях борьбы с эндометриозом / Л.Ю. Карахалис, Т.С. Рябинкина // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2015. - №2. – С.87-96.
21. Карахалис, Л.Ю. Репродуктивная система женщин в различные возрастные периоды жизни : дис. … доктора мед. наук/ Л.Ю. Карахалис. – М., 2007. – 355 с.
22. Карр, Б. Руководство по репродуктивной медицине / Б. Карр, Р. Блэкуэлл, Р. Азиз; перевод с английского под общей редакцией д.м.н., профессора И.В. Кузнецовой. – М.: Практика, 2015. – 832 с.
23. Клинико-диагностические параллели при аденомиоз-ассоциированном бесплодии / А.Р. Жигаленко, Л.Ю. Карахалис, Н.С. Папова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – Том 24, №4. – С.65-73.
24. Клинико-функциональные тесты в оценке состояния репродуктивной системы у больных с синдромом поликистозных яичников / А.Т. Терешин, А.Х. Болатчиев, Л.Л. Логвина, Л.А. Бучко // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Том 20, №3. – С.55-60.
25. Манухин, И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян– М.:ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 320 с.
26. Обоснование выбора препаратов при аденомиозе для восстановления репродуктивного потенциала / Л.Ю. Карахалис, Г.А. Пенжоян, И.Ю. Червонная, И.Б. Васина, О.К. Федорович // Врач. – 2010. – №10. – С.57-62.

27. Особенности репродуктивной функции жительниц региона, страдающих генитальным эндометриозом / И.Ю. Червонная, Л.Ю. Карахалис, Г.А. Пенжоян // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – №3. – С.186-190.
28. Предикторы синдрома поликистозных яичников у юных пациенток (обзор литературы) / Л.В. Адамян, З.Н. Макиян, Т.М. Глыбин, Е.В. Сибирская, А.А. Плошкина // Проблемы репродуктологии. – 2014. - №5. – С.52-56.
29. Роль ароматазы в развитии генитального эндометриоза / Л.В. Аламян, М.М. Сонова, О.Н. Логинова, К.Н. Арсланян // Акушерство. Гинекология. Репродукция. – 2016. – Том 10, №4. – С.39-48.
30. Роль метастина в патогенезе наружного генитального эндометриоза / Э.К. Айламазян, М.И. Ярмолинская, Н.Ф. Ганбарли, Н.Н. Ткаченко, Г.Х. Толибова, Т.Г. Траль, В.В. Рулев, А.А. Цыпурдеева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Том LXVI, выпуск 3. – С.16-24; doi: 10.17816/JOWD66316-24.
31. Рыкова, О.В. Синдром поликистозных яичников: лабораторная диагностика гиперандрогенного статуса женщины (обзор статьи «Thepolycysticovarysyndrome: apositionstatementfromtheEuropeanSocietyofEndocrinology», октябрь 2014) / О.В. Рыкова // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – №8(72). – С.69-71.
32. Серов, В.Н. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова – 3-е изд. – М.:МЕДпресс-информ, 2015. – 512 с.
33. Синдром поликистозных яичников – междисциплинарная проблема / Е.Э. Гродницкая, Н.А. Ильина, Т.В. Довженко, О.А. Латышкевич, М.А.Курцер, Г.А. Мельниченко // Доктор.ру. – 2016. – №3. – С.59-65.
34. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические

рекомендации (протокол лечения) / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, С.А.Гаспарян, М.А.Геворкян, О.Р. Григорян, Т.А. Густоварова, И.И. Дедов, Т.Ю. Демидова, Я.З. Зайдиева, Л.Ю. Карахалис, Д.В. Лизнева, Г.А. Мельниченко, Е.Л. Соболева, Н.В. Спиридонова, Л.А. Суплотова, Л.В. Сутурина, М.А. Тарасова, Е.В. Уварова, О.С. Филиппов, М.Б. Хамошина, Г.Е. Чернуха, Е.В. Шереметьева, М.И. Ярмолинская. – М., 2015. – 22 с.

35. Скворцов, Ю.И. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (обзор) / Ю.И. Скворцов, А.С. Королькова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т.7, №3. – С.619-624.
36. Современные взгляды на методы диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников / О.В. Парамонова, Е.Г. Коренская, А.С. Трофименко, И.А. Зборовская // Медицинский альманах. – 2012. - №5(24). – С.66-69.
37. Современные подходы в лечении синдрома Штейна-Левенталя / А.И. Ищенко, Э.С.Агаджанян, А.А. Ищенко, О.Ю. Горбенко // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2015. - №4. – С.20-24
38. Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) / О.В. Панарина, М.А. Рашидова, Л.В. Беленькая, Т.А. Трофимова, Л.Ф. Шолохов // ActaBimedicaScientifica. – 2017. – Том 2, №4. – С.9-14.
39. «Способ тактики лечения эндометриоза при нежелательной беременности»Карахалис Л.Ю., Пенжоян Г.А., Червонная И.Ю., Жигаленко А.Р., Папова Н.С. - Патент на изобретение № 2630589 11.09.2017.
40. Сухоносова, Е.Л. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение синдрома поликистозных яичников / Е.Л. Сухоносова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – №4. – С.128-133;

41. Фолаты в XXI веке вне беременности. Только доказанные факты / под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. – 16 с.
42. Халафян, А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. Учебник. М.:БИНОМ. - 2010. – 496 с.
43. Чернуха, Г.Е. Новые возможности коррекции нарушений функции репродуктивной системы при синдроме поликистозных яичников / Г.Е. Чернуха, Е.К. Каприна, А.А. Найдукова / Медицинский совет. – 2015. - №9. – С.34-39.
44. Шестакова, И.Г. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ / И.Г. Шестакова, Т.С. Рябинкина. – М.:StatusPraesens, 2015. – 24 с.
45. Шепелькевич, А.П., Современные подходы к диагностике и лечению синдрома поликистозных яичников / А.П. Шепелькевич, А.Н. Барсуков, М.В. Мантачик // Лечебное дело. – 2014. - №2. – С.21-26;
46. Шмелева, В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз / В.М. Шмелева // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. – №4(4). – С.26-29.
47. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации / под ред. Л.В. Адамян. – Москва, 2013. – 86 с.
48. Эндометриоз и фертильность. Ключевые моменты лечения / С.А. Гаспарян, Р.М. Ионова, О.С. Попова, А.А. Хрипунова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – Том 9. – С.66-70.
49. Ярмолинская, М.И. Значение генитального эндометриоза в патогенезе бесплодия / М.И. Ярмолинская, В.М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Том LXII, выпуск 6. – С.67-77.
50. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes / U. Leone Roberti Maggiore, S. Ferrero, G. Mangili, A. Bergamini, A. Inversetti, V. Giorgione, P. Viganò, M. Candiani // Hum Reprod Update. – 2016. – Vol.22. – P.70-103; doi: 10.1093/humupd/dmv045.

51. Adrenal androgen production capacity remains high up to menopause in women with polycystic ovary syndrome / Puurunen J, Piltonen T, Jaakkola P, Ruokonen A, Morin-Papunen L, Tapanainen JS. // J Clin Endocrinol Metab. – 2009. – Vol.94(6). – P.1973-8; doi: 10.1210/jc.2008-2583.
52. Adult physical activity and endometriosis risk / A.F. Vitonis, S.E. Hankinson, M.D. Hornstein, S.A. Missmer // Epidemiology. – 2010. – Vol.21(1).– P.16-23; doi: 10.1097/EDE.0b013e3181c15d40.
53. Androgen receptor and 5α-reductase are expressed in pelvic endometriosis / M.M.Carneiro,D.M. Mirsh, A.F. Camargos, F.M. Res, P.M. Spritzer// BJOG. – 2008. – Vol.115(1). – P.113-7; doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01521.x.
54. Androstenedione up-regulation of endometrial aromatase expression via local conversion to estrogen: potential relevance to the pathogenesis of endometriosis / O. Bukulmez, D.B. Hardy, B.R. Carr et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – Vol.93(9). – P.3471-7; doi: 10.1210/jc.2008-0248.
55. Anti-Müllerian hormone is produced heterogeneously in primate preantral follicles and is a potential biomarker for follicle growth and oocyte maturation in vitro / J. Xu, F. Xu, J.H. Letaw, B.S. Park, R.P. Searles, B.M. Ferguson // J Assist Reprod Genet. – 2016. – Vol.33(12). – P.1665-1675; doi: 10.1007/s10815-016-0804-3.
56. Aromatase expression and regulation in breast and endometrial cancer / H. Zhao, L. Zhou, A.J. Shangguan, S.E. Bulun // J Mol Endocrinol. – 2016;57(1):R19-33; doi: 10.1530/JME-15-0310.
57. Arslanian, S.A. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease / S.A Arslanian, V.D. Lewy, K. Danadian // J Clin Endocrinol Metab. – 2001. – Vol.86(1). – P.66-71; doi: 10.1210/jcem.86.1.7123.

58. Assessment ofcardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycysticovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic OvarySyndrome (AE-PCOS) Society / R.A. Wild, E. Carmina, E. Diamanti-Kandarakis, A. Dokras, H.F.Escobar-Morreale, W. Futterweit, R. Lobo, R.J. Norman, E. Talbott, D.A. Dumesic // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – Vol.95. – P.2038-2049; doi: 10.1210/jc.2009-2724.
59. Association of body mass index with severity of endometriosis in Korean women / K.W. Yi, J.H. Shin, M.S. Park, T. Kim, S.H. Kim, J.Y. Hur // Int J Gynaecol Obstet. – 2009. – Vol.105(1). – P.39-42; doi: 10.1016/j.ijgo.2008.11.001.
60. Association between endometriosis and hyperprolactinemia in infertile women / S. Esmaeilzadeh, P. Mirabi, Z. Basirat, M. Zeinaizadeh, S. Khafri // Iran J Reprod Med. – 2015. – Vol13(3). – P.155-60.
61. Atiomo, W. Metabolomic biomarkers in women with polycystic ovary syndrome: a pilot study / W. Atiomo, C.A. Daykin // Mol Hum Reprod. – 2012. – Vol.18. – P.546-53; doi: 10.1093/molehr/gas029.
62. Azziz, R. Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome / R. Azziz // Fertil. Steril. – 2003. – Vol.80. – P.252-254; doi: 10.1016/S0015-0282(03)00735-0.
63. Baggott, J.E. Homocysteine, iron and cardiovascular disease: a hypothesis / J.E. Baggott, T. Tamura // Nutrients. – 2015. – Vol.7(2). – P.1108-18; doi: 10.3390/nu7021108.
64. Barry, J.A. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / J.A. Barry, M.M. Azizia, P.J. Hardiman // Hum Reprod Update. – 2014. – Vol.20(5). – P.748-58. doi: 10.1093/humupd/dmu012.
65. Bellelis, P. Environmental factors and endometriosis / P. Bellelis, S. Podgaec, M.S. Abrão, // Rev Assoc Med Bras. – 2011. – Vol.57(4). – P.448–452; doi: 10.1590/S0104-42302011000400022.

66. Biological correlates of major depression and generalized anxiety disorder in women with polycystic ovary syndrome / B.B. Annagür, A. Tazegül, F. Uguz, Ö.S. Kerimoglu, E. Tekinarslan, Ç. Celik // J. Psychosom. Res. – 2013. – Vol.74(3). – P.244-7; doi: 10.1016/j.jpsychores.2013.01.002.
67. Bhide, P. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome / P. Bhide, R. Homburg // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2016. – Vol.37. – P.38-45; doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.03.004.
68. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort / D.K. Shah, K.F. Correia, A.F. Vitonis, S.A. Missmer // Hum Reprod. – 2013. – Vol.28(7). –1783-1792; doi: 10.1093/humrep/det120.
69. BRCA1 alterations are associated with endometriosis, but BRCA2 alterations show no detectable endometriosis risk: a study in Indian population / S. Govatati, K. Challa, S.B. Reddy, K. Pramod, M. Deenadayal, B. Chakravarty, S. Shivaji, M. Bhanoori // J. Assist. Reprod Genet. – 2014. – Vol.32(2). – P.277-285; doi: 10.1007/s10815-014-0379-9.
70. Brustolin, S. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders / S. Brustolin, R. Giugliani, T.M. Félix // Braz J Med Biol Res. – 2010. – Vol.43. – P.1-7.
71. Cardiovascular risk in women with PCOS / P. Scicchitano, I. Dentamaro, R. Carbonara, G. Bulzis, A. Dachille, P. Caputo, R. Riccardi, M. Locorotondo, C. Mandurino, M.M. Ciccone // Int J Endocrinol Metab. – 2012. – Vol.10. – P.611-8. doi: 10.5812/ijem.4020.
72. Catteau-Jonard, S. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome: the role of hyperandrogenism / S. Catteau-Jonard, D. Dewailly // Front Horm Res. – 2013. – Vol.40. – P.22-27; doi: 10.1159/000341679.
73. Characteristics of follicular fluid in ovaries with endometriomas / E. Giacomini, A.M. Sanchez, V. Sarais, S.A. Beitawi, M. Candiani, P. Viganò // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2017. – Vol.209. – P.34–8; doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.01.032.

74. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group / B.C. Fauser, B.C. Tarlatzis, R.W. Rebar, R.S. Legro, A.H. Balen, R. Lobo, E. Carmina, J. Chang, B.O. Yildiz, J.S. Laven, J. Boivin, F. Petraglia, C.N. Wijeyeratne, R.J. Norman, A. Dunaif, S. Franks, R.A. Wild, D. Dumesic, K. Barnhart // Fertil Steril. – 2012. –Vol. 97(1). – P.28-38; doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.
75. Da Broi, M.G. Oxidative stress and oocyte quality: ethiopathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility / M.G. Da Broi, P.A. Navarro // Cell Tissue Res. – 2016. – Vol.364(1). – P.1-7; doi: 10.1007/s00441-015-2339-9.
76. Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators / M. Li, J.F. Youngren, A. Dunaif, I.D. Goldfine, B.A. Maddux, B.B. Zhang, J.L. Evans. // J Clin Endocrinol Metab. – 2002. – Vol.87(9). – P.4088-93; doi: 10.1210/jc.2002-020363.
77. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society / D. Dewwailly, M.E. Lujan, E. Carmina, M.I. Cedars, J. Laven, R.J. Norman, H.F. Escobar-Morreale // Hum. Reprod. Update. – 2014. – Vol.20(3). – P.334-52; doi: 10.1093/humupd/dmt061.
78. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovarysyndrome; a 20-years retrospective cohort study / H. Mani, M.J. Levy, M.J. Davies, D.H. Morris, L.J. Gray, J. Bankart, H. Blackledge, K. Khunti,T.A. Howlett // Clin Endocrinol (Oxf). – 2013. – Vol.78(6). – P.926-34; doi: 10.1111/cen.1206.;
79. Discussion: 'Early menstrual characteristics and endometriosis' by Treloar et al. / E.S. Jungheim, J.E. Allsworth, P.T. Jemenez, S.B. Schon, M.A. Doblado // Am J Obstet Gynecol. – 2010. – Vol.202(6). – P.e1-4. Doi: 10.1016/j.ajog.2010.03.028.

80. DNA fragmentation of normal spermatozoa negatively impacts embryo quality and intracytoplasmatic sperm injection outcome / C. Avedaño, A. Franchi, H. Duran, S. Oehninger // Fertil Steril. – 2010. – Vol.94(2). – P.549–57; doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.050.
81. Dopamine receptor D2 genotype (3438) is associated with moderate/severe endometriosisin infertile women in Brazil / J.P. Bilibio, U. Matte, E. de Conto, V.K. Genro, C.A. Souza, J.S. Cunha-Filho // Fertil. Steril. – 2013. – Vol.99 (5). – P.1340-5; doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.036.
82. Dunaif, A. Renaming PCOS – a two-state solution / A. Dunaif, B.C. Fauser // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol.98(11). – P.4325-8. doi: 10.1210/jc.2013-2040.
83. Dynamics of nitric oxide, altered follicular microenvironment, and oocyte quality in women with endometriosis /P.T. Goud, A.P. Goud, N. Joshi, E. Puscheck, M.P. Diamond, H.M. Abu-Soud // Fertil Steril. – 2014. – Vol.102(2). – P.151-9; doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.03.053.
84. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis / S.A. Treloar, T.A. Bell, C.M. Nagle, D.M. Purdie, A.C. Green // Am J Obstet Gynecol. – 2010. – Vol.202(6). – P.534.e1-6. Doi: 10.1016/j.ajog.2009.10.857.
85. Effect of peritoneal fluid from patients with minimal/mild endometriosis on progesterone release by human granulosa-lutein cells obtained from infertile patients without endometriosis: a pilot study / F.M. Gomes, P.A. Navarro, L.G. de Abreu, R.A. Ferriani, R.M. dos Reis, M.D. de Moura // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2008. – Vol.138(1). – P.60–5; doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.12.008.
86. Effect of anti-Müllerian hormone in culture medium on quality of mouse oocytes matured in vitro / Y. Zhang, L. Shao, Y. Xu, Y. Cui, J. Liu, R.C. Chian // PLoS One. – 2014;9(6):e99393.
87. Efficacy and safety of IVF/ICSI in patients with severe endometriosis after long-term pituitary down-regulation / L.E. van der Houwen, V. Mijatovic, E.

Leemhuis, et al. //Reprod Biomed Online. – 2014. – Vol.28(1). – P.39-46. Doi: 10.1016/j.rbmo.2013.09.027.

88. Elevated CD14++CD16+ Monocytes in Hyperhomocysteinemia-associated Insulin Resistance in Polycystic Ovary syndrome / B. Zhang, X. Qi, Y. Zhao, R. Li, C. Zhang, H.M. Chang, Y. Pang, J. Qiao // Reprod Sci. – 2018; 1:1933719118756772; doi: 10.1177/1933719118756772.

89. Endocrine and inflammatory factors and endometriosis-associated infertility in assisted reproduction technoques / Y.B. Du, M.Z. Gao, Y. Shi, Z.G. Sun, J. Wang // Arch Gynecol Obstet. – 2013. – Vol.287(1). – P.123-30. Doi: 10.1007/s00404-012-2567-0.

90. Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome / J.C. Park, S.Y. Lim, T.K. Jang, J.G. Bae, J.I. Kim, J.H. Rhee // Clin Exp Med. – 2011. – Vol.38(1). – P.42-6; doi: 10.5653/cerm.2011.38.1.42.

91. Endometriosis and polycystic ovary syndrome: enhanced stimulatory effect of peritoneal fluid on progesterone release from granulosa cells / S.A. Whitehead, A.B. Peaties, T. Shakil, J. Suntharalingham // Fert Steril. – 1996. – Vol.66. – P.4887-90; doi: 10.1016/S0015-0282(16)58526-4.

92. Endometriosis as a detrimental condition for granulosa cell steroidogenesis and development: from molecular alterations to clinical impact / A.M. Sanchez, E. Somigliana, P. Vercellini, L. Pagliardini, M. Candiani, P. Vigano // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2016. – Vol.155(Pt A). – P.35-46; doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.07.023.

93. Endometriosis-induced alterations in mouse metaphase II oocyte microtubules and chromosomal alignment: a possible cause of infertility / G. Mansour, R.K. Sharma, A. Agarwal, T. Falcone // Fertil Steril. – 2010. – Vol.94(5). – P.1894-9; doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.043.

94. Endometriosis: pathogenesis and treatment / P. Vercellini, P. Viganò, E. Somigliana, L. Fedele // Nat Rev Endocrinol. – 2014. – Vol.10. – P.261–75; doi: 10.1038/nrendo.2013.255.

95. Endothelial progenitor cell dysfunction in polycystic ovary syndrome: implications forthe genesis of cardiovascular diseases / Kao YH, Chiu WC, Hsu MI, Chen YJ. // Int J Fertil Steril. – 2013. – Vol.6(4). – P.208-213.
96. Enviromental contaminants and human infertility: hypothesis or cause for concern? / W.G. Foster, M.S. Neal, M.S. Han, M.M. Dominguez // J Toxicol Environ Health B Crit Rev. – 2008. – Vol.11(3-4). – P.162-76; doi: 10.1080/10937400701873274.
97. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities / F. Parazzini, G. Esposito, L. Tozzi, S. Noli, S. Bianchi //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2016. – Vol.209. – P.3-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021.
98. Expression of estrogen receptors (α, β), cyclooxygenase-2 and aromatase in normal endometrium and endometrioid cancer of uterus / P. Knapp, A. Chabowski, A. Błachnio-Zabielska, M. Walentowich-Sadłecka, M. Grabiec, P.A. Knapp // Adv Med Sci. – 2013. – Vol.58. – P.96-103; doi: 10.2478/v10039-012-0055-1.
99. Female infertility / S. Bhattacharya, N. Johnson, H.A. Tijani, R. Hart, S. Pandey, A.F. Gibreel // BMJ Clin Evid. – 2010. – Vol.11. – 2010. pii: 0819.
100. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? / E. Somigliana, P. Viganò, F. Filippi, E. Papaleo, L. Benaglia, M. Candiani, P. Vercellini // Hum Reprod. – 2015. Vol.30(6). – P.1280–6; doi: 10.1093/humrep/dev078.
101. Folate, vitamin B6, vitamin B12, methionine and alcohol intake in relation to ovarian cancer risk / H.R. Harris, D.W. Cramer, A.F. Vitonis, M. DePari, K.L. Terry // Int J Cancer. – 2012. – Vol.131(4). – P.518-529; doi: 10.1002/ijc.26455.
102. Follicular fluid levels of prostaglandin E2 and the effect of prostaglandin E2 on steroidogenesis in granulosa-lutein cells in women with moderate and severe endometriosis undergoing in vitro fertilization and embryo transfer / J. Wang, X.X. Shen, X.H. Huang, Z.M. Zhao // Chin Med J (Engl). – 2012. – Vol.125(22). – P.3985-90.

103. Free testosterone, luteinizing hormone/follicle stimulating hormone ratio and pelvic sonography in relation to skin manifestation in patients with polycystic ovary syndrome / K.E. Sharquie, A.A. Al-Bayatii, A.I. Al-Ajeel, A.J. Al-Bahar, et al. // Saudi Med J. – 2007. – Vol.28(7). –P.1039-43.

104. Functional Investigation on Aromatase in Endometrial Hyperplasia in Polycystic Ovary Syndrome Cases / P.-L. Zhao, Q.-F. Zhang, L.-Y. Yan, S. Huang, Y. Chen, J. Qiao // Asian Pac J CancerPrev. – 2014. – Vol.15(20). – 8975-8990, doi: 10.7314/APJCP.2014.15.20.8975.

105. Genetic polymorphisms of TCF7L2 lack influence on risk of the polycystic ovary syndrome - a systemic analysis / L. Lin, J. Yang, Y. Ding, J. Wang, L. Ting // Asian Pac J Cancer Prev. – 2014. – Vol.15(7). – P.3331-3; doi: 10.7314/APJCP.2014.15.7.3331.

106. Goodarzi, M.O. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome / M.O. Goodarzi, R. Azziz // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. – 2006. – Vol.20(2). – P.193-205; doi: 10.1016/j.beem.2006.02.005.

107. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners / C. Meuleman, B. Vandenabeele, S. Fieuws, C. Spiessens, D. Timmerman, T. D'Hooghe // Fertil Steril. – 2009. – Vol.92. – P.68-74; doi: 10.1016/j/fertnstert.2008.04.056.

108. Højlund, K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistence / K. Højlund // Dan Med J. – 2014. – Vol.61(7):B4890.

109. Holoch, K.J. Endometriosis and infertility / K.J. Holoch, B.A. Lessey // Clin Obstet Gynecol. – 2010. – Vol.53(2). – P.429-438; doi: 10.1097/GRF.0b01e3181db7d71.

110. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis / The Homocysteine Studies Collaboration // JAMA. – 2002. – Vol.288(16). – P.2015-22; doi: 10.1001/jama.288.16.2015.

111. Hormone-dependent gynaecological disorders: a pathophysiological perspective for appropriate treatment / F. Petraglia, C. Musacchio, S. Luici, V. De Leo // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2008. –Vol.22(2). – P.235-249. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2007.07.005.

112. Impact of endometriosis and its staging on assisted reproduction outcome: systematic review and meta-analysis / M.A. Barbosa, D.M. Teixeira, P.A. Navarro, R.A. Ferriani, C.O. Nastri, W.P. Martins // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2014. – Vol.44(3). – P.261-78; doi: 10.1002/uog.13366.

113. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database / S. Senapati, M.D. Sammel, C. Morse, K.T. Barnhart // Fertil Steril. – 2016. – Vol.106. – P.164-171; doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.037.

114. Impact of luteinized unruptured follicles on endometrial receptivity / W. Xu, J. Yang, L. Jiang, J. Hu // J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. – 2011. – Vol.31(2). – P.181-4. doi: 10.1007/s11596-011-0248-z .

115. Impaired glucose tolerans, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / L.J. Moran, M.L. Misso, R.A. Wild, R.J. Norman // Hum. Reprod Update. – 2010. – Vol.16(4). – P.347-363; doi: 10.1093/humupd/dmq001.

116. Incidence and estimated prevalence of endometriosis and adenomyosis in Northeast Italy: a data linkage study / C. Morassutto, L. Monasta, G. Ricci, F. Barbone, L. Ronfani // PLoS One. – 2016;11(4):e0154227; doi: 10.1371/journal.pone.0154227.

117. Infertility etiology are genetically and clinically linked with other diseases in single meta-diseases / J.J. Tarin, M.A. Garcia-Pérez, T. Hamatani, A. Cana // Reprod Biol Endocrinol. – 2015;13:31. doi: 10.1186/s12958-015-0029-0.

118. Insulin resistance and ß-cell function calculated by homeostasis model assessment in lean, overweight, and obesity women with polycystic ovary

syndrome / I. Sirota, D.E. Stein, M. Vega, M.D. Keltz // J Reprod Med. – 2016. – Vol.61(1-2). – P.3-10.

119. Intrafollicular interleukin-8, interleukin-12, and adrenomedullin are the promising prognostic markers of oocyte and embryo quality in women with endometriosis / A.K. Singh, M. Dutta, R. Chattopadhyay, B. Chakravarty, K. Chaudhury // J Assist Reprod Genet. – 2016. – Vol.33(10). – P.1363–72; doi: 10.1007/s10815-016-0782-5.

120. Intrafollicular cortisol levels inversely correlate with cumulus cell lipid content as a possible energy source during oocyte meiotic resumption in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization /A.A. Simerman, D.L. Hill, T.R. Grogan et al., // Fertil Steril. – 2015. – Vol.103(1). – P.249-57; doi: 10.1016/j.fertnstert. 2014.09.034.

121. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature / A.M. Sanchez, V.S. Vanni, L. Bartiromo, E. Papaleo, E. Ziberberg, M. Candiani, R. Orvieto, P. Viganò //J Ovarian Res. – 2017. – Vol.10(1). – P.43; doi: 10.1186/s13048-017-0341-4.

122. Joham, A.E. Polycystic ovary syndrome, obesity, and pregnancy / A.E. Joham, S. Palomba, R. Hart // Semin Reprod Med. – 2016. – Vol.34(2). – P.93-101; doi: 10.1055/s-0035-1571195.

123. Jose-Miller, A.B. Infertility / A.B. Jose-Miller, J.W. Boyden, K.A. Frey // Am Fam Physician. – 2007. – Vol.75(6). – P.849-56.

124. Khine, Y.M. Clinical management of endometriosis-associated infertility / Y.M. Khine, F. Taniguchi, T. Harada // Reprod Med Biol. – 2016. – Vol.15(4). – P.217-225; doi: 10.1007/s12522-016-0237-9.

125. Kori, M. Molecular signatures of ovarian diseases: Insights from network medicine perspective / M. Kori, E. Gov, K.Y. Arga // Syst Biol Reprod Med. – 2016. – Vol.62, №4. – P.266-82. doi: 10.1080/19396368.2016.1197982.

126. L-carnitine supplementation reduces oocyte cytoskeleton damage and embryo apoptosis induced by incubation in peritoneal fluid from patients

with endometriosis / G. Mansour, H. Abdelrazik, R.K. Sharma, E. Radwan, T. Falcone, A. Agarwal // Fertil Steril. – 2009. – Vol.91(5 Suppl). – P.2079-86; doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.097.

127. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis / T. Jacobson, J. Duffy, D. Barlow, C. Farquhar, P. Koninckx, D. Olive // Cochrane Database Syst Rev. – 2010. – Vol.20(1):CD001398; doi: 10.1002/14651858.CD001398.pub2.

128. Lessey, B.A. Pathophysiology of infertility in endometriosis. In: Giudice LC, Evers JLH, editors. Healy D. Endometriosis: Science and Practice / B.A. Lessey, S.L. Young. Wiley-Blackwell, 2012. – p.240–54.

129. Limitations of insulin resistance assessment in polycystic ovary syndrome / K.C. Lewandowski, J. Plusajska, W. Horzelski, E. Bieniek, A. Lewinski // Endocr Connect. – 2018. – pii: EC-18-0021; doi: 10.1530/EC-18-0021.

130. Lind, P.M. Circulating levels of Bisphenol A and phthalates are related to carotid atherosclerosis in the elderly / P.M. Lind, L. Lind // Atherosclerosis. – 2011. Vol.218(1). – P.207-13; doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.05.001.

131. Luque-Ramirez, M. Adrenal hyperandrogenizm and polycystic ovary syndrome / M. Luque-Ramirez, H.F. Escobar-Morreale //Curr Pharm Des. – 2016. – Vol.22(36). – 5588-5602.

132. Maia, Jr H. Correlation between aromatase expression in the eutopic endometrium of symptomatic patients and the presence of endometriosis / H. Maia Jr, C. Haddad, J. Casoy // Int J Womens Health. – 2012. – Vol.4. – P.61-5; doi: 10.2147/IJWH.S29154.

133. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome / K.A. Toulis,D.G. Goulis, G. Mintziori, E. Kintiraki, E. Eukarpidis, S.A. Mouratoglou, A. Pavlaki, S. Stergianos, M. Poulasouchidou, T.G. Tzellos, A. Makedos, M. Chourdakis, B.C. Tariatzis //

Hum Reprod Update. – 2011. – Vol.17(6). – P.741-60; doi: 10.1093/humupd/dmr025.

134. Metabolically heathy polycystic ovary syndrome (MU-PCOS): a comparative analysis of four simple methods useful for metabolic assessment / M.C. Amato, V. Guarnotta, D. Forty, M. Donatelli, S. Dolcimascolo, C. Giordano // Hum. Reprod. – 2013. – Vol.28(7). – P.1919-28; doi: 10.1093/humrep/det105.

135. Micronutrients and women of reproductive potential: required dietary intake and consequences of dietary deficiency or excess. Pert I—Folate, Vitamin B12, Vitamin B6 / J.L. Simpson, L.B. Bailey, K. Pietrzik, B. Shane, W. Holzgreve // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2010. – Vol.23(12). – P.1323-43. Doi: 10.3109/14767051003678234.

136. Nalliah, S. Simultaneous presence of pelvic endometriosis and polycystic ovary syndrome / S. Nalliah, M. Ganesalingam, R. Jegasothy // IeJSME. – 2008. – Vol.2(2). – P.27-29.

137. Navaratnarajah, R. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer / R. Navaratnarajah, O.C. Pillay, P. Hardiman // Semin Reprod Med. – 2008. – Vol.26(1). – P.62-71; doi: 10.1055/s-2007-992926.

138. Nisenblat, V. Androgens and polycystic ovary syndrome / V. Nisenblat, R.J. Norman // Curr Opin Endorinol Diabetes Obes. – 2009. – Vol.16(3). – P.224-231; doi: 10.1097/MED.0b013e32832afd4d.

139. Oocyte competence in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection patients suffering from endometriosis and its possible association with subsequent treatment outcome: a matched case-control study / O. Shebl, I. Sifferlinger, A. Habelsberger, P. Oppelt, R.B. Mayer, E. Petek, T. Ebner // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2016. – Vol.96(6). – P.736-744 doi:10.1111/aogs.12941.

140. Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health / D.A. Dumesic, D.R. Meldrum, M.G. Katz-Jaffe, R.L.

Krisher, W.B. Schoolcraft // Fertil Steril. – 2015. – Vol.103(2). – P.303–16; doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.015.

141. Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis / B. Xu, N. Guo, X.M. Zhang, W. Shi, X.H. Tong, F. Iqbal, Y.S. Liu // Sci Rep. – 2015. – Vol.5. – P.10779; doi: 10.1038/srep10779.

142. Ovarian cysts: presence and persistence with use of a 13.5mg levonorgestrel-releasing intrauterine system / G.G. Nahum, A.M. Kaunitz, K. Rosen, T. Schmelter, R. Lynen // Contraception. – 2015. – Vol.91. – P.412–7; doi: 10.1016/j.contraception.2015.01.021.

143. Ovarian morphology and prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive aged women with or without mild acne / K.H. Kelekci, S. Kelekci, K. Incki, O. Ozdemir, B. Yilmaz // Int J Dermatol. – 2010. – Vol.49(7). – P.775-9. Doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04389.x.

144. Pandian, Z. In vitro fertilisation for unexplained subfertility / Z. Pandian, A. Gibreel, S. Bhattacharya // Cochrane Database Syst Rev. – 2015. 19;(11):CD003357. doi: 10.1002/14651858.CD003357.pub4.

145. Parasar, P. Endometriosis: Epidemiology, diagnosis and clinical management / P. Parasar, P. Ozcan, K.L. Terry // Curr Obstet Gynecol Rep. – 2017. – Vol.6(1). – P.34-41; doi: 10.1007/s13669-017-0187-1.

146. Pasquali, R. Glucose intolerance states in women with polycystic ovary syndrome / R.Pasquali, A. Gambineri // J Endocrinol Invest. – 2013. – Vol.36. – P.648-53; doi:10.1007/BF03346757.

147. Pathways leading to phosphorylation of p450c17 and to the posttranslational regulation of androgen biosynthesis / M.K. Tee, Q. Dong, W.L. Miller // Endocrinology. – 2008. – Vol.149(5). – P.2667-77; doi: 10.1210/en.2007-1527.

148. PCOS Forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow / R. Pasquali, E. Stener-Victorin, B.O. Yildiz, A.J. Duleba, K. Hoeger, H. Mason, R. Homburg, T. Hickey, S. Franks, J.S. Tapanainen, A. Balen, D.H. Abbott, E. Diamanti-Kandarakis, R.S. Legro // Clin Endocrinol

(Oxf). – 2011. – Vol.74(4). – P.424-33; doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03956.x.

149. Peigné, M. Long term complications of polycystic ovary syndrome (PCOS) / M. Peigné, D. Dewailly // Ann Endocrinol (Paris). – 2014. – Vol.75(4). – P.194-9; doi: 10.1016/j.ando.2014.07.111.

150. Petricová, J. Polycystic ovary syndrome and autoimmunity / J. Petricová, I. Lazúrová, S. Yehuda //Eur J Inten Med. – 2010. – Vol.21(5). – P. 369-371; doi: 10.1016/j.ejim.2010.06.008.

151. Pignatelli, D. Non-classik adrenal hyperplasian due to the deficiency of 21-hydroxylase and its relation to polycystic ovarian syndrome / D. Pignatelli // Front Horm Res. – 2013. – Vol.40. – P.158-170; doi: 10.1159/000342179.

152. Plasma homocysteine levels and polycystic ovary syndrome: the missed link / A. Badawy, O. State, S.Sh. Gawad, O.A. Aziz // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2007. – Vol.131(1). – P. 68-72.

153. Polycystic ovary syndrome / R. Azziz, Z. Carmina, Z. Chen, A. Dunaif, J.S. Laven, D. Lizneva, B. Natterson-Horovitz, H.J. Teede, B.O. Yildiz // Nat Rev Dis Primers. – 2016. – 2:16057; doi: 10.1038/nrdp.2016.57.

154. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial cancer, a mini-review / A. Tokmak, M.K. Kokanali, A.I. Guzel, A. Kara, H.O. Topcu, S. Cavkaytar // Asian Pac J Cancer Prev. – 2014. – Vol.15(17). – P.7011-4; doi: 10.7314/APJCP.2014.15.17.7011.

155. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynecological cancer: a systematic review / B.G. Chittenden, G. Fullerton, A. Maheshwari, S. Bhattacharya // Reprod Biomed Online. – 2009. – Vol.19(3). – P.398–405.

156. Polycystic ovary syndrome: perceptions and attitudes of women and primary health care physicians on features of PCOS and renaming the syndrome / H. Teede, M. Gibson-Helm, R.J. Norman, J. Boyle // J. Clin Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol.99(1):107-11; doi: 10.1210/jc.2013-2978.

157. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for diabetes and prediabetes in middle-age but not elderly women: a long-term population-basaed follow-up study / H. Kazemi Jaliseh, F. Ramezani Tehrani, S. Behboudi-Gandevani, et al. // Fertil Steril. – 2017. – Vol.108(6). – P.1078-1084. Doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.09.004.

158. Potential role of cervicovaginal extracellular particles in diagnosis of endometriosis / D.C. Muth, M.A. McAlexander, L.J. Ostrenga, et al. // BMC. – 2015. – Vol.11 – P.187. doi: 10.1186/s12917-015-0513-7.

159. Prat, J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum / J. Prat // Int J Gynecol Obstet. – 2014. – Vol.124(1). – P.1–5; doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.001.

160. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review / E.B. Janssen, A.C. Rijkers, K. Hoppenbrouwers, C. Meuleman, T.M. D'Hooghe // Hum Reprod Update. – 2013. – Vol.19(5). – P.570-582; doi: 10.1093/humupd/dmt016.

161. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria / B.O. Yildiz, G. Bozdag, Z. Yapici, I. Esinler, H. Yarali // Hum Reprod. – 2012. – Vol. 27. – P.3067-73; doi: 10.1093/humrep/des232.

162. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles / R.F. Savaris, J.M. Groll, S.L. Young, F.J. DeMayo, J.W. Jeong, A.E. Hamilton, L.C. Giudice, B.A. Lessey // J Clin Endocrinol Metab. – 2011. – Vol.96(6). – P.1737-1746; doi: 10.1210/jc.2010-2600.

163. Reproductive function of women with adenomyosis / L. Karakhalis, I. Chervonnaya, A. Jhigalenko, N Papova // Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia. – 2014. – Vol. 36, №6. – P.511-512.

164. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to Polycystic Ovary Syndrome / Rotterdam ESHRE/ASRM-

Sponsored PCOS consensus workshop group. // Hum Reprod. – 2004. – Vol.81(1). – P.19-25; doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.

165. Richards, J.S. The ovary: basic biology and clinical implications / J.S. Richards, S.A. Pangas // J Clin Invest. – 2010. – Vol.120, №4. –P.963-72; doi: 10.1172/JCI41350.

166. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study / C. Peterson, E. Johnstone, A. Hammoud, J.B. Stanford, M.W. Varner, A. Kennedy, Z. Chen, L. Sun, V.Y. Fujimoto, M.L. Hediger, G.M. Buck Louis; ENDO Study Working Group // Am J Obstet Gynecol. – 2013. – Vol.208(6). – P.451.e1-e11; doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.040.

167. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study / M. Gottschau, S.K. Kjaer, A. Jensen, C. Munk, L. Mellemkjaer // Gynecol Oncol. – 2015. – Vol.136(1) – P. 99-103. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.11.012.

168. Risk of type 2 diabetes mellitus following gestational diabetes pregnancy in women with polycystic ovary syndrome / J.C. Lo, J. yang, E.P. Gunderson, M.K. Hararah, J.R. Gonzalez, A. Ferrara // J Diabetes Res. – 2017;2017:5250162. Doi: 10.1155/2017/5250162.

169. Rossi, A.C. The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following in vitro fertilization and embryo transfer: a systematic review and meta-analysis / A.C. Rossi, F. Prefumo // Arch Gynecol Obstet. – 2016. – Vol.294(3). – P.647-55; doi: 10.1007/s00404-016-4136-4.

170. Scicchitano P, Dentamaro I, Carbonara R, Bulzis G, Dachille A, Caputo P, et al. Cardiovascular Risk in Women With PCOS. Int J Endocrinol Metab. 2012;10(4):611-8. DOI: 10.5812/ijem.4020.

171. Sen, K. Coupled electron transfer and proton hopping in the final step of CYP19-catalyzed androgen aromatization / K. Sen, J.C. Hackett // Biochemistry. – 2012. – Vol.51(14). – P.3039-49; doi: 10.1021/bi300017p.

172. Significance of blood serum catalase activity and malondialdehyde level for survival prognosis of ovarian cancer patients / J. Didžiapetrienė, J. Bublevič, G. Smailytė, B. Kazbarienė, R. Stukas // Medicina (Kaunas). – 2014. – Vol.50(4). – P.204-208; doi: 10.1016/j.medici.2014.09.001.

173. Signorilea, P.G. New evidence in endometriosis / P.G. Signorilea, A. Baldi Int J Biochem Cell Biol. – 2015. – Vol.60. – P.19–22; doi: 10.1016/j/biocel.2014.12.019.

174. Simoens, S. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective / S. Simoens, L. Hummelshoj, T. D'Hooghe // Hum Reprod Update. – 2007. – Vol.13(4). – P.395–404; doi: 10.1093/humupd/dmm010.

175. Simpson, J.L. Molecular approach to common causes of female infertility / J.L. Simpson // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2002. – Vol.16(5). – P.685-702; doi: 10.1053/beog.2002.0317.

176. Sirmans, SM. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome / S.M. Sirmans, K.A. Pate // Clin Epidemiol. – 2013. – Vol.6. – P.1-13; doi: 10.2147/CLEP.S37559.

177. Sperm DNA fragmentation measured by Halosperm does not impact on embryo quality and ongoing pregnancy rates in IVF/ICSI treatments / G. Anifandis, T. Bounartzi, C.I. Messini, K. Dafopoulos, R. Markandona, S. Sotiriou, A. Tzavella, I.E. Massinis // Andrologia. – 2015. – Vol.47(3). – P.295–302; doi: 10.1111/and.12259.

178. Status of Homocysteine inPolycystic Ovary Syndrome (PCOS) / Priyanka Maleedhu, M. Vijayaвhaskar, S.S.B.Sharma,Praveen K. Kodumuri, Vasundhara Devi D. // J Clin Diagn Res. – 2014. – Vol.8(2). – P.31-33; doi: 10.7860/JCDR/2014/7070.3999.

179. Suresh, S. Correlation of insulin resistance and serum testosterone levels with LH:FSH Ratio and oxidative stress in women with functional ovarian hyperandrogenism / S. Suresh, T. Vijayakumar // Indian J Clin Biochem. – 2015. – Vol.30(3). – P.345-50. Doi: 10.1007/s12291-014-0447-z.

180. Surgically treated ovarian endometriosis association with BRCA1 and BRCA2 mutations / S. Aviel-Ronen, D. Soriano, E.Shmuel, R. Schonman, K. Rosenblatt, O. Zadok, A. Vituri, D. Seidman, I. Barshack, Y. Cohen // Pathol Res Pract. – 2014. – Vol.210, №4. – P.250–255; doi: 10.1016/j.prp.2013.12.011.

181. Thaler, C.J. Folate metabolism and human reproduction / C/J. Thaler // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2014. – Vol.74(9). – P.845-851.

182. Tehrani, F.R. The prevalence of idiopathic hirsutism and polycystic ovary syndrome in the Tehran Lipid and Glucose Study / F.R. Tehrani, H. Rashidi, F. Azizi // Reprod Biol Endocrinol. – 2011. – Vol.9. – P.144; doi: 10.1186/1477-7827-9-144.

183. Testosterone is associated with insulin resistance index independently of adiposity in women with polycystic ovary syndrome / K. Luotola, T.T. Piltonen, J. Puuren, L.C. Morin-Papunen, J.S. Tapanainen // Gynecol Endocrinol. – 2018. – Vol.34(1). – P.40-44. doi: 10.1080/09513590.2017.1342793.

184. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report / R. Azziz, E. Carmina, D. Dewailly, E. Diamanti-Kandarakis, H.F. Escobar-Morreale, W. Futterweit, O.E. Janssen, R.S. Legro, R.J. Norman, A.E. Taylor, S.F. Witchel; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of the Androgen Excess and PCOS Society // Fertil Steril. – 2009. – Vol.91(2).–P.456–488; doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035.

185. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary / A.M. Sanchez, P. Viganò, E. Somigliana, P. Panina-Bordignon, P. Vercellini, M. Candiani // Hum Reprod Update. – 2014. – Vol.20(2). – P.217-30; doi: 10.1093/humupd/dmt053.

186. The effect of serum and intrafollicular insulin resistance parameters and homocysteine levels of nonobese, nonhyperandrogenemic polycystic

ovary syndrome patients on in vitro fertilization / Y. Nafiye, K. Sevtap, D. Muammer, O. Emre, K. Senol, M. Leyla // Fert Steril. – 2010. – Vol.93(6). – P.1864-9; doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.024.

187. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis / Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. // Hum Reprod Update. – 2015. – Vol.21(6). – P.809-25; doi: 10.1093/humupd/dmv035.

188. The role of fertility preservation in patients with endometriosis / L. Carrillo, D.S. Seidman, E. Cittadini, D. Meirow // J Assist Reprod Genet. – 2016. – Vol.33(3). – P.317-323; doi: 10.1007/s10815-016-0646.

189. The therapeutic significance of aromatase inhibitors in endometrial carcinoma / C. Gao, Y. Wang, W. Tian, Y. Zhu, F. Xue // Gynecol Oncol. – 2014. – Vol.134(1). – P.190-5; doi: 10.1016/j.ygyno.2014.04.060.

190. The WNT/β-catenin signaling pathway and expression of survival promoting genes in luteinized granulosa cells: endometriosis as a paradigm for a dysregulated apoptosis pathway / A.M. Sanchez, P. Viganò, F. Quattrone, L. Pagliardini, E. Papaleo, M. Candiani, P. Panina-Bordignon // Fertil Steril. – 2014. – Vol.101(6). – P.1688–96; doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.040.

191. Tissue-specific molecular biomarker signatures of Type 2 Diabetes: An integrative analysis of transcriptomics and protein-protein interaction data / B. Calimlioglu, K. Karagoz, T. Sevimoglu, E. Kilic, E. Gov, K.Y. Arga // OMICS. – 2015. – Vol.19(9). – P.563–573; doi: 10.1089/omi.2015.0088.

192. Trombly, D.J. Roles for transforming growth factor beta superfamily proteins in early folliculogenesis / D.J. Trombly, T.K. Woodruff, K.E. Mayo // Semin Reprod Med. – 2009. – Vol.27(1). – P.14-23; doi: 10.1055/s-0028-1108006.

193. Utility of screening for other causes of infertility in women with “known” polycystic ovary syndrome / P.G. McGovern, R.S. Legro, E.R.

Myers, H.X. Barnhart, S.A. Carson, M.P. Diamond, B.R. Carr, W.D. Schlaff, C. Cautifaris, M.P. Steinkampf, J.E. Nestler, G. Gosman, P.C. Leppert, L.C. Giudice. National Institutes for Child Health and Human Development-Reproductive Medicine Network // Fertil Steril. – 2007. – Vol.87(2). – P.442-4; doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.050.

194. Utility of screening for other causes of infertility in women with “known” polycystic ovary syndrome / P.G. McGovern, R.S. Legro, E.R. Myers, et al.; National Institutes for Child Health and Human Development–Reproductive Medicine Network // Fertil Steril. – 2007. – Vol.87(2). – P.442-444; doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.050.

195. Variants implicated in cortisone reductase deficiency do not contribute to susceptibility to common forms of polycystic ovary syndrome / N. Draper, B.L. Powell, S. Franks, G.S. Conway, P.M. Stewart, M.I. McCarthy // Clin Endocrinol (Oxf). – 2006. – Vol.65(1). – P.64-70; doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02547.x.

196. Vigano, P. Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis / P. Vigano, L. Corti, N. Berlanda // Fertil Steril. – 2015. – Vol.104.(4) – P.802-812; doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.030.

197. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis / N.P. Johnson, L. Hummelshoj, G.D. Adamson, et al. // Hum Reprod. – 2017. – Vol.32(2). – P.315-324. doi: 10.1093/humrep/dew293.

198. Yeung, P. Endometriosis in adolescents: a systematic review / P. Yeung, S. Gupta, S. Gieg // JEPPD. – 2017. – Vol.9, №1. – P.1-68. doi: 10.5301/je.5000264.