

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИИ И СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЛКОВ «ЗОНЫ» БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В I ТРИМЕСТРЕ

Парейшвили В.В.¹, Радюшкина Е.А.²

¹ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново;

²ГУЗ «Родильный дом № 1 г. Тулы им. В.С. Гумилевской», Тула, e-mail: katya-rada@yandex.ru

Обследовано 103 беременных женщины со склерополикистозными яичниками и их новорожденные дети. У 53 женщин беременность была достигнута с помощью индукции овуляции хлортрианизена-кломифена цитратом (I группа). Во II группу вошли 50 женщин, беременность у которых наступила с помощью ЭКО. Контрольную группу составили 30 практически здоровых беременных женщин. При анализе течения беременности в зависимости от технологии ВРТ отмечено, что при индукции беременности кломифена цитратом частота осложнений была выше, чем у женщин, беременность которых наступила после ЭКО: чаще имела место угроза невынашивания и недонашивания беременности, плацентарная недостаточность. Количество больных детей в раннем неонатальном периоде преобладало у женщин I группы. Рассмотрено прогностическое значение определения содержания гликоделина, ТБГ, ПАМГ-1 и β-ХГ у беременных в I триместре в отношении осложненного течения беременности угрожающим поздним выкидышем, плацентарной недостаточностью, патологией центральной нервной системы новорожденного.

Ключевые слова: поликистозные яичники, беременность, белки «зоны» беременности, прогноз осложнений, состояния новорожденных.

PROGNOSTIC CRITERIA OF COMPLICATIONS OF GESTATION AND STATE OF NEWBORNS ACCORDING TO THE STUDY OF PROTEINS "ZONE" OF PREGNANCY IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN THE FIRST TRIMESTER

Pareyshvili V.V.¹, Rodyushkina E.A.²

¹Federal State Institution Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov of the Ministry of health of Russia, Ivanovo;

²Urban health facility Maternity Hospital № 1 Tula, e-mail: katya-rada@yandex.ru

Surveyed 103 pregnant women with sharoprokatnyj ovaries and their newborn children. In 53 women the pregnancy was achieved through the hlortrianizena ovulation induction-clomiphene citrate (group I). In the II group consisted of 50 women whose pregnancy occurred via IVF. The control group consisted of 30 healthy pregnant women. In the analysis of pregnancy depending on the technology of art noted that when the induction of pregnancy clomiphene citrate the incidence of complications was higher than in women whose pregnancy occurred after IVF: more often there was a threat of miscarriage and nedonashivanie pregnancy, placental insufficiency. The number of sick children in the early neonatal period was dominated by the women of I group. Examined the prognostic value of determination of the content of glycodelin, TBG, PAMG-1 and β-HCG in pregnant women in the first trimester in relation to complications during pregnancy threatening a late miscarriage, placental insufficiency, disorders of the Central nervous system of the newborn.

Keywords: polycystic ovaries, pregnancy, protein "zone" of pregnancy, the prognosis is complications of the newborn condition.

Актуальность исследования

В настоящее время бесплодие остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины как в Российской Федерации, так и в зарубежных странах [3,15].

В структуре бесплодного брака частота эндокринных нарушений составляет 30–40 % [2,9,11,14].

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее частой патологией среди эндокринного бесплодия у женщин (55,2 %–94,0 %) [8,10,12, 13].

Основным способом восстановления фертильности у больных с СПКЯ в настоящий момент следует считать вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), в результате применения которых достигается беременность в конкретном цикле стимуляции овуляции. В понятие ВРТ входят методы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), а также зачатие естественным путем в результате проведения различных методик индукции овуляции [4, 6].

Успехи, достигнутые в диагностике и лечении бесплодия, обусловленного СПКЯ, привели к увеличению числа беременностей и родов у данного контингента пациентов [7].

Однако лечение бесплодия можно считать эффективным и оправданным не только при наступлении беременности, но при её благополучном течении, при получении здорового, полноценного потомства, ибо приоритетной задачей акушерства является безопасное материнство и «здоровый старт жизни» будущих поколений.

Изучение особенностей индуцированных беременностей имеет важное практическое значение в связи с высокой частотой осложнений течения гестационного периода, перинатальной заболеваемости и смертности [1,5].

Цель исследования: оценить информативность определения содержания белков «зоны» беременности в сыворотке крови матери в I триместре беременности для уточнения прогноза осложненного течения беременности и состояния новорожденных, а именно: угрожающего позднего выкидыша, плацентарной недостаточности, перинатального поражения центральной нервной системы новорожденных.

Материал и методы исследования

Обследованы 103 беременные женщины со склерополикистозными яичниками и их новорожденные дети. У 53 женщин беременность была достигнута с помощью индукции овуляции по поводу ановуляторного бесплодия, они составили I группу. Во II группу вошли 50 женщин, беременность у которых наступила с помощью ЭКО и переноса эмбриона в полость матки при безуспешности консервативного лечения. Контрольную группу составили 30 практически здоровых беременных женщин с ненарушенной репродуктивной функцией. Индукция овуляции в I группе женщин проводилась хлортрианизена-кломифена цитратом стандартной схемой с 5-го по 9-ый день цикла. ЭКО у пациенток II группы проводилось с применением «короткого» протокола индукции суперовуляции (ИСО) с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона. Материалом для исследования служила периферическая кровь из локтевой вены женщины. Для оценки состояния эмбрио-трофобластических структур и хориально-плацентарной области матки определяли в плазме крови содержание белков, индуцируемых свободными рибосомами материнской (плацентарный β_1 –

микрोगлобулин – ПАМГ-1) и плодовой (трофобластического β_1 - гликопротеина-ТБГ) частей плаценты. Определение ПАМГ-1 проводили методом иммуноферментного анализа с применением отечественных наборов фирмы «Диагностика» г. Москва, определение концентрации трофобластического β_1 -гликопротеина осуществляли набором реагентов для иммуноферментного определения концентрации ТБГ в сыворотке крови (ТБГ-ИФА БЕСТ). Иммуноферментное определение альфа-2-микрोगлобулина фертильности (АМГФ – гликоделин) проводили набором реагентов для иммуноферментного определения АМГФ – АМГФ-Фертитест-М в мкг/мл. Указанные белки определяли в 7–8 недель гестации, соответствующих «пику» первой волны инвазии цитотрофобласта. Второе исследование проводили в 9–12 недель беременности на фоне формирующейся плаценты. В эти же сроки всем обследованным женщинам с целью характеристики функции желтого тела и трофобласта в сыворотке крови радиоиммунологическим анализом определяли β -субъединицу хорионического гонадотропина (β -ХГ) с использованием тест систем «DELFIAGreehCG β kit» производства WallacOy, Mustionkatu 6, FI-20750 Turcu, Finland.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов данных на нормальность распределения. В зависимости от типа распределения данных оценивали достоверность различий между показателями независимых выборок по непараметрическому критерию U Манна – Уитни, Kolmogorov – Smirnov или по t-критерию Стьюдента. Использовались статистические символы: M – выборочное среднее, m – ошибка среднего, p – достигнутый уровень значимости; n – объём выборки. Критический уровень значимости при проверке статистических данных принимался равным 0,05.

Статистический анализ осуществлялся в пакете прикладных лицензионных программ Statistica 6,0 Stat Soft. Для оценки прогностических возможностей методов исследования с помощью программы Med Calc v. 9.3.7.0 проведен ROC-анализ с определением AUC (area under the ROC-curve), чувствительности (Ч), специфичности (СП).

Для оценки факторов риска рассчитывался относительный риск (OR) с 95 % доверительным интервалом (ДИ – 95 %) с использованием программы Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health Version 3.03.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе течения беременности в зависимости от технологии ВРТ отмечено, что при индукции беременности кломифена цитратом частота осложнений была выше, чем у женщин, беременность которых наступила после ЭКО. Угрожающий выкидыш на ранних сроках у женщин I группы в 2,028 раза был выше по сравнению со II группой и в 12,17 раза – с группой контроля ($OR_{I-II} 2,028$, 95 % ДИ 1,41-2,917; $OR_{I-K} 12,17$, 95 % ДИ 3,17-46,72; OR_{II-K}

6,0, 95 % ДИ 1,508-23,88; $OR_{I,II-K}$ 9,175, 95% ДИ 2,384-35,31). Угрожающий выкидыш на ранних сроках осложнял беременность у женщин II группы в 6,0 раз чаще, чем в группе контроля (OR_{II-K} 6,0, 95 % ДИ 1,508-23,88). В целом угроза прерывания беременности ранних сроков у женщин с СПКЯ (I и II группы вместе) была в 9,175 раз больше, чем у женщин контрольной группы ($OR_{I,II-K}$ 9,175, 95 % ДИ 2,384-35,31).

Средний срок развития угрозы раннего прерывания беременности в I группе составлял $6,8 \pm 0,5$ недель гестации, во II группе – $8,3 \pm 0,4$ недели, а в контрольной – $10,8 \pm 0,5$ недель.

Угрожающий поздний выкидыш в 4,34 раза чаще имел место у женщин I группы (OR_{I-II} 4,34, 95 % ДИ 1,788-10,53) по сравнению со II.

Риск угрозы прерывания беременности в 22–36 недель (угроза преждевременных родов) был крайне высоким как у женщин I группы по сравнению с контролем (OR_{I-K} 7,358, 95 % ДИ 1,876-28,86), так и II (OR_{II-K} 4,8, 95 % ДИ 1,185-19,44). Угроза прерывания беременности во II и III триместрах у пациенток с СПКЯ имела место в 6,117 раза чаще, чем в группе контроля ($OR_{I,II-K}$ 6,117, 95 % ДИ 1,572-23,81).

Плацентарная недостаточность при беременности, наступившей после стимуляции овуляции кломифена цитратом и после ЭКО и ПЭ во II и III триместрах, развилась в 56,6 % и 36,0 % случаях соответственно ($p_{I-II} < 0,05$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$; $p_{I,II-K} < 0,001$).

Истмико-цервикальная недостаточность достоверно чаще встречалась в I группе пациенток (OR_{I-II} 4,403, 95 % ДИ 1,345-14,41) по сравнению со II группой.

Анемия у пациенток с СПКЯ при беременности диагностировалась в 2,621 раз чаще, чем у женщин контрольной группы ($OR_{I,II-K}$ 2,621, 95% ДИ 1,014-6,775). Относительный риск развития анемии у женщин I группы по сравнению с группой контроля составлял 2,83 (95 % ДИ 1,067-7,508).

Преждевременные роды произошли у 9 (16,98%) женщин I группы и у 3 (6,0%) -II. В группе контроля преждевременных родов не было.

Осложнения в родах были зарегистрированы у 46 (44,66%) женщин I и II групп, в группе контроля – у 6 (20,0%) женщин ($p_{I,II-K} < 0,01$) (OR_{I-II} 1,796, 95% ДИ 1,108-2,824; OR_{I-K} 2,83, 95% ДИ 1,332-6,012; $OR_{I,II-K}$ 2,233, 95% ДИ 1,058-4,719).

Оперативное родоразрешение в I группе проведено у 50 (94,33 %) пациенток, во II группе – у 50 (100,0 %), что было достоверно чаще, чем в группе контроля, и свидетельствовало о крайне высоком риске момента родоразрешения ($p_{I-II} < 0,02$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$; $p_{I,II-K} < 0,001$; OR_{I-K} 8,951, 95 % ДИ 3,058-26,2; $OR_{I,II-K}$ 9,295, 95 % ДИ 3,182-27,15).

Всего родилось 133 ребенка (соответственно по группам 53,50 и 30).

Гестационный возраст к моменту рождения колебался от 35 до 41 недели.

44 новорожденных I группы были доношенными, 9 – недоношенными. Во II группе своевременно родились 47 детей, преждевременно – 3. В контрольной группе 100,0 % детей были доношенными (30 человек).

Средняя масса новорожденных в I группе беременных составила $2594,0 \pm 69,1$ г, в группе беременности, наступившей после ЭКО – $3061,5 \pm 75,9$ г, в группе контроля – $3566,0 \pm 58,0$ ($p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$).

Анализ перинатальных исходов в зависимости от способа достижения беременности показал, что при ЭКО средняя масса новорожденных была выше, чем при индукции беременности кломифена цитратом. Средняя масса детей I и II группы была достоверно ниже, чем масса детей группы контроля.

Асфиксию при рождении перенесли только недоношенные дети пациенток I группы. Перинатальные поражения ЦНС гипоксического генеза как самые ранние признаки перенесенной антенатальной гипоксии диагностированы у 15,09 % детей I и у 16,0 % детей II группы, что было достоверно чаще, чем в группе контроля ($p_{I-K} < 0,01$; $p_{II-K} < 0,01$; $p_{I,II-K} < 0,001$).

Задержка роста плода достоверно чаще по сравнению с контролем имела место у детей, родившихся от женщин I группы (в 16,98 % случаев) ($p_{I-K} < 0,05$). ЗРП во II группе, встречаясь у 12,0 % детей, достоверно не отличался от контроля. В целом синдром задержки роста плода у детей, матери которых страдали СПКЯ, был в 14,56 % случаев ($p_{I,II-K} < 0,05$).

Достоверно чаще у детей I и II групп по сравнению с контролем диагностировались кардиопатии (6,8 %; $p_{I,II-K} < 0,02$), морфофункциональная незрелость (8,74 %; $p_{I,II-K} < 0,01$), внутриутробные инфекции: малые формы – катаральный омфалит, конъюнктивит, врожденный везикулез (5,82 %; $p_{I,II-K} < 0,02$), геморрагический синдром (4,85 %; $p_{I,II-K} < 0,05$).

Количество больных детей в раннем неонатальном периоде преобладало у женщин I группы как по сравнению со II группой, так и по сравнению с группой контроля ($p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$). Относительный риск развития перинатальной патологии в раннем неонатальном периоде был у детей I группы в 1,607 раз выше, чем у детей II группы (ОР_{I-II} 1,607, 95 % ДИ 1,219-2,119), и в 26,04 раза выше, чем у детей группы контроля (ОР_{I-K} 26,04, 95 % ДИ 3,78-179,3). Во II группе по сравнению с контролем этот риск составлял 16,2 (ОР_{II-K} 16,2, 95 % ДИ 2,319-113,2). В целом относительный риск развития перинатальной патологии в раннем неонатальном периоде у детей, родившихся от женщин с СПКЯ, превышал таковой по сравнению с контролем в 21,26 раза (ОР_{I,II-K} 21,26, 95 % ДИ 3,083-146,6).

Итак, наличие неблагоприятных антенатальных (отягощенный акушерско-гинекологический, эндокринологический и соматический анамнез, высокая частота

осложненного течения беременности), интранатальных, постнатальных факторов являлись этиологическими моментами патологического состояния здоровья родившихся детей, приводили к снижению реактивности организма новорожденных. Все это требовало тщательной оценки плода и новорожденного, индивидуального подбора профилактических и лечебных мероприятий в каждом отдельном случае.

С целью оценки состояния эмбриона/плода проведен тщательный клинический анализ течения беременности и результатов инструментально-клинического обследования женщин с синдромом поликистозных яичников в ранние сроки беременности.

Для оценки функции хориона/плаценты и хориального/плацентарного ложа матки определяли в плазме крови содержание белков «зоны» беременности.

Исследование ТБГ и ПАМГ-1 в крови беременных женщин показало, что при угрозе невынашивания ранних сроков имел место выраженный дисбаланс: высокий уровень ТБГ в 7–8 недель гестации при снижении продукции ПАМГ-1, а с 10–12 недель их явный дефицит (ТБГ в 7–8 недель – $12,5 \pm 0,1$ мкг/мл – в I группе, $8,2 \pm 0,4$ – во II группе, $6,2 \pm 0,1$ – в группе контроля: $p_{I-II} < 0,001$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,01$. ТБГ в 10–12 недель – $7,0 \pm 0,4$ мкг/мл в первой группе, $5,0 \pm 0,5$ – во второй, $13,7 \pm 0,3$ – в группе контроля: $p_{I-II} < 0,01$; $p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$. ПАМГ-1 в 7–8 недель $97,0 \pm 30,0$ нг/мл – в первой группе, $100,0 \pm 45,0$ нг/мл – во второй, $450,0 \pm 10,0$ нг/мл – в группе контроля ($p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,01$). ПАМГ-1 в 10–12 недель $250,0 \pm 30,0$ нг/мл – в первой группе, $120,0 \pm 30,0$ нг/мл – во второй, $800,0 \pm 70,0$ нг/мл – в группе контроля: $p_{I-II} < 0,01$; $p_{I-K} < 0,01$; $p_{II-K} < 0,001$).

Динамика среднего уровня β -ХГ у пациенток I группы достоверно превышала таковую при физиологической беременности ($p_{I-K} < 0,001$), тогда как у женщин II группы показатели среднего уровня β -ХГ не отличались от группы контроля.

Можно предположить, что гиперфункция яичников, вызванная индуктором овуляции, приводит к нарушению синтеза стероидов желтым телом, свидетельствуя о страдании трофобласта и хориона при индуцированной кломифеном цитратом беременности, а также формируя первичную плацентарную недостаточность.

Так как содержание гликоделина может быть непосредственно связано с имплантацией и развитием плодного яйца в I триместре беременности, мы провели оценку содержания гликоделина в сыворотке крови наших пациенток. Анализ данных показал, что сывороточное содержание гликоделина у женщин I и II групп в 6–7 недель беременности было ниже по сравнению с контролем ($p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$). При этом у женщин I группы по сравнению со II показатели указанного белка отличались более значительным снижением ($p_{I-II} < 0,001$). Особого внимания, на наш взгляд, заслуживало то обстоятельство, что в первой группе низкий гликоделин в сроке 6–7 недель беременности был диагностирован при

клинических проявлениях угрожающего прерывания беременности, тогда как во второй группе клиники угрозы не было. Угрожающее прерывание беременности во второй группе начиналось в 8–9 недель. Показатели содержания гликоделина оставались пониженными в I и II группах по сравнению с контролем ($p_{I-K} < 0,001$; $p_{II-K} < 0,001$) и в 9–11 недель гестации, при этом более сниженным было содержание белка в первой группе ($p_{I-II} < 0,001$).

Рассмотрено прогностическое значение определения содержания гликоделина, ТБГ, ПАМГ-1 и β -ХГ у беременных в I триместре в отношении осложненного течения беременности в дальнейшем, а именно: угрожающего позднего выкидыша, плацентарной недостаточности, а также патологии центральной нервной системы новорожденного (таблица).

Прогностические критерии осложнений беременности, наступившей вследствие ВРТ, и состояния новорожденных по результатам проведенных исследований

Показатель	Нозологическая форма	Чувствительность	Специфичность	AUC
1	2	3	4	5
Гликоделин менее или равный 400 мкг/мл в 6–7 недель беременности	Угрожающий поздний выкидыш	90,0 %	90,0 %	0,905
1	2	3	4	5
Гликоделин менее или равный 950 мкг/мл в 9–11 недель беременности	Угрожающий поздний выкидыш	85,0 %	90,0 %	0,915
β -субъединица хорионического гонадотропина более 60 нг/мл в 7–8 недель беременности	Угрожающий поздний выкидыш	70,0 %	80,0 %	0,725
ПАМГ-1 менее или равно 300,0 нг/мл в 7–8 недель	Угрожающий поздний выкидыш	80,0 %	60,0 %	0,665
ТБГ более 7,8 мкг/мл в 7–8 недель беременности	Угрожающий поздний выкидыш	50,0 %	90,0 %	0,690
β -субъединица хорионического гонадотропина более 62,0 нг/мл при сроке беременности 7–8 недель	Плацентарная недостаточность	80,0 %	70,0 %	0,785

β-субъединица хорионического гонадотропина более 44,0 нг/мл при сроке беременности 10–12 недель	Плацентарная недостаточность	90,0 %	90,0 %	0,925
Гликоделин равный или менее 410,0 мкг/мл в 6–7 недель беременности	Перинатальная патология ЦНС у новорожденных	93,7 %	75,0 %	0,836
Гликоделин равный или менее 980,0 мкг/мл в 9–11 недель беременности	Перинатальная патология ЦНС у новорожденных	75,0 %	75,0 %	0,820
1	2	3	4	5
ПАМГ-1 равный или менее 98,0 нг/мл в 7–8 недель беременности	Перинатальная патология ЦНС у новорожденных	70,0 %	80,0 %	0,800
ПАМГ-1 равный и менее 250,0 нг/мл в 10–12 недель беременности	Перинатальная патология ЦНС у новорожденных, родившихся от матерей, беременность у которых наступила вследствие индукции овуляции хлортрианизена кломифена цитратом	90,0 %	90,0 %	0,965
ПАМГ-1 равный и менее 150,0 нг/мл в 10–12 недель беременности	Перинатальная патология ЦНС у новорожденных, родившихся от матерей, беременность у которых наступила вследствие ЭКО	90,0 %	70,0 %	0,840
ТБГ равный или более 6,2 мкг/мл в 7–8 недель беременности	Перинатальная патология ЦНС у новорожденных	77,8 %	80,0 %	0,778
ТБГ равный и менее 7,2 мкг/мл в 10–12 недель беременности	Перинатальная патология ЦНС у новорожденных	90,0 %	60,0 %	0,765

Выводы

Так как содержание белков «зоны» беременности в I триместре является информативным показателем развития осложнений беременности и состояния новорожденных, внедрение данных исследований в клиническую практику с

прогностической целью позволит существенно улучшить качество оказания высококвалифицированной помощи во II и III триместрах беременности, наступившей вследствие ВРТ, предотвращая угрозу невынашивания и недонашивания, развитие плацентарной недостаточности, а также в раннем неонатальном периоде, что будет способствовать снижению детской заболеваемости.

Список литературы

1. Александрова Н.В. Акушерские осложнения при беременности высокого риска. Возможности прогнозирования [Текст]/ Н.В. Александрова, А.Е. Донник // Вестник Российского университета дружбы народов. – 2012. – № 5. – С.104-109.
2. Артымчук Н.В. Опыт применения Yitex Agnus Castus в комплексе лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и бесплодием [Текст]/ Н.В. Артымчук, Т.А. Устинова, В.В. Власова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 2. – С.61-64.
3. Башмакова Н.В. Современные вспомогательные репродуктивные технологии и программирование здоровья ребенка и взрослого человека [Текст] / Н.В. Башмакова, П.Б. Цывьян // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 10. – С.35-40.
4. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / В.И. Кулаков, Т.А. Назаренко, Н.И. Волков и др.; под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. – 784 с.
5. Журавлева Ю.А. Особенности течения и оценка перинатальных исходов у беременных с синдромом поликистозных яичников в зависимости от методов лечения бесплодия [Текст] / Ю.А. Журавлева, М.Ю. Зильбер // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С.33-38.
6. Консервативная терапия (стимуляция овуляции) синдрома поликистозных яичников [Текст] /Е.В. Шереметьева, Е.А. Карпова, Д.А. Деркач [и др.] // Лечащий врач. – 2010. – №4. – С.60-67.
7. Краснопольская К.В. Новые подходы к восстановлению естественной фертильности при синдроме поликистозных яичников и их влияние на терапевтический потенциал экстракорпорального оплодотворения [Текст] / К.В. Краснопольская// Акуш. и гин. – 2008. – № 2. – С.50-55.
8. Кузнецова И.В. Основные принципы диагностики и лечения синдрома гиперандрогении (обзор литературы) [Текст] / И.В. Кузнецова, П.А. Набиева // Гинекология. – 2013. – Т.15, № 4. – С.23-27.

9. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 224 с.
10. Тумилович Л.Г. Справочник гинеколога-эндокринолога / Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М.: Практическая медицина, 2010. – 208 с.
11. Чеботникова Т.В. Принципы восстановления фертильности у больных с синдромом поликистозных яичников [Текст] / Т.В. Чеботникова, Г.А. Мельниченко, Т.В. Семичева // Вестник Репродуктивного здоровья. – 2008. – № 1-2. – С.38-51.
12. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline / R.S. Legro, S.A. Arslanian, D.A. Ehrman [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98, № 12. – P.4565-4592.
13. Erin, K.B. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective / K.B. Erin, K.N. Rajesh // Front Biosci (Elite Ed). – 2015. – № 6. – P.104–119.
14. Farid, N.R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome (Lecture Notes in Mathematics; 764) / N.R. Farid. – Evanthia Diamanti-Kandarakis, 2009. – 266 p.
15. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ ICSI : a systematic review and meta-analysis / S. Pandey, A. Shetty, M. Hamilton [et al.] // Human Reprod. Update. – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 485-503.