

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-254-259

## Особенности лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом

И.Ю. Ильина

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Статья посвящена актуальной проблеме — синдрому поликистозных яичников (СПКЯ), часто встречающемуся эндокринному заболеванию, характеризующемуся гирсутизмом, ановуляцией и поликистозом яичников. Особое внимание уделено инсулинорезистентности, которая считается основным причинным фактором развития не только СПКЯ, но и метаболического синдрома (МС). Обоснована важность своевременного выявления метаболических нарушений, которые повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, осложнений беременности, включая гестационный сахарный диабет, гипертонию, что в свою очередь повышает вероятность преэклампсии и отслойки плаценты. Наличие МС у пациенток с СПКЯ ухудшает прогнозы в отношении фертильности и негативно влияет на результаты экстракорпорального оплодотворения у бесплодных женщин с СПКЯ. При описании лечения особое внимание уделено роли метформина, инозитолов, фолатов, витамина D, статинов в коррекции метаболических нарушений при СПКЯ и МС, снижении рисков сердечно-сосудистых осложнений и реализации фертильной функции. Осложняют течение заболевания нередко наблюдаемые у данной категории пациенток психические расстройства, включая депрессию, тревогу, биполярное расстройство и расстройство пищевого поведения, что необходимо учитывать при ведении пациенток и назначении терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, бесплодие, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, инозитолы, фолаты.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Ильина И.Ю. Особенности лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом. *РМЖ. Мать и дитя.* 2020;3(4):254–259. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-254-259.

## Specificities of the treatment for polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome

I.Yu. Il'ina

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

This paper discusses polycystic ovary syndrome (PCOS), a common endocrine disorder characterized by hirsutism, anovulation, and polycystic ovaries. Insulin resistance which is considered the *major* causative factor for both PCOS and metabolic syndrome is emphasized. The early diagnosis of metabolic disorders which increase the risk of cardiovascular complications and the complications of pregnancy (including gestational diabetes and hypertension which may result in preeclampsia and placental abruption) is of particular importance. The presence of metabolic syndrome in PCOS is associated with poor prognosis in terms of fertility and has a negative impact on the outcomes of *in vitro* fertilization in infertile women with PCOS. When describing treatment approaches, the role of metformin, inositol, folates, vitamin D, and statins in treating metabolic disorders in PCOS and metabolic syndrome, reducing the risks of cardiovascular complications, and realizing fertile function is highlighted. The course of PCOS is complicated by psychic disorders (i.e., depression, anxiety, bipolar disorder, or eating disorders) which are common in these women and should be considered when prescribing medications.

**KEYWORDS:** polycystic ovary syndrome, insulin resistance, infertility, metabolic syndrome, cardiovascular complications, inositol, folates.

**FOR CITATION:** Il'ina I.Yu. *Specificities of the treatment for polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome.* *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2020;3(4):254–259. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-254-259.

### ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенным эндокринным расстройством у женщин репродуктивного возраста во всем мире [1–3]. СПКЯ определяется как гетерогенное заболевание, основными клиническими признаками которого являются нарушения менструального цикла, бесплодие, гиперандрогения и гирсутизм. Распространенность СПКЯ зависит от этнической принадлежности, экологических и генетических факторов, а также критериев, используемых для

его определения [3, 4]. Так, например, известно, что низкая масса тела при рождении и воздействие андрогенов на плод могут способствовать развитию фенотипа СПКЯ в течение жизни [5].

СПКЯ представляет собой конечную стадию порочного круга эндокринных нарушений, которые могут быть инициированы различными факторами. СПКЯ характеризуется «динамическим равновесием» между постоянно повышенным уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) и пониженным уровнем фолликулостимулирующего гор-

мона (ФСГ). В результате влияния высокой концентрации ЛГ на тека-клетки и клетки стромы яичника увеличивается синтез андрогенов, которые подвергаются периферическому превращению посредством ароматизации в эстрогены, а эстрогены в свою очередь поддерживают хроническую ановуляцию [3, 6]. Пониженный уровень ФСГ стимулирует рост фолликулов, однако их полного созревания и овуляции не происходит [3].

СПКЯ часто выявляется в подростковом или раннем репродуктивном возрасте у женщин с симптомами олигоменореи, гирсутизма или с жалобами на бесплодие. Однако риски для здоровья, связанные с СПКЯ, выходят далеко за рамки этих симптомов и, вероятно, сохраняются на долгие годы, вплоть до менопаузы и после нее [7, 8].

## Особенности течения СПКЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В настоящее время выделены четыре фенотипа СПКЯ: 1) гиперандрогения, олиго-ановуляция, поликистоз яичников; 2) гиперандрогения, олиго-ановуляция; 3) гиперандрогения, поликистоз яичников; 4) олиго-ановуляция, поликистоз яичников. Каждый из перечисленных фенотипов СПКЯ имеет различные долгосрочные перспективы и последствия для здоровья и метаболизма [9].

Известно, что инсулинорезистентность играет важную роль в патогенезе СПКЯ и выявляется у 50–70% женщин с данной патологией [10]. Результаты исследований продемонстрировали, что пациентки с СПКЯ с любым индексом массы тела (ИМТ) могут иметь инсулинорезистентность, которая опосредует овуляторную дисфункцию при СПКЯ, нарушая гипоталамо-гипофизарно-яичниковую взаимосвязь [1, 2, 11]. Кроме того, инсулинорезистентность считается основным причинным фактором развития не только СПКЯ, но и метаболического синдрома (МС) [9, 12, 13]. Также установлено, что нарушения метаболизма инозитола связаны с инсулинорезистентностью и длительными микрососудистыми осложнениями сахарного диабета, что подтверждает роль инозитола или его производных в метаболизме глюкозы [14].

СПКЯ ассоциируется с множеством факторов, которые повышают риск развития осложнений при беременности, включая гестационный сахарный диабет и МС с гипертонией, что увеличивает вероятность преэклампсии и отслойки плаценты [1, 9]. Женщины с СПКЯ в большей степени подвержены развитию гипергомоцистеинемии по сравнению со здоровыми, что способствует нарушению овуляции и может приводить к прерыванию беременности. МС также связан с дефектами овуляции, зачатия, осложнениями беременности. На фоне МС увеличиваются потери беременности и уменьшается количество живорожденных детей, что указывает на то, что эти два состояния приводят к дефектам на различных репродуктивных стадиях [15].

СПКЯ связан с целым рядом метаболических осложнений, помимо инсулинорезистентности: ожирением, дислипидемией, гипертонией, obstructивным апноэ сна и неалкогольным жировым гепатозом. То есть у пациенток с СПКЯ есть риски развития МС, который приводит к увеличению частоты возникновения сахарного диабета 2 типа, ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистых заболеваний и рака эндометрия [4, 13, 16]. Надо отметить, что, по мнению некоторых авторов, у женщин с СПКЯ более высок риск развития МС по сравнению с па-

циентками без эндокринопатии. Поэтому диагностика и лечение МС у женщин с СПКЯ может оказать существенное влияние на состояние здоровья этих пациенток и снизить уровень смертности и заболеваемости [17]. Также имеются данные о том, что повышенная распространенность МС наблюдается среди женщин с избыточной массой тела или ожирением с СПКЯ (отношение шансов (ОШ) 1,88; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,16–3,04), а не среди женщин с нормальным ИМТ, даже при наличии СПКЯ (ОШ 1,45; 95% ДИ 0,35–6,12) [18].

Кроме того, известно, что наличие МС у пациенток с СПКЯ снижает шансы наступления беременности и негативно влияет на результаты экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у бесплодных женщин с СПКЯ. Так, по результатам исследования, в котором участвовали 1508 женщин с СПКЯ с МС и без МС, оказалось, что пациентки с МС имели более продолжительное бесплодие по сравнению с пациентками без МС. Во время стимуляции яичников пациенткам с МС требовались значительно более высокие дозы препаратов и более длительное лечение. Они имели и более низкий пиковый уровень эстрадиола, меньшее количество извлеченных ооцитов, доступных эмбрионов. Суммарный коэффициент рождаемости показал, что МС отрицательно влияет на количество живорожденных [19].

Как свидетельствуют данные литературы, у пациенток с СПКЯ часто наблюдается дефицит витамина D, который может быть связан с метаболическими и эндокринными нарушениями при данном заболевании [20, 21]. Мета-анализ 30 исследований показал, что более низкие уровни витамина D в сыворотке крови были связаны с метаболическими и гормональными нарушениями у женщин с СПКЯ. В частности, у пациенток с СПКЯ и дефицитом витамина D чаще наблюдались инсулинорезистентность, более высокий индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) и нарушения липидного обмена по сравнению с пациентками без дефицита витамина D [20, 22].

По данным литературы, МС у пациенток с СПКЯ может снизить антиоксидантную активность организма и привести к развитию окислительного стресса. Снижение антиоксидантной активности при СПКЯ с МС связано с повышенным уровнем триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что может ухудшить течение данных заболеваний [23].

## ДИАГНОСТИКА

Обследование пациенток с подозрением на СПКЯ включает тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование, выявление гирсутизма, ультразвуковое исследование органов малого таза с оценкой структуры яичников и исследование гормонального фона для подтверждения гиперандрогении и олиго-ановуляции [9, 24].

Согласованные критерии ASRM/ESHRE (American Society for Reproductive Medicine / European Society of Human Reproduction and Embryology, 2003) предполагают для постановки диагноза СПКЯ наличие любых двух из трех признаков: олиго-ановуляции, гиперандрогенемии и/или гирсутизма, поликистозной морфологии яичников по данным УЗИ [3, 23].

Учитывая связь с инсулинорезистентностью, у всех женщин с СПКЯ должна быть проведена оценка риска развития МС и его проявлений, включая сахарный диабет 2 типа, гипертонию, гиперлипидемию, а также рисков осложне-

ний, включая острый инфаркт миокарда и инсульт [1]. Необходимо выполнение перорального глюкозотолерантного теста каждые 1–2 года при сахарном диабете 2 типа в семейном анамнезе и в зависимости от ИМТ и ежегодно у женщин с нарушением толерантности к глюкозе [1].

## ЛЕЧЕНИЕ

Терапевтические мероприятия при СПКЯ зависят от фенотипа, жалоб и планов пациенток и должны быть направлены на достижение трех целей: 1) подавление и противодействие секреции и действию андрогенов; 2) улучшение метаболического статуса; 3) улучшение фертильности [9].

Методы лечения СПКЯ разнообразны по своим эффектам и мишеням и включают как нефармакологические, так и фармакологические подходы. Масса тела является основной мишенью терапии при СПКЯ. Так, снижение массы тела всего на 5% может восстановить регулярные менструации и повысить чувствительность к препаратам, вызывающим овуляцию и повышающим фертильность [1, 24]. Показано, что изменение образа жизни (повышение физической активности, ограничение потребления калорий) улучшает как метаболические, так и репродуктивные результаты [16].

Метформин является основным инсулиносенсибилизирующим препаратом, который используется в качестве адъювантной терапии у пациентов с инсулинорезистентностью и нарушенной толерантностью к глюкозе, а также у тех, кто планирует реализовать свою репродуктивную функцию. А у женщин с СПКЯ в пременопаузе прием метформина связан с уменьшением проявлений МС. Тиазолидиндионы рекомендованы женщинам с непереносимостью или устойчивостью к метформину, в то время как аналоги глюкагоноподобного пептида 1 показаны женщинам с ожирением и СПКЯ [5, 25, 26].

На сегодняшний день в лечении пациенток с СПКЯ большое внимания стали уделять инозитолу — медиаторам действия инсулина — в связи с тем, что дефицит D-хиро-инозитола, содержащего инозитол-фосфолипиды, может быть причиной развития инсулинорезистентности, часто наблюдаемой у пациенток с СПКЯ [27]. Кроме того, в исследованиях было показано, что некоторые изомеры инозитола, в частности мио-инозитол и D-хиро-инозитол, обладают инсулиномиметическими свойствами и эффективно снижают уровень глюкозы в крови после приема пищи [14]. Установлено, что обе изоформы инозитола способствуют нормализации функции яичников и метаболизма у пациенток с СПКЯ, хотя мио-инозитол более выраженно влиял на метаболический профиль, тогда как D-хиро-инозитол — на уровень андрогенов [28].

Оказалось, что введение инозитола при СПКЯ улучшает не только метаболические и гормональные показатели, но и нормализует функцию яичников и улучшает результаты использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Накопленные данные свидетельствуют о том, что он также способен улучшать фолликулогенез, повышать качество эмбрионов и увеличивать частоту наступления овуляции при стимуляции яичников для применения ВРТ у женщин с СПКЯ [29, 30].

Согласно данным, полученным P.A. Regidor [31], введение 2000 мг мио-инозитола 2 р/сут и 200 мг фолиевой кислоты 2 р/сут в течение 12 нед. является безопасным и перспективным способом уменьшения выраженности симптомов и эффективного лечения бесплодия при СПКЯ.

Так, у пациенток на фоне лечения отмечалось снижение уровня тестостерона с 96,6 нг/мл до 43,3 нг/мл и повышение уровня прогестерона с 2,1 нг/мл до 12,3 нг/мл в среднем через 12 нед. лечения ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в ходе исследования выяснилось, что терапия мио-инозитолом у женщин с СПКЯ приводит к улучшению показателей оплодотворения и четкой тенденции повышения качества эмбрионов, т.е. использование мио-инозитола улучшает результаты протоколов ЭКО для пациенток с СПКЯ.

Сравнение метформина и инозитола показало их сопоставимую эффективность. Так, чувствительность к инсулину улучшалась в обеих группах лечения. Два инсулиносенсибилизатора, метформин и мио-инозитол, показали свое положительное влияние при СПКЯ, которое выражалось в снижении ИМТ и повышении чувствительности к инсулину, а также улучшении менструального цикла без существенных различий между двумя методами лечения [32].

В исследованиях последних лет описаны особенности использования различных комбинаций мио-инозитола и D-хиро-инозитола с дополнительными соединениями, такими как микро- и макроэлементы, витамины,  $\alpha$ -липоевая кислота, а также и без таких дополнений [33].

При этом было показано, что лечение D-хиро-инозитолом может быть полезным при введении низких доз, а прогрессирующее увеличение дозы приводит к потере его благоприятного влияния на репродуктивную функцию женщин и может ухудшить качество бластоцист, созданных в процессе ЭКО. Кроме того, в связи с тем, что D-хиро-инозитол является ингибитором ароматазы, при введении больших доз может повышаться уровень андрогенов [33]. Учитывая все вышеизложенное, приходим к выводу, что формы инозитола, используемые при лечении СПКЯ, должны быть тщательно подобраны. Результаты клинических исследований продемонстрировали, что соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола, равное 40:1, является оптимальным в их комбинации, применяемой для восстановления овуляции у женщин с СПКЯ [33]. При этом некоторые авторы указывают на положительное влияние инозитолов и в комбинации с соотношением 10:1, при использовании которой наблюдалось значительное снижение массы тела и снижение уровня свободного тестостерона, нормализация концентраций ФСГ, ЛГ и инсулина, а также значительное повышение в сыворотке крови концентрации глобулина, связывающего половые гормоны. Уровень глюкозы в сыворотке крови во время проведения перорального глюкозотолерантного теста снизился через 6 мес. лечения [34].

В литературе последних лет можно встретить данные, указывающие на положительное влияние длительного лечения  $\alpha$ -липоевой кислотой в сочетании с мио-инозитолом на клинические и метаболические особенности женщин с СПКЯ [35]. На фоне лечения данной комбинацией препаратов в течение 18 мес. отмечалось снижение уровня инсулина, а также нормализация менструальной функции [35]. Другие авторы отмечали дополнительно снижение ИМТ и уменьшение объема яичников при динамическом наблюдении за пациентками [36–38].

На сегодняшний день активно рассматривается вопрос о пользе витамина D для пациенток с СПКЯ в связи с его ролью в патогенезе СПКЯ: в развитии овуляторной дисфункции на фоне дефицита витамина D, инсулинорезистентности, а также гиперандрогении [39]. Однако по результатам многих исследований оказалось, что витамин D



существенно не повлиял на метаболические и эндокринные показатели при СПКЯ, за исключением снижения уровня глюкозы в плазме крови во время орального глюкозотолерантного теста [21, 22, 39].

С другой стороны, имеются данные о влиянии совместного приема витамина D и пробиотиков на показатели психического здоровья, гормонального статуса, воспалительного и окислительного стресса у женщин с СПКЯ [40], а также влиянии совместного применения витамина D и омега-3 жирных кислот на клинические, метаболические и иммунологические показатели [41]. Были получены результаты, указывающие на то, что их совместное применение достоверно снижало уровень общего тестостерона, выраженность гирсутизма, уровень С-реактивного белка, малонового диальдегида — маркера окислительного стресса. Также отмечалось значительное снижение экспрессии генов интерлейкина 1, повышение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) по сравнению с аналогичными результатами применения плацебо [41].

Проводились исследования и по оценке уровня витамина D в сыворотке крови у пациенток с СПКЯ в зависимости от фенотипа заболевания, однако достоверных различий в уровне витамина D при различных фенотипах СПКЯ не обнаружено [42].

Несмотря на то что мнение большинства исследователей сводится к тому, что прием витамина D не оказывает положительного влияния на эндокринные и метаболические изменения при СПКЯ [22, 39], тем не менее в ряде исследований показано, что дефицит витамина D усугубляет метаболические нарушения [20, 21, 23, 40, 41], в связи с чем мы считаем целесообразным его назначение в качестве одного из лечебных компонентов при СПКЯ.

Лечение клинических проявлений СПКЯ включает в себя использование комбинированных контрацептивов при нарушениях менструального цикла и гирсутизме [10].

Для всех без исключения женщин, планирующих беременность, обязателен прием фолатов в суточной дозе 400–800 мкг не менее чем за 3 мес. до наступления беременности и как минимум на протяжении всего I триместра. Российская Федерация является эндемической зоной по дефициту фолатов: их поступление с пищей составляет не более 240 мкг при рекомендуемой суточной дозе 400 мкг. При этом почти у 60% беременных диагностируется их недостаточность. Дефицит фолатов вызывает нарушение эмбриогенеза и формирование врожденных пороков развития, в т. ч. незаращение нервной трубки (*spina bifida*, анэнцефалия, грыжи мозговых оболочек, спинного мозга и головного мозга) [43]. Поэтому прием фолатов необходим в качестве прегравидарной подготовки и при поддержке беременности в ранние сроки.

Пациентки с СПКЯ относятся к группе риска по развитию дефектов нервной трубки в связи с наличием метаболических особенностей при данном заболевании. Также, учитывая статистически значимую корреляцию между гипергомоцистеинемией и избыточной массой тела, пациенток с ожирением в соответствии с рекомендациями FIGO (2015) следует относить к группе высокого риска по развитию врожденных пороков развития (ВПР) [43]. В связи с этим пациенткам с СПКЯ важно нормализовать фолатный статус в целях профилактики развития ВПР.

В качестве средства, направленного на нормализацию метаболических и эндокринных нарушений, может быть рекомендован Дифертон®, в состав которого

входят мио-инозитол и D-хиро-инозитол в соотношении 40:1, которое, как было сказано выше, по данным некоторых исследований, на сегодняшний день считается оптимальным [33]. При назначении инозитолов в данном соотношении ожидается восстановление овуляции, снижение ИМТ, уровня свободного тестостерона, инсулина и глюкозы [33, 34]. Данная биологически активная добавка содержит  $\alpha$ -липоевую кислоту, которая в сочетании с мио-инозитолом способствует снижению уровня инсулина и нормализации менструальной функции [35]. Также в состав Дифертона® входит фолиевая кислота, дотация которой при прегравидарной подготовке обязательна. Кроме того, фолиевая кислота у пациенток с СПКЯ и повышенной массой тела является профилактикой гипергомоцистеинемии, повышающей риск развития гиперкоагуляционного синдрома и осложнений беременности.

Лечение женщин с СПКЯ и ановуляторным бесплодием следует начинать с перорального средства, такого как цитрат кломифена, в ином случае рекомендуется проводить стимуляцию овуляции гонадотропинами [1, 2, 24].

Вариантами лечения бесплодия и при наличии сопутствующей патологии (трубно-перитонеального фактора бесплодия, эндометриоза, миомы матки, объемных образований в области придатков) показано проведение лапароскопии и, при необходимости, применение ВРТ [10].

Пациенткам с СПКЯ и МС в некоторых случаях рекомендуют прием статинов. Показано, что статины снижают уровень тестостерона либо самостоятельно, либо в комбинации с оральными контрацептивами, однако при их применении не отмечено нормализации менструального цикла, возникновения спонтанной овуляции, уменьшения выраженности гирсутизма или акне. Известно, что статины снижают уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП, но не влияют на уровень липопротеинов высокой плотности, С-реактивного белка, инсулина натощак или течение инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ. Не было проведено долгосрочных исследований влияния статинов на клинические сердечные исходы у женщин с СПКЯ [1].

На сегодняшний день пациенткам с СПКЯ и МС все чаще предлагают методы бариатрической хирургии при определенных условиях и при неэффективности ранее проведенной терапии [16, 27]. Так, в исследовании с участием 930 женщин, перенесших бариатрическую операцию, отмечалось достоверное снижение ИМТ, маркеров дислипидемии в послеоперационном периоде ( $p < 0,05$ ). При СПКЯ наблюдалось значительное снижение уровня андрогенов ( $p < 0,05$ ). Однако не выявлено достоверного снижения объема яичников в послеоперационном периоде ни у пациенток с СПКЯ, ни в контрольной группе [44].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, женщины с СПКЯ подвержены риску развития метаболических нарушений, включая ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемию. Кроме того, нередко у данной категории пациенток наблюдаются психические расстройства, включая депрессию, тревогу, биполярное расстройство и нарушение пищевого поведения. Поэтому так важно подобрать адекватное лечение, которое будет направлено не только на устранение клинических проявлений СПКЯ, но и на профилактику развития возможных осложнений. Правильная диагностика и лечение СПКЯ

необходимы для решения проблем пациенток, связанных с реализацией фертильной функции, а также для предотвращения метаболических, эндокринных, психиатрических и сердечно-сосудистых осложнений [10].

#### Благодарность

Редакция благодарит АО «Аквон» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

#### Acknowledgment

Editorial Board is grateful to JC «Akcion» for the assistance in technical edition of this publication

#### Литература/References

- Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W. et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome — part 2. *Endocr Pract.* 2015;21(12):1415–1426. DOI: 10.4158/EP15748.DSCPT2.
- Meier R.K., Meier R.K. Polycystic Ovary Syndrome. *Nurs Clin North Am.* 2018;53(3):407420. DOI: 10.1016/j.cnur.2018.04.008.
- Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Дедов И.И. Синдром поликистозных яичников: этиология, патогенез, диагностика и лечение: научно-практическое руководство. М.: ВИДАР; 2016.
- [Andreeva E.N., Sheremet'yeva E.V., Dedov I.I. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment: scientific and practical guidance. М.: VIDAR; 2016 (in Russ.).]
- Ali A.T. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Ceska Gynekol.* 2015;80(4):279–289.
- Macut D., Bjekic-Macut J., Rahelic D., Doknic M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130:163–170. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.06.011.
- Норвиц Э.Р., Шордж Д.О. Наглядное акушерство и гинекология. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010:54–56.
- [Norvitz E.R., Shorj D.O. Visual obstetrics and gynecology. Translation from English. М.: GEOTAR-Media; 2010: 54–56 (in Russ.).]
- Cooney L.G., Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertil Steril.* 2018;110(5):794–809. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.021.
- Brennan K.M., Kroener L.L., Chazenbalk G.D., Dumesic D.A. Polycystic Ovary Syndrome: Impact of Lipotoxicity on Metabolic and Reproductive Health. *Obstet Gynecol Surv.* 2019;74(4):223–231. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000661.
- Azziz R. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):321–336. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002698.
- Sirmans S.M., Pate K.A. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;6:1–13. DOI: 10.2147/CLEP.S37559.
- Jeanes Y.M., Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev.* 2017;30(1):97–105. DOI: 10.1017/S0954422416000287.
- Nolan C.J., Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(2):118–127. DOI: 10.1177/1479164119827611.
- Banuls C., Rovira-Llopis S., Martinez de Marañon A. et al. Metabolic syndrome enhances endoplasmic reticulum, oxidative stress and leukocyte-endothelium interactions in PCOS. *Metabolism.* 2017;71:153–162. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.02.012.
- Croze M.L., Soulage C.O. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie.* 2013;95(10):1811–1827. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.05.011.
- Chang H., Xie L., Ge H. et al. Effects of hyperhomocysteinaemia and metabolic syndrome on reproduction in women with polycystic ovary syndrome: a secondary analysis. *Reprod Biomed Online.* 2019;38(6):990–998. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.12.046.

- De Sousa S.M., Norman R.J. Metabolic syndrome, diet and exercise. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37:140–151. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.01.006.
- Otaghi M., Azami M., Khorshidi A. et al. The association between metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(2):1481–1489. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.01.002.
- Lim S.S., Kakoly N.S., Tan J.W. et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev.* 2019;20(2):339–352. DOI: 10.1111/obr.12762.
- He Y., Lu Y., Zhu Q. et al. Influence of metabolic syndrome on female fertility and *in vitro* fertilization outcomes in PCOS women. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(2):138.e1–138.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.03.011.
- He C., Lin Z., Robb S.W., Ezeamama A.E. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015;7(6):4555–4577. DOI: 10.3390/nu7064555.
- Trummer C., Pilz S., Schwetz V. et al. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review. *Endocr Connect.* 2018;7(3): R95–R113. DOI: 10.1530/EC-18-0009.
- Krull-Poel Y.H., Koenders P.P., Steegers-Theunissen R.P. et al. Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): A cross-sectional study. *PLoS One.* 2018;13(12): e0204748. DOI: 10.1371/journal.pone.0204748.
- Osibogun O., Ogunmoroti O., Michos E.D. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(7):399–404. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.08.010.
- Клинические рекомендации. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). 2015.
- [Clinical guidelines. Polycystic ovary syndrome in reproductive age (modern approaches to diagnosis and treatment). 2015 (in Russ.).]
- Zhou J., Massey S., Story D., Li L. Metformin: an old drug with new applications. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):2863. DOI: 10.3390/ijms19102863.
- Sam S., Ehrmann D.A. Metformin therapy for the reproductive and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *Diabetologia.* 2017;60(9):1656–1661. DOI: 10.1007/s00125-017-4306-3.
- Saleem F., Rizvi S.W. New Therapeutic Approaches in Obesity and Metabolic Syndrome Associated with Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus.* 2017;9(11): e1844. DOI: 10.7759/cureus.1844.
- Pizzo A., Lagana A.S., Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and D-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(3):205–208. DOI: 10.3109/09513590.2013.860120.
- Garg D., Tal R. Inositol Treatment and ART Outcomes in Women with PCOS. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1979654. DOI: 10.1155/2016/1979654.
- Monastra G., Unfer V., Harrath A.H., Bizzarri M. Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovarian function and metabolic balance in PCOS patients. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(1):1–9. DOI: 10.1080/09513590.2016.1247797.
- Regidor P.A., Schindler A.E., Lesoine B., Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;34(2):/j/hmbci.2018.34.issue-2/hmbci-2017-0067/hmbci-2017-0067.xml. DOI: 10.1515/hmbci-2017-0067.
- Fruzzetti F., Perini D., Russo M. et al. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(1):39–42. DOI: 10.1080/09513590.2016.1236078.
- Roseff S., Montenegro M. Inositol Treatment for PCOS Should Be Science-Based and Not Arbitrary. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:6461254. DOI: 10.1155/2020/6461254.
- Januszewski M., Issat T., Jakimiuk A.A. et al. Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ginekol Pol.* 2019;90(1):7–10. DOI: 10.5603/GP.2019.0002.
- Fruzzetti F., Fidicicchi T., Palla G., Gambacciani M. Long-term treatment with alpha-lipoic acid and myo-inositol positively affects clinical and metabolic features of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(2):152–155. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640673.

36. Rago R., Marcucci I., Leto G. et al. Effect of myo-inositol and alpha-lipoic acid on oocyte quality in polycystic ovary syndrome non-obese women undergoing *in vitro* fertilization: a pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015;29(4):913–923.
37. Genazzani A.D., Shefer K., Della Casa D. et al. Modulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA) administration on insulin sensitivity in obese PCOS patients. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(5):583–590. DOI: 10.1007/s40618-017-0782-z.
38. Artini P.G., Obino M.R., Micelli E. et al. Effect of d-chiro-inositol and alpha-lipoic acid combination on COH outcomes in overweight/obese PCOS women. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(9):755–759. DOI:10.1080/09513590.2020.1737007.
39. Trummer C., Schwetz V., Kollmann M. et al. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2019;58(5):2019–2028. DOI: 10.1007/s00394-018-1760-8.
40. Ostadmohammadi V., Jamilian M., Bahmani F., Asemi Z. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):5. DOI: 10.1186/s13048-019-0480-x.
41. Jamilian M., Mansury S., Bahmani F. et al. The effects of probiotic and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res*. 2018;11(1):80. DOI: 10.1186/s13048-018-0457-1.
42. Eftekhari M., Mirhashemi E.S., Molaei B., Pourmasumi S. Is there any association between vitamin D levels and polycystic ovary syndrome (PCOS) phenotypes? *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(1):11–16. DOI: 10.20945/2359-399700000177.
43. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол. Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины. М.; 2016. [Pregavid preparation. Clinical protocol. Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Professionals. М.; 2016 (in Russ.)].
44. Christ J.P., Falcone T. Bariatric surgery improves hyperandrogenism, menstrual irregularities, and metabolic dysfunction among women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Obes Surg*. 2018;28(8):2171–2177. DOI: 10.1007/s11695-018-3155-6.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Ильина Ирина Юрьевна** — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

**Контактная информация:** Ильина Ирина Юрьевна, e-mail: [ilijina@mail.ru](mailto:ilijina@mail.ru).

**Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 21.09.2020.

**Поступила после рецензирования** 14.10.2020.

**Принята в печать** 10.11.2020.

#### ABOUT THE AUTHOR:

**Irina Yu. Il'ina** — *Doct. of Sci. (Med.)*, professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

**Contact information:** Irina Yu. Il'ina, e-mail: [ilijina@mail.ru](mailto:ilijina@mail.ru).  
**Financial Disclosure:** the author has not a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received** 21.09.2020.

**Revised** 14.10.2020.

**Accepted** 10.11.2020.