DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-137-143

Современные аспекты прегравидарной подготовки у пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом

И.А. Лапина, Т.Г. Чирвон, Ю.Э. Доброхотова, В.В. Таранов

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

РЕЗЮМЕ

В последние десятилетия во всем мире наблюдается активный рост количества людей с избыточной массой тела и ожирением, что делает эту проблему актуальной для медицинского сообщества. По некоторым данным, 8% женщин с избыточной массой тела и 18% женщин, страдающих ожирением, имеют проблемы с осуществлением репродуктивной функции. Часто развивающиеся у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) нарушения обмена глюкозы, липидов, артериальная гипертензия позволяют отнести его к метаболическим заболеваниям. Комплекс метаболических нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, обозначается термином «метаболический синдром». СПКЯ также может рассматриваться как одно из его проявлений и считается наиболее распространенной причиной бесплодия у женщин с избыточной массой тела и ожирением. При лечении таких пациенток важно осуществлять комплексную терапию, направленную не только на восстановление репродуктивной функции, но и на коррекцию метаболических нарушений. Коррекция образа жизни, соблюдение диеты и регулярные физические нагрузки не получают широкого распространения, в связи с чем существует необходимость применения и оценки эффективности фармакологических средств прегравидарной подготовки для снижения веса и улучшения репродуктивных исходов у пациенток с СПКЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *синдром поликистозных яичников, СПКЯ, ожирение, метаболический синдром, бесплодие, прегравидарная подготовка, лечение, профилактика, овуляция.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Лапина И.А., Чирвон Т.Г., Доброхотова Ю.Э., Таранов В.В. Современные аспекты прегравидарной подготовки у пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(2):137–143. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-137-143.*

Pre-pregnancy preparation in women with polycystic ovary syndrome and obesity: state-of-the-art

I.A. Lapina, T.G. Chirvon, Yu.E. Dobrokhotova, V.V. Taranov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

In recent decades, extensive growth in the number of overweight or obese individuals is reported thus making this issue important for the medical community. According to some authors, 8% of overweight women and 18% of obese women have troubles with realizing reproductive function. Glucose and lipid metabolism disorders and hypertension that are common in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) allow for referring this condition to metabolic diseases. Metabolic syndrome is an umbrella term for a set of metabolic abnormalities arising from insulin resistance and hyperinsulinemia. PCOS may also be considered as one of its manifestations being regarded as the most common cause of infertility in overweight and obese women. The treatment should be complex to recover reproductive function and to address metabolic disorders. Adherence to lifestyle changes, diet, and regular physical activity is still poor. Therefore, the use and assessment of the efficacy of pharmaceuticals for pre-pregnancy preparation to lose weight and to improve reproductive outcomes in PCOS.

KEYWORDS: *polycystic ovary syndrome, PCOS, obesity, metabolic syndrome, infertility, pre-pregnancy preparation, treatment, prevention, ovulation.*

FOR CITATION: *Lapina I.A., Chirvon T.G., Dobrokhotova Yu.E., Taranov V.V. Pre-pregnancy preparation in women with polycystic ovary syndrome and obesity: state-of-the-art. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(2):137–143. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-137-143.*

Введение

В последние десятилетия в связи с глобальной урбанизацией и снижением физической активности во всем мире наблюдается активный рост количества людей с избыточной массой тела и ожирением, что делает эту проблему одной из самых актуальных для медицинского сообщества. Увеличение массы тела связано со множеством ассоциированных заболеваний, в т. ч. с метаболическими и сердечно-сосудистыми нарушениями [1–4]. В репродуктивном возрасте избыточный вес приводит к снижению фертильности. По некоторым данным, 8% женщин с избыточной массой тела и 18% женщин, страдающих ожирением, имеют проблемы с осуществлением репродуктивной функции [1].

Наиболее распространенной причиной бесплодия у таких пациенток является синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [5, 6]. Комплекс метаболических нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия, обозначается термином «метаболический синдром» (МС). СПКЯ также может рассматриваться как одно из проявлений МС. У многих женщин нарастание массы тела предшествует клиническим проявлениям СПКЯ. До половины случаев МС в мире остаются недиагностированными. Распространенность ожирения при СПКЯ варьирует в зависимости от исследуемой популяции и достигает 61% в США и 76% в Австралии, при этом прослеживается тенденция к увеличению от 45–51% в 1990-е годы до 60–76% в последующие десятилетия. Независимо от индекса массы тела (ИМТ) у 50–70% пациенток с СПКЯ происходит перераспределение жировой ткани по андроидному типу, а избыток висцеральной жировой ткани ассоциирован с увеличением ИР и распространенностью МС [7, 8]. По данным исследования N.K. Stepto et al. [9], при СПКЯ резистентность к инсулину определяется у 75% больных с нормальной массой тела и у 95% — с лишним весом.

Патогенетические аспекты СПКЯ и МС

Механизм развития бесплодия таких пациенток включает в себя дерегулирование гонадотропной оси, изменения фолликулярного аппарата яичников с формированием СПКЯ и нарушение восприимчивости эндометрия [3, 10]. Эти дефекты опосредованы повышенной ИР, последующей компенсаторной гиперинсулинемией, снижением концентрации адипонектина, увеличением выработки андрогенов и повышением уровней лептина, интерлейкина (ИЛ) 6 и фактора некроза опухоли α (ФНО-α) [4, 11].

В связи со значительной клинической гетерогенностью, порождающей ряд фенотипов с нарушением массы тела или без такового, различием и вариабельностью клинических признаков, меняющихся на протяжении всей жизни, а также системным влиянием на организм лечение бесплодия при СПКЯ, несмотря на активное изучение в последнее десятилетие, представляется актуальной проблемой, заслуживающей пристального внимания.

Сложная патофизиология и клиническая неоднородность СПКЯ не способствуют четкому пониманию взаимодействия между СПКЯ, избыточной массой тела и распределением жира в организме. Ожирение с висцеральным распределением жировой ткани увеличивает ИР и компенсаторную гиперинсулинемию. Из-за взаимодействия между ИР и гонадотропным, стимулирующим выработку лютеинизирующего гормона действием инсулина происходит увеличение уровня циркулирующих андрогенов. Гиперинсулинемия играет важную роль в патогенезе СПКЯ, являясь причиной снижения сывороточного глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к увеличению в сыворотке свободных и метаболически активных андрогенов, снижению клиренса андрогенов и активности ароматазы, усилению стероидогенеза. Это усугубляет клинические проявления СПКЯ и ускоряет его манифестацию, поэтому зачастую сложно сказать, что стало первичной патологией: нарушение жирового обмена или СПКЯ [7, 10, 12]. Ожирение влияет на фенотипическую экспрессию СПКЯ, усугубляя метаболические, репродуктивные и психологические нарушения [2, 3].

Частота избыточной массы тела или ожирения выше у женщин с СПКЯ в сравнении с общей популяцией, что может быть связано с генетической предрасположенностью к ожирению у таких пациенток. Если распространенность МС в общей популяции составляет 14–24%, то среди пациенток с СПКЯ она достигает 43%. У женщин с ИМТ>25 кг/м^2 диагноз СПКЯ встречается чаще на 9%. При установленном диагнозе СПКЯ в будущем частота ожирения повышается. С течением времени абдоминальное ожирение увеличивается с прогрессирующим увеличением соотношения объема талии и бедер в возрасте между 20–25 и 40–45 годами [1].

Эти данные согласуются с результатами проспективного когортного исследования, проведенного R. Hart et al. [13], в котором показано, что у девушек с симптомами или установленным диагнозом СПКЯ в раннем взрослом возрасте позднее отмечаются более высокие показатели ИМТ и, как следствие, повышен риск кардиоваскулярных и метаболических нарушений.

Согласно данным австралийских ученых при СПКЯ чаще, чем в общей популяции, развиваются такие заболевания, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, заболевания вен и венозные тромбоэмболические осложнения, а также депрессивные расстройства [14]. Гиперандрогения и низкий уровень глобулинов, связывающих половые гормоны, ассоциированы с увеличением риска кардиометаболических осложнений у женщин всех возрастов [1, 14]. Частота нарушений в свертывающей системе и липидном профиле крови увеличивается при СПКЯ и усугубляется избыточным весом, что также неблагоприятно влияет на репродуктивную функцию [1, 15]. Вследствие ИР и ожирения повышается риск развития эндотелиальной дисфункции, потери эластичности стенок артерий, атеросклероза и кальцификации коронарных сосудов.

Среди патоморфологических механизмов, свойственных ожирению, система гемостаза приобретает выраженную прокоагулянтную активность за счет хронической воспалительной реакции и прямого влияния циркулирующих провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1β) на эндотелий [16, 17]. Стимуляция эндотелия сосудистой стенки и активация тромбоцитов ведут к реализации протромботического потенциала крови, при этом снижается антикоагулянтная активность и увеличивается образование тромбина.

В работе L. Carvalho et al. [16] отмечается, что при СПКЯ основным патогенетическим звеном, влияющим на систему гемостаза, является системная воспалительная реакция. Повышение концентрации провоспалительных биомаркеров в плазме крови у пациенток с СПКЯ активирует факторы гемостаза и снижает фибринолитическую активность. По данным ряда авторов, при оценке параметров сосудисто-тромбоцитарного звена обращает на себя внимание значительное увеличение уровня тромбоцитов у пациенток с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста и с такой же массой тела. Кроме того, отмечены значительное повышение объема тромбоцитов, что является маркером тромбоцитарной активности, а также корреляционная взаимосвязь между этим показателем и уровнем андрогенов [18, 19].

Результаты исследований, посвященных изучению роли ингибитора активатора плазминогена (ИАП) в общем ге-

мостазиологическом неблагополучии у больных СПКЯ, показывают, что уровень и активность ИАП-1 значительно выше у пациенток с данным синдромом по сравнению со здоровыми женщинами сходного возраста [20, 21]. Несколько работ с малым количеством наблюдений [22, 23] касались уровня антиплазмина и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (АТИФ). При этом статистической разницы в уровне антиплазмина выявлено не было. В свою очередь, АТИФ плазмы крови был выше у пациенток с СПКЯ, чем в группе контроля, и положительно коррелировал с маркерами ИР. Изучение системы гемостаза у пациенток с ожирением актуально в ракурсе роста количества неблагоприятных репродуктивных исходов, одной из причин которых как раз может быть увеличение прокоагулянтного потенциала.

По данным C. Bañuls et al. [24], оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция связаны с СПКЯ и МС. Авторы выявили, что существует связь между измененным метаболическим статусом, повышенной продукцией активных форм кислорода, маркерами оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, что может отрицательно влиять на репродуктивные исходы. L.J. Moran et al. [19] в 2009 г. провели ряд исследований, в результате которых была выявлена положительная корреляционная связь между повышенным уровнем асимметричного диметиларгинина, маркерами ИР, а также сниженной продукцией NO, что подтверждает негативное воздействие СПКЯ на баланс медиаторов, способствующих нормальному функционированию эндотелия и повышает риск развития кардиометаболических осложнений.

Согласно исследованию R. Hart et al. [13] по сравнению с общей популяцией женщины с СПКЯ чаще госпитализировались в стационар в связи с маточными кровотечениями и привычным невынашиванием беременности для лечения бесплодия, а также чаще прибегали к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО).

Метаболический синдром в сочетании с СПКЯ усугубляет овуляторную дисфункцию с нарушением менструального цикла, снижает эффективность лечения бесплодия и индукции овуляции и, по данным некоторых авторов, связан с повышенной частотой самопроизвольного прерывания беременности, преэклампсии, макросомии плода и перинатальной заболеваемости. В сочетании с ИР и сахарным диабетом 2 типа неблагоприятные исходы могут быть более выраженными [11, 13].

Многие исследователи указывают на генетически детерминированные метаболические нарушения на фоне СПКЯ, проявление которых усугубляется при избыточной массе тела. Результаты недавних исследований геномных ассоциаций показали, что СПКЯ связан с генами, ассоциированными с развитием ожирения, ИР и различными вариациями фолликулостимулирующего гормона [25].

Также ИМТ влияет на результаты ЭКО у пациенток с СПКЯ. По данным многоцентрового рандомизированного исследования Frefro-PCOS 2019, у пациенток с МС лечение бесплодия было более длительным, при стимуляции овуляции требовались значительно более высокие дозы гонадотропина, частота синдрома гиперстимуляции яичников была выше, чем в общей популяции. Однако, несмотря на меньшее количество полученных ооцитов и более низкое качество эмбрионов, совокупный коэффициент рождаемости после лечения не показал значительного различия между группами (57,8% против 62,2%) [26].

По данным A.P. Bailey et al. [27], при СПКЯ у женщин с ожирением шансы на самопроизвольную беременность на 69% ниже, а частота наступления беременности после ЭКО на 77% меньше по сравнению с женщинами с СПКЯ и нормальной массой тела. В связи с этим для улучшения репродуктивных исходов перед вступлением пациентки в программу ЭКО целесообразно осуществлять коррекцию массы тела. Такой подход увеличивает шанс наступления беременности и уменьшает количество нерезультативных стимуляций яичников при ЭКО, что снижает риск синдрома гиперстимуляции яичников. Однако примечательно, что в ходе данного исследования наблюдалась тенденция к снижению частоты синдрома гиперстимуляции яичников с увеличением ИМТ среди женщин с СПКЯ: 19,6% у женщин с нормальной массой тела, 10,5% — с избыточной массой тела и 3,2% — с ожирением [27, 28].

Метаболический синдром и ожирение являются негативными факторами при лечении бесплодия у пациенток с СПКЯ и отрицательно влияют на фертильность, о чем свидетельствуют худшие характеристики стимуляции овуляции, более низкая частота наступления беременности и менее благоприятные клинические исходы, показанные в многочисленных исследованиях [15, 16, 25, 26, 28].

Методы лечения СПКЯ, ассоциированного с МС

Ключевой задачей лечения пациенток с сочетанием МС и СПКЯ неоспоримо является снижение массы тела, однако до сих пор не оптимизированы единые схемы и стандарты такого лечения.

В прошлом лечение больных СПКЯ было направлено на устранение хронической ановуляции и клинических проявлений гиперандрогении, оставаясь при этом симптоматическим. Однако изменение представлений о патогенетических механизмах и частое сочетание с метаболическими нарушениями привели к изменению тактики обследования и лечения таких пациенток. Помимо коррекции репродуктивных нарушений необходимо следить за антропометрическими параметрами, показателями системы гемостаза, липидного и углеводного профиля, а также артериальным давлением [29–31].

Потеря веса уменьшает количество абдоминальной жировой ткани, снижает ИР и компенсаторную гиперинсулинемию, что улучшает клиническое течение СПКЯ. Мероприятия, направленные на нормализацию массы тела, могут не только восстановить нарушенную функцию яичников, но и снизить риск кардиоваскулярных осложнений и оказать положительное влияние на липидный и углеводный обмен и показатели системы гемостаза.

Модификация образа жизни, физические нагрузки, сбалансированная диета рекомендуются всем женщинам с СПКЯ в целях снижения веса или профилактики избыточной массы тела в качестве первой линии лечения. Для улучшения репродуктивных исходов необходимо отложить активную терапию бесплодия у пациенток, планирующих беременность, до нормализации массы тела [4, 7, 30].

Систематический обзор и метаанализ 2018 г. [29] показали, что модификация образа жизни, способствующая снижению веса, повышает частоту наступления беременности естественным образом, однако в работе нет данных об ис-

ходах беременностей. У каждой второй пациентки на фоне умеренного снижения массы тела (на 2–5%) восстановился менструальный цикл, а у 2 из 18 наступила беременность. Согласно американскому исследованию женщин с бесплодием и СПКЯ на фоне ожирения, снижение веса до использования стимуляторов овуляции привело к более высоким показателям овуляции и живорождения [31].

В последнее время с целью снижения ИР активно используется метформин. Улучшение чувствительности к инсулину на фоне применения данного препарата у пациенток с СПКЯ было подтверждено в нескольких исследованиях [1, 3, 18, 20]. По данным P. Moghetti et al. [32], использование метформина приводит к снижению ИР независимо от изменения массы тела. Снижение ИР на фоне приема данного препарата сопровождается не только уменьшением гиперандрогении, улучшением овариальной функции и менструального цикла, но и улучшением метаболического профиля. По данным некоторых авторов, метформин по сравнению с плацебо увеличивает частоту овуляции у женщин с СПКЯ [1, 32, 33]. Однако нет достаточных доказательств того, что метформин в сочетании с другими агентами, используемыми для стимуляции овуляции, увеличивает рождаемость. До настоящего времени при лечении СПКЯ в сочетании с метаболическими нарушениями данный препарат используется гинекологами вне зарегистрированных показаний (off-label), а в инструкции по применению единственным показанием к применению метформина является сахарный диабет 2 типа и его профилактика у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска.

Тем не менее использование метформина приводит к улучшению менструального цикла и снижению уровня андрогенов [34]. В ряде исследований метформин продемонстрировал положительный эффект в снижении уровня антимюллерова гормона, повышенного у женщин с ановуляторным бесплодием при СПКЯ, что ставит под сомнение гиперандрогению как первичное звено в возникновении бесплодия [35, 36].

Таким образом, метформин в комбинации с модификацией образа жизни может быть рекомендован женщинам с СПКЯ для снижения массы тела и лечения гормональных и метаболических нарушений, но не должен использоваться в качестве терапии первой линии для лечения олигоановуляции, поскольку нормализация массы тела с последующим использованием пероральных индукторов овуляции, таких как кломифена цитрат или летрозол, гораздо более эффективны для повышения частоты овуляции, беременности и рождаемости у таких пациенток [1, 32].

Приверженность коррекции образа жизни, соблюдению диеты и регулярным физических нагрузкам остается низкой, в связи с чем существует необходимость применения и оценки эффективности применения фармакологических средств в качестве прегравидарной подготовки для потери веса и улучшения репродуктивных исходов у пациенток с СПКЯ. С этой целью используются препараты с разнообразными механизмами действия. Однако практически все они имеют довольно высокую частоту побочных эффектов.

До недавнего времени активно использовалась медикаментозная терапия такими препаратами, как орлистат и сибутрамин. Последний может вызвать повышение артериального давления, сухость во рту, запор, головную боль, раздражительность и бессонницу. В результате неправильного самолечения зарегистрированы смертельные случаи, в связи с чем в настоящее время сибутрамин запрещен в США, европейских странах и ряде других. Именно он входит в состав БАДов и нелицензированных средств для похудения в дозировке, многократно превышающей допустимую.

Новыми препаратами для фармакологической коррекции массы тела, представляющими интерес, являются аналоги рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), который стимулирует чувство насыщения посредством своего действия на нейроны головного мозга, контролирующие потребление пищи. Рецепторы ГПП-1 находятся в различных органах, включая головной мозг, поджелудочную железу, ЖКТ, сердце, сосудистую систему и почки. ГПП-1 быстро расщепляется ферментом дипептидилпептидазой-4, и период его действия составляет менее 2 мин. Попадая в кровоток, аналоги ГПП-1 связываются с альбумином, что не дает им разрушиться и продлевает время его действия, поэтому период полураспада в организме человека составляет 13 ч, что стимулирует чувство насыщения в течение дня и ведет к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела [3, 4, 37].

В исследовании SCALE аналоги ГПП-1 значительно превосходили плацебо при лечении ожирения. В 1-й группе после 56 нед. применения примерно 2/3 пациентов потеряли вес более чем на 5%, при этом около 1/3 потеряли более 10% массы тела. Снижение массы тела на 5–10% связано с уменьшением объема висцеральной ткани и улучшением чувствительности к инсулину. Лечение также способствовало увеличению количества адипонектина, уменьшению уровней андрогенов, лептина, провоспалительных цитокинов и ИАП-1 с последующим улучшением репродуктивных исходов [4].

В качестве комплексной терапии перспективным у данной группы пациенток представляется применение инозитола в виде его биодоступных изоформ — миоинозитола (МИ) и D-хиро-инозитола (D-ХИ). Обе формы способны противодействовать ИР. В то время как D-ХИ участвует в опосредованной активации инсулина вне яичниковой ткани, МИ оказывает специфическое влияние на яичник, главным образом путем модуляции метаболизма глюкозы и передачи сигналов фолликулостимулирующего гормона. МИ снижает концентрацию инсулина и восстанавливает чувствительность к нему, уменьшает концентрацию лептина, индекс HOMA и массу тела, а также оказывает антиоксидантный и противотревожный эффект. D-ХИ участвует в синтезе гликогена и влияет на стероидогенез, уменьшает экспрессию гена ароматазы (CYP19A1) и, следовательно, преобразование тестостерона в эстроген. Недостаточность этих вторичных мессенджеров инсулина может быть самостоятельным механизмом ИР. Яичники, в отличие от других органов и тканей (мышцы, печень, жировая ткань), не могут быть инсулинорезистентными и всегда сохраняют нормальную чувствительность к инсулину даже при наличии системной ИР. Гиперинсулинемия, возникающая на фоне МС, повышает активность эпимеразы в тека-клетках, которая отвечает за превращение МИ в D-ХИ, вызывая повышение концентрации D-ХИ и соответствующее снижение МИ. В плазме крови здоровых женщин соотношение МИ/D-ХИ составляет 40:1, в фолликулярной жидкости — 100:1. При СПКЯ формируется дисбаланс инозитолов в фолликулярной жидкости, происходит специфическое истощение МИ с перегруз-

кой D-ХИ, при этом снижается соотношение МИ/D-ХИ до 0,2:1 [38-40]. Такое состояние названо «парадоксом яичников» [41] и в настоящее время рассматривается как основная причина изменения соотношения тека-клетки/гранулеза и нарушения функции яичников у женщин с СПКЯ. Для нормального функционирования и восстановления структуры яичников у женщин с СПКЯ необходимо восстановление физиологических уровней обоих стереоизомеров инозитола [42, 43].

Наилучшие лабораторные и клинические эффекты отмечаются при применении комбинации МИ и D-ХИ в соотношении 40:1. Одним из средств с таким оптимальным составом является Актифет-Гино, содержащий в 1 таблетке комбинацию МИ и D-ХИ в соотношении 40:1, что соответствует физиологическому соотношению стереоизомеров инозитола. По данным ряда исследований выявлено, что такое соотношение изоформ инозитола наиболее благоприятно для терапии СПКЯ, направленной на восстановление овуляции и нормализации важных гормонально-метаболических показателей у этих пациенток. Другие комбинации фракций инозитола были менее эффективными [44, 45].

Такая терапия заслуживает внимания и требует проведения дальнейших исследований для доказательства эффективности.

Несмотря на то, что в настоящее время инозитол следует считать экспериментальным средством терапии при СПКЯ, систематические обзоры последних лет показывают, что его использование в составе комплексной терапии СПКЯ увеличивает частоту овуляции и снижает резистентность к инсулину, что в дальнейшем ведет к улучшению репродуктивной функции и увеличению числа спонтанных беременностей [46, 47]. По данным некоторых авторов, применение инозитола снижает частоту гестационного сахарного диабета у беременных с СПКЯ и МС, что также требует углубленного изучения данной проблемы, учитывая повышенный риск гестационного сахарного диабета у этих пациенток [47, 48].

Заключение

Таким образом, крайне важно осуществлять комплексное лечение женщин с СПКЯ, направленное не только на восстановление фертильности, но и на коррекцию метаболических нарушений, параметров системы гемостаза. В связи со значительной клинической гетерогенностью, отсутствием единых схем и стандартов ведения таких пациенток необходимо осуществлять индивидуальный подход в каждом конкретном случае. Учитывая, что жировая ткань является ключевым фактором в развитии и прогрессировании ИР и других осложнений, снижение массы признают основным механизмом их коррекции и средством прегравидарной подготовки для улучшения репродуктивной функции у пациенток с СПКЯ.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «ЮФЛ» за оказанную помощь в технической редактуре настоящей публикации.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to LLC "UFL" for the assistance in technical edition of this publication.

Литература/References

1. International evidence based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Copyright Monash University, Melbourne, Australia; 2018.
2. Domecq J.P., Prutsky G., Mullan R.J. et al. Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4655–4663. DOI: 10.1210/jc.2013-2385.
3. Steinberg W.M., Rosenstock J., Wadden T.A. et al. Impact of Liraglutide on Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in Participants with Overweight/Obesity and Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled Data From the SCALE Clinical Development Program. Diabetes Care. 2017;40(7):839–848. DOI: 10.2337/dc16-2684.
4. Le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K. et al. SCALE Obesity Prediabetes NN8022–1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017;389(10077):1399–1409. DOI: 10.1016/S0140-6736 (17) 30069-7.
5. Clark A., Ledger W., Galletly C. et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. Hum Reprod. 1995;10(10):2705–2712. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a135772.
6. Hutchison S., Stepto N.K., Harrisonet C.L. et al. Effects of exercise on insulin resistance and body composition in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(1):E48–56. DOI: 10.1210/jc.2010-0828.
7. National Guideline Alliance, NICE Guideline. Eating Disorders: recognition and treatment. Methods, evidence and recommendations. National Institute for Health and Care Excellence: London; 2016.
8. Bazarganipour F., Taghavi S.A., Montazeri A. et al. The impact of polycystic ovary syndrome on the health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis. Iran J Reprod Med. 2015;13(2):61–70. DOI: 10s-1030/-1571197.
9. Stepto N.K., Cassar S., Joham A. et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic hyper insulaemic clamp. Hum Reprod. 2013;28(3):777–784. DOI: 10.1093/humrep/des463.
10. Сапрыкина Л.В., Гульшин В.А. Возможности контроля овуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников на фоне терапии. РМЖ. 2018;5(I):29–32.
[Saprykina L.V., Gulshin V.A. Possibilities of ovulation control in patients with polycystic ovary syndrome during therapy. RMJ. 2018;5(I):29–32 (in Russ.)].
11. Joham A., Palomba S., Hart R. Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, and Pregnancy. Semin Reprod Med. 2016;34(02):93–101. DOI: 10.1055/s-0035-1571195.
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. Fertil Steril. 2017;108(3):426–441. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.026.
13. Hart R., Doherty D.A. The Potential Implications of a PCOS Diagnosis on a Woman's Long-Term Health Using Data Linkage. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(3):911–919. DOI: 10.1210/jc.2014-3886.
14. Scheen A.J., Paquot N., Lefebvre P.J. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): 10 years later. Rev Med Liege. 2008;63(10):624–629.
15. Дедов И.И., Бутрова С.А. Синдром поликистозных яичников и метаболический синдром. Ожирение и метаболизм. 2006;1:30–40.
[Dedov I.I., Butrova S.A. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. Ozhireniye i metabolizm. 2006;1:30–40 (in Russ.)].
16. Carvalho L., Ferreira C.N., de Oliveira D., Rodrigues K.D. Haptoglobin levels, but not Hp1-Hp2 polymorphism, are associated with polycystic ovary syndrome. J Assist Reprod Genet. 2017;34:1691–1698. DOI: 10.1007/s10815-017-1030-3.
17. Kebapcilar L., Taner C.E., Kebapcilar A.G., Sari I. High mean platelet volume, low-grade systemic coagulation and fibrinolytic activation

are associated with androgen and insulin levels in polycystic ovary syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2009;280(2):187–193. DOI: 10.1007/s00404-008-0884-0.
18. Deligeoroglou E., Vrachnis N., Athanasopoulos N. et al. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. Gynecol Endocrinol. 2012;28:974–978. DOI: 10.3109/09513590.2012.683082.
19. Moran L.J., Hutchison S.K., Meyer C., Zoungas S. A comprehensive assessment of endothelial function in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. Clin Sci. 2009;116:761–770. DOI: 10.4103/2231-0770.191445.
20. Ageno W., Di Minno M.N., Ay C. et al. Association between the metabolic syndrome, its individual components, and unprovoked venous thromboembolism: results of a patient-level meta-analysis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2014;34(11):2478–2485. DOI:10.1161/ATVBAHA.114.304085.
21. Moini A., Tadayon S., Tehranian A. et al. Association of thrombophilia and polycystic ovarian syndrome in women with history of recurrent pregnancy loss. Gynecol Endocrinol. 2012;28(8):590–593. DOI: 10.3109/09513590.2011.650754.
22. Haynes M.C., Lu B.Y., Winkel A.F. Ovarian Vein Thrombophlebitis Related to Large Uterine Myoma. Obstet Gynecol. 2014;123(2 Pt 2 Suppl 2):450–453. DOI:10.1097/aog.00000000091.
23. Grandl G., Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. Semin Immunopathol. 2018;40(2):215–224. DOI: 10.1007/s00281-017-0666-5.
24. Bañuls 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.
25. Лапина И.А., Озолиня Л.А., Доброхотова Ю.Э. и др. Комплексная оценка влияния гликозаминогликанов на систему гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;5:35–41.
[Lapina I.A., Ozolinya L.A., Dobrokhotova Yu.E. et al. Comprehensive assessment of the effect of glycosaminoglycans on the hemostatic system in patients with polycystic ovary syndrome. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2019;5:35–41 (in Russ.)].
26. 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.
27. Bailey A.P., Hawkins L.K., Missmer S.A. et al. Effect of body mass index on in vitro fertilization outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2014;211–213. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.03.035.
28. 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.
29. Anagnostis P., Tarlatzis B.C., Kauffman R.P. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. Metabolism. 2018;86:33–43. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.09.016.
30. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19(1):41–47. DOI: 10.1093/humrep/deh098.
31. Rosenfield R.L., Ehrmann D.A. The pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. Endocr Rev. 2016;37(5):467–520. DOI: 10.1210/er.2015-1104.
32. Moghetti P., Castello R., Negri C. et al. Metformin effectson clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovarysyndrome; a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followedby open, long-term clinical evaluation. J Clin Endocrinol Metabol. 2000;85:139–146. DOI: 10.1210/jcem.85.1.6293.
33. Foroozanfard F., Samimi M., Almadani K.H., Sehat M. Effect of metformin on the anti-Müllerian hormone level in infertile women with polycystic ovarian syndrome. Electron Physician. 2017;9(12):5969–5973. DOI: 10.19082/5969.
34. Nestler J.E., Powers L.P., Matt D.W. et al. A direct effectof hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulinlevels in obese women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1991;72(1):83–89. DOI: 10.1210/jcem-72-1-83.
35. Pinola P. Hyperandrigenism, menstrual irregularities and polycystic ovary syndrome. Impact on female reproductive and metabolic health from early adultgood until menopause. University of Oulu, Juvenes Print. Tampere; 2016. DOI: 10.1093/humrep/deu200.
36. Morin-Papunen L.C., Vauhkonen I., Koivunen R.M. et al. Endocrine and metaboliceffects of metformin vs.ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. J Clin Endocrinol Metabol. 2000;85:316–318. DOI: 10.1016/j.metabol.2000.03.019.
37. O'Neil P.M., Birkenfeld A.L., McGowan B. et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. Lancet. 2018;392(10148):637–649. DOI: 10.1016/S0140-6736 (18) 31773-2.
38. Heimark D., McAllister J., Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. Endocr J. 2014;61(2):111–117. DOI: 10.1507/endocrj.EJ13-0423.
39. Unfer V., Carlomagno G., Papaleo E. et al. Hyperinsulinemia alters myoinositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS. Reprod Sci. 2014;21(7):854–858. DOI: 10.1177/1933719113518985.
40. Arya B.K., Haq A.U., Chaudhury K. Oocyte quality reflected by follicular fluid analysis in polycystic ovary syndrome (PCOS): a hypothesis based on intermediates of energy metabolism. Med Hypotheses. 2012;78(4):475–478. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.01.009.
41. Carlomagno G., Unfer V., Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. Fertil Steril 2011;3095:2515–2516. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.027.
42. Unfer V., Carlomagno G., Dante G. et al. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. Gynecol Endocrinol. 2012;28:509–515. DOI: 10.3109/09513590.2011.650660.
43. Lagana A.S., Garzon S., Casarin J. et al. Inositol in polycystic ovary syndrome: restoring fertility through a pathophysiology-based approach. Trends Endocrinol Metab. 2018;29(11):768–780. DOI: 10.1016/j.tem.2018.09.001.
44. Monastra G., Unfer V., Harrath A.H., Bizzarri M. Combining Treatment with Myo-Inositol and D-chiro-inositol (40:1). Is Effective in Restoring Ovary Function and Metabolic Balance in PCOS Patients. Gynecol Endocrinol. 2017;33(1):1–9. DOI: 10.1080/09513590.2016.1247797.
45. Nordio M., Basciani S., Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019;23 (12):5512–5521.
46. Facchinetti F., Appetecchia M., Aragona C. et al. Experts' opinion on inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: a further help for human reproduction and beyond. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2020;16(3):255–274. DOI: 10.1080/17425255.2020.1737675.
47. Торшин И.Ю., Громова О.А., Калачева А.Г. и др. Мио-инозитол: микронутриент для «тонкой настройки» женской репродуктивной сферы. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(2):148–155. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-148-155.
[Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kalacheva A.G. et al. Myo-inositol: micronutrient for "fine tuning" of the female reproductive sphere. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(2):148–155 (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-148-155.
48. Венедиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э. Онкогинекология в практике гинеколога. ГЭОТАР-МЕД; 2015.
[Venediktova M.G., Dobrokhotova Yu.E. Oncogynecology in the practice of a gynecologist. GEOTAR-MED, 2015 (in Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Лапина Ирина Александровна — *к.м.н., доцент 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 0000-0002-2875-6307.*
Чирвон Татьяна Геннадьевна — *аспирант 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 0000-0002-8302-7510.*
Доброхотова Юлия Эдуардовна — *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.*
Таранов Владислав Витальевич — *аспирант 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 0000-0003-2338-2884.*
Контактная информация: *Лапина Ирина Александровна, e-mail: doclapina@mail.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *06.03.2021, поступила* **после рецензирования** *21.03.2021,* **принята в печать** *08.04.2021.*

ABOUT THE AUTHORS:
Irna A. Lapina — *Cand. of Sci. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2875-6307.*
Tatyana G. Chirvon — *postgraduate student of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8302-7510.*
Yuliya E. Dobrokhotova — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.*
Vladislav V. Taranov — *postgraduate student of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2338-2884.*

Contact information: *Irina A. Lapina, e-mail: doclapina@mail.ru.* **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *06.03.2021,* **revised** *21.03.2021,* **accepted** *08.04.2021.*