

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЧИРВОН Татьяна Геннадьевна

**ОСОБЕННОСТИ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОК С
СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ, АССОЦИИРОВАННЫМ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

3.1.4 – Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доброхотова Юлия Эдуардовна,
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Актуальное определение СПЯ, классификация и эпидемиология.....	11
1.2. Патогенез СПЯ второго патогенетического варианта и его связь с метаболическими нарушениями	12
1.3. Современные возможности прегравидарной подготовки и улучшения репродуктивной функции пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом	18
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ	29
2.1. Дизайн исследования	29
2.2. Клиническая характеристика пациентов в группах	32
2.3. Характеристика методов исследования	41
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47
3.1. Сравнительные характеристики исследуемых групп в процессе лечения... ..	47
3.2. Оценка восстановления овуляторной функции, ритма менструального цикла и частоты наступления самопроизвольной беременности	63
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	67
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	74
ВЫВОДЫ	77
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	79
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	80
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	83

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Последние несколько десятилетий во всем мире наблюдается активный рост количества людей с метаболическим синдромом [11; 69].

Около 12 % женщин с избыточной массой тела и до 20 % с ожирением имеют проблемы с осуществлением репродуктивной функции [23].

В свою очередь синдром поликистозных яичников (СПЯ) является одной из наиболее частых причин бесплодия, а патогенетические аспекты заболевания до конца не изучены [16].

В 60–70 % случаев СПЯ сочетается с метаболическим синдромом, который усугубляет состояние женщины и требует отдельного подхода к улучшению фертильности данной группы пациентов [45].

С учетом метаболических характеристик и в зависимости от клинической картины Genazzani A. D. et al. предлагают выделять два патогенетических варианта СПЯ: первый – классический репродуктивный и второй – с высоким риском метаболических нарушений, называемый некоторыми авторами «метаболический репродуктивный синдром» [53].

Первой и ключевой целью при лечении женщин с сочетанием метаболического синдрома и СПЯ неоспоримо является снижение массы тела. Однако до сих пор не оптимизированы единые схемы и стандарты терапии данной группы пациенток, что делает эту проблему одной из самых актуальных для медицинского сообщества.

Степень разработанности научной темы

Согласно литературным данным известно, что увеличение массы жировой ткани на 20 % и более приводит к нарушению функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [11; 16; 92].

Отсутствие овуляции является одним из ведущих проявлений СПЯ, а при его сочетании с метаболическим синдромом частота ановуляции выше и достигает 80–90 %. В связи с этим варианты лечения бесплодия, предлагаемые данной группе, часто сосредоточены на восстановлении и стимуляции овуляции. Однако не стоит забывать о том, что у женщин с СПЯ, ассоциированным с метаболическим синдромом в первую очередь обращают на себя внимание другие сопутствующие проблемы, такие как ожирение, кардиоваскулярные осложнения, нарушения психического здоровья и более низкое качество жизни [13; 69; 100; 107].

Кроме того, метаболический синдром в сочетании с синдромом поликистозных яичников усугубляет овуляторную дисфункцию с нарушением менструального цикла, снижает возможности фармакотерапии и успешность стимуляции овуляции и, по данным некоторых авторов, связан с повышенной частотой самопроизвольного прерывания беременности, преэклампсии, макросомии плода и перинатальной заболеваемости [1; 69; 109].

Проведенные ранее исследования по применению различных методов терапии позволили обосновать некоторые подходы к выбору схем лечения женщин с различными клиническими проявлениями СПЯ [11; 23; 100].

Однако, трудности лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников, ассоциированным с метаболическим синдромом привели к поиску новых возможностей улучшения и оптимизации терапии данной патологии.

Низкая эффективность лечебных мероприятий в данной группе связана с взаимным усугублением метаболических и гормональных нарушений при сочетанной патологии, формированием «порочного круга», неудовлетворительным психологическим состоянием и низкой комплаентностью таких пациенток [6; 9; 111].

Учитывая всё вышеизложенное, оптимизация и повышение эффективности прегравидарной подготовки пациентов с СПЯ и метаболическим синдромом является актуальной сферой исследования.

Цель исследования

Оптимизировать прегравидарную подготовку пациенток с синдромом поликистозных яичников, ассоциированным с метаболическим синдромом, с учетом фенотипических и метаболических особенностей.

Учитывая цель настоящего исследования, сформулированы следующие **задачи**:

1. Изучить особенности клинико-морфологических, гормональных и метаболических нарушений у пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом.
2. Оценить сравнительную эффективность применения метформина, аналогов глюкагоноподобного пептида-1, изоформ инозитола и их влияние на метаболические, гормональные показатели женщин с СПЯ и метаболическим синдромом.
3. Оценить частоту восстановления спонтанной овуляции и наступления беременности при различных вариантах преконцепционной подготовки.
4. Разработать рекомендации для персонифицированного использования препаратов при прегравидарной подготовке пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом.

Научная новизна работы

Произведена сравнительная оценка влияния на репродуктивную функцию, гормональные и метаболические параметры фармакотерапии аналогами ГПП-1, изоформами инозитола и метформином у пациенток с синдромом поликистозных яичников второго патогенетического варианта. Выявлены преимущества аналогов ГПП-1 для восстановления овуляторной функции и частоты наступления естественной беременности. Разработан персонифицированный алгоритм прегравидарной подготовки пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что на основании полученных данных произведена оптимизация преконцепционной подготовки и выявлены критерии ее эффективности у пациенток СПЯ, ассоциированным с метаболическим синдромом.

Практическая значимость состоит в выборе тактики прегравидарной подготовки пациенток с синдромом поликистозных яичников, ассоциированным с метаболическим синдромом, позволяющей улучшить репродуктивные исходы у данной группы пациенток и избежать необоснованных ятрогенных вмешательств, в том числе индукции овуляции и вспомогательных репродуктивных технологий.

Разработан способ лечения синдрома поликистозных яичников, ассоциированного с метаболическим синдромом (патент на изобретение № 2749783, дата государственной регистрации 16.06.2021).

Методология и методы исследования

Методология исследования включала оценку особенностей клинικο-морфологических, гормональных и метаболических нарушений у пациентов с СПЯ, ассоциированным с метаболическим синдромом, а также сравнительную эффективность применения метформина, аналогов глюкагоноподобного пептида-1, стереоизоформ инозитола и их влияние на различные показатели и репродуктивную функцию данной группы пациентов. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов). Работа выполнена в дизайне открытого одноэтапного проспективного исследования с использованием клинических, инструментальных, лабораторных и статистических методов исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. При синдроме поликистозных яичников, ассоциированном с метаболическим синдромом, назначение метформина и инозитола предпочтительно для пациентов с измененным липидным профилем и выраженной клинической или биохимической гиперандрогенией.
2. При высоких значениях ЛГ, выраженной инсулинорезистентности и ИМТ более 30 кг/м² назначение аналогов глюкагоноподобного пептида-1 в большей степени нормализует метаболические и гормональные показатели у пациентов с СПЯ и метаболическим синдромом.
3. Наибольшей эффективностью в отношении восстановления овуляции за счет снижения веса и наступления последующей спонтанной беременности обладают аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (лираглутид). Через 6 месяцев лечения овуляция была отмечена у 77,5 % пациенток из числа наблюдаемых в данной группе. При этом частота наступления естественной беременности составила 62,5 %.
4. Разработан персонифицированный алгоритм прегравидарной подготовки пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом.

Степень достоверности результатов исследования

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Данные, которые подвергались статистическому анализу с помощью программного обеспечения STATISTICA 13.5 (разработчик – StatSoft.Inc), хранились в рабочей книге Excel, входящей в состав пакета Microsoft Office 2016. Если распределение числовых показателей подчинялось закону о нормальном распределении, применялся критерий ANOVA (при равенстве дисперсий) и попарное сравнение групп с помощью t-критерия Стьюдента, если нет – то критерий Крускала-Уоллиса и попарное сравнение групп с помощью

Манна-Уитни. Анализ показателей, изменяющихся в ходе лечения, осуществлялся с помощью парного t-критерия Стьюдента или критерия Уилкоксона. Качественные показатели оценивались с помощью критериев Хи-квадрат, Фишера и Z-критерия для долей. Критерием статистической значимости был уровень $p < 0,05$, при множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони.

Апробация результатов исследования

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: IV Международном Междисциплинарном Саммите «Женское здоровье» (Москва, май 2020), Gynecological Endocrinology – 19th World Congress online (Флоренция, декабрь 2020), VI Международном Междисциплинарном Саммите «Женское здоровье» (Москва, май 2022).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врачей отделений акушерско-гинекологического центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения городской клинической больницы им. Ф.И. Иноземцева и государственного бюджетного учреждения здравоохранения городской клинической больницы № 1 имени Н.И. Пирогова 14 декабря 2021 года, протокол № 5.

Личное участие автора

Личное участие автора состоит в организации дизайна исследования в соответствии с его целью и задачами, получении исходных клинических данных, проведении сбора клинического материала. Автором выполнен анализ

анамнестических данных, клинических наблюдений и результатов обследования, произведено назначение медикаментозных препаратов и динамическая оценка клинико-лабораторных показателей с обработкой полученных данных.

Был произведен индивидуальный подбор схемы прегравидарной подготовки, динамическое наблюдение за больными, обоснование проведения лабораторных исследований, создание базы данных, содержащей информацию о 145 больных, статистическая обработка, интерпретация и изложение полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций и подготовка публикаций по выполненной работе.

Автором лично проведены клиническое и инструментальное обследование пациенток, медикаментозное лечение, а также выполнено копирование информации из первичной документации, систематизация, статистическая обработка полученных данных. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке – более 90 %, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100 %. Все научные положения и выводы, представленные в диссертации, автором получены лично.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Материалы диссертационного исследования внедрены в лечебную практику гинекологических отделений ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова (главный врач – к.м.н. Свет А.В.), ГБУЗ ГКБ им. Ф.И. Иноземцева (главный врач – к.м.н. Маркаров А.Э.). Результаты научной работы используются в материалах лекций и

практических занятий для студентов и ординаторов на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По материалам проведенных исследований опубликованы 4 научные работы, из них – 3 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1 патент на изобретение, зарегистрированный в Госреестре РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 97 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 130 источников (20 отечественных и 110 иностранных), иллюстрирована 17 рисунками, 17 таблицами.

ГЛАВА 1. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальное определение СПЯ, классификация и эпидемиология

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является одним из наиболее распространенных заболеваний среди женщин репродуктивного возраста [7; 11; 69; 100]. Несмотря на активное изучение в последние десятилетия, патогенетические аспекты патологии не до конца изучены [6; 19; 23]. Основным его проявлением служит клиническая или биохимическая овариальная гиперандрогения, которая сопровождается хронической ановуляцией в сочетании со специфическими структурными морфологическими изменениями яичников [16; 114].

В современном представлении СПЯ рассматривается не как самостоятельное заболевание, а как мультифакторный феномен, объединяющий ряд симптомов и имеющий общие клинические и биохимические проявления [4; 10; 100].

В связи с ежегодным ростом числа женщин, страдающих данной патологией, проблемы, связанные с реализацией репродуктивной функции таких пациенток, приобретают особое значение [19; 26; 48].

Частота СПЯ, по данным некоторых авторов, в популяции развитых стран составляет около 20 %, а среди женщин с ановуляторным бесплодием достигает 91 % [11; 23; 60; 69].

На данный момент для формулировки диагноза СПЯ используют критерии диагностики, утвержденные на Европейской конференции по СПЯ в Роттердаме в 2003 году [114]. В 2012 году экспертами Национального института здоровья США (NIH) были пересмотрены диагностические критерии от 1990 года и принято решение о повсеместном использовании диагностических критериев

ESHRE/ASRM, предложенных в Роттердаме в 2003 году, но с выделением четырех клинических фенотипов СПЯ:

А. Гиперандрогения, хроническая ановуляция и поликистозная морфология яичников по данным УЗИ (классический фенотип)

В. Гиперандрогения и олиго/ановуляция

С. Гиперандрогения и поликистозная морфология яичников

Д. Олиго/ановуляция и поликистозная морфология яичников

При этом по новым данным у пациентов с нерегулярными менструациями и гиперандрогенией УЗИ яичников для диагностики СПЯ не требуется, однако ультразвуковая картина помогает определить фенотип.

Genazzani A. D. et al. предлагают выделять два патогенетических варианта СПЯ в зависимости от клинической картины: первый – классический репродуктивный и второй – с высоким риском метаболических нарушений, называемый некоторыми авторами «метаболический репродуктивный синдром» [53].

В связи со значительной клинической гетерогенностью, порождающей ряд фенотипов с нарушением массы тела или без него, различием и вариабельностью клинических признаков на протяжении всей жизни, а также системным влиянием на организм, восстановление фертильности при синдроме поликистозных яичников, несмотря на активное изучение в последнее десятилетие, представляется актуальной проблемой, заслуживающей пристального внимания [6; 84].

1.2. Патогенез СПЯ второго патогенетического варианта и его связь с метаболическими нарушениями

В связи с глобальной урбанизацией и снижением физической активности в последние десятилетия 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 [13; 14]. В репродуктивном возрасте избыточный вес приводит к снижению фертильности [69; 85; 90; 97].

Комплекс метаболических нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, объединены термином метаболический синдром [5; 52; 118]. Синдром поликистозных яичников может рассматриваться одним из его проявлений и считается наиболее распространенной причиной бесплодия у женщин с избыточной массой тела и ожирением [87]. У большинства женщин нарастание массы тела предшествует клиническим проявлениям СПЯ. До половины случаев данного синдрома в мире остаются не диагностированными. Распространенность ожирения при СПЯ варьируется 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 [85; 90; 92].

Исследования последнего десятилетия показали, что некоторые пациентки с диагнозом СПЯ имеют сниженную чувствительность к инсулину (инсулинорезистентность) независимо от наличия избыточной массы тела или ожирения. Ее обнаруживают примерно у 70–80 % женщин с СПЯ и центральным ожирением и у 15–30 % худых женщин с данным синдромом [23; 52; 67; 126; 127], а по данным исследования Stepto N.K. et al. при СПЯ резистентность к инсулину определяется у 75 % больных с нормальной массой тела и у 95 % – с лишним весом [121].

Частота избыточной массы тела или ожирения выше у женщин с СПЯ в сравнении с общей популяцией, что может быть связано с генетической предрасположенностью к ожирению у таких пациенток. Если распространенность метаболического синдрома в общей популяции составляет 14–24 %, то среди пациенток с СПЯ – 43 % [69; 98; 108]. Многие исследователи указывают на генетическое детерминирование метаболических нарушений при СПЯ, проявление которых усугубляется при наличии избыточной массы тела [1; 63; 73]. Результаты недавних исследований ассоциации по изучению генома показали, что СПЯ генетически связан с генами, ассоциированными с развитием ожирения,

инсулинорезистентности и различными вариациями синтеза фолликулостимулирующего гормона [85; 90].

В свою очередь, у 50–70 % пациентов с СПЯ в независимости от индекса массы тела происходит перераспределение жировой ткани на андройдный тип, а избыток висцеральной жировой ткани связан с увеличением инсулинорезистентности (ИР) и усугублением метаболического синдрома [8; 45; 101].

Считается, что в патогенезе возникновения метаболического синдрома первичным является нарушение нейроэндокринной регуляции функции гипоталамуса. В ответ на нарушение обмена нейромедиаторов происходит повышение секреции АКТГ, пролактина, сбоя выделения ГнРГ и соответственно гонадотропинов в гипофизе. У пациенток с метаболическим синдромом активация андрогенной функции надпочечников обусловлена повышенной продукцией кортиколиберина и соответственно АКТГ, поэтому увеличивается и синтез кортизола. Гиперкортицизм приводит к формированию висцерального ожирения, инсулинорезистентности и как следствие компенсаторной гиперинсулинемии. Вследствие внегонадного синтеза эстрогенов из андрогенов в жировой ткани происходит повышение чувствительности гипофиза к гонадолиберину, что также нарушает функцию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с формированием синдрома поликистозных яичников II патогенетического варианта [3; 5; 19; 45; 60; 114].

Известно, что увеличение массы жировой ткани на 20 % и более приводит к нарушению функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [69; 120].

Инсулинорезистентность сопровождается не только снижением чувствительности периферических тканей собственно к инсулину, но и клеток яичников к белковым гормонам ФСГ и ЛГ [42].

Гиперинсулинемия приводит к атрезии фолликулов и гиперплазии стромы яичников. Этот процесс усугубляет гиперандрогению и приводит к нарушению

механизмов селекции доминантного фолликула, другими словами к хронической ановуляции, и, как следствие, к ановулярному бесплодию [8; 20; 33; 38; 45].

У женщин с ИМТ более 25 кг/м^2 диагноз СПЯ встречается чаще на 9 %. В свою очередь, при установленном диагнозе синдрома поликистозных яичников в будущем ожирение встречается чаще [1; 10]. По данным некоторых авторов увеличение веса за 10 лет наблюдения женщин с СПЯ значительно больше, чем в контрольной группе здоровых женщин [27; 32]. Абдоминальное ожирение увеличивается с течением времени с прогрессирующим увеличением соотношения объема талии и бедер между 20–25 лет и 40–45 лет [32; 45]. Эти данные согласуются с результатами проспективного когортного исследования Ollila et al., в котором показано, что у молодых девушек с симптомами или установленным диагнозом СПЯ, в будущем отмечают более высокие показатели индекса массы тела с вытекающим из этого повышенными рисками кардиоваскулярных и метаболических нарушений, а также усугублением репродуктивных проблем [104; 130].

Часто развивающиеся у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) нарушение обмена глюкозы, липидов, артериальная гипертензия также позволяет отнести его к метаболическим заболеваниям. Согласно данным австралийских ученых при СПЯ чаще, чем в общей популяции развиваются такие заболевания как сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, заболевания вен и венозные тромбоэмболические осложнения, а также депрессивные расстройства [39; 43; 64; 98; 104].

В свою очередь, само по себе увеличение массы тела связано с множеством ассоциированных заболеваний, в том числе с метаболическими и сердечно-сосудистыми нарушениями [69; 104; 126].

Частота нарушений в свертывающей системе и липидном профиле крови увеличивается при избыточном весе и усугубляются синдромом поликистозных яичников, что также неблагоприятно влияет на репродуктивную функцию [76; 94]. Вследствие инсулинорезистентности и ожирения повышается риск

развития эндотелиальной дисфункции, потери эластичности стенок артерий, атеросклероза и кальцификации коронарных сосудов [12; 21; 95].

Среди ряда 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-1 β) на эндотелий [30; 41]. Стимуляция эндотелия сосудистой стенки, активация тромбоцитов ведет к запуску протромботического потенциала крови, при этом снижается антикоагулянтная активность и увеличивается образование тромбина [35; 64].

В исследованиях [Carvalho L. и соавт., 2017] отмечается тот факт, что при СПЯ основным патогенетическим звеном, влияющим на систему гемостаза, является системная воспалительная реакция. Повышение концентрации провоспалительных биомаркеров в плазме крови у пациенток с СПЯ активирует факторы гемостаза и снижает фибринолитическую активность [12; 35]. Также у пациенток с СПЯ отмечают снижение концентрации адипонектина и повышением уровней лептина, интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей альфа [33; 34; 95].

Результаты исследований, посвященные роли ингибитора активатора плазминогена (РАI -1) в общем гемостазиологическом неблагополучии у больных СПЯ, выявляют, что уровень и активность РАI -1 значительно выше у пациенток с данным синдромом, по сравнению со здоровыми женщинами сходной возрастной группы [14; 41]. Несколько работ с малым количеством наблюдений касались уровня антиплазмина и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАFI). При этом статистической разницы в уровне антиплазмина выявлено не было. В свою очередь, ТАFI плазмы крови имел статистически более высокий уровень у пациенток с СПЯ, чем в группе контроля, а также положительно коррелировал с индексом инсулинорезистентности у данной категории пациенток [38; 73; 108]. Изучение системы гемостаза у пациенток с метаболическим синдромом актуально в срезе проблемы роста количества неблагоприятных репродуктивных исходов, одной из причин которого как раз может являться увеличение прокоагулянтного потенциала [21; 61].

По данным Vanuls C. et al., оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция связаны с СПЯ и метаболическим синдромом. Они 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 [30]. Согласно [Moran L.J. et al, 2009], был проведен ряд исследований, в результате которых была выявлена положительная корреляционная связь между повышенным уровнем ADMA (асимметричный диметиларгинин), маркерами инсулинорезистентности, а также сниженной продукцией NO, что подтверждает негативное воздействие СПЯ на баланс медиаторов, способствующих нормальному функционированию эндотелия и повышает риск развития кардиометаболических осложнений [95].

Биохимическая гиперандрогения и низкий уровень глобулинов, связывающих половые стероиды (ГСПС), также ассоциированы с увеличением риска кардиометаболических осложнений у женщин всех возрастных периодов [11; 104; 107; 113]. Рекомендуется исследование уровня дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) и андростендиона в крови в случае, когда уровни общего и свободного тестостерона не повышены, но маркеры представляют ограниченную дополнительную информацию в диагностике СПЯ [11; 62; 101; 113].

Метаболический синдром в сочетании с синдромом поликистозных яичников усугубляет овуляторную дисфункцию с нарушением менструального цикла, снижает частоту наступления беременности, возможности лечения бесплодия и успешность стимуляции овуляции, а также, по данным некоторых авторов, связан с повышенной частотой самопроизвольного прерывания беременности, преэклампсии, макросомии плода и перинатальной заболеваемости [15; 20; 29; 65; 117; 127].

Для профилактики неблагоприятных исходов беременности рекомендуется проведение грамотного прегравидарного консультирования женщин с СПЯ и метаболическим синдромом [17].

1.3. Современные возможности прегравидарной подготовки и улучшения репродуктивной функции пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом

Ановуляторное бесплодие является самым частым поводом для обращения за медицинской помощью пациенток с СПЯ второго патогенетического варианта. В связи с этим варианты лечения, предлагаемые этим женщинам, в основном сосредоточены на лечении ановуляции [4; 15; 17; 54]. Однако, не стоит забывать о том, что у женщин с СПЯ, ассоциированным с метаболическим синдромом в первую очередь обращают на себя внимание другие сопутствующие проблемы, такие как избыточный вес, кардиоваскулярный синдром, нарушения психического здоровья и более низкое качество жизни [100].

В прошлом лечение пациентов с СПЯ было направлено на устранение хронической ановуляции и клинических проявлениях гиперандрогении, оставаясь при этом симптоматическим [6]. Однако такая терапевтическая стратегия не влияет на метаболические нарушения, которые более выражены у пациенток со вторым патогенетическим вариантом СПЯ, что, в том числе, ведет к увеличению риска репродуктивных неудач и кардиометаболических осложнений [7; 57; 126].

Не подвергается сомнению тот факт, что метаболический синдром и ожирение являются негативными факторами при лечении бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников и отрицательно влияют на фертильность, о чем свидетельствует его неблагоприятное влияние на характеристики стимуляции овуляции, частоту наступления и клинические исходы беременностей в многочисленных исследованиях [4; 16; 23; 45; 128].

Согласно исследованию R. Hart et al., по сравнению с общей популяцией женщины с СПЯ чаще госпитализировались в стационар в связи с маточными кровотечениями, привычным невынашиванием беременности, для лечения бесплодия, а также чаще прибегали к использованию экстракорпорального оплодотворения [63].

Индекс массы тела также влияет на результаты экстракорпорального оплодотворения пациенток с СПЯ. По данным многоцентрового

рандомизированного исследования Frefro-PCOS 2019 у пациенток с метаболическим синдромом длительность лечения бесплодия была выше, во время стимуляции овуляции пациенткам с МС требовались значительно более высокие дозы гонадотропина с более длительной стимуляцией, процент синдрома гиперстимуляции яичников был выше, чем в популяции. Однако, что интересно, несмотря на меньшее количество полученных ооцитов и эмбрионы более низкого качества совокупный коэффициент рождаемости после лечения не показал значительного различия по сравнению с контрольной группой с нормальной массой тела (57,8 % против 62,2 %) [127].

По данным Bailey et al. у женщин с метаболическим синдромом и СПЯ шансы на самопроизвольную беременность до начала циклов ЭКО на 69 % ниже и на 77 % меньше частота наступления беременности после переноса эмбриона по сравнению с женщинами с СПЯ с нормальной массой тела [29]. 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 не результативных стимуляций яичников в ходе программ ЭКО, что снижает риск синдрома гиперстимуляции яичников. Однако интересен тот факт, что в ходе данного исследования была отмечена тенденция к снижению процента синдрома гиперстимуляции яичников с увеличением индекса массы тела. У пациенток с СПЯ он развивался в 19,6 % случаях с нормальной массой тела, 10,5 % – с избыточной и 3,2 % – с ожирением [29].

Изменение представлений о патогенетических механизмах и частое сочетание с метаболическими нарушениями привело к изменению тактики обследования и лечения таких пациенток.

Терапевтическая стратегия при СПЯ безусловно должна формироваться с учетом метаболических нарушений и репродуктивных планов [81].

При лечении данной группы больных важно осуществлять комплексную терапию, направленную не только на восстановление репродуктивной функции, но и на коррекцию метаболических нарушений.

Основными направлениями коррекции при СПЯ являются снижение массы тела и профилактика набора веса, коррекция метаболических нарушений и профилактика их прогрессирования, нормализацию показателей системы гемостаза, липидного и углеводного профиля, а также измерение артериального давления, лечение клинических признаков гиперандрогении. Кроме того, у молодых женщин основными задачами терапии являются регуляция ритма менструаций, профилактика гиперпластических процессов эндометрия и лечение ановуляторного бесплодия [23; 31; 67; 69; 82; 107].

Несмотря на то, что ключевой целью при лечении пациенток с сочетанием метаболического синдрома и синдрома поликистозных яичников неоспоримо является снижение массы тела, до сих пор не определены единые схемы и стандарты лечения в данной когорте [32; 40; 44; 67; 82; 96; 100].

Междисциплинарный подход к данным пациенткам должен включать оценку рисков до зачатия и их оптимизацию. Перед началом медикаментозного лечения с целью улучшения фертильности и других репродуктивных результатов рекомендуется вмешательство в образ жизни [100].

Потеря веса уменьшает количество абдоминальной жировой ткани, снижает инсулинорезистентность и компенсаторную гиперинсулинемию, что благоприятно влияет и улучшает клиническое течение синдрома поликистозных яичников. 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, углеводный обмен и показатели системы гемостаза [94; 104].

Исследование Panidis et al. показало статистически значимое снижение общего тестостерона в сыворотке и индекса свободных андрогенов с потерей веса. Потеря веса помогает скорректировать не только признаки метаболического синдрома, но и психологическое расстройство, которое в 3–8 раз чаще встречается у женщин с СПЯ. Потеря веса была достигнута путем изменения образа жизни, диеты, физических упражнений и поведенческой терапии [106].

Систематический обзор и метаанализ 2015 года показал, что модификация образа жизни способствуют снижению веса и повышению частоты наступления беременности естественным образом, однако, в работе нет данных об исходах беременностей [32]. Согласно американскому исследованию женщин с бесплодием и СПЯ на фоне метаболического синдрома, снижение веса до использования стимуляции овуляции привело к более высоким показателям овуляции и живорождения. У каждой второй пациентки на фоне умеренного снижения массы тела (на 2–5 %) восстановился менструальный цикл, а у 2 из 18 наступила беременность [28].

Модификация образа жизни, регулярные физические нагрузки, сбалансированная диета рекомендуется всем женщинам с синдромом поликистозных яичников с целью снижения веса или профилактики избыточной массы тела в качестве первой линии лечения. Однако, приверженность к коррекции образа жизни, соблюдению диеты и физических нагрузкам остается низкой и ответ имеет индивидуальный характер [21; 32; 40; 44; 96; 100]. В связи с этим представляется актуальным необходимость грамотного выбора и оценки эффективности фармакологических средств в качестве прегравидарной подготовки для снижения веса и улучшения репродуктивных исходов у пациенток с СПЯ [17; 38; 99; 110].

В последнее время для лечения таких пациенток с целью снижения инсулинорезистентности активно используется метформин. Улучшение чувствительности к инсулину на фоне данного препарата у пациенток с синдромом поликистозных яичников было подтверждено в нескольких исследованиях [1,3,18,20]. По результатам работ Р. Moghetti с соавторами, использование метформина приводит к снижению инсулинорезистентности, независимо от изменения массы тела [17; 20]. 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 синдромом

поликистозных яичников [1; 12; 19; 47]. Однако нет достаточных доказательств того, что метформин в сочетании с другими агентами, используемыми для стимуляции овуляции, увеличивает рождаемость. До настоящего времени при лечении СПЯ в сочетании с метаболическими нарушениями данный препарат используется гинекологами офф-лейбл, а в инструкции по применению единственным показанием к применению метформина является сахарный диабет 2-го типа и его профилактика у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска [36; 50; 62; 86; 99; 124].

Тем не менее, использование метформина приводит к улучшению менструального цикла и снижению уровня андрогенов [78; 110]. Точный механизм регуляции менструального цикла метформином до сих пор неизвестен. Однако это может быть связано с сенситизацией к инсулину, направленной против инсулинорезистентности, вызванной избытком андрогенов [93; 98]. В ряде исследований метформин продемонстрировал положительный эффект на динамику снижения антимюллерова гормона, который повышен у женщин с ановуляторным бесплодием при СПЯ, что ставит под сомнение гиперандрогению как первичное звено в возникновении бесплодия [50].

Несмотря на то, что использование метформина дает очевидные улучшения у женщин с ожирением, резистентных к инсулину, он вызывает частые желудочно-кишечные побочные явления, такие как диарея, тошнота, рвота и вздутие живота, а также метаболические осложнения. Кроме того, тиазолидиндионы могут привести к задержке жидкости, увеличению массы тела, ишемической болезни сердца, инфаркту миокарда и раку мочевого пузыря [36; 78; 110].

В связи с этим, актуальным представляется поиск методов комбинированной терапии со снижением дозы препаратов этой группы, а назначение данной терапии должно обсуждаться с пациенткой. Следует информировать женщину о возможной эффективности, рисках и побочных эффектах этого лечения. Также стоит помнить о том, что длительное применение данного препарата может приводить к снижению витамина B12.

Таким образом, метформин в комбинации с модификацией образа жизни может быть рекомендован женщинам с СПЯ для снижения массы тела, лечения гормональных и метаболических нарушений, но не должен использоваться в качестве терапии первой линии для лечения олиго-ановуляции. В ряде исследований показано, что нормализация массы тела с последующим использованием пероральных индукторов овуляции, таких как кломифена цитрат или летрозол, гораздо более эффективны в повышении частоты овуляции, беременности и рождаемости у таких пациенток [3; 4; 116; 129].

С этой целью уменьшения массы тела используются препараты с разнообразными механизмами действия. Однако практически все из них имеют 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 запрещён в США, Европе и ряде других стран. Именно он входит в состав БАДов и нелегализованных средств для похудения в дозировке, многократно превышающей допустимую [106].

Новыми препаратами для фармакологической коррекции массы тела, представляющими интерес, являются аналоги рецептора глюкагоноподобного пептида-1, который стимулирует чувство насыщения посредством своего действия на нейроны головного мозга, которые контролируют потребление пищи. Рецепторы ГПП-1 находятся в различных органах, включая головной мозг, поджелудочную железу, желудочно-кишечный тракт, сердце, сосудистую систему и почки. ГПП-1 быстро расщепляется ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4), поэтому период его действия составляет менее двух минут. Попадая в кровоток, аналоги ГПП-1 связываются с альбумином, что не дает им разрушиться и продлевает его период действия, поэтому период полураспада в организме человека составляет 13 часов, что стимулирует чувство насыщения в течение дня

и ведет к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела [79; 105; 119; 120; 125].

Кроме того, инкретины, такие как глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), улучшают функцию бета-клеток, усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина, подавляют неадекватно повышенную секрецию глюкагона и замедляют опорожнение желудка после попадания их в общий кровоток из кишечника.

В исследовании SCALE аналоги ГПП-1 значительно превосходили плацебо при лечении ожирения. В первой группе после 56 недель применения примерно две трети пациентов потеряли вес более чем на 5 %, при этом около одной трети потеряли более 10 % массы тела. Снижение массы тела на 5–10 % связано с уменьшением объема висцеральной ткани, улучшением чувствительности к инсулину. Лечение также способствовало увеличению количества адипонектина, уменьшению уровней андрогенов, лептина, провоспалительных цитокинов и RAI-1 с последующим улучшением репродуктивной функции [83; 125].

Перспективным препаратом для коррекции избыточного веса и сопутствующих осложнений является лираглутид, ввиду того, что только он из всех аналогов ГПП-1 проходит через гематоэнцефалический барьер, оказывая наибольшее воздействие на центр голода и насыщения.

Рандомизированное исследование, оценивающее краткосрочную эффективность низких доз лираглутида в комбинации с метформином по сравнению с одним только лираглутидом в высоких дозах при лечении СПЯ с ожирением, показало, что в группе монотерапии аГПП-1 был отмечен более выраженный эффект. Испытуемые потеряли не менее 5 % от исходного веса в течение 12 недель. Однако комбинированное лечение пациентов в первой группе, включающее низкие дозы лираглутида 1,2 мг и метформина, привело к более значимому улучшению гормонального профиля андрогенов и значительному снижению ЛПНП, чего не наблюдалось при монотерапии лираглутидом [83].

В другом рандомизированном клиническом исследовании оценивалось влияние 12-недельного лечения эксенатидом (аГПП-1) на частоту наступления самопроизвольной беременности в течение 12 недель после отмены эксенатида. В

исследовании принимали участие 176 женщин с СПЯ и избыточным весом/ожирением и были разделены на две группы по получению либо эксенатида 10 мкг 2 раза в сутки, либо метформина 1000 мг 2 раза в сутки в течение первых 12 недель. В течение вторых 12 недель все пациенты получали только метформин. Метаболические параметры оценивали на исходном уровне и через 12 недель. Частота наступления беременности отслеживалась в течение вторых 12 недель. После первых 12 недель вмешательства у субъектов, получавших эксенатид, значительно снизился вес и общий процент жира, снизилась инсулинорезистентность, измеренная с помощью HOMA-IR, и увеличилось количество менструаций по сравнению с группой метформина. В течение вторых 12 недель частота естественной беременности у пациенток, получавших эксенатид, была значительно выше, чем у пациенток, получавших метформин. Это было первое исследование, демонстрирующее, что краткосрочная терапия агПП-1 превосходит метформин в увеличении частоты естественных беременностей в течение 3 месяцев после отмены. Стоит отметить, что потеря веса, по-видимому, была ключевым фактором, который привел к повышению фертильности у данной группы пациенток [87; 88].

В качестве комплексной терапии перспективным у пациенток с синдромом поликистозных яичников, ассоциированным с метаболическим синдромом, также интересным представляется применение инозитола в виде его биодоступных изоформ мио-инозитола (МИ) и D-хиро-инозитола (ДХИ) [18; 49; 55; 57; 103].

Формы инозитола имеют различную усиливающую физиологическую роль в метаболизме глюкозы и в регуляции действия инсулина. Однако все еще остаются плохо изучены механизмы, с помощью которых инозитол влияет на инсулинорезистентность. Неизвестно, влияет ли добавка инозитола напрямую на передачу сигналов инсулина или восстанавливает чувствительность к инсулину [54; 122].

Обе формы способны противодействовать инсулинорезистентности. В то время как D-хиро-инозитол участвует в опосредованной активации инсулина вне яичниковой ткани, мио-инозитол проявляет специфическое влияние на яичник,

главным образом, путем модуляции метаболизма глюкозы и передачи сигналов ФСТГ. Кроме того, мио-инозитол может также улучшать функцию яичников путем модуляции метаболизма стероидов через инсулиннезависимые пути. Поскольку активность обеих форм изозитола, вероятно, включает в себя различные биологические механизмы, они могут быть применяться вместе, синергетически усиливая эффект друг друга [8; 22; 51; 102; 124].

Мио-инозитол снижает концентрацию инсулина и восстанавливает чувствительность к нему, уменьшает концентрацию лептина, индекс НОМА и массу тела, а также оказывает антиоксидантный и противотревожный эффект; D-хиро-инозитол — 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 инсулинорезистентности. 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 инсулинорезистентности. Гиперинсулинемия, возникающая на фоне метаболического синдрома, повышает активность эпимеразы в тека-клетках, которая отвечает за превращение МИ в ДХИ, вызывая повышение концентрации ДХИ и соответствующее снижение МИ. В результате при СПЯ формируется дисбаланс инозитолов в фолликулярной жидкости, но в противоположном направлении, наблюдаемом в инсулинорезистентных клетках, и характеризуется специфическим истощением МИ и перегрузкой ДХИ со снижением соотношения МИ/ДХИ до 0,2 : 1 [33; 34; 46; 80; 91]. Такое состояние названо "парадоксом яичников" [34], что в настоящее время рассматривается как основная причина изменения соотношения тека/гранулеза и нарушения функции яичников у женщин с СПЯ. Для нормального функционирования и восстановления структуры яичников у женщин с СПЯ необходимо восстановление физиологических уровней обоих стереоизомеров инозитола [37; 89; 115].

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

По данным исследования [Genazzani et al., 2008], у женщин с избыточной массой тела и вторичной олиго/аменореей применение мио-инозитола на протяжении 12 недель приводит к восстановлению менструального цикла и снижает индекс НОМА по сравнению с контрольной группой [59].

Сходные данные были получены группой ученых, которые провели исследование пациентов с СПЯ и избыточной массой тела / ожирением ($\text{ИМТ} > 26$), получавших 500 мг/день D-хиро-инозитола в течение 12 недель. После лечения уровни ЛГ, ФСГ, андростендиона и инсулина восстановились. При том, что рекомендации по коррекции образа жизни исследуемым пациенткам даны не были, их ИМТ снизился. Интересным представляется тот факт, что D-хироинозитол был особенно эффективен у женщин с СПЯ и отягощенным семейным анамнезом по диабету [54\$ 59].

В исследовании A. Lagana et al. проводились сравнения монотерапии мио-инозитолом и в комбинации с D-хиро-инозитолом в физиологических соотношениях (40 : 1). Отчасти более выраженный терапевтический эффект может быть связан с синергическим действием двух изоформ инозитола: мио-инозитол улучшает овуляторную функцию, в то время как ДХИ резко снижает гиперинсулинемию [80].

В клиническом исследовании Nordio M. и соавт. проводили сравнение эффективности различных соотношений мио-инозитола/D-хиро-инозитола у женщин с СПЯ. Семь групп по 8 женщин в каждой получали МИ/ДХИ в соотношениях 0 : 1, 1 : 3,5; 2,5 : 1; 5 : 1; 20 : 1; 40 : 1, 80 : 1 (суммарно 2 г инозитолов 2 р/сут) в течение 3 месяцев. Из всех комбинаций МИ/ДХИ соотношение 40 : 1 наиболее эффективно нормализовало сывороточный уровень ЛГ, эстрадиола, прогестерона и ГСПГ. Кроме того, у 62,5 % женщин восстановилась овуляция. Соотношения МИ/ДХИ 5 : 1, 20 : 1 и 80 : 1 менее индуцировали овуляцию, что соответствовало 12,5, 37,5 и 50 %, соответственно [103].

Учитывая тот факт, что инозитол не входит в стандартные протоколы лечения СПЯ, его следует считать экспериментальной терапией. Однако систематические обзоры последних лет показывают, что использование инозитола в составе комплексной терапии СПЯ увеличивает частоту овуляции и снижает резистентность к инсулину, что в дальнейшем ведет к улучшению репродуктивной функции и увеличению числа спонтанных беременностей [47; 69; 123]. По данным некоторых авторов применение инозитола снижает частоту гестационного сахарного диабета (ГСД) при наступлении беременности у пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом, что также требует углубленного изучения данной проблемы, учитывая повышенный риск ГСД у данной группы [59; 120].

Несмотря на то, что данные о результатах связи терапии инозитолом и спонтанной овуляции фактически отсутствуют, у пациенток в циклах ЭКО применение инозитола, по данным некоторых исследований, значительно улучшает показатели частоты наступления беременности, количества полученных ооцитов при пункции яичников, выживаемости эмбрионов и позволяет снизить количество выкидышей на ранних сроках. Так же этот препарат позволяет снизить количество вводимых гонадотропинов, и, следовательно, снизить риск развития синдрома гиперстимуляции яичников [116; 117].

Данные о сравнительной эффективности применения различных видов негормональной терапии (метформина, стереоизометров инозитола и аналогов глюкагоноподобного пептида-1) у пациенток с СПКЯ и метаболическим синдромом представляют клинический интерес и позволяют обосновать целесообразность их применения у данной категории больных.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Научная работа выполнена на базах кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2018 по 2021 год (заведующий кафедрой – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Ю.Э. Доброхотова): в ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ; ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева» ДЗМ; АО ГК Медси в Боткинском проезде и в Отрадном.

В рандомизированное проспективное исследование были включены 145 женщин с верифицированным диагнозом СПЯ и метаболическим синдромом. Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом. Перед началом исследования все пациентки подписывали информированное добровольное согласие на участие.

Дизайн исследования представлен в Таблице 1.

Критерии включения в исследование:

- Возраст 18–35 лет;
- Планирование беременности;
- Верифицированный диагноз СПЯ (фенотипы с олигоановуляцией – А, В, D);
- Верифицированный диагноз метаболический синдром;
- Индекс массы тела более 27 кг/м^2

Критерии исключения:

- Возраст младше 18 и старше 35 лет;
- Использование контрацепции;
- Фенотип С синдрома поликистозных яичников (овуляторный);
- Мужской фактор бесплодия;
- Трубно-перитонеальный фактор бесплодия;

- Гинекологические заболевания (миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия, аномальные маточные кровотечения, оперативные вмешательства в анамнезе);
- Тяжелая соматическая патология (в том числе сахарный диабет, гипертоническая болезнь, синдром Иценко-Кушинга, синдром обструктивного апноэ сна);
- Отказ от участия в исследовании

Пациентки были разделены на три группы по 40 человек. Распределение осуществлялось методом простой рандомизации. Все пациентки планировали беременность, но на момент включения в исследование менее 6 месяцев, поэтому диагноз бесплодие был не правомочен. 25 человек составили четвертую контрольную группу, где медикаментозного лечения не проводилось, и рекомендации ограничивались коррекцией образа жизни и увеличением физических нагрузок. Терапию до начала исследования пациенты не получали.

Исследование носило проспективный характер, в ходе которого пациенткам вместе с рекомендациями по модификации образа жизни и питания, было назначено лечение на 6 месяцев непрерывно, в соответствии с принадлежностью к группе. До начала исследования и в ходе него в двух точках наблюдения (3 и 6 месяцев) осуществлялось комплексное исследование гормональных, гемостазиологических и метаболических показателей (Таблица 2). Наряду с этим проводился общий осмотр с оценкой кожных покровов (акне, гирсутизм), определением объема талии, объема бедер, отношения ОТ/ОБ, индекс массы тела, измерением артериального давления и трансвагинальное УЗИ органов малого таза с оценкой объема яичников, количества фолликулов и овуляторной функции. Все пациентки были осмотрены терапевтом и эндокринологом.

Прием метформина в первой и второй группах начинали с дозы 500 мг, с увеличением на 500 мг 2 раза в неделю до 1500 мг в сутки перорально. Терапию лираглутидом также начинали с постепенным титрованием дозы до 3 мг в сутки подкожно. Начальная доза составляла 0,6 мг/сут, далее осуществлялось

прибавление по 0,6 мг до терапевтического значения с интервалами в одну неделю для улучшения желудочно-кишечной переносимости.

Важно отметить, что в ходе лечения у четырех пациенток из групп 1 и 2, получающих метформин, и одной пациентки из 3-й группы, получающей лираглутид, при титровании дозы была отмечена выраженная тошнота. Ввиду невозможности достижения терапевтической дозы лекарственных препаратов данные пациенты были исключены из исследования.

Таблица 1 – Дизайн исследования

Группы пациентов	Схема непрерывной терапии	Количество наблюдений	Всего	Точки наблюдения
1 группа	Метформин 1500 мг в сутки	40	145	3 месяца 6 месяцев 12 месяцев
2 группа	Метформин 1500 мг в сутки + Инозитол (мио-инозитол и D-хиро-инозитол) 2400 мг в день	40		
3 группа	Аналог глюкагонподобного пептида-1 (лираглутид) 3 мг в день	40		
4 группа	Контрольная, без медикаментозного лечения	25		

Таблица 2 – Перечень оцениваемых в ходе наблюдения показателей

Гормональные параметры	ФСГ, ЛГ, эстрадиол (на 2-4 день менструального цикла); общий тестостерон, свободный тестостерон, ГСПС, ДГЭА-С, индекс свободных андрогенов, пролактин, 17-ОН прогестерон, АМГ; прогестерон (за 7 дней до предполагаемой менструации)
Параметры системы гемостаза	Тромбоциты, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время, протромбин, протеин С, протеин S, АТШ, гомоцистеин
Метаболические параметры	Уровень глюкозы натощак, индекс НОМА, ПГТТ, липидный профиль (ЛПНП, ЛНОНП, ЛПВП, ТГ, холестерин, коэффициент атерогенности)

После окончания лечения за пациентками осуществлялось динамическое наблюдение в течение 6 месяцев (12 месяцев с момента начала исследования) с целью регистрации наступления подтвержденных спонтанных самопроизвольных беременностей.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Данные, которые подвергались статистическому анализу с помощью программного обеспечения STATISTICA 13.5 (разработчик – StatSoft.Inc), хранились в рабочей книге Excel, входящей в состав пакета Microsoft Office 2016.

Если распределение числовых показателей подчинялось закону о нормальном распределении, применялся критерий ANOVA (при равенстве дисперсий) и попарное сравнение групп с помощью t-критерия Стьюдента, если нет – то критерий Круаскела-Уоллиса и попарное сравнение групп с помощью Манна-Уитни. Анализ показателей, изменяющихся в ходе лечения, осуществлялся с помощью парного t-критерия Стьюдента или критерия Вилкоксона.

Качественные показатели оценивались с помощью критериев Хи-квадрат, Фишера и Z-критерия для долей.

Критерием статистической значимости был уровень $p < 0,05$, при множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони.

2.2. Клиническая характеристика пациентов в группах

При анализе возраста пациентов ($n = 145$) в первой группе, принимающей метформин, средние значения составили $29,7 \pm 2,8$ лет. Во второй группе, где в качестве медикаментозной терапии принимали комбинацию метформина и инозитола – $31,1 \pm 3,1$, а в третьей группе с терапией аналогом глюкагонподобного пептида-1, средний возраст пациенток составил $30,4 \pm 2,4$ (здесь и далее все средние численные значения даны как $M \pm SD$) с индивидуальными колебаниями от 18 до 35 лет. В контрольной группе средний

возраст составил $27,9 \pm 2,6$ лет. Статистически значимых различий в группах по возрасту выявлено не было ($p > 0,05$).

В Таблице 3 указаны жалобы пациентов в группах на момент включения в исследование. Основными клиническими симптомами в группах явились нерегулярные менструации у всех исследуемых (100 %). Длительность менструального цикла у пациенток всех групп на момент включения в исследования колебалась от 30 до 78 дней. При этом нарушение ритма и удлинение менструального цикла было отмечено ими не менее года назад.

Также отмечались избыточное оволосение (гирсутизм), акне, дисфория, снижение либидо, выпадение волос. Статистически значимых различий в группах не выявлено ($p > 0,05$).

Во всех группах пациенты характеризовались наличием избыточной массы тела или ожирением, увеличением окружности талии и коэффициента объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) (Таблица 4).

Таблица 3 – Жалобы исследуемых в группах

Жалобы	1 группа (n = 40)	2 группа (n = 40)	3 группа (n = 40)	4 группа (n = 25)
Нерегулярные менструации	40 100 %	40 100 %	40 100 %	25 100 %
Избыточное оволосение (гирсутизм)	25 62,5 %	24 60 %	23 57,5 %	14 56 %
Акне	11 27,5 %	12 30 %	10 25 %	6 24 %
Дисфория	8 20 %	9 22,5 %	8 20 %	4 16 %
Снижение либидо	3 7,5 %	2 5 %	4 10,0 %	2 8%
Выпадение волос	1 2,5 %	0 0 %	1 2,5 %	1 4%

Таблица 4 – Значения массы тела, окружности талии и коэффициента ОТ/ОБ пациенток на момент включения в исследование ($M \pm SD$)

	1 группа (n = 40)	2 группа (n = 40)	3 группа (n = 40)	4 группа (n = 25)
До начала лечения (исх. вес, кг)	$93,65 \pm 2,32$	$97,15 \pm 2,03$	$95,10 \pm 1,67$	$96,04 \pm 2,23$
Окружность талии, см	$91,67 \pm 1,07$	$93,3 \pm 1,25$	$92,26 \pm 1,13$	$92,84 \pm 1,5$
Коэффициент ОТ/ОБ	$0,92 \pm 0,04$	$0,93 \pm 0,03$	$0,92 \pm 0,06$	$0,93 \pm 0,03$

В Таблице 5 указаны анамнестические данные о предыдущих беременностях в группах.

Таблица 5 – Данные о предыдущих беременностях пациенток, включенных в исследование

Группы	1 группа (n = 40)	2 группа (n = 40)	3 группа (n = 40)	4 группа (n = 25)
Роды в анамнезе	2 5 %	3 7,5 %	3 7,5 %	1 4%
Аборты в анамнезе	3 7,5 %	4 10,0 %	3 7,5 %	2 8%
Самопроизвольные выкидыши и неразвивающиеся беременности в анамнезе	1 2,5 %	0 0 %	1 2,5 %	1 4%

Примечание: Статистически значимых различий в группах не выявлено ($p > 0,05$)

Таблица 6 – Средний объем яичников пациенток, включенных в исследование до начала лечения

Группы	1 группа (n = 40)	2 группа (n = 40)	3 группа (n = 40)	4 группа (n = 25)
Средний объем яичников, см ³	12,6 ± 1,4	13,1 ± 1,2	12,8 ± 0,9	13,2 ± 1,3

Примечание: Статистически значимых различий в группах не выявлено ($p > 0,05$)

По данным УЗИ органов малого таза, выполненного трансвагинальным доступом, в группах было выявлено увеличение яичников в объеме и их поликистозная морфология в подавляющем большинстве случаев (Таблица 6). Увеличение овариального объема считается более надежным критерием диагностики СПЯ, чем количество фолликулов, учитывая разную разрешающую способность диагностических аппаратов [11]. При динамическом обследовании ультразвуковые признаки овуляции отсутствовали у всех исследуемых. Никакой другой гинекологической патологии обнаружено не было.

На Рисунке 1 показано распределение пациенток в группах по фенотипам СПЯ. Наиболее часто встречаемый «классический» фенотип А – гиперандрогения, поликистозная морфология яичников по данным УЗИ, олигоановуляция. Он отмечен в более чем половине случаев во всех группах, тогда как самым редким фенотипом является фенотип В (гиперандрогения, олигоановуляция) – около 5 % в каждой из групп. Учитывая то, что наличие «овуляторного» фенотипа С, явилось критерием исключения из исследования, на рисунках он не представлен. Достоверно значимых отличий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

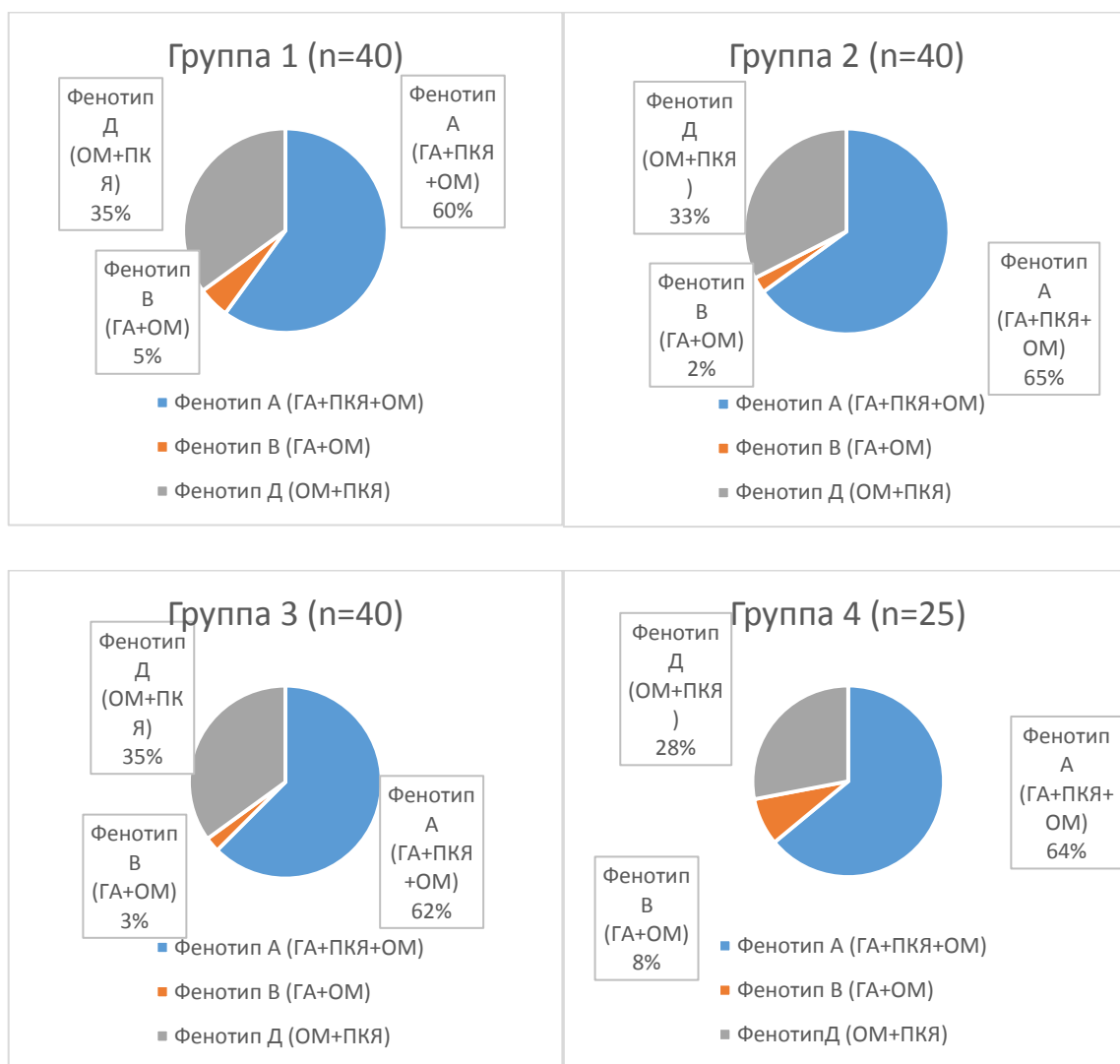


Рисунок 1 – Распределение пациенток в группах по фенотипам СПЯ

Гормональный статус у пациенток всех групп до начала исследования представлен в Таблице 7. Обращает на себя внимание биохимическая гиперандрогения (повышение общего и свободного тестостерона, снижение ГСПС (Рисунок 2), увеличение индекса свободных андрогенов (Рисунок 3)) , снижение уровня прогестерона, увеличение уровня ЛГ, ДГЭА-С, эстрадиола и АМГ во всех группах. Значимого снижения уровня ФСГ не отмечалось. Соотношение ЛГ/ФСГ $> 2,5$ было выявлено у 77,9 % пациенток и не различалось по группам до начала терапии.

Таблица 7 – Гормональный статус пациенток на момент включения в исследование (n = 145) (M ± SD)

Показатель	Референс	1 группа (n = 40)	2 группа (n = 40)	3 группа (n = 40)	4 группа (n = 25)	p
ФСГ на 2-4 день м.ц. МЕ/л	3 - 8	5,54 ± 1,2	5,4 ± 1,15	5,38 ± 1,12	5,15 ± 1,05	p > 0,05
ЛГ на 2-4 день м.ц. мМЕ/мл	2,4 – 12,6	13,39 ± 3,94	12,72 ± 3,72	13,77 ± 3,85	13,08 ± 3,87	p > 0,05
Эстрадиол на 2-4 день м.ц. пг/мл	12,4 - 233	355,13 ± 7,33	349,13 ± 6,25	352,73 ± 7,03	341,92 ± 6,89	p > 0,05
Общий тестостерон нмоль/л	0,29 – 1,67	4,14 ± 0,39	4,04 ± 0,59	4,24 ± 0,43	4,18 ± 0,44	p > 0,05
Свободный тестостерон пг/мл	0,1 – 4,1	4,89 ± 0,18	4,97 ± 0,45	5,01 ± 0,59	4,94 ± 0,27	p > 0,05
ГСПС, нмоль/л	32,4 – 128	29,76 ± 3,02	28,36 ± 3,43	28,94 ± 3,07	29,05 ± 4,02	p > 0,05
ДГЭА-С, мкг/дл	95,8 – 511,7	326,10 ± 9,12	330,32 ± 8,45	323,54 ± 7,65	329,86 ± 8,27	p > 0,05
17– ОНпрогестерон нмоль/л	0,2 – 2,4	1,31 ± 0,34	1,17 ± 0,51	1,24 ± 0,21	1,38 ± 0,43	p > 0,05
ИСА	0,8 – 11	14,11 ± 1,14	14,24 ± 1,78	14,65 ± 1,47	14,38 ± 2,04	p > 0,05
Пролактин, мМЕ/л	108,7 – 557,1	237 ± 9,43	226 ± 8,41	231 ± 9,12	223 ± 8,83	p > 0,05
АМГ, нг/мл	1,0 – 7,3	8,21 ± 2,02	8,16 ± 2,27	8,34 ± 2,59	8,25 ± 1,77	p > 0,05
Прогестерон, нмоль/л	9,4 – 86	2,1 ± 0,18	2,37 ± 0,45	2,14 ± 0,59	2,51 ± 0,27	p > 0,05

Примечание: Статистически значимых различий в группах не выявлено (p > 0,05)

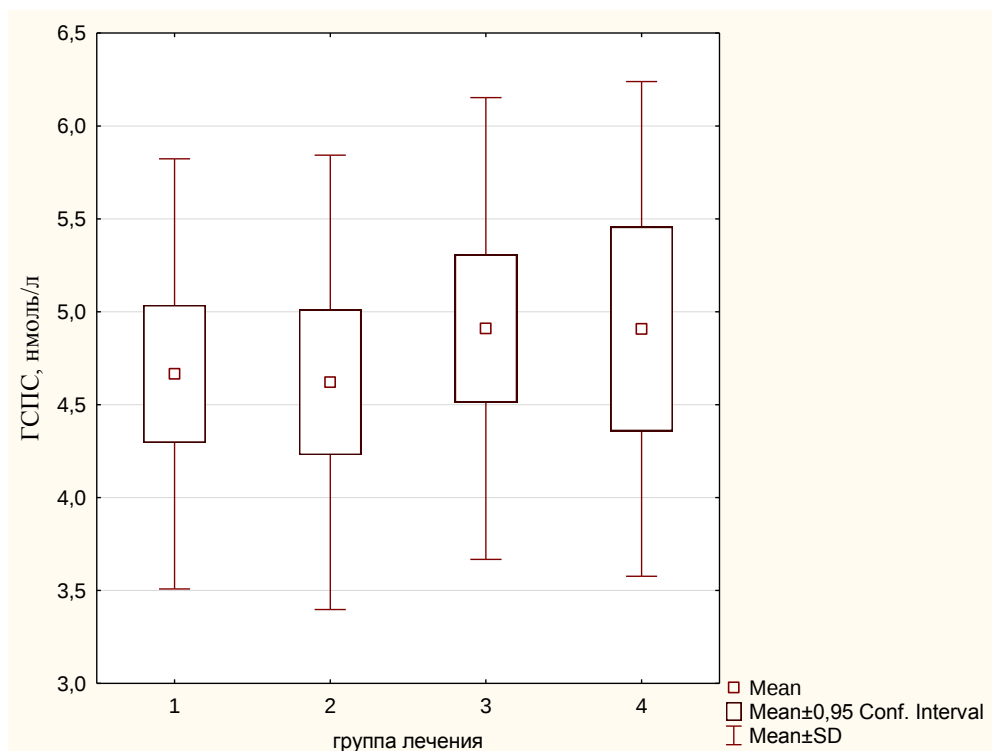


Рисунок 2 – Уровень ГСПС в группах на момент включения в исследование
($M \pm SD$)

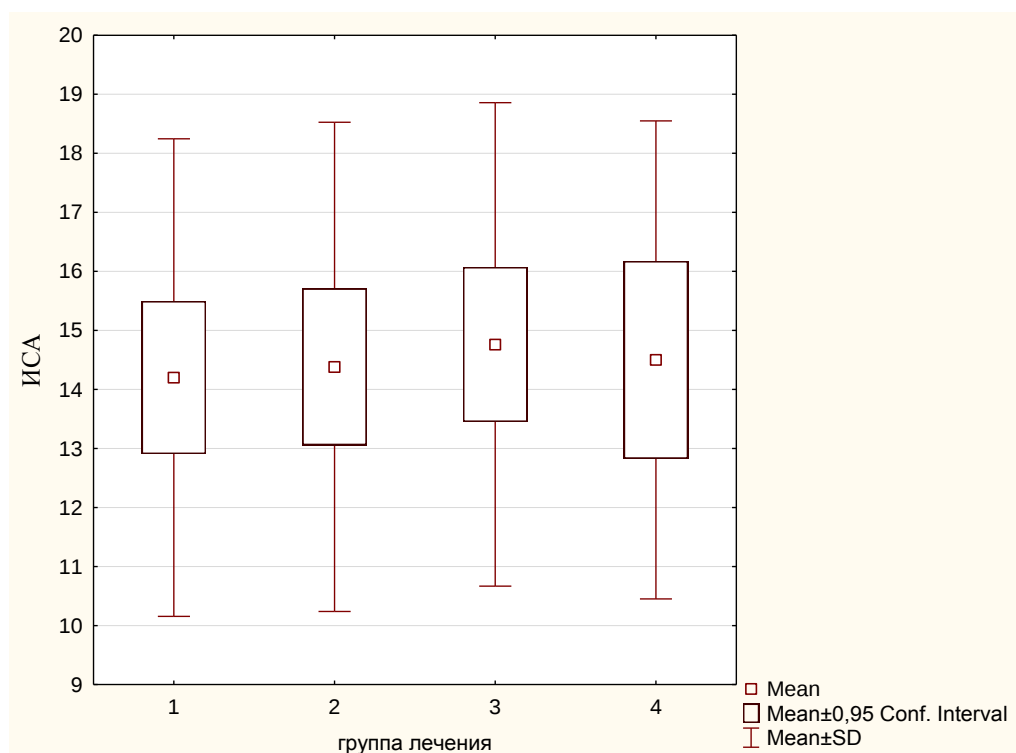


Рисунок 3 – Уровень ИСА в группах на момент включения в исследование
($M \pm SD$)

В остальном гормональный профиль пациентов всех групп был в пределах возрастной нормы, поэтому в динамике уровни пролактина, 17-ОН прогестерона не оценивались.

Метаболические показатели пациенток на момент включения в исследование представлены в Таблице 8.

Средние значения уровня глюкозы натощак и после нагрузочных проб не выходили за рамки референсных значений в группах (Рисунок 4). Однако, у 66,9 % (n = 97) пациентов отмечалось нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы натощак от 5,6 до 6,1 ммоль/л и/или через два часа после нагрузки с глюкозой от 7,8 до 11 ммоль/л).

Таблица 8 – Метаболические показатели пациенток на момент включения в исследование ($M \pm SD$)

Показатель	Референс	1 группа (n = 40)	2 группа (n = 40)	3 группа (n = 40)	4 группа (n = 25)	p
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	3,5 – 5,5	5,38 ± 0,56	5,24 ± 0,66	5,22 ± 0,65	5,19 ± 0,74	p > 0,05
ПГТТ, ммоль/л	менее 7,8 через 2 часа после нагруз	7,38 ± 0,45	7,34 ± 0,53	7,41 ± 0,27	7,31 ± 0,39	p > 0,05
ЛПНП, ммоль/л	0 - 3,3	3,88 ± 0,16	3,96 ± 0,2	3,93 ± 0,21	3,92 ± 0,24	p > 0,05
ЛНОНП, ммоль/л	0,13 – 1,63	1,05 ± 0,11	1,04 ± 0,16	1,03 ± 0,15	1,06 ± 0,17	p > 0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,03 – 1,55	0,95 ± 0,06	0,97 ± 0,04	0,98 ± 0,05	0,96 ± 0,06	p > 0,05
ТГ, ммоль/л	0 – 2,25	2,36 ± 0,27	2,47 ± 0,25	2,43 ± 0,23	2,45 ± 0,28	p > 0,05
Холестерин, ммоль/л	0 – 5,2	7,44 ± 0,39	7,35 ± 0,20	7,34 ± 0,19	7,39 ± 0,21	p > 0,05
Коэффициент атерогенности	2,2 – 3,5	6,83 ± 1,08	6,57 ± 1,02	6,49 ± 1,11	6,67 ± 1,05	p > 0,05
Индекс НОМА-IR	0 – 2,7	5,13 ± 1,10	4,93 ± 1,18	4,52 ± 1,11	4,78 ± 1,21	p > 0,05

Примечание: Статистически значимых различий в группах не выявлено (p > 0,05).

В липидограмме обращает на себя внимание снижение уровня ЛПВП, повышение ЛПНП, коэффициента атерогенности и незначительное повышение

уровня триглицеридов в сыворотке крови. Среднее значение индекса НОМА в группах было практически в два раза больше нормального показателя, что свидетельствует о выраженной инсулинорезистентности у пациенток, включенных в исследование.

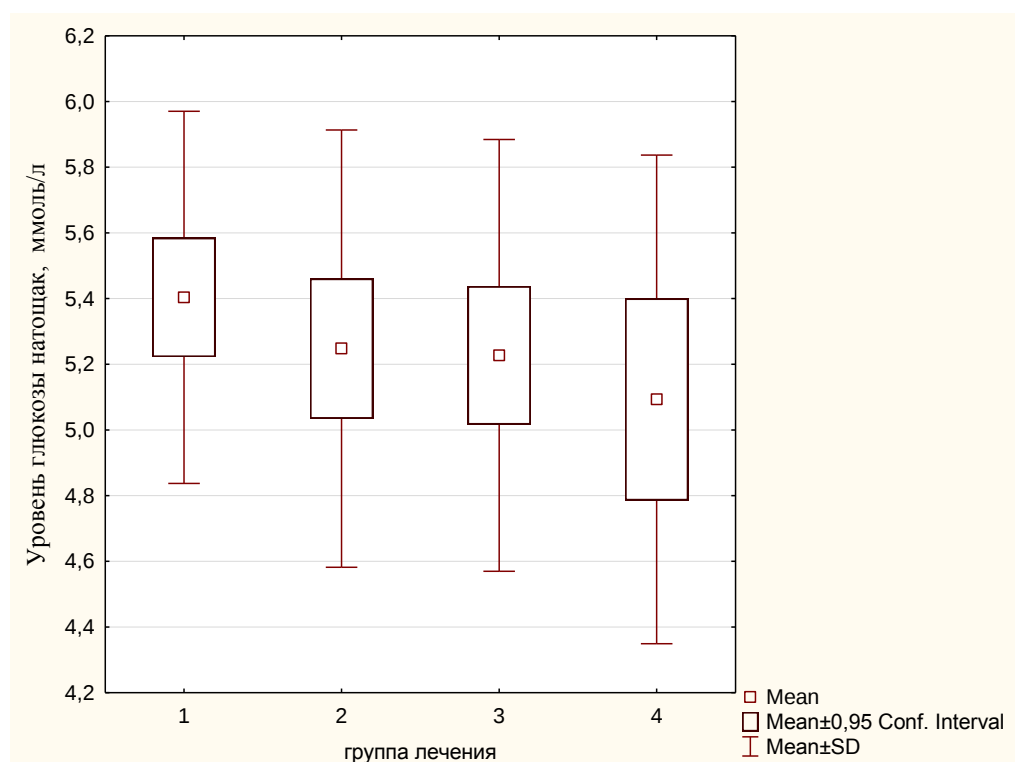


Рисунок 4 – Уровень глюкозы натощак в группах на момент включения в исследование ($M \pm SD$)

Примечание: Статистически значимых различий в группах не выявлено.

Следует отметить, что все параметры системы гемостаза в группах за исключением гомоцистеина были в пределах референсных значений (Таблица 9). Результаты исследований показывают, что у пациенток с СПЯ в 3 раза чаще встречается гипергомоцистеинемия, являющаяся фактором риска сердечно-сосудистой патологии [11].

Однако, значения фибриногена и протромбина находились на верхней границе нормы, а показатели АЧТВ и тромбинового времени на нижней, что свидетельствует о возможной реализации протромботического статуса. Стоит

отметить, что увеличение концентрации гомоцистеина в крови создает неблагоприятные предпосылки для развития цитотоксического эффекта и разрыхления поверхности сосудистой стенки с риском образования атеросклеротических бляшек.

Таблица 9 – Параметры системы гемостаза пациенток на момент включения в исследование ($M \pm SD$)

Показатель	Референс	1 группа (n = 40)	2 группа (n = 40)	3 группа (n = 40)	4 группа (n = 25)	p
Тромбоциты, тыс. Ед/мкл	150 – 400	$292 \pm 7,35$	$296 \pm 8,05$	$293 \pm 6,29$	$295 \pm 7,14$	$p > 0,05$
Фибриноген, г/л	1,8 – 3,5	$3,38 \pm 0,10$	$3,41 \pm 0,14$	$3,44 \pm 0,08$	$3,32 \pm 0,13$	$p > 0,05$
АЧТВ, сек	22,1 – 36,5	$24,9 \pm 0,18$	$25,7 \pm 0,29$	$26,0 \pm 0,19$	$25,1 \pm 0,22$	$p > 0,05$
Тромбиновое время, сек.	14.00 – 21.00	$14,2 \pm 0,34$	$14,1 \pm 0,32$	$14,7 \pm 0,39$	$14,5 \pm 0,30$	$p > 0,05$
Протромбин, %	70 – 120	$114,0 \pm 1,64$	$109,1 \pm 1,77$	$111,3 \pm 2,04$	$112,5 \pm 1,92$	$p > 0,05$
протеин С, %	70.0 – 140.0	$97,1 \pm 1,25$	$98,2 \pm 1,44$	$93,0 \pm 1,19$	$95,5 \pm 1,56$	$p > 0,05$
протеин S, %	74.1 – 146.1	$99,3 \pm 0,92$	$97,0 \pm 0,61$	$98,1 \pm 0,82$	$97,6 \pm 0,74$	$p > 0,05$
АТШ, %	66 – 124	$99,87 \pm 1,01$	$101,78 \pm 1,2$	$99,23 \pm 0,96$	$100,04 \pm 1,2$	$p > 0,05$
Гомоцистеин, мкмоль/л	0 – 10.0	$11,6 \pm 0,31$	$12,1 \pm 0,29$	$11,2 \pm 0,43$	$11,9 \pm 0,34$	$p > 0,05$

Статистически достоверных отличий между группами на момент включения в исследование не отмечено ($p > 0,05$).

2.3. Характеристика методов исследования

Выполняя работу, были использованы различные методы исследования. Был произведен анализ жалоб и анамнестических данных. Оценка кожных покровов производилась путем осмотра с акцентированием внимания на наличие

акне и избыточного оволосения. Степень выраженности гирсутизма оценивалась по прогрессивной модифицированной шкале Ферримана-Галлвея (Ferriman-Gallwey hirsutism score/Ferriman D, Gallwey JD "The Journal of Clinical Endocrinology", 1961). Нами оценивалась распространенность терминальных волос в 9 андрогензависимых зонах (на верхней губе, подбородке, спине, пояснице, груди, верхней и нижней частях живота, плечах, бедрах) по 5-балльной шкале (от 0 до 4 баллов).

Таким образом, общий показатель модифицированной шкалы Ферримана-Галлвея может варьировать от 0 до 36 баллов. Выраженность оволосения отличается у представителей разных рас и народностей, как у мужчин, так и у женщин. Так, у здоровых женщин Кавказа и других южных регионов вместе с выраженной пигментацией наблюдается также усиленный рост волос. Для женщин средней полосы нашей страны гирсутное число от 0 до 8 свидетельствовало об отсутствии гирсутизма, от 8 до 15 – слабой степени гирсутизма, от 16 до 25 – средней степени гирсутизма и более 25 о выраженном гирсутизме соответственно.

Наряду с этим проводилось определение окружности талии и бедер при помощи сантиметровой ленты и определялось отношение ОТ/ОБ.

Для оценки степени выраженности ожирения определяли индекс массы тела (ИМТ) по Вреу (1978) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (см)}$. Нормальным для женщины считали ИМТ 20–24,9; ИМТ равный и выше 25 рассматривали как избыточную массу тела, 30–34 – как первую степень ожирения, 35–39 – как вторую степень ожирения, 40 и более – как третью степень ожирения. ИМТ менее 27 кг/см² являлся критерием исключения из исследования.

Для оценки состояния системы гемостаза, липидного профиля, глюкозомерии в плазме крови всем пациенткам забор венозной крови из локтевой вены осуществлялся натощак, после 12-ти часового голодания. После центрифугирования в сыворотке крови на автоматизированном биохимическом анализаторе ферментативным методом определяли общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды

низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), уровень глюкозы и гомоцистеина, методом коагулометрии уровень фибриногена, АЧТВ, МНО, протромбина, методом иммунотурбидиметрии уровень протеина С, протеина S, колориметрическим методом уровень АТIII.

Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле А.Н. Климова [Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1999]: $КА = (ХС - ЛПВП) \div ЛПВП$.

Для оценки гликемического статуса проводили пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ).

Данная процедура проводилась утром на фоне не менее чем 3-х дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту предшествовало ночное голодание в течение 8–14 часов с неограниченным употреблением воды. После взятия венозной крови натощак пациенты выпивали 75 г безводной глюкозы, растворенной в 100 мл воды. В процессе теста не разрешалась активная физическая нагрузка. Через 2 часа осуществлялось повторное взятие крови.

Индекс НОМА (индекс инсулинорезистентности) рассчитывался по формуле: $НОМА = (\text{гликемия натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕД/л)}) / 22,5$.

С целью подтверждения диагноза СПЯ проводился тщательный сбор анамнестических данных и полноценное обследование. Постановка диагноза основывалась на наличии как минимум 2-х из 3-х следующих признаков согласно клиническим протоколам ESHRE/ASRM 2003 г и клиническим рекомендациям «Синдром поликистозных яичников» Министерства Здравоохранения РФ 2021 г:

1) хроническая олиго/ановуляция (нарушение менструального цикла)
Длительность цикла > 35 дней или наличие < 8 циклов в год.

При нормальной продолжительности менструального цикла оценивалось наличие овуляторной дисфункции по результатам определения уровня прогестерона в сыворотке крови и оценка яичников по данным ультразвукового

исследования на 21–23-й день менструального цикла. Результаты трансвагинального УЗИ органов малого таза (отсутствие желтого тела) и снижение уровня прогестерона ниже 3–4 нг/мл подтверждало ановуляцию.

2) гиперандрогения (клинические и/или биохимические признаки)

3) поликистозная морфология яичников по данным ультразвукового исследования:

- при использовании трансвагинальных датчиков с 8 МГц – наличие ≥ 20 фолликулов диаметром 2–9 мм в любом яичнике и/или увеличение объема любого яичника ≥ 10 см³ (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов)

- при использовании трансвагинальных датчиков с меньшими разрешающими характеристиками или при трансабдоминальном исследовании – увеличение объема любого яичника ≥ 10 см³ (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов).

В 2012 г. группой экспертов Национального института здоровья США (NIH) были пересмотрены диагностические критерии и принято решение об универсальном использовании диагностических критериев ESHRE/ASRM, предложенных в Роттердаме в 2003 г., но с выделением четырех клинических фенотипов СПЯ:

A. Гиперандрогения и хроническая ановуляция и поликистозная морфология яичников.

B. Гиперандрогения и овуляторная дисфункция.

C. Гиперандрогения и поликистозная морфология яичников.

D. Олиго/ановуляция и поликистозная морфология яичников.

[URL: <https://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/docs/FinalReport.pdf>]

При этом пациентки с овуляторным фенотипом C синдрома поликистозных яичников были исключены из исследования.

Изучение гормонального профиля проводили в сыворотке крови с использованием методом ИФА.

Анализ уровней ФСГ, ЛГ, эстрадиола проводился на 2–4-й день менструального цикла.

Для выявления биохимических признаков гиперандрогении производилось определение в сыворотке крови уровней общего и свободного тестостерона, ГСПС, индекса свободных андрогенов (ИСА).

ИСА рассчитывался по формуле: ИСА = общий тестостерон (нмоль/л) / ГСПС (нмоль/л) $\times$ 100.

Определение концентрации дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭА-С) и являлось дополнительным показателем при отсутствии повышения фракций общего или свободного тестостерона. Несмотря на то, что по современным стандартам антимюллеров гормон (АМГ) не рекомендуется использовать в качестве диагностического критерия СПЯ, нами была произведена оценка его уровня в крови пациентов.

С целью исключения гиперпролактинемии, неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН) исследуемым проводилось определение пролактина и 17-ОН-прогестерона.

Диагноз метаболический синдром подтверждался на основании наличия хотя бы 3 из 5 критериев IDF, 2009:

- 1) Окружность талии более 80 см
- 2) Триглицериды (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) или прием гиполипидемических препаратов
- 3) Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) $< 1,3$ ммоль/л (< 50 мг/дл)
- 4) Артериальное давление (АД): систолическое АД (САД) ≥ 130 мм рт.ст. или диастолическое АД (ДАД) ≥ 85 мм рт.ст. или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии
- 5) Глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл)

Трансвагинальное УЗИ органов малого таза с целью оценки объема яичников, количества фолликулов и овуляторной функции проводилось с использованием высокочастотных датчиков 5–8 МГц.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Сравнительные характеристики исследуемых групп в процессе лечения

В результате исследования через 6 месяцев потеря веса была значимой во всех группах, однако самая высокая – в группе 3, получавшей терапию аналогами ГПП-1 (лираглутидом) (Таблица 10). Пациентки третьей группы потеряли не менее 5 % от исходного веса в течение 3 месяцев ($4,31 \pm 1,16$ против $2,04 \pm 0,64$ в контрольной группе, $p < 0,05$) и не менее 7 % после 6 месяцев терапии ($8,75 \pm 1,62$ против $3,96 \pm 0,55$ в контрольной группе, $p < 0,05$). Группа приема метформина по сравнению с контрольной группой показала аналогичное снижение массы тела (Таблица 10).

Таблица 10 – Динамика снижения массы тела в группах на фоне лечения ($M \pm SD$)

	До начала лечения (исходный вес, кг)	Через 3 месяца (вес, кг)	Через 6 месяцев (вес, кг)
1 группа	$93,65 \pm 2,32$	$91,47 \pm 1,45 *$	$89,57 \pm 0,62 *$
2 группа	$97,15 \pm 2,03$	$93,39 \pm 1,64 *$	$90,2 \pm 1,81 */**$
3 группа	$95,10 \pm 1,67$	$90,79 \pm 1,36 */**$	$86,35 \pm 1,62 */**$
4 группа контроля	$96,04 \pm 2,23$	$94,01 \pm 2,04 *$	$92,08 \pm 1,55 *$

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с исходным значением в группе ($p < 0,05$), ** – статистически значимые различия по сравнению с контрольной 4 группой ($p < 0,05$)

Статистически значимое уменьшение окружности талии (ОТ) в результате терапии по сравнению с контрольной группой было отмечено только в группе 3 (терапия лираглутидом), в которой через 6 месяцев лечения длина ОТ

уменьшилась в среднем на 7 см, что на 50 % выше, чем в группе контроля (Таблица 11).

Коэффициент отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) через 6 месяцев после лечения статистически значимо уменьшился во всех трех группах с медикаментозной терапией по сравнению с контрольной. Однако максимальное снижение было отмечено в группе 3, в которой показатель ОТ/ОБ снизился на 7,6 % и 14,1 % против 2,2 % и 4,31 % в контрольной группе через 3 и 6 месяцев соответственно (Таблица 11).

Таблица 11 – Динамика изменения окружности талии и коэффициента соотношения объем талии/объем бедер (ОТ/ОБ) ($M \pm SD$)

	Окружность талии, см			Объем талии/объем бедер (ОТ/ОБ)		
	До начала лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	До начала лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
1 группа	91,67 $\pm$ 1,07	89,03 $\pm$ 1,44	87,54 $\pm$ 1,17	0,92 $\pm$ 0,04	0,89 $\pm$ 0,07	0,85 $\pm$ 0,13*
2 группа	93,3 $\pm$ 1,25	90,65 $\pm$ 1,65	87,36 $\pm$ 1,22	0,93 $\pm$ 0,03	0,9 $\pm$ 0,12	0,84 $\pm$ 0,09*
3 группа	92,26 $\pm$ 1,13	88,76 $\pm$ 1,11*	85,34 $\pm$ 1,26*	0,92 $\pm$ 0,06	0,85 $\pm$ 0,04*	0,79 $\pm$ 0,16*
4 группа	92,84 $\pm$ 1,5	90,95 $\pm$ 1,76	88,81 $\pm$ 1,34	0,93 $\pm$ 0,03	0,91 $\pm$ 0,09	0,89 $\pm$ 0,11

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$

При оценке клинически достигнутого эффекта нами учитывалось наличие жалоб через 6 месяцев после терапии по сравнению с исходными данными (Таблица 12).

У пациенток третьей группы, получавшей лираглутид, восстановление менструального ритма было наиболее значимым (Таблица 8). Наиболее выраженная положительная динамика в отношении проявлений клинической гиперандрогении была отмечена во второй группе, в которой явления акне у трех

человек (7,5 %), а избыточное оволосение (гирсутизм) с гирсутным числом по шкале Ферримана-Галлвея более 15 через 6 месяцев после лечения отмечалось только у 7 пациенток (17,5 %).

Таблица 12 – Жалобы исследуемых в группах до начала терапии и через 6 месяцев

Жалобы	1 группа (n = 40)		2 группа (n = 40)		3 группа (n = 40)		4 группа (n = 25)	
	до	6 мес	до	6 мес	до	6 мес	до	6мес
Нерегулярные менструации	40 100 %	23 * 55 %	40 100 %	12 *# 30 %	40 100 %	9 *# 22,5 %	25 100 %	19 * 76 %
Гирсутизм	25 62,5 %	18 * 45 %	24 60 %	7 *# 17,5%	23 57,5 %	11 *# 27,5 %	14 56 %	11 44 %
Акне	11 27,5 %	5 * 12,5 %	12 30 %	3 *# 7,5 %	10 25 %	5 * 12,5 %	6 24 %	4 16 %
Дисфория	8 20 %	3 * 7,5 %	9 22,5 %	3 * 7,5 %	8 20 %	3 * 7,5 %	4 16 %	1 4 %
Снижение либидо	3 7,5 %	1 2,5 %	2 5 %	0 0 %	4 10,0 %	1 2,5 %	2 8 %	1 4 %
Выпадение волос	1 2,5 %	1 2,5 %	0 0 %	0 0 %	1 2,5 %	0 0 %	1 4 %	0 0 %

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с исходными данными в одной группе, $p < 0,05$

– статистически значимые различия во времени по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$

В ходе исследования нами были оценено снижение инсулинорезистентности, измеренной при помощи индекса HOMA-IR (Таблица 13). Его наиболее выраженное снижение по сравнению исходными данными было отмечено в третьей группе – на 51,1 % через 6 месяцев (Рисунок 5). Во второй

группе в ходе лечения снижение уровня индекса НОМА-IR также было статистически значимым и составило 36,7 % через 6 месяцев.

Интересным представляется тот факт, что процент снижения индекса инсулинорезистентности в первой и контрольной группах после шести месяцев наблюдения был сопоставим и составил 24,17 % и 19,45 % соответственно.

Таблица 13 – Значения индекса инсулинорезистентности НОМА-IR ($M \pm SD$)

	Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR		
	До начала лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
1 группа	$5,13 \pm 1,10$	$4,55 \pm 0,97$	$3,89 \pm 0,97$
2 группа	$4,93 \pm 1,18$	$3,86 \pm 1,06^*$	$3,12 \pm 0,91^*$
3 группа	$4,52 \pm 1,11$	$3,27 \pm 0,72^*$	$2,21 \pm 0,52^*$
4 группа	$4,78 \pm 1,21$	$4,29 \pm 1,12$	$3,85 \pm 1,04$

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$

Наиболее выраженное снижение инсулинорезистентности в группе, получающей Лираглутид, можно объяснить наибольшим процентом потери висцеральной жировой ткани у данных пациенток, что косвенно подтверждается максимальным снижением объема талии и коэффициента ОТ/ОБ в третьей группе (Таблица 11).

Во всех группах в ходе наблюдения глюкозотрические параметры (уровень глюкозы натощак и ПГТТ) улучшились. Однако, наиболее выраженный терапевтический эффект был получен в группах 1 (метформин) и 2 (метформин + инозитол). Уровень глюкозы натощак через 6 месяцев снизился на 20,2 % и 23 % соответственно по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,023$ и $p = 0,019$). Уровень глюкозы в крови через 2 часа после нагрузочной пробы в группах 1 и 2

также статистически значимо снизился на 17,4 % и 21,5 % соответственно ($p = 0,02$ и $p = 0,011$).

Динамика метаболических показателей в ходе исследования представлена в таблице 14.

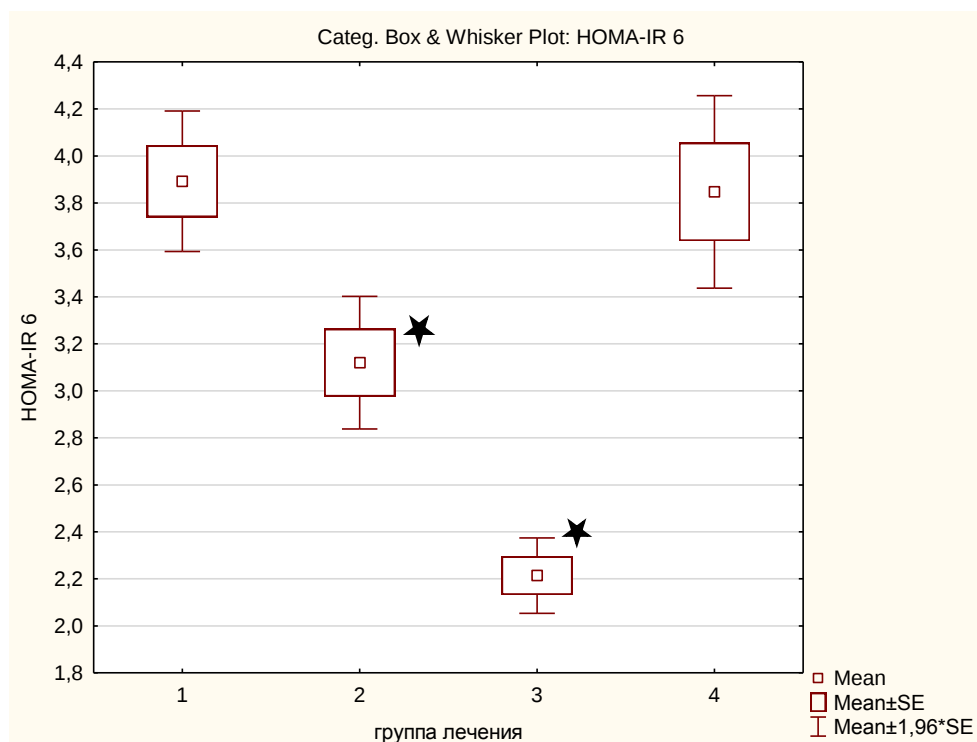


Рисунок 5 – Значение индекса инсулинорезистентности HOMA-IR в группах через 6 месяцев после начала терапии ($M \pm SD$)

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$

Учитывая отсутствие статистически значимых отличий глюкозотрических показателей после лечения в группах лечения метформином, можно сделать вывод о том, что добавление изоформ инозитола в состав комплексной терапии не влияет на прямые показатели уровня глюкозы ($p > 0,05$), чего нельзя сказать о показателях липидного профиля.

Самое выраженное снижение коэффициента атерогенности было отмечено в группе 2 (метформин + инозитол) (Рисунок 2) – на 26,2 % уже через 3 месяца лечения и на 58 % через 6 месяцев наблюдения ($p < 0,05$).

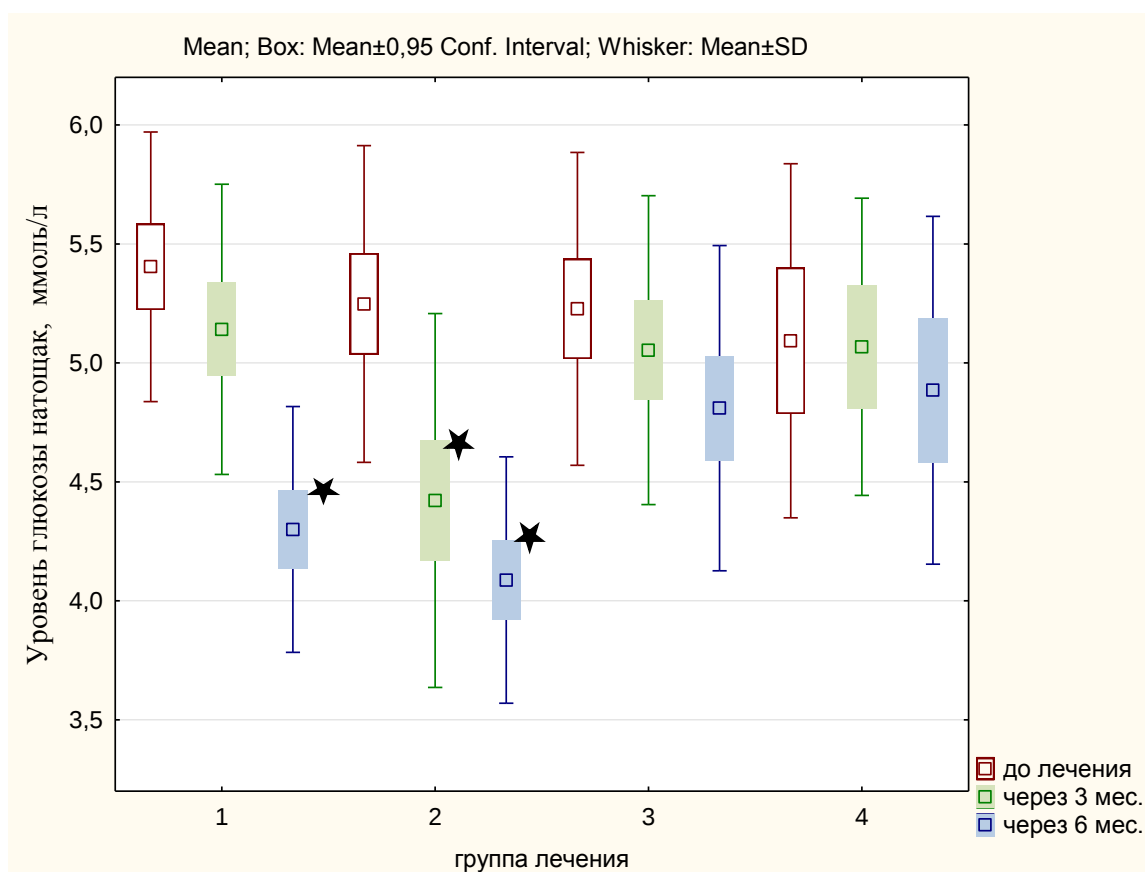


Рисунок 6 – Динамика уровня глюкозы натощак в группах через 3 и 6 месяцев после начала терапии (M $\pm$ SD)

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$

Статистически значимое улучшение других оценочных значений липидного обмена было отмечено в группах 1 и 2 с максимальными значениями во второй группе (Рисунки 8 и 9).

Это может свидетельствовать о том, что применение инозитола в составе комплексной терапии с метформином при СПЯ в сочетании с метаболическим

синдромом может позволить более эффективно профилактировать кардиометаболические осложнения у данных пациентов.

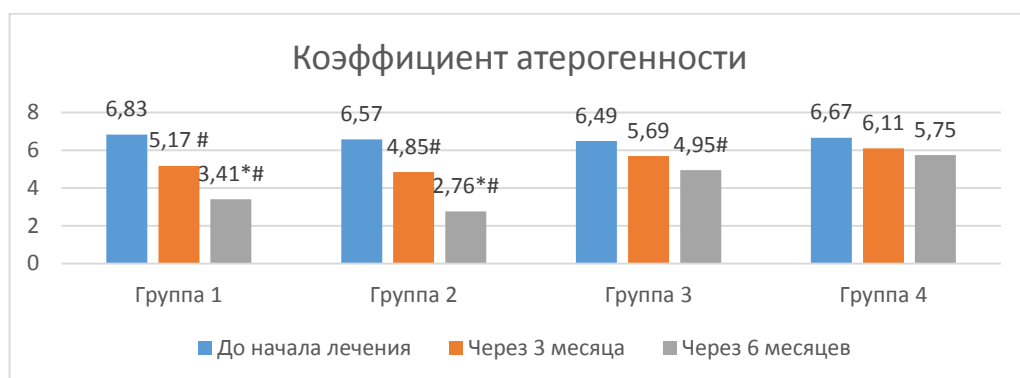


Рисунок 7 – Динамика коэффициента атерогенности в ходе наблюдения

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$; # – статистически значимые различия по сравнению с исходным показателем в группах, $p < 0,05$

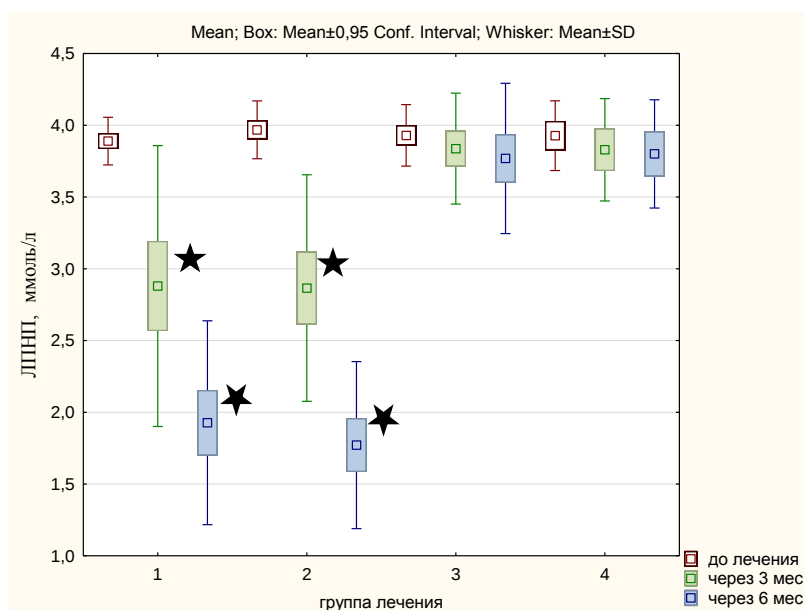


Рисунок 8 – Динамика уровня ЛПНП в группах через 3 и 6 месяцев после начала терапии ($M \pm SD$)

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$

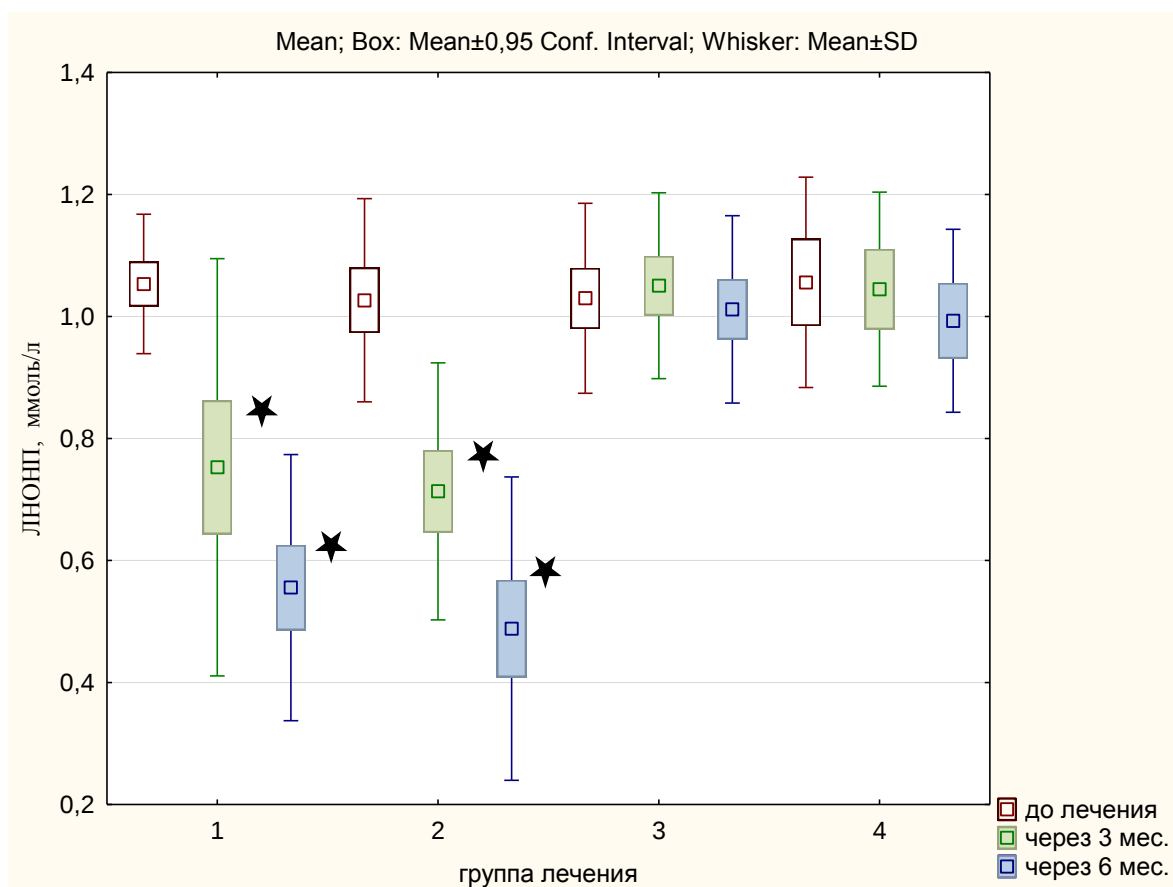


Рисунок 9 – Динамика уровня ЛПОНП в группах через 3 и 6 месяцев после начала терапии (M $\pm$ SD)

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$

В третьей группе лечение лираглутидом не оказало значимого влияния на метаболические показатели по сравнению с группой контроля, несмотря на улучшение фенотипических показателей. Статистически значимое снижение в показателях липидограммы по сравнению с контрольной группой отмечалось только в отношении триглицеридов и ЛПВП.

Через 6 месяцев уровень ТГ в третьей группе снизился больше чем вдвое по сравнению с исходным показателем ($2,43 \pm 0,23$ против $1,16 \pm 0,17$), что на 37,6 % лучше, чем в контрольной группе, где уровень триглицеридов снизился только на 14,7 % через 6 месяцев ($p < 0,05$) (Таблица 14).

В ходе исследования нами была произведена оценка гормонального профиля (Таблица 15). Наиболее показательными оказались изменения уровня свободного тестостерона и индекса свободных андрогенов. Так, комбинированное лечение во второй группе, включающее метформин и изоформы инозитола, привело к самому выраженному воздействию на андрогенный профиль. Средние значения свободного тестостерона в данной группе через 6 месяцев терапии снизились на 82,3 %. У пациенток, получавших метформин, этот показатель составил 71,5 %, тогда как в третьей группе (лираглутид) через 6 месяцев лечения уровень свободного тестостерона был только на 46 % меньше исходного значения (Рисунок 10).

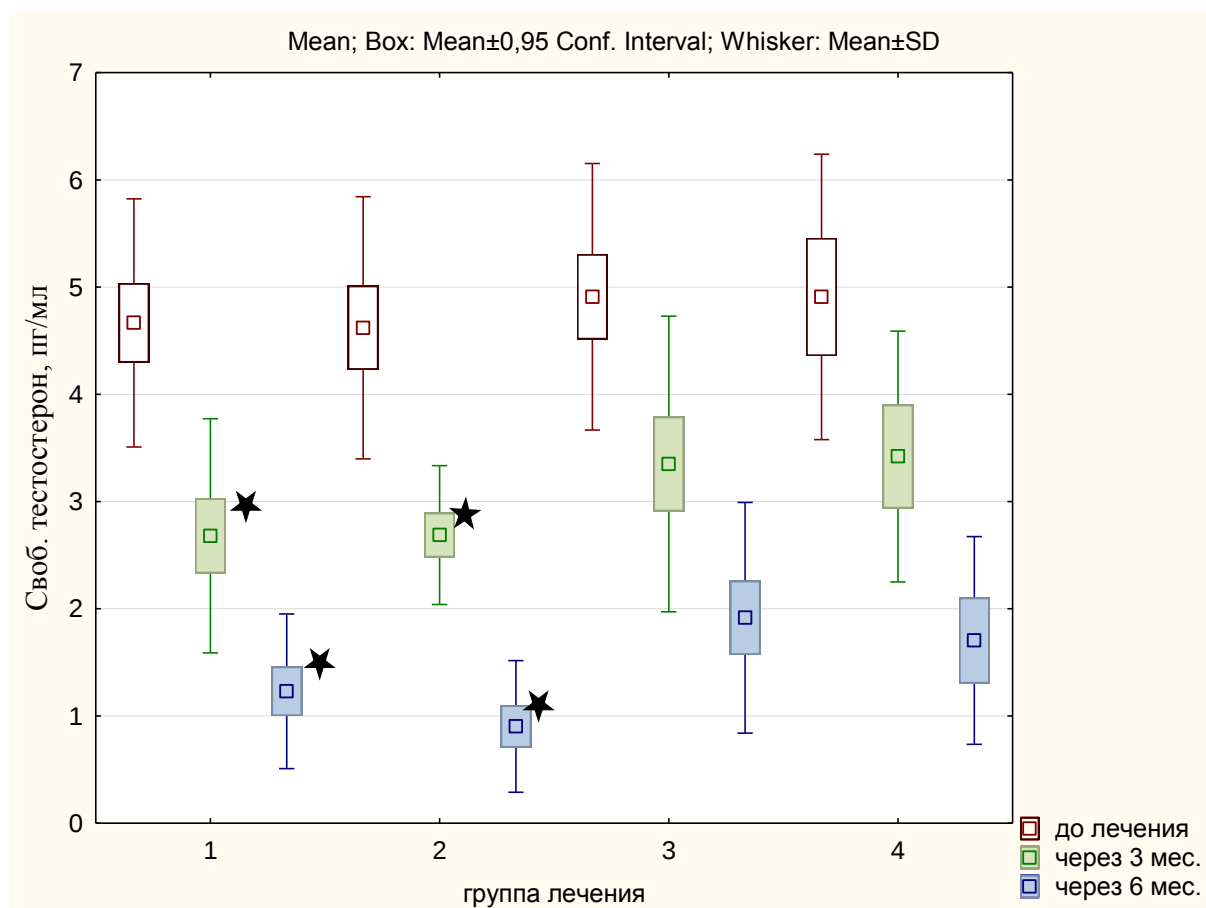


Рисунок 10 – Динамика уровня свободного тестостерона в группах через 3 и 6 месяцев после начала терапии (M $\pm$ SD)

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$

На фоне терапии исследуемых второй группы (метформин + инозитол) отмечалось снижение индекса свободных андрогенов с 14,24 до 2,66 нг/мл через 6 месяцев, что на 11 % меньше чем в группе лечения только метформином, и на 25,1 % меньше, чем в группе 3 (Рисунок 11).

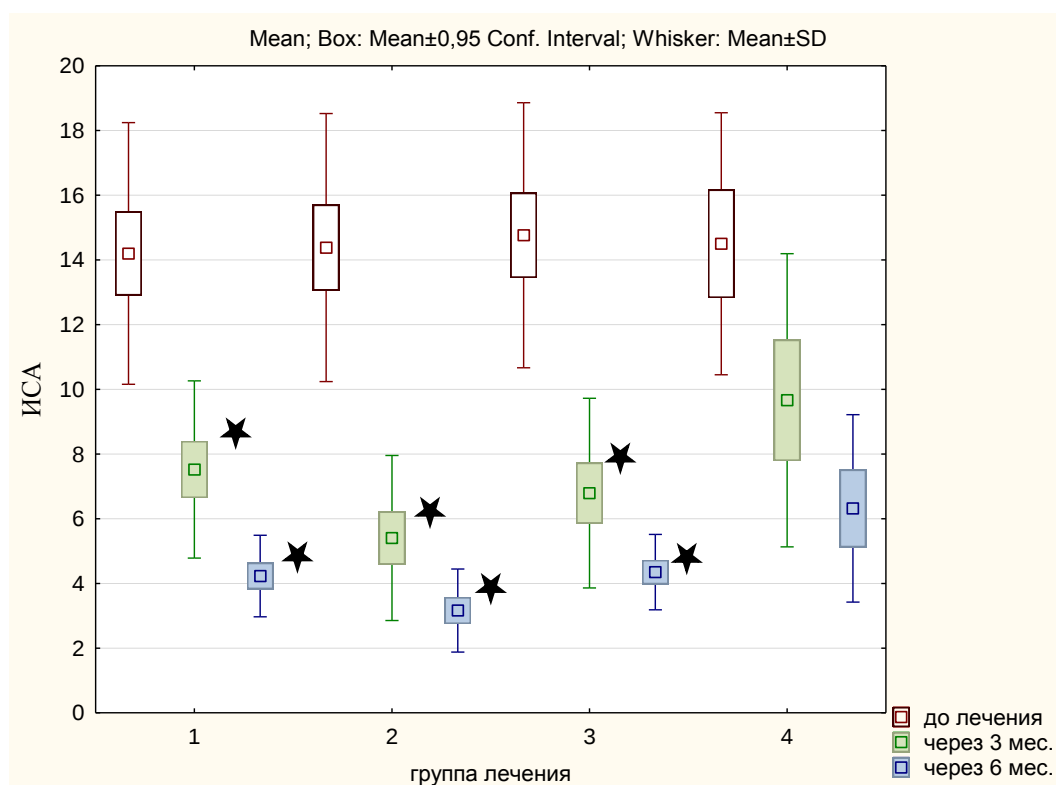


Рисунок 11 – Динамика уровня ИСА в группах через 3 и 6 месяцев после начала терапии (M $\pm$ SD)

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$

Для уровня ФСГ при любом виде лечения статистически значимых изменений по сравнению с контрольной группой не наблюдалось, в отличие от значений лютеинизирующего гормона.

Таблица 14 – Метаболические показатели пациенток в ходе наблюдения (n = 145) (M ± SD)

Показатель	1 группа (n = 40)			2 группа (n = 40)			3 группа (n = 40)			4 группа (n = 25)		
	До начала лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	До начала лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	До начала лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	До начала лечения	Через 3 мес	Через 6 мес
Уровень глюкозы натощак, ммоль/л	5,38±0,56	4,98±0,48	4,29±0,29*#	5,24±0,66	4,44±0,74*#	4,03±0,87*#	5,22±0,65	5,05±0,34	4,77±0,45	5,19±0,74	5,06±0,53	4,89±0,61
ПГТТ (через 2 часа), ммоль/л	7,38±0,45	6,65±0,34*#	6,09±0,55*#	7,24±0,53	6,44±0,33*#	5,68±0,74*#	7,41±0,27	7,02±0,18	6,73±0,36	7,31±0,39	7,10±0,41	6,82±0,64
ЛПНП, ммоль/л	3,88±0,16	2,81±0,12*#	1,94±0,19*#	3,96±0,2	2,86±0,18*#	1,72±0,11*#	3,93±0,21	3,85±0,19	3,81±0,22	3,92±0,24	3,85±0,13	3,82±0,21
ЛНОНП, ммоль/л	1,05±0,11	0,75±0,14*#	0,56±0,09*#	1,04±0,16	0,71±0,18*#	0,49±0,11*#	1,03±0,15	1,05±0,07	1,01±0,12	1,06±0,17	1,04±0,12	0,99±0,15
ЛПВП, ммоль/л	0,95±0,06	1,03±0,05*#	1,24±0,11*#	0,97±0,04	1,06±0,09*#	1,34±0,08*#	0,98±0,05	1,01±0,06	1,06±0,04	0,96±0,06	0,99±0,03	1,02±0,05
ТГ, ммоль/л	2,36±0,27	2,06±0,19	1,44±0,18*#	2,47±0,25	2,03±0,23	1,31±0,28*#	2,43±0,23	2,04±0,28	1,16±0,17*#	2,45±0,28	2,21±0,21	2,09±0,33
Холестерин, ммоль/л	7,44±0,39	6,36±0,34	5,49±0,29*#	7,35±0,20	6,21±0,25	5,05±0,18*#	7,34±0,19	6,76±0,23	6,31±0,16	7,39±0,21	7,04±0,22	6,89±0,19
Коэффициент атерогенности	6,83±1,08	5,17±1,12*#	3,41±1,04*#	6,57±1,02	4,85±1,08*#	2,76±1,02*#	6,49±1,11	5,69±0,93	4,95±0,98*#	6,67±1,05	6,11±1,16	5,75±1,08
Индекс НОМА-IR	5,13±1,10	4,55±0,97	3,89±0,97	4,93±1,18	3,86±1,06*#	3,12±0,91*#	4,52±1,11	3,27±0,72*#	2,21±0,52*#	4,78±1,21	4,29±1,12	3,85±1,04

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с исходными данными в одной группе, $p < 0,05$,
 # – статистически значимые различия во времени по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$

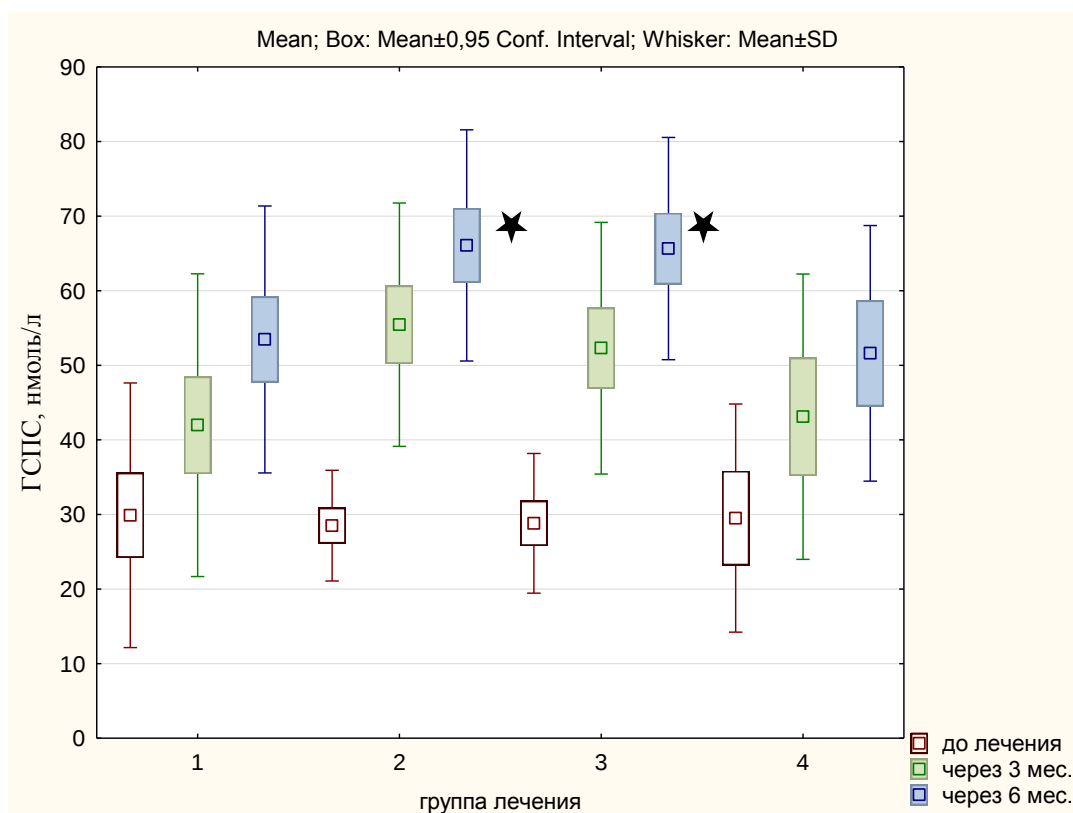


Рисунок 12 – Динамика уровня ГСПС в группах через 3 и 6 месяцев после начала терапии (M $\pm$ SD)

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$

Достоверные отличия наблюдались в отношении уровня ЛГ (Рисунок 13). Так максимальное его снижение с 13,77 мМЕ/мл до 7,78 мМЕ/мл (на 43,5 %) отмечалось в группе с терапией аналогом ГПП-1. Близким к этому значение было во второй группе (метформин + инозитол), где мы выявили снижение на 31 %, тогда как в первой группе (только метформин) уровень ЛГ снизился на 20 %, в отличие от контрольной группы, где снижения практически не наблюдалось.

Показатели эстрадиола у больных второй и третьей групп через 24 недели были достоверно ниже по сравнению с исходными показателями и группой контроля ($p < 0,05$), что возможно на фоне уменьшения висцеральной жировой ткани и снижения конвертации избыточного количества андрогенов в эстрогены при помощи ароматаз.

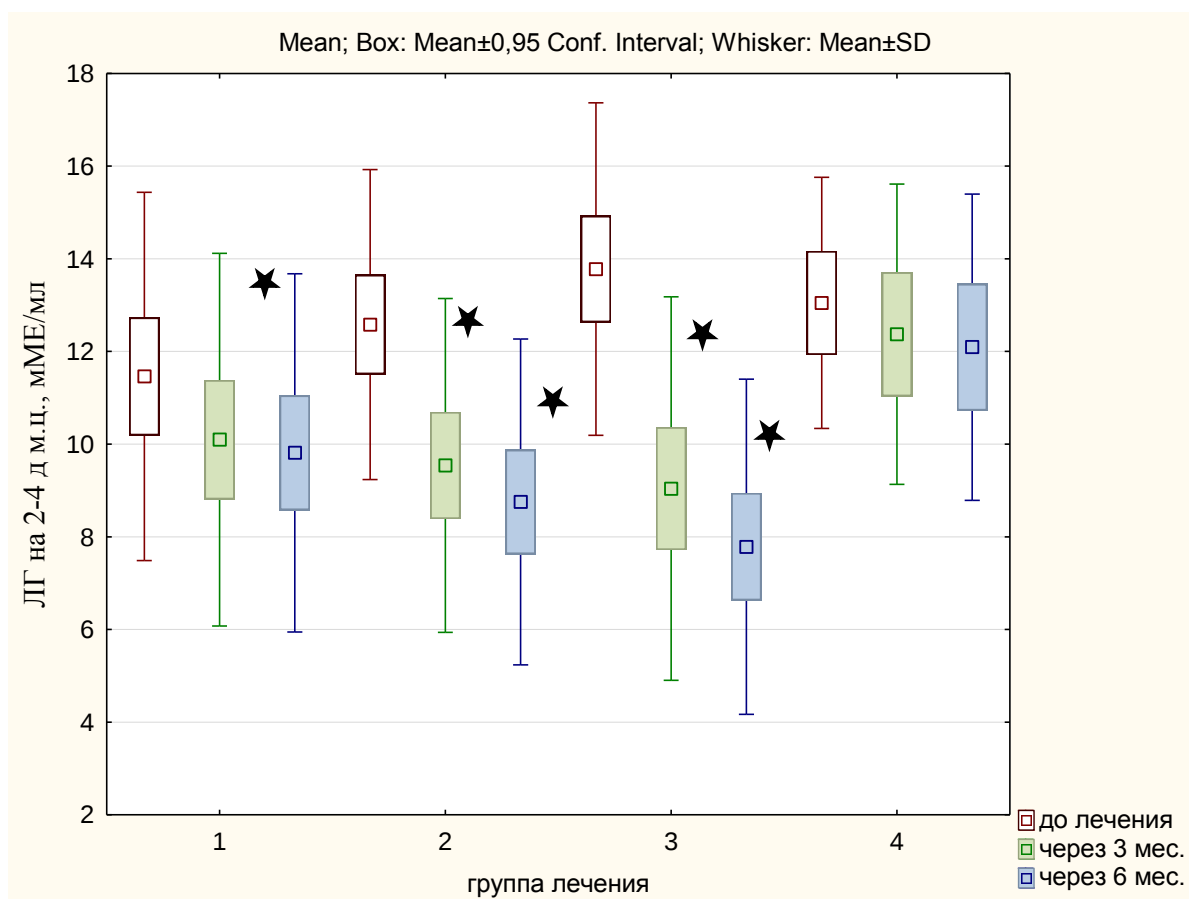


Рисунок 13 – Динамика уровня ЛГ в группах через 3 и 6 месяцев после начала терапии (M $\pm$ SD)

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$

По данным нашего исследования не было показано значимых отличий между различными методами лечения с точки зрения снижения АМГ. Он снижался во всех группах в среднем на 25 % ($p > 0,05$). Несмотря на то, что не рекомендуется определять женщинам с СПЯ уровень АМГ рутинно в качестве диагностического критерия, данный показатель можно рассматривать как вспомогательный дополнительный маркер.

Таблица 16 – Гормональный профиль пациентов в ходе исследования (n = 145) (M ± SD)

Показатель	1 группа (n = 40)			2 группа (n = 40)			3 группа (n = 40)			4 группа (n = 25)		
	До начала лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	До начала лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	До начала лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	До начала лечения	Через 3 мес	Через 6 мес
ФСГ на 2-4 д м.ц., МЕ/л	5,54±1,2	6,41±1,03	6,85±2,11	5,4±1,15	6,72±1,71	6,91±0,89	5,38±1,12	5,91±1,28	6,33±0,94	5,15±1,05	5,83±0,97	6,28±1,42
ЛГ на 2-4 д м.ц., мМЕ/мл	13,39±3,94	11,24±3,27	10,69±3,04*	12,72±3,72	9,59±2,65*#	8,78±2,21*#	13,77±3,85	9,04±2,91*#	7,78±2,16*#	13,08±3,87	12,39±3,17	12,08±3,02
Эстрадиол на 2-4 д м.ц., пг/мл	355,13±7,33	328,39±6,94	302,87±6,36	349,13±6,25	312,45±7,04	278,52±5,35*#	352,73±7,03	301,88±6,11	254,03±5,23*#	341,92±6,89	328,30±6,50	318,21±6,33
Общ.тестостерон, нмоль/л	4,14±0,39	3,13±0,24*#	2,26±0,49*#	4,04±0,59	3,02±0,39*#	1,82±0,44*#	4,24±0,43	3,56±0,37*	2,96±0,29*	4,18±0,44	3,78±0,21*	3,55±0,59*
Своб.тестостерон, пг/мл	4,89±0,18	2,34±0,31*#	1,39±0,28*#	4,97±0,45	2,13±0,37*#	0,88±0,35*#	5,01±0,59	3,14±0,41*	2,69±1,02*#	4,94±0,27	3,33±0,39*	3,01±1,12*
ГСПС, нмоль/л	29,76±3,02	41,92±2,59*	50,26±2,74*	28,36±3,43	54,43±4,93*#	65,41±4,22*#	28,94±3,07	42,77±3,54*#	53,76±3,29*#	29,05±4,02	38,21±3,72	41,05±3,97
ДГЭА-С, мкг/дл	326,10±9,12	321,14±9,77	318,31±8,89	330,32±8,45	318,33±9,27	312,44±8,40	323,54±7,65	307,76±7,42	289,64±6,14*#	329,86±8,27	324,79±8,01	319,92±7,89
ИСА	14,11±1,14	7,46±1,06*#	4,24±1,23*#	14,24±1,78	5,54±0,93*#	2,66±0,44*#	14,65±1,47	8,74±1,16*#	6,46±0,91*#	14,38±2,04	9,89±1,11*	8,09±1,52*
АМГ, нг/мл	8,21±2,02	7,18±1,81*	6,13±1,73*	8,16±2,27*	7,03±1,37*	6,09±1,35*	8,34±2,59	7,14±2,02*	6,21±1,88*	8,25±1,77	7,23±1,90*	6,61±2,09*
Прогестерон (на 21-23 день м.ц.), нмоль/л	2,1±0,18	12,4±1,31*	38,65±2,28*#	2,97±0,45	18,03±1,77*#	51,48±2,40*#	2,14±0,59	22,69±1,64*#	57,89±2,09*#	2,51±0,27	10,41±1,59*	18,99±2,02*

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с исходными данными в одной группе, $p < 0,05$;
 # – статистически значимые различия во времени по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$

Таким образом, при выраженной клинической или биохимической гиперандрогении у пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом в качестве терапии предпочтительнее использовать комбинацию препаратов метформина и инозитола, поскольку такая терапия оказывает более выраженный эффект на гормональный профиль андрогенов и клинические проявления.

Нами также была оценена динамика овариального объема в ходе исследования, она представлена в Таблице 16. Наиболее выраженное его снижение на 35,1 % было отмечено в группе лечения лираглутидом.

Таблица 16 – Средний объем яичников пациенток, включенных в исследование до начала лечения и через 6 месяцев терапии

Группы	1 группа (n = 40)	2 группа (n = 40)	3 группа (n = 40)	4 группа (n = 25)
Средний объем яичников до начала лечения, см ³	12,6 ± 1,4	13,1 ± 1,2	12,8 ± 0,9	13,2 ± 1,3
Средний объем яичников через 6 месяцев, см ³	10,9 ± 1,1	10,2 ± 0,8*	8,3 ± 1,1*	11,9 ± 1,6
p исходно - через 6 мес.	0,1914	0,044	0,012	0,2627

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$

На Рисунках 14 и 15 представлены ультразвуковые изображения яичников пациента из третьей группы на момент включения в исследование и через 6 месяцев терапии. До начала лечения можно отметить увеличенные размеры и поликистозную морфологию яичника с большим количеством мелких фолликулов по периферии. После 6 месяцев терапии яичник приобрел нормальное строение.

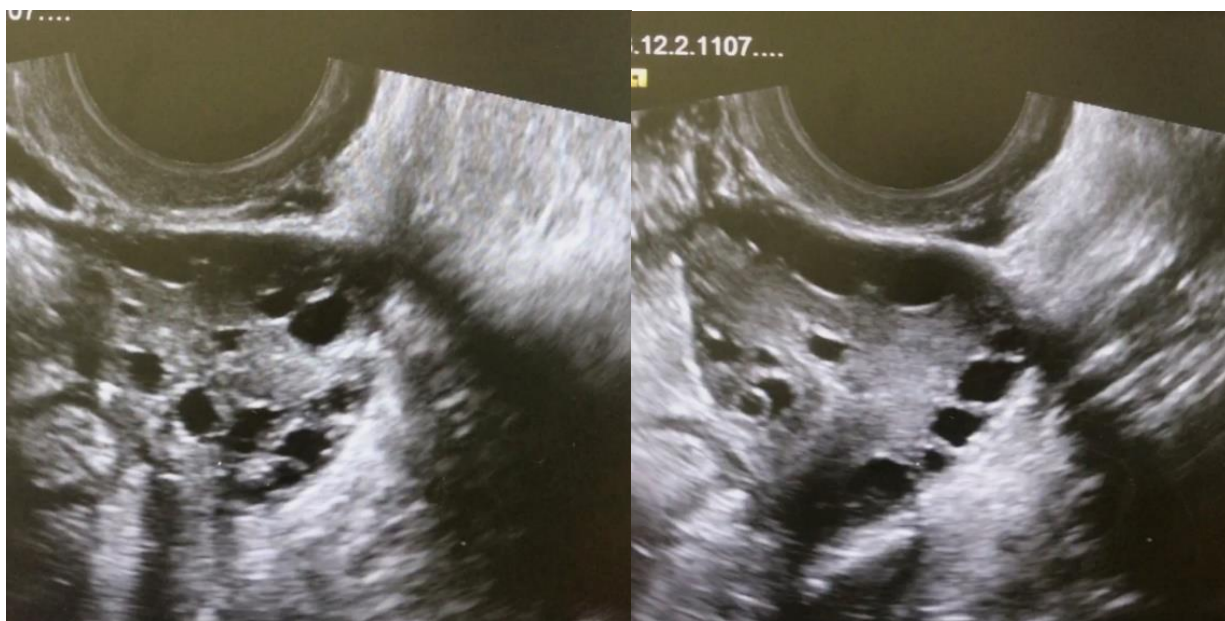


Рисунок 14 – Ультразвуковые изображения яичника пациента из третьей группы до начала лечения



Рисунок 15 – Ультразвуковое изображение яичника пациента после 6 месяцев терапии лираглутидом

3.2. Оценка восстановления овуляторной функции, ритма менструального цикла и частоты наступления самопроизвольной беременности

Учитывая то, что сама по себе ановуляция не исключена у здоровых женщин при регулярной менструации, приоритет оценки овуляторной функции был отдан не восстановлению ритма менструального цикла, а инструментальной и лабораторной диагностике. Наличие овуляции подтверждалось при помощи трансвагинальной ультразвуковой фолликулометрии в динамике и повышением уровня прогестерона на 21–23-й день менструального цикла в группах.

Наибольшее количество пациенток с восстановлением овуляторной функции было отмечено во второй и третьей группах – 10 (25 %) и 12 (30 %) через 12 недель и 28 (70 %) и 31 (77,5 %) через 24 недели терапии соответственно (Таблица 10). Интересно, что показатели в группе, принимающей аналоги ГПП-1, были несколько выше, чем в группе 2.

Динамика повышения среднего значения уровня прогестерона в ходе наблюдения представлена в Таблице 15. Повышение уровня прогестерона отмечалось во всех группах. Однако, наиболее значимыми изменения были у пациенток 2-й и 3-й групп (рост с 2,97 нг/мл и 2,14 нг/мл в начале исследования до 51,48 нг/мл и 57,89 нг/мл через 6 месяцев соответственно), что сопоставимо с более высокими показателями восстановления овуляторной функции в группах ($p < 0,05$).

Восстановление ритма менструального цикла в группах было сопоставимым с показателями овуляторной функции исследуемых пациенток. В группе 3 при терапии Лираглутидом средняя длительность цикла составила 29,4 дня (24; 41), что сопоставимо с группой 2 – 30,1 день (24; 46) и статистически значимо различалось с группой контроля, где данный показатель составил 39,7 дня (28; 65) ($p < 0,05$).

После окончания терапии за пациентками осуществлялся динамический контроль и регистрация частоты наступления самопроизвольной беременности в течение последующих 6 месяцев (Рисунок 16).

Таблица 17 – Наличие овуляции в группах наблюдения в ходе исследования

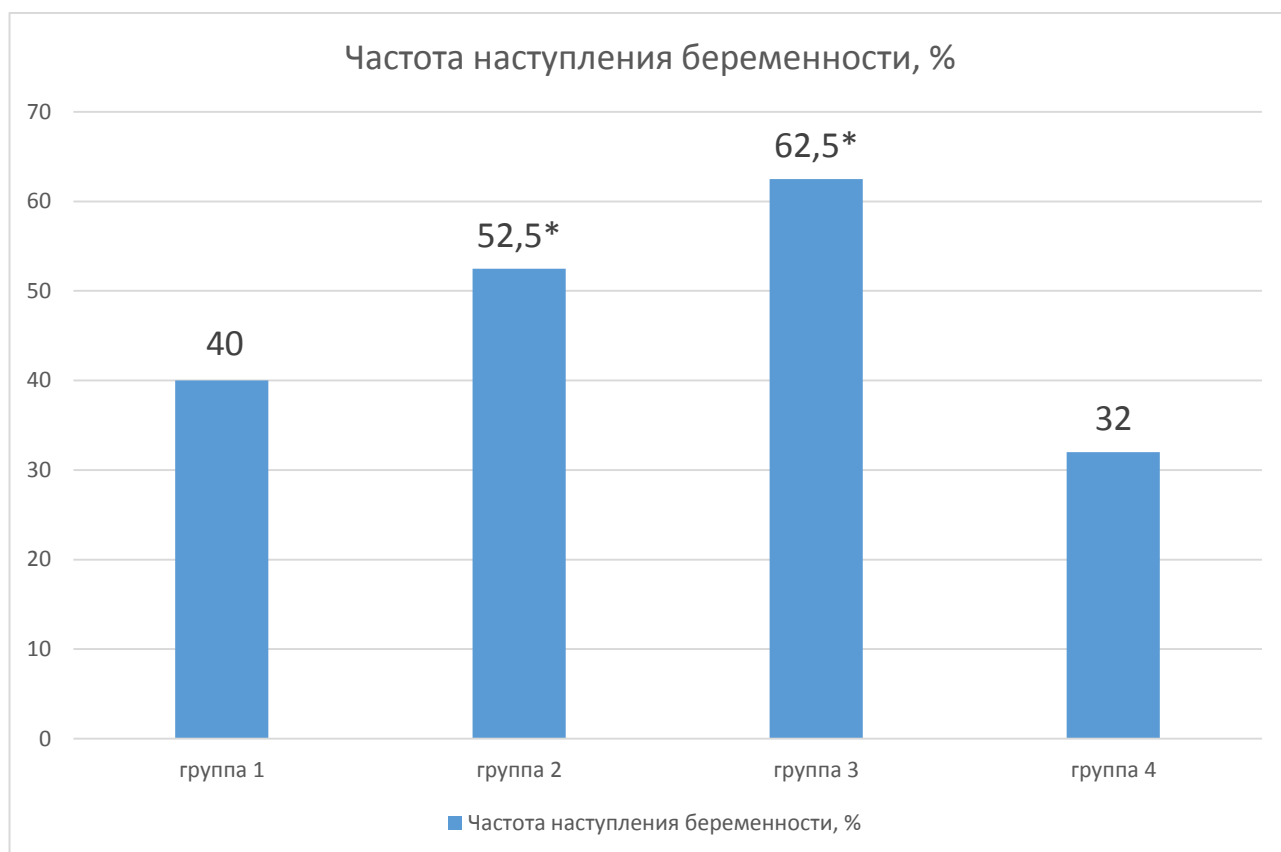
	Наличие спонтанной овуляции			Р исходно- через 3 мес.	Р исходно- через 6 мес.
	До начала лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев		
1 группа n = 40	0 (0%)	6 (15%)	17 (45%)*	0,1712	< 0,001
2 группа n = 40	0 (0%)	10 (25%)*	28 (70%)*	0,0332	< 0,001
3 группа n = 40	0 (0%)	12 (30%)*	31 (77,5%)*	0,0128	< 0,001
4 группа n = 25	0 (0%)	4 (16%)	6 (24%)	0,1809	0,0616
Р 1-2	—	0,2633	0,0118	—	—
Р 1-3	—	0,1065	0,0010	—	—
Р 1-4	—	0,9143	0,1151	—	—
Р 2-3	—	0,6174	0,4465	—	—
Р 2-4	—	0,3731	< 0,001	—	—
Р 3-4	—	0,1793	< 0,001	—	—

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$

Частота естественной беременности у пациенток, получавших лираглутид, была почти в два раза выше, чем в контрольной группе (62,5 % и 32 % соответственно, $p = 0,0004$).

Во второй группе, где пациентки получали комбинированное лечение препаратами метформина и инозитола, частота наступления беременности на 12,5 % выше, чем у пациенток, получавших только метформин (52,5 % против 40 %, соответственно, $p = 0,0122$) (Рисунок 16).

Наше исследование демонстрирует, что краткосрочная терапия лираглутидом превосходит метформин в увеличении частоты естественных беременностей в течение 6 месяцев после отмены терапии. Однако, при комбинации метформина с препаратами инозитола данный показатель увеличивается и становится сопоставимым.



Р 1-2	0,0122
Р 1-3	0,0011
Р 1-4	0,5118
Р 2-3	0,4593
Р 2-4	0,0041
Р 3-4	0,0004

Рисунок 16 – Частота наступления беременности в группах наблюдения в течение 6 месяцев после окончания терапии

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$

Наблюдаемые результаты были значимыми особенно, потому что все виды медикаментозной терапии привели к сопоставимому снижению массы тела и висцеральной жировой ткани, что указывает на то, что лежащие в основе механизмы могут выходить за рамки простого снижения веса.

Учитывая высокую частоту наступления беременности в группах и погрешность измерения в связи с этим, нам в полной мере не удалось отследить сохранение потери веса и других показателей в период после окончания лечения. Этот момент представляется интересным и требует дополнительного изучения в последующих исследованиях.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Синдром поликистозных яичников является одной из наиболее частых причин бесплодия, а патогенетические аспекты заболевания до конца не изучены [16]. В 60–70 % случаев СПЯ сочетается с метаболическим синдромом, который усугубляет состояние женщины и требует отдельного подхода к улучшению фертильности данной группы пациентов [45].

В нашем исследовании была проведена комплексная оценка различных видов прегравидарной подготовки, направленной на снижение массы тела и нормализацию метаболических и гормональных показателей, у пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом.

Все исследуемые были разделены на четыре группы, в трех из них проводилось лечение при помощи различных фармакологических препаратов (метформин, инозитол, лираглутид) в сочетании с немедикаментозной коррекцией стиля жизни, умеренными физическими нагрузками. Результаты сравнивались с показателями контрольной группы, где пациенты ограничивались только модификацией образа жизни.

Основными параметрами, служившими для нас ведущими маркерами эффективности прекоцепционной терапии, явились восстановление овуляторной функции яичников и частота наступления спонтанной беременности после 6 месяцев окончания терапии в группах.

Нами была произведена динамическая оценка показателей углеводного обмена, индекса НОМА-IR, как маркера инсулинорезистентности, расширенной липидограммы, гемостазиограммы, значений гормонального профиля, в том числе биохимической гиперандрогении.

Неоспорим факт того, что нормализация функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой системы является обязательным условием в комплексе с патогенетически обоснованной терапией синдрома поликистозных яичников второго патогенетического варианта, сцепленного с избыточной массой тела.

Адекватная коррекция метаболического синдрома у данной группы пациентов позволит снизить количество овариальных стимуляций, лапароскопического дреллинга и использования других методов вспомогательных репродуктивных технологий в популяции женщин с синдромом поликистозных яичников.

Снижение веса на 7–10 % приводит к восстановлению овуляторной функции у большинства пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом. А если на фоне изменения массы тела ановуляция сохраняется, то потеря веса может улучшить результаты последующей индукции овуляции [33; 35]. В связи с этим крайне важно осуществлять грамотное лечение и подбор индивидуального метода терапии в каждом конкретном случае, обращая внимания на результаты обследования.

Учитывая патогенетическую роль эндокринно-метаболических нарушений в развитии СПЯ второго патогенетического варианта, с целью оптимизации диагностических и лечебных мероприятий у данной группы больных необходим учет клинических, гормональных и метаболических показателей с обязательным включением оценки распределения жировой ткани на основании окружности талии и вычисления индекса ОТ/ОБ, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR, полной оценки гормонального и метаболического профилей [11; 23; 69; 84].

Не вызывает сомнения то, что необходимо отложить активную терапию бесплодия у пациентов, планирующих беременность, до нормализации массы тела, с целью улучшения репродуктивных исходов [5; 8; 17; 114].

Достижимые цели, такие как потеря веса на 5–10 % в течение 6 месяцев у пациенток с избыточным весом, приводят к значительным клиническим улучшениям [54; 119; 125].

Наибольшее снижение массы тела на 9,2 % через 6 месяцев было отмечено в группе терапии аналогами ГПП-1, что согласуется с данными исследования SCALE, где после 24 недель применения примерно две трети пациентов потеряли

вес более чем на 5 %, при этом около одной трети потеряли более 10 % массы тела [83; 120].

Самое выраженное снижение инсулинорезистентности в группе, получающей Лираглутид, можно также объяснить наибольшим процентом потери висцеральной жировой ткани у данных пациенток, что косвенно подтверждается максимальным снижением окружности талии и коэффициента ОТ/ОБ в данной группе.

Высокая частота метаболических нарушений (нарушенная толерантность к глюкозе, избыточная масса тела, висцеральный тип распределения жировой ткани, нигроидный акантоз) обусловлена инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, играющими важную роль в патогенезе хронической ановуляции и гиперандрогении [4; 124].

По результатам нашего исследования инсулинорезистентность была выявлена у 86,5 % пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом ($n = 145$). Эти данные согласуются с результатами наблюдений Stepto N.K. et al., согласно которым при СПЯ резистентность к инсулину определяется у 75 % больных с нормальной массой тела и у 95 % – с лишним весом [121].

До начала лечения мы отмечали повышение инсулинорезистентности, измеренной при помощи индекса HOMA-IR в группах, в среднем в 2,5–3 раза относительно нормальных значений. В ходе исследования при оценке динамики наиболее выраженное снижение по сравнению исходными данными было отмечено в группе лечения лираглутидом – на 51,1 % через 6 месяцев.

Уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, индекс атерогенности был выше нормы у пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом. Нарушение толерантности к глюкозе отмечалось у 66,9 % ($n = 97$) пациентов на момент включения в исследование.

В группе терапии метформином и изоформами инозитола было отмечено самое выраженное снижение коэффициента атерогенности – на 26,2 и 58 % через 12 и 24 недели соответственно ($p < 0,05$).

Применение инозитола в составе комплексной терапии с метформином у данной группы пациентов эффективно снижает показатели липидного обмена, что может использоваться как дополнительное преимущество данной комбинации.

Многочисленные исследования показывают, что снижение веса улучшает не только кардиометаболические показатели, но и эндокринную функцию. У пациенток с СПЯ наиболее чувствительными гормональными показателями, определяющими положительное влияние терапии, являются снижение общего тестостерона и индекса свободных андрогенов (ИСА), увеличение глобулина, связывающего половые стероиды [101; 113].

Наиболее репрезентативными показателями гормонального профиля и его динамических изменений в нашем исследовании явились уровни свободного тестостерона, ГСПС и индекса свободных андрогенов. Комбинированное лечение во второй группе привело к самому выраженному воздействию на андрогенный профиль. Средние значения уровня свободного тестостерона через 24 недели терапии во второй группе снизились на 82,9 % от исходного уровня ($p < 0,05$), что было вдвое меньше, чем у пациенток, получающих терапию Лираглутидом.

На фоне терапии исследуемых второй группы отмечалось снижение индекса свободных андрогенов в 5,3 раза, что в два раза лучше, чем в третьей группе. Значительное повышение в сыворотке крови концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, с 28,36 нмоль/л до 65,41 нмоль/л в среднем через 24 недели лечения явилось более показательным также во второй группе и было сопоставимо с результатом в третьей группе.

Это может свидетельствовать о том, что при выраженной клинической или биохимической гиперандрогении у пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом в качестве терапии выбора предпочтительнее использовать комбинацию препаратов метформина и инозитола, поскольку такая терапия

оказывает более выраженный эффект на гормональный профиль андрогенов и клинические проявления.

До начала терапии соотношение ЛГ/ФСГ более 2,5 было выявлено у 77,9 % пациенток и не различалось по группам. Через 6 месяцев терапии количество таких пациентов уменьшилось в 3,8 раза, причем большая часть пациенток с такими значениями определялась в контрольной группе (17 из 25 человек).

Несмотря на разнообразные преимущества различных схем лечения, наибольшее количество пациенток с восстановлением овуляторной функции было отмечено в группе, получающей лечение аналогами ГПП-1 – 77,5 % через 6 месяцев лечения. Однако в группе, получающей комбинированное лечение метформином и стереоизомерами инозитола, данный показатель также был достаточно высок – 70 % через 6 месяцев лечения против 45 % в группе монотерапии тиазолидиндионами. В связи с чем, можно сделать вывод о том, что изоформы инозитола способствуют повышению эффективности действия метформина. Восстановление ритма менструального цикла в группах было сопоставимым с показателями овуляторной функции исследуемых пациенток.

Снижение дозировки метформина на фоне приема комбинации с изоформами инозитола может позволить снизить риск побочных эффектов метформина, что особенно актуально в случае появления тошноты при динамическом повышении дозы препарата.

В поиске дополнительных свойств изоформ инозитола Cheang et al. показали, что снижение эффективности инсулиновой сигнализации, характерной для пациентов с СПЯ, может быть вызвано дефектом в пути передачи вторичного мессенджера инсулина (IPG). Такое состояние согласуется с инсулиномиметической ролью инозитолфосфогликана (IPG) в активации ферментов, контролирующих метаболизм глюкозы. Для оценки влияния инозитола на гормональный статус и восстановление овуляции, в рамках данного исследования 44 женщины с ожирением и СПЯ принимали 1200 мг инозитола или плацебо один раз в день пероральным путем в течение 6–8 недель. Терапия улучшила

чувствительность к инсулину и снизила уровень циркулирующего свободного тестостерона, кроме того, она вызвала овуляцию у 19 из 22 пролеченных женщин (86 %), когда только 6 из 22 женщин (27 %) имели овуляцию в группе плацебо [37]. Эти результаты согласуются с данными, полученными Iuorno et al [89].

Наше исследование, демонстрирует, что краткосрочная терапия лираглутидом также превосходит метформин (в сочетании или без изоформ инозитола) и в увеличении частоты естественных беременностей в течение 6 месяцев после отмены терапии.

Частота естественной беременности у пациенток, получавших лираглутид, была почти в два раза выше, чем в контрольной группе (62,5 % и 32 % соответственно, $p = 0,0004$). Во второй группе, где пациентки получали комбинированное лечение препаратами метформина и инозитола, частота наступления беременности на 12,5 % выше, чем у пациенток, получавших только метформин (52,5 % против 40 %, соответственно, $p = 0,0122$).

Эти данные согласуются с исследованием Liu X et al., по результатам которого в течение вторых 12 недель лечения частота естественной беременности у пациенток, получавших эксенатид, была значительно выше, чем у пациенток, получавших метформин (43,6 % против 18,7 %, соответственно, $p < 0,05$). Это было первое исследование, демонстрирующее, что краткосрочная терапия аГПП-1 превосходит метформин в увеличении частоты естественных беременностей в течение 3 месяцев после отмены эксенатида [87; 88].

Стоит отдельно отметить экономическую составляющую используемых нами видов терапии. Несмотря на свою эффективность и полученные хорошие результаты, лечение аналогами глюкагоноподобного пептида-1 остается достаточно дорогостоящим и не всегда доступным для пациентов. Данные нашего исследования показали, что при сочетании метформина с препаратами инозитола частота восстановления спонтанной овуляции и наступления естественной беременности становится сопоставимой с результатами терапии Лираглутидом. В связи с этим, комбинированную терапию метформином и инозитолом можно рассматривать как экономически более выгодную альтернативу.

Остается неясным, как долго сохраняются достигнутые результаты после окончания лечения в группах, поскольку в ходе нашего исследования не удалось произвести их достоверный анализ в перспективе. Ввиду того, что у большей части пациенток, включенных в исследование, наступила беременность, была затруднена оценка истинной картины из-за физиологического набора веса при вынашивании плода и в послеродовом периоде при лактации. Кроме того, некоторую группу пациентов не удалось отследить в долгосрочной перспективе, поэтому данный вопрос остается актуальным и требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Жировая ткань является ключевым фактором в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности и других осложнений, а грамотная прегравидарная подготовка, направленная на нормализацию массы тела и коррекцию метаболических показателей у пациенток с синдромом поликистозных яичников второго патогенетического варианта, и поиск новых решений позволит улучшить репродуктивные исходы и снизить процент необоснованных ятрогенных вмешательств (вспомогательные репродуктивные технологии, хирургические манипуляции).

Следует отметить, что в связи со значительной клинической гетерогенностью, единые схемы и стандарты ведения пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом отсутствуют.

Таким образом, различные аспекты прегравидарной подготовки и особенности комплексного лечения таких пациенток нуждаются в дополнительном более детальном изучении, чем обусловлена высокая актуальность данной диссертационной работы.

Представляется интересным поиск и оптимизация методов для решения данной проблемы. В диссертационной работе произведено сравнение различных методов лечения таких пациенток, их влияние на частоту восстановления спонтанной овуляции, наступления самопроизвольных беременностей, а также метаболические, гемостазиологические показатели и улучшение качества жизни.

Наше исследование демонстрирует, что краткосрочная терапия лираглутидом превосходит метформин в увеличении частоты естественных беременностей в течение 6 месяцев после отмены терапии. Однако при комбинации метформина с препаратами инозитола данный показатель увеличивается и становится сопоставимым.

Полученные нами данные говорят о том, что фенотипические различия в исходном ИМТ, окружности талии, отношении ОТ/ОБ, а также различия уровня

показателей биохимической гиперандрогении (свободного тестостерона, глобулинов, связывающих половые гормоны, индекса свободных андрогенов) могут быть использованы в качестве критериев выбора метода преконцепционной подготовки или прогноза лечения. В ходе диссертационного исследования был разработан персонифицированный алгоритм прегравидарной подготовки пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом (Рисунок 17).

Результаты проведенного исследования дают основу для дальнейшей разработки алгоритмов ведения пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом. Целесообразно продолжить исследование влияния различных вариантов фармакологической коррекции веса и метаболических показателей и их влияние на детородную функцию и репродуктивные исходы.

Планирование беременности

Синдром поликистозных яичников

объективный осмотр, данные анамнеза
гинекологический осмотр
проведение ультразвукового исследования органов малого таза
оценка степени гирсутизма и клинических проявлений
гиперандрогении: алоpecia, акне, себорея
определение индекса массы тела

Оценка гормональных параметров: ФСГ, ЛГ, эстрадиол (на 2–4 день менструального цикла); общий тестостерон, свободный тестостерон, ГСПС, ДГЭА-С, индекс свободных андрогенов, пролактин, 17 – ОН прогестерон, АМГ; прогестерон (на 21–23 день менструального цикла)

Оценка метаболических параметров: Уровень глюкозы натощак, индекс НОМА, ПГТТ, липидный профиль (ЛПНП, ЛНОНП, ЛПВП, ТГ, холестерин, коэффициент атерогенности)

Метаболический синдром

- окружность талии более 80 см
- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл)
- уровень липопротеидов высокой плотности $< 1,3$ ммоль/л (< 50 мг/дл)
- артериальное давление: САД ≥ 130 мм рт.ст. или ДАД ≥ 85 мм рт.ст. или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии
- уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл)

Ановуляция

СПЯ + Метаболический синдром

Модификация образа жизни, прием фолатов, препаратов йода

Выраженные проявления клинической гиперандрогении (гирсутизм - гирсутное число более 15, акне)

↑ свободный тестостерон, ИСА, ↓ ГСПС
↑ КА, дислипидемия

↑ ЛГ

Выраженная инсулинорезистентность (↑ индекс НОМА, ↑↑↑ ОТ/ОБ)

ИМТ > 30 кг/м²

Метформин 1500 мг + препараты инозитола (2000 МИ и 400 ДХИ)

Назначение аналогов глотагоноподобного пептида-1 (Лираглутид 3 мг)

Лечение не менее 6 месяцев, динамическое наблюдение, УЗИ органов малого таза

Восстановление овуляции, самопроизвольная беременность

Рисунок 17 – Персонализированный алгоритм прегравидарной подготовки пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом

ВЫВОДЫ

1. Среди пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом инсулинорезистентность была выявлена в 86,5 % наблюдений, нарушение толерантности к глюкозе – в 66,9 %, а соотношение ЛГ/ФСГ $> 2,5$ – в 77,9 %. До начала терапии во всех группах было отмечено повышение общего и свободного тестостерона, индекса свободных андрогенов и уровней ЛГ, ДГЭА-С, эстрадиола и АМГ. В то время как прогестерон оказался сниженным у всех пациенток (100 %).

2. Комплексная терапия метформином и инозитолом наиболее значительно влияет на показатели липидограммы и углеводного обмена: отмечено снижение коэффициента атерогенности на 58 % и уровня глюкозы натощак на 23 % через 6 месяцев по сравнению с исходным уровнем. Это позволяет использовать данную комбинацию для профилактики кардиометаболических осложнений пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом.

3. Комплексное лечение во второй группе, включающее метформин и изоформы инозитола, способствовало выраженному снижению показателей биохимической и клинической гиперандрогении. Средние значения свободного тестостерона в данной группе через 6 месяцев терапии снизились на 82,3 %. У пациенток, получавших только метформин, снижение составило 71,5 %, тогда как в третьей группе (лираглутид) уровень свободного тестостерона был на 46 % меньше исходного значения. Отмечено максимальное уменьшение пациенток с гирсутизмом (гирсутиное число более 15 по шкале Ферримана-Галлвея) во второй группе (на 42,5 %), в то время как в первой и третьей группах снижение составило 17,5 % и 30 % соответственно.

4. Наибольшую эффективность аналог ГПП-1 лираглутид показал у пациенток с СПЯ второго патогенетического варианта с повышением уровня ЛГ и клинико-лабораторных показателей, указывающих на наличие

инсулинорезистентности. При назначении лираглутида отмечалось максимальное снижение уровня ЛГ с 13,77 мМЕ/мл до 7,78 мМЕ/мл (на 43,5 %).

5. Наибольшей эффективностью в отношении восстановления овуляции обладают аналоги ГПП-1 (лираглутид). Через 6 месяцев терапии овуляция отмечалась у 77,5 % пациенток ($n = 31$). Частота наступления спонтанной естественной беременности в этой группе составила 62,5 %, что оказалось на 12,5 % и 10 % выше, чем у пациенток, получавших только метформин и метформин + инозитол соответственно и на 30,5 % выше по сравнению с контрольной группой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Фенотипические различия, показатели метаболического обмена и гормонального профиля целесообразно использовать в качестве критериев выбора прегравидарной подготовки для пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом.

2. При СПЯ второго патогенетического варианта прегравидарную подготовку необходимо начинать с дифференцированной коррекции метаболического синдрома, что позволит восстановить спонтанную овуляцию в 45–77,5 % наблюдений и способствовать наступлению естественной беременности у 40–62,5 % пациенток:

- При выраженной инсулинорезистентности, высоких значениях индекса НОМА и ЛГ целесообразно в качестве прегравидарной подготовки использовать аналоги ГПП-1;

- При выраженной биохимической и/или клинической гиперандрогении, высоких показателях коэффициента атерогенности, холестерина, ЛПОНП, ЛПНП у пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом целесообразно начинать терапию с применения метформина в сочетании с препаратами инозитола.

3. Для достижения значимого результата лечение должно осуществляться не менее 6 месяцев.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

аГнРг – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

аГПП-1 – аналоги глюкагоноподобного пептида-1

АД – артериальное давление

АМГ – антимюллеров гормон

АТIII – антитромбин III

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения

ГАДГГС – глюкуроно-2-амино-2-дезоксиглюкоглюкан сульфат

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1

ГПЭ – гиперпластические процессы эндометрия

ГСПС – глобулин-связывающие половые стероиды

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДГЭА – С-дегидроэпиандростерон сульфат

ДХИ – D-хиро-инозитол

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

индекс НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности

ИР – инсулинорезистентность

ИСА – индекс свободных андрогенов

КА – коэффициент атерогенности

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

МС – метаболической синдром

МИ – мио-инозитол

МНО – международное нормализованное отношение

ОБ – объем бедер

ОТ – объем талии

ПГТТ – пероральный глюкозо-толерантный тест

САД – систолическое артериальное давление

СД 2 типа – сахарный диабет 2-го типа

СПЯ – синдром поликистозных яичников

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО- α – фактор некроза опухоли α

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ADMA – асимметричный диметиларгинин

APC – активированный протеин C

НОМА – индекс инсулинорезистентности

IPG – вторичный мессенджер инсулина

MPs – циркулирующие микрочастицы

MPV – объем тромбоцитов

NO – оксид азота

PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1

TAFI – активируемый тромбином ингибитор фибринолиза

σ – стандартное отклонение

p – коэффициент доверительной вероятности

t – критерий Стьюдента

ρ – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

U – критерий Вилкоксона-Манна-Уитни

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аганезова, Н.В. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины / Н.В. Аганезова, С.С. Аганезов // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 6. – С. 18-25.
2. Ананьев, Е.В. Синдром поликистозных яичников и беременность / Е.В. Ананьев // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 9. – С. 5-11.
3. Беженарь, В.Ф. Сочетание эндометриоза и синдрома поликистозных яичников в структуре женского бесплодия / В.Ф. Беженарь, А.С. Калугина, А.А. Маколкин // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 11. – С. 20-25.
4. Бутрова, С.А. Ожирение и сахарный диабет: общность этиологии и профилактики / С.А. Бутрова, А.А. Плохая // Сахарный диабет. – 2005. – Т. 3. – № 28. – С. 45-50.
5. Дедов, И.И. Эндокринология: учебник / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.Ф. Фадеев. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 328 с.б.
6. Дедов, И.И. Синдром поликистозных яичников и метаболический синдром / И.И. Дедов, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2006. – №1. – С. 30-40.
7. Дедов, И.И. Распространенность и клиническая картина синдрома поликистозных яичников в популяции Москвы / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.В. Чеботникова, А.В. Ильин, Г.Н. Давыдова, Г.С. Колесникова, Е.В. Иванникова // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т. 56. – № 4. – С. 3-8.
8. Доброхотова, Ю.Э. Новые возможности интегративной терапии пациенток с синдромом поликистозных яичников и нарушениями углеводного и липидного обмена. Результаты сравнительного исследования / Ю.Э. Доброхотова, И.А. Лапина, Т.Г. Чирвон, В.В. Таранов // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т.3. – С. 169–172.
9. Довженко, Т.В. Проблема психических нарушений при синдроме поликистозных яичников / Т.В. Довженко, Н.А. Ильина, Е.Э. Гродницкая // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25 № 2. – С. 94–100.

10. Ильина, И.Ю. Особенности лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом / И.Ю. Ильина // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т.3(4) – С. 254–259.
11. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Синдром поликистозных яичников». 2021
12. Клинические рекомендации: «Синдром поликистоза яичников» //Российская ассоциация эндокринологов Российское общество акушеров-гинекологов. – 2016.
13. Лапина, И.А. Комплексная оценка влияния гликозаминогликанов на систему гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии / И.А. Лапина, Л.А. Озолия, Ю.Э. Доброхотова, М.В. Гаврилов, В.В. Таранов, Т.Г. Кольтинова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т.18 №5. – С. 35–41.
14. Назаренко, Т.А. Синдром поликистозных яичников: современный подход к диагностике и лечению бесплодия / Т.А. Назаренко. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 21-51.
15. Панарина, О.В. Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) / О.В. Панарина, М.А. Рашидова, Л.В. Беленькая, Т.А. Трофимова, Л.Ф. Шолохов // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – №2(4). – С. 9-14.
16. Радзинский, В.Е. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ / В.Е. Радзинский, И.Г. Шестакова, Т.С. Рябинкина // Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. — 24 с.
17. Кузнецова, И.В. Роль снижения веса в лечении репродуктивных нарушений у женщин / И.В. Кузнецова, Ю.Б. Успенская, Э.Р. Веджижева, И.В. Васильева // Акушерство и гинекология. – 2015. – 12. – С. 26-30.
18. Торшин, И.Ю. Мио-инозитол: микронутриент для «тонкой настройки» женской репродуктивной сферы / И.Ю. Торшин, О.А. Громова, А.Г. Калачева // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – №1(2). – С. 1–7.

19. Чернуха, Г.Е. Современные представления о синдроме поликистозных яичников / Г.Е. Чернуха // *Consilium medicum*. – 2002. – № 4 (8, приложение). – С. 123-126.
20. Чернуха, Г.Е. Дифференцированный подход к выбору комбинированных оральных контрацептивов при синдроме поликистозных яичников / Г.Е. Чернуха, Г.И. Табеева, М.Р. Думановская, Л.А. Марченко // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – №7. – С. 56–62.
21. Ageno, W. Association between the metabolic syndrome, its individual components, and unprovoked venous thromboembolism: results of a patient-level meta-analysis. / W. Ageno, M. N. Di Minno, C. Ay [et al.] // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2014. - 34(11). – P. 2478–2485.
22. Ageno, W. Expert's opinion: integrative treatment with inositols and lipoic acid for insulin resistance of PCOS / W. Ageno, A. D. Genazzani // *Gynecological and Reproductive Endocrinology and Metabolism*. – 2020. - 1(3). – P. 146-157.
23. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS) *Hum. Reprod.* – 2012. - 27(1). – P. 14-24.
24. Anagnostis, P. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences / P. Anagnostis, B.C. Tarlatzis, R.P. Kauffman // *Metabolism*. – 2018. – 86. – P. 33-43.
25. Antonio, S.L. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology Based Approach Trends / S.L. Antonio // *Endocrinol Metab.* – 2018. – 23. – P. 29-35.
26. Apovian, C.M. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline / C.M. Apovian, L.J. Aronne, D.H. Bessesen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. - 100 (2). – P. 342-362.
27. Apridonidze, T. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome / T. Apridonidze, P.A. Essah, M.J. Iuorno, J.E. Nestler // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – 90. – P. 1929-1935.

28. Arya, B.K. Oocyte quality reflected by follicular fluid analysis in polycystic ovary syndrome (PCOS): a hypothesis based on intermediates of energy metabolism / B.K. Arya, A.U. Haq, K. Chaudhury // *Med Hypotheses*. – 2012. - 78(4). – P. 475–478.
29. Bailey, A.P. Effect of body mass index on in vitro fertilization outcomes in women with polycystic ovary syndrome / A.P. Bailey, L.K. Hawkins, S.A. Missmer [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2014. – P. 211-213.
30. Banuls, C. Metabolic syndrome enhances endoplasmic reticulum, oxidative stress and leukocyte-endothelium interactions in PCOS / C. Banuls, S. Rovira-Llopis, A. Martinez de Marañon [et al.] // *Metabolism*. – 2017. – 71. – P. 153-162.
31. Barrea, L. Adherence to the Mediterranean Diet, Dietary Patterns and Body Composition in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) / L. Barrea, A. Arnone, G. Annunziata // *Nutrients*. – 2019. - 11(10). – P. 2278.
32. Bazarganipour, F. The impact of polycystic ovary syndrome on the health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis / F. Bazarganipour // *Iran J Reprod Med*. – 2015. - 13(2). – P. 61-70.
33. Cankaya, S. Insulin resistance and its relationship with high molecular weight adiponectin in adolescents with polycystic ovary syndrome and a maternal history of polycystic ovary syndrome / S. Cankaya, B. Demir, S.E. Aksakal // *Fertil Steril*. – 2014. – 102. – P. 826-830.
34. Carlomagno, G. The D-chiro-inositol paradox in the ovary / G. Carlomagno, V. Unfer, S. Roseff // *Fertil Steril*. – 2011. – 3095. – P. 2515–2516.
35. Carvalho, L. Haptoglobin levels, but not Hp1-Hp2 polymorphism, are associated with polycystic ovary syndrome / L. Carvalho, C.N. Ferreira, D. De Oliveira [et al.] // *J Assist Reprod Genet*. – 2017. – 34. – P. 1691–1698.
36. Chavi, T. Is Metformin the Answer for Distressed Females with Menstrual Irregularities / T. Chavi, I. Poudel, J. Nusrat // *Cureus*. – 2019. - 11(8). – P. 54-60.
37. Cheang, K.I. Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with

polycystic ovary syndrome / K.I. Cheang, J.P. Baillargeon, P.A. Essah [et al.] // *Metabolism*. – 2008. – 57. – P. 1390-1397.

38. Clark, A. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women / A. Clark // *Human Reproduction*. – 1995. – 10(10). – P. 2705-2712.

39. Cooney, L.G. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycysticovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / L.G. Cooney // *Hum Reprod*. – 2017. – 80(3). – P. 432-438.

40. De Sousa, S.M. Metabolic syndrome, diet and exercise / S.M. De Sousa, R.J. Norman // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2016. – 37. – P. 140-151.

41. Deligeoroglou, E. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome / E. Deligeoroglou, N. Vrachnis, N. Athanasopoulos [et al.] // *Gynecol Endocrinol*. – 2012. – 28. – P. 974–978.

42. Doi, S.A. Neuroendocrine dysfunction in PCOS: a critique of recent reviews / S.A. Doi // *Clin Med Res*. – 2008. – 6. – P. 47-53.

43. Dokras, A. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / A. Dokras // *Obstet Gynecol*. – 2011. – 117(1). – P. 145-152.

44. Domecq, J.P. Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis / J.P. Domecq // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013. – 98(12). – P. 4655-4663.

45. Eckel, R.H. The metabolic syndrome / R.H. Eckel, K.G. Alberti, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet // *Lancet*. – 2010. – 375. – P. 181-183.

46. Facchinetti, F. Experts' opinion on inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: a further help for human reproduction and beyond / F. Facchinetti, M. Appetecchia, C. Aragona [et al.] // *Review Expert Opin Drug Metab Toxicol*. – 2020. – 16(3). – P. 255-274.

47. Facchinetti, F. Group of 'Inositol in PCOS and Reproduction' Inositols in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview on the Advances / F. Facchinetti, V. Unfer, D. Dewailly [et al.] // *Endocrinol Metab*. – 2020. – 31(6). – P. 435-447.

48. Fauser, B.C. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group / B.C. Fauser, B.C. Tarlatzis, R.W. Rebar // *Fertil Steril.* – 2012. – 97. – P. 28-38.
49. Formuso, C. Myo-inositol vs. D-chiro inositol in PCOS treatment / C. Formuso, M. Stracquadanio, L. Ciotta // *Minerva Ginecol.* – 2015. - 67(4). – P. 321-325.
50. Foroozanfard, F. Effect of metformin on the anti-Müllerian hormone level in infertile women with polycystic ovarian syndrome / F. Foroozanfard, M. Samimi, K.H. Almadani, M. Sehat // *Electron. Physician.* – 2017. – 12. – P. 5969–5973.
51. Franca, F. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) / F. Franca, D. Perini, M. Russo [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* – 2017. - 33(1). – P. 39-42.
52. Gadde, K.M. Obesity: Pathophysiology and Management / K.M. Gadde, C.K. Martin, H.R. Berthoud, S.B. Heymsfield // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. - 71(1). – P. 69-84.
53. Genazzani, A.D. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome / A.D. Genazzani, C. Lanzoni, F. Ricchieri, V.M. Jasonni // *Gynecol. Endocrinol.* – 2008. – 24. – P. 139–144.
54. Genazzani, A.D. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients / A.D. Genazzani, S. Santagni, E. Rattighieri [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2014. – 30. – P. 438–443.

55. Genazzani, A.D. Synergistic effects of the integrative administration of acetyl-L-carnitine, L-carnitine, L-arginine and N-acetyl-cysteine on metabolic dynamics and on hepatic insulin extraction in overweight/obese patients with PCOS / A.D. Genazzani, A. Prati, A.R. Genazzani // *Gynecol Reprod Endocrinol Metab.* – 2020. - 1(1). – P. 56-63.
56. Genazzani, A.D. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients / A.D. Genazzani, A. Prati, S. Santagni [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* – 2012. - 28(12). – P. 969-973.
57. Genazzani, A.D. Use of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome / A.D. Genazzani, F. Ricchieri, C. Lanzoni // *Womens Health (Lond).* – 2010. – 6. – P. 577-593.
58. Genazzani, A.D. Inositol as putative integrative treatment for PCOS / A.D. Genazzani // *Reprod Biomed Online.* – 2016. - 33(6). – P. 770-780.
59. Genazzani, A.D. Inositol and human reproduction. From cellular metabolism to clinical use / A.D. Genazzani, M.M. Ewa, A. Czyzyk, B. Meczekalski // *Gynecol Endocrinol.* – 2016. - 32(9). – P. 690-695.
60. Goodman, N.F. 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 1 / N.F. Goodman, R.H. Cobin, W. Futterweit // *Endocr Pract.* – 2015. - 21(11). – P. 1291–1300.
61. Grandl, G. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome / G. Grandl, C. Wolfrum // *Seminars in Immunopathology.* – 2017. - 40(2). – P. 215–224.
62. Harborne, L. Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome / L. Harborne // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2003. - 88(9). – P. 4116-4123.
63. Hart, R. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage / R. Hart, D.A. Doherty // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. - 100(3). – P. 911–919.

64. Haynes, M.C. Ovarian Vein Thrombophlebitis Related to Large Uterine Myoma / M.C. Haynes, B.Y. Lu, A.F. Winkel // *Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – 123. – P. 450–453.
65. He, Y. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women / Y. He, Y. Lu, Q. Zhu [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2019. - 221(2). – P. 123-127.
66. Heimark, D. 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 / D. Heimark, J. McAllister, J. Larner // *Endocr J*.- 2014. - 61(2). – P. 111–117.
67. Hutchison, S. Effects of exercise on insulin resistance and body composition in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome / S. Hutchison, N.K. Stepto, L.H. Cheryce [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2011. - 96(1). – P. 48-56.
68. Iowell, S. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome / S. Iowell, R. Mackenzie-Proctor, V. Jordan [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. - 12(12). – P. 43-48.
69. International evidence based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Copyright Monash University, Melbourne Australia 2018.
70. Irani, M. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review / M. Irani, Z. Merhi // *Fertil Steril*. – 2014. - 102(2). – P. 460-468.
71. Jeanes, Y.M. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges / Y.M. Jeanes, S. Reeves // *Nutr Res Rev*. – 2017. - 30(1). – P. 97-105.
72. Joham, A. Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, and Pregnancy / A. Joham, S. Palomba, R. Hart // *Seminars in Reproductive Medicine*. - 2016. - 34(02). – P. 93–101.

73. Joseph, S. PCOS: A Knowledge Base on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with Polycystic Ovary Syndrome / S. Joseph, R. Shankar Barai, R. Bhujbalrao, S. Idicula-Thomas // *Nucleic Acids Res.* – 2016. - 44 (1). – P. 1032-1035.
74. Jungheim, E.S. Fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: a decision analysis of different oral ovulation induction agents / E.S. Jungheim, A.O. Odibo // *Fertil. steril.* – 2010. - 94(7). – P. 2659–2664.
75. Kakoly, N.S. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetesin PCOS: a systematic review and meta-regression / N.S. Kakoly, M.B. Khomami, A.E. Joham [et al.] // *Human Reproduction Update.* – 2018. - 24(4). – P. 455-467.
76. Kebapcilar, L. High mean platelet volume, low-grade systemic coagulation and fibrinolytic activation are associated with androgen and insulin levels in polycystic ovary syndrome / L. Kebapcilar, C.E. Taner, A.G. Kebapcilar, I. Sari // *Arch Gynecol Obstet.* – 2009. - 280(2). – P. 187–193.
77. Kelly, A.S. Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity / A.S. Kelly, P. Auerbach, M. Barrientos-Perez [et al.] // *Trial Investigators.* – 2018. – 1. – P. 41-80.
78. Kjotrod, S.B. Use of metformin before and during assisted reproductive technology in non-obese young infertile women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind, multi-centre study / S.B. Kjotrod // *Hum Reprod.* – 2011. - 26(8). – P. 2045-2053.
79. Ladenheim, E.E. Liraglutide and obesity: a review of the data so far / E.E. Ladenheim // *Drug Des Devel Ther.* – 2015. – 9. – P. 1867-1875.
80. Lagana, A.S. Inositol in polycystic ovary syndrome: restoring fertility through a pathophysiology-based approach / A.S. Lagana, S. Garzon, J. Casarin // *Trends Endocrinol Metab.* – 2018. - 29(11). – P. 768–780.
81. Lang, A.Y. Optimizing preconception health in women of reproductive age / A.Y. Lang, J.A. Boyle, G.L. Fitzgerald [et al.] // *Minerva Ginecol.* – 2018. - 70(1). – P. 99-119.

82. Larsson, I. Dietary intake, resting energy expenditure, and eating behavior in women with and without polycystic ovary syndrome / I. Larsson, L. Hulthen, M. Landen [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2016. - 35(1). – P. 213-218.
83. Le Roux, C.W. SCALE Obesity Prediabetes 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 / C.W. Le Roux, A. Astrup, K. Fujioka [et al.] // *Lancet*. – 2017. - 389(10077). – P. 1399-1409.
84. Legro, R.S. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline / R.S. Legro, S.A. Arslanian, D.A. Ehrmann [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. - 98(12). – P. 4565-4592.
85. Lim, S.S. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / S.S. Lim, R.J. Norman, M.J. Davies, L.J. Moran // *Obes Rev.* – 2013. - 14(2). – P. 95-109.
86. Lin, C.H. An evaluation of liraglutide including its efficacy and safety for the treatment of obesity / C.H. Lin, L. Shao, Y.M. Zhang [et al.] // *Expert Opin Pharmacother.* – 2020. - 21(3). – P. 275-285.
87. Liu, X. Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome / X. Liu, Y. Zhang, S.Y. Zheng [et al.] // *Clin Endocrinol.* – 2017. – 87. – P. 767–774.
88. Liu, X. Distinct Growth Phases in Early Life Associated With the Risk of Type 1 Diabetes: The TEDDY Study / X. Liu, K. Vehik, Y. Huang [et al.] // *Diabetes Care.* – 2020. - 43(3). – P. 556-562.
89. Luorno, M.J. Effects of D-chiroinositol in lean women with the polycystic ovary syndrome / M.J. Luorno, D.J. Jakubowicz, J.P. Baillargeon [et al.] // *Endocr Pract.* – 2002. – 8. – P. 417-423.
90. Mahmood, T. Obesity: A ticking time bomb for reproductive health / T. Mahmood, S. Arulkumaran // *London: Elsevier*. – 2013. - 3. – P. 23-33.

91. Marias, A.S. Polycystic Ovary Syndrome: Insights into the Therapeutic Approach with Inositols / A.S. Marias, S. Salvatore, M.O. Carruba, F. Drago // *Endocrinol Metab.* – 2020. - 31(6). – P. 435-447.
92. Michalakis, K. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review / K. Michalakis, G. Mintziori, A. Kaprara // *Metabolism.* – 2013. - 64(4). – P. 457-478.
93. Moghetti, P. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome; a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation / P. Moghetti, R. Castello, C. Negri [et al.] // *J Clin Endocrinol Metabol.* – 2000. – 85. – P. 139-146.
94. Moini, A. Association of thrombophilia and polycystic ovarian syndrome in women with history of recurrent pregnancy loss / A. Moini, S. Tadayon, A. Tehranian [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* - 2012. - 28(8). - P. 590–593.
95. Moran, L.J. A comprehensive assessment of endothelial function in overweight women with and without polycystic ovary syndrome / L.J. Moran, S.K. Hutchison, C. Meyer [et al.] // *Clin Sci.* – 2009. - 1(2). – P. 761–770.
96. Moran, L.J., Brown W.J., McNaughton S.A., Joham A.E., Teede H.J. Weight management practices associated with PCOS and their relationships with diet and physical activity / L.J. Moran, W.J. Brown, S.A. McNaughton [et al.] // *Hum Reprod.* – 2017. - 32(3). – P. 669-678.
97. Morin-Papunen, L.C. Endocrine and metabolic effects of metformin vs. ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study / L.C. Morin-Papunen, I. Vauhkonen, R.M. Koivunen // *J Clin Endocrinol Metabol.* - 2000. – 85. – P. 3161-3168.
98. Musi, N. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes / N. Musi, M.F. Hirshman, J. Nygren // *Diabetes. N Engl J Med.* – 2020. - 382(22). – P. 2117-2128.

99. Naderpoor, N. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis / N. Naderpoor // Human Reproduction Update. – 2015. - 21(5). – P. 560-574.
100. National Guideline Alliance, NICE Guideline. Eating Disorders: recognition and treatment. Methods, evidence and recommendations. Draft. 2016, National Institute for Health and Care Excellence: London.
101. Nestler, J.E. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome / J.E. Nestler, L.P. Powers, D.W. Matt // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1991. - 72(1). – P. 83–89.
102. Nestler, J.E. Ovulatory and metabolic effects of D-chiroinositol in the polycystic ovary syndrome / J.E. Nestler, D.J. Jakubowicz, P. Reamer [et al.] // Engl J Med.- 1999. – 340. – P. 1314-1320.
103. Nordio, M. The 40:1 myo-inositol/D-chiro- inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios / M. Nordio, S. Basciani, E. Camajani // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2019. - 23(12). – P. 5512–5521.
104. Ollila, M.M. Weight Gain and Dyslipidemia in Early Adulthood Associate With Polycystic Ovary Syndrome: Prospective Cohort Study / M.M. Ollila // J Clin Endocrinol Metab.- 2016. - 101(2). – P. 739-747.
105. O'Neil, P.M. 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 / P.M. O'Neil, A.L. Birkenfeld, B. McGowan [et al.] // Lancet. – 2018. - 392(10148). – P. 637-649.
106. Panidis, D. The role of orlistat combined with lifestyle changes in the management of overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome / D. Panidis, K. Tziomalos, E. Papadakis [et al.] // Clin. Endocrinol. - 2014. - 80(3). – P. 432-438.
107. Pasquali, R. Obesity and androgens: facts and perspectives / R. Pasquali // Fertil Steril. – 2006. - 85(5). – P. 1319-1340.

108. Pegidor, P.A. Chronic Inflammation in PCOS: The Potential Benefits of Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators (SPMs) in the Improvement of the Resolutive Response / P.A. Pegidor, A. Mueller, M. Sailer [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. - 22(1). – P. 384.

109. Pinola, P. Hyperandrogenism, menstrual irregularities and polycystic ovary syndrome. Impact on female reproductive and metabolic health from early adulthood until menopause / P. Pinola // *Acta Univ.* – 2017. – 8. – P. 340-341.

110. 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). – P. 426-441.

111. Rart, H. The Potential Implications of a PCOS Diagnosis on a Woman's Long-Term Health Using Data Linkage / H. Rart, D.A. Doherty // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2014. - 100(3). – P. 26-33.

112. Ravanos, K. Can high levels of D-chiro-inositol in follicular fluid exert detrimental effects on blastocyst quality / K. Ravanos, G. Monastra, T. Pavlidou [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2017. – 21. – P. 5491-5498.

113. Rosenfield, R.L. The pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited / R.L. Rosenfield, D.A. Ehrmann // *Endocr.Rev.* – 2016. - 37(5). – P. 467–520.

114. 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. – P. 41-47.

115. Dinicola, S. The rationale of the myo-inositol and D-chiro-inositol combined treatment for polycystic ovary syndrome / S. Dinicola, T.T. Chiu, V. Unfer [et al.] // *J Clin Pharmacol.* - 2014. - 54. - P. 1079-1092.

116. Sawant, S. Fertility Treatment Options for Women With Polycystic Ovary Syndrome / S. Sawant, P. Bhide // *Clin Med Insights Reprod Health.* – 2019. – 2. – P. 7-12.

117. Salamun, V. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study / V. Salamun, M. Jensterle, A. Janez, E. Vrtacnik Bokal // *Eur J Endocrinol.* – 2018. – 179. – P. 1–11.
118. Saunders, K.H. Obesity Pharmacotherapy / K.H. Saunders, D. Umashanker, L.I. Igel [et al.] // *Med Clin North Am.* – 2018. - 102(1). – P. 135-148.
119. Scheen, A.J. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): 10 years later / A.J. Scheen, N. Paquot, P.J. Lefebvre // *Rev Med Liege.* – 2008. - 63(10). – P. 624-629.
120. Steinberg, W.M. 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 / W.M. Steinberg, J. Rosenstock, T.A. Wadden [et al.] // *Diabetes Care.* – 2017. - 40(7). – P. 839-848.
121. Stepto, N.K. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic hyperinsulinaemic clamp / N.K. Stepto, S. Cassar, A.E. Joham [et al.] // *Hum Reprod.* - 2013. - 28(3). – P. 777-784.
122. Unfer, V. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials / V. Unfer, J.E. Nestler, Z.A. Kamenov [et al.] // *Int J Endocrinol.* – 2016. – P. 184-191.
123. Unfer, V. Hyperinsulinemia alters myoinositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS / V. Unfer, G. Carlomagno, E. Papaleo // *Reprod Sci.* – 2014. - 21(7). – P. 854–858.
124. Vagliaferri, T. Metformin vs myoinositol: which is better in obese polycystic ovary syndrome patients? A randomized controlled crossover study / T. Vagliaferri, D. Romualdi, V. Immediata [et al.] // *Clin Endocrinol.* – 2017. - 86(5). – P. 725-730.

125. Wadden, T.A. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial / T.A. Wadden, J.S. Tronieri, D. Sugimoto [et al.] // *Obesity* (Silver Spring). – 2020. – 28(3). – P. 529-536.

126. Wild, R.A. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society / R.A. Wild, E. Carmina, E. Diamanti-Kandarakis // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2010. – 95. – P. 2038-2049.

127. Yaqiong, H. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women. Randomized Controlled Trial / H. Yaqiong, L. Yao, Z. Qinling // *Am J Obstet Gynecol.* – 2019. – 221(2). – P. 133-138.

128. Zhang, J. Dehydroepiandrosterone improves the ovarian reserve of women with diminished ovarion reserve and is a potential regulator of the immune response in the ovaries / J. Zhang, X. Qiu, Y. Gui [et al.] // *Biosci. Trends.* – 2015. – T. 9. – N 6. – P. 350-359.

129. Zhang, J. Variation of laparoscopic ovarian drilling for clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and infertility: A meta-analysis / J. Zhang, K. Zhou, X. Luo [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2020. – 27. – P. 1048–1058.

130. Zhang, J. Ultrasound-guided transvaginal ovarian needle drilling for clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome in subfertile women / J. Zhang, L. Tang, L. Kong [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – 7. – P. 212-218.