

**Чирвон Татьяна Геннадьевна**

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

**3.1.4 Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Доброхотова Юлия Эдуардовна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Пустотина Ольга Анатольевна**

Частное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева», кафедра акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, профессор

доктор медицинских наук, профессор

**Геворкян Марианна Арамовна**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный медико - стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, профессор

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1 и на сайте <http://rsmu.ru/>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 год

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор  **Хашукоева Асият Зульчифовна**

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Последние несколько десятилетий во всем мире наблюдается активный рост количества людей с метаболическим синдромом [Joseph S. et al., 2016; Moran L. et al., 2017]. Около 12 % женщин с избыточной массой тела и до 20 % с ожирением имеют проблемы с осуществлением репродуктивной функции [Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, 2012].

В свою очередь синдром поликистозных яичников (СПЯ) является одной из наиболее частых причин бесплодия, а патогенетические аспекты заболевания до конца не изучены [Чернуха Г.Е. и др., 2021; Клинические рекомендации СПЯ, 2021]. В 60-70 % случаев СПЯ сочетается с метаболическим синдромом, который усугубляет состояние женщины и требует отдельного подхода к улучшению фертильности данной группы пациентов [Eckel R. et al., 2010; Геворкян М.А. и др., 2019].

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 темы исследования**

Согласно данным литературы известно, что увеличение массы жировой ткани на 20 % и более приводит к нарушению функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [Genazzani A. D. et al., 2014; Балан В.Е. и др., 2015; Пустотина О.А. и др., 2018]. 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, в основном сосредоточены на восстановлении и стимуляции овуляции [Pasquali R. et al., 2008; Naderpoor N. et al., 2015; NICE Guideline. Eating Disorders: recognition and treatment. Methods, evidence and recommendations, 2016].

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 и перинатальной заболеваемости [Goodman N.F. et al., 2015; Аганезова Н.В. и др., 2016; Pinola P. et al., 2017].

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 [Hutchison S. et al., 2011; Irani M et al 2014; Genazzani A.D. et al., 2020].

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.

### **Задачи исследования**

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 прекоцепционной подготовки.
4. Разработать рекомендации для персонифицированного использования препаратов при прегравидарной подготовке пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом.

### **Научная новизна**

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**

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. 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/м<sup>2</sup> 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 критерия 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  $p < 0,05$ .

### **Апробация диссертации**

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.

### **Личный вклад 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.

### **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 специальности «акушерство и гинекология».

### **Реализация и внедрение полученных результатов в практику**

Материалы диссертационного исследования внедрены в лечебную практику гинекологических отделений ГБУЗ ГKB № 1 им. Н. И. Пирогова (главный врач – к.м.н. Свет А.В.), ГБУЗ ГKB 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 ФGAOY BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

### **Публикации**

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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы 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 – д.м.н., профессор Ю.Э. Доброхотова): в ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова» ДЗМ; ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева» ДЗМ.

В рандомизированное проспективное исследование были включены 145 женщин с верифицированным диагнозом СПЯ и метаболическим синдромом, подписавшие информированное добровольное согласие на участие. Исследование было одобрено локальным Этическим комитетом.

Критериями включения в исследование явились: 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<sup>2</sup>.

Критерии исключения: возраст младше 18 и старше 35 лет, использование контрацепции, фенотип С синдрома поликистозных яичников (с наличием овуляции), мужской и трубно-перитонеальный факторы бесплодия, гинекологические заболевания (миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия, оперативные вмешательства в анамнезе), тяжелая соматическая патология (в том числе сахарный диабет, гипертоническая болезнь, синдром Иценко-Кушинга), отказ от участия в исследовании.

Все пациентки планировали беременность и до начала наблюдения терапию не получали. Они были разделены на три группы по 40 человек методом простой рандомизации (Таблица 1). Исследуемым было назначено лечение на 6 месяцев непрерывно в соответствии с принадлежностью к группе. 25 человек составили четвертую (контрольную) группу, в которой медикаментозного лечения не проводилось. Всем пациенткам были даны рекомендации по модификации образа жизни и питания, увеличению физических нагрузок.



**Таблица 1 – Дизайн исследования**

| Группы обследованных | Схема непрерывной терапии                                                               | Кол-во | Всего | Точки наблюдения                    |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------|-------------------------------------|
| 1 группа             | Метформин 1500 мг в сутки                                                               | 40     | 145   | 3 месяца<br>6 месяцев<br>12 месяцев |
| 2 группа             | Метформин 1500 мг в сутки +<br>Инозитол (мио-инозитол и D-хиро-инозитол) 2400 мг в день | 40     |       |                                     |
| 3 группа             | Аналог глюкагоноподобного пептида-1 (Лираглутид)<br>3 мг в день                         | 40     |       |                                     |
| 4 группа             | Без медикаментозного лечения                                                            | 25     |       |                                     |

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 длины окружности талии и бедер, отношения ОТ/ОБ, индекса 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.

**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 (на 21-23 день менструального цикла) |
| Параметры системы гемостаза | Тромбоциты, фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время, протромбин, протеин С, протеин S, АТIII, гомоцистеин                                                                                                                             |
| Метаболические параметры    | Уровень глюкозы натощак, индекс НОМА, ПГТТ, липидный профиль (ЛПНП, ЛНОНП, ЛПВП, ТГ, холестерин, коэффициент атерогенности)                                                                                                       |

Методы исследования включали: анализ жалоб и анамнестических данных; оценка степени выраженности гирсутизма оценивалась по прогрессивной модифицированной шкале Ферримана-Галлвея (Ferriman-Gallwey hirsutism score/Ferriman D, Gallwey JD "The Journal of Clinical Endocrinology", 1961); определение окружности талии и бедер при помощи сантиметровой ленты и отношения ОТ/ОБ.

Для оценки состояния системы гемостаза, липидного профиля, глюкозотермии в плазме крови всем пациенткам забор венозной крови из локтевой вены осуществлялся натощак, после 12-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 АТФ. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле А.Н. Климова [Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1999]:  $КА = (ХС - ЛПВП) \div ЛПВП$ . Индекс НОМА (индекс инсулинорезистентности) рассчитывался по формуле:  $НОМА = (гликемия натощак (ммоль/л) \times инсулин натощак (мкЕД/л)) / 22,5$ .

Изучение гормонального профиля проводили в сыворотке крови с использованием методом ИФА. Анализ уровней гормонов проводился на 2–4 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:  $ИСА = \text{общий тестостерон (нмоль/л)} / \text{ГСПС (нмоль/л)} \times 100$ .

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)
- 2) гиперандрогения (клинические и/или биохимические признаки)
- 3) поликистозная морфология яичников по данным УЗИ.

Диагноз метаболический синдром подтверждался на основании наличия хотя бы 3 из 5 критериев IDF, 2009: окружность талии более 80 см; триглицериды (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л ( $\geq 150$  мг/дл) или прием гиполипидемических препаратов; липопротеиды высокой плотности (ЛПВП)  $< 1,3$  ммоль/л ( $< 50$  мг/дл); артериальное давление (АД): систолическое АД (САД)  $\geq 130$  мм рт.ст. или диастолическое АД (ДАД)  $\geq 85$  мм рт.ст. или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии; глюкоза плазмы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л ( $\geq 100$  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.

При анализе возраста пациентов 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.

Прием метформина в первой и второй группах начинали с 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.

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

### Результаты исследования и их обсуждение

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 3].

Пациентки 3-й 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,  $p < 0,05$ ).

**Таблица 3** – Динамика снижения массы тела в группах на фоне лечения ( $M \pm SD$ )

| Группы обследованных | 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-й группой ( $p < 0,05$ )

Статистически значимое уменьшение окружности талии (ОТ) в результате терапии по сравнению с контрольной группой было отмечено только в группе 3, в

которой через 6 месяцев лечения ОТ уменьшилась в среднем на 7 см, что на 50 % выше, чем в группе контроля (Таблица 4).

**Таблица 4** – Динамика изменения окружности талии ( $M \pm SD$ )

| Группы обследованных | Длина окружности талии, см |                    |                    |
|----------------------|----------------------------|--------------------|--------------------|
|                      | До начала лечения          | Через 3 месяца     | Через 6 месяцев    |
| 1 группа             | $91,67 \pm 1,07$           | $89,03 \pm 1,44$   | $87,54 \pm 1,17$   |
| 2 группа             | $93,3 \pm 1,25$            | $90,65 \pm 1,65$   | $87,36 \pm 1,22$   |
| 3 группа             | $92,26 \pm 1,13$           | $88,76 \pm 1,11 *$ | $85,34 \pm 1,26 *$ |
| 4 группа<br>контроля | $92,84 \pm 1,5$            | $90,95 \pm 1,76$   | $88,81 \pm 1,34$   |

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

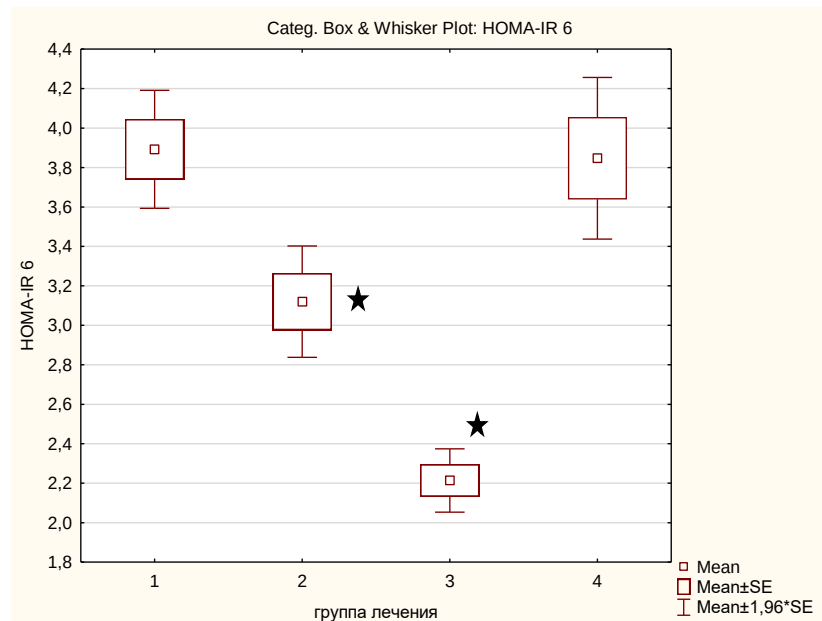
Коэффициент ОТ/ОБ через 6 месяцев после лечения статистически значимо уменьшился во всех трех группах с медикаментозной терапией по сравнению с контрольной (Таблица 5). Однако максимальное снижение было отмечено в группе 3, в которой показатель ОТ/ОБ снизился на 7,6 % и 14,1 % против 2,2 % и 4,31 % в контрольной группе через 3 и 6 месяцев соответственно. Это сопоставимо с максимальным снижением индекса НОМА в 3-й группе. Во 2-й группе (метформин + инозитол) в ходе лечения снижение уровня индекса НОМА также было статистически значимым и составило 36,7 % через 6 месяцев.

**Таблица 5** – Динамика изменения коэффициента соотношения ОТ/ОБ ( $M \pm SD$ )

| Группы обследованных | ОТ/ОБ             |                  |                   |
|----------------------|-------------------|------------------|-------------------|
|                      | До начала лечения | Через 3 месяца   | Через 6 месяцев   |
| 1 группа             | $0,92 \pm 0,04$   | $0,89 \pm 0,07$  | $0,85 \pm 0,13 *$ |
| 2 группа             | $0,93 \pm 0,03$   | $0,9 \pm 0,12$   | $0,84 \pm 0,09 *$ |
| 3 группа             | $0,92 \pm 0,06$   | $0,85 \pm 0,04*$ | $0,79 \pm 0,16 *$ |
| 4 группа<br>контроля | $0,93 \pm 0,03$   | $0,91 \pm 0,09$  | $0,89 \pm 0,11$   |

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

Однако процент снижения индекса инсулинорезистентности в первой (метформин) и контрольной группах после шести месяцев наблюдения был сопоставим и составил 24,17 % и 19,45 %, соответственно (Рисунок 1).



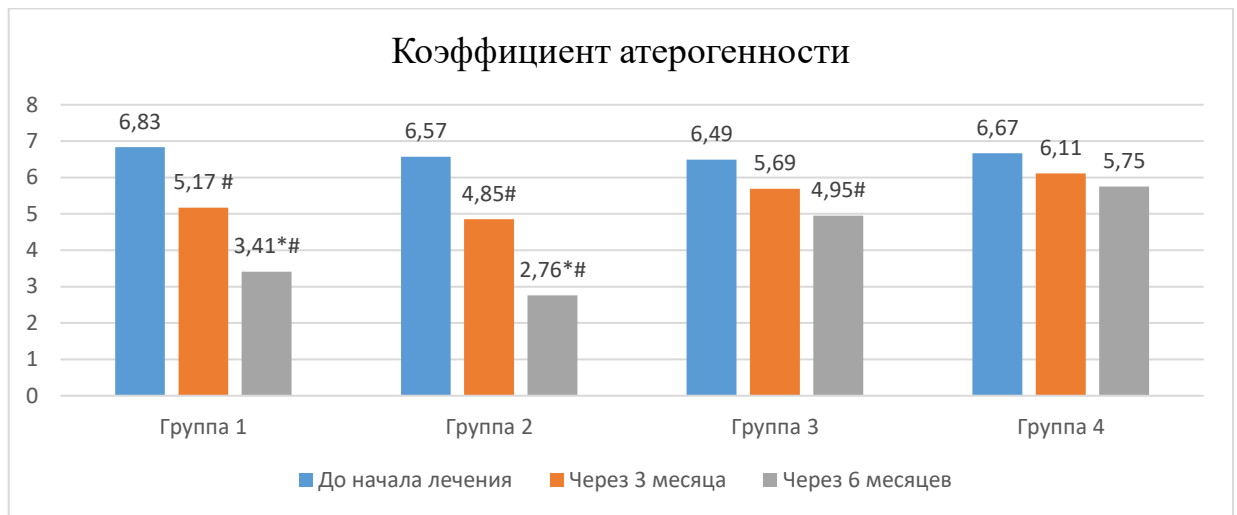
**Рисунок 1** - Значение индекса инсулинорезистентности HOMA в группах через 6 месяцев после начала терапии ( $M \pm SD$ )

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

Наиболее выраженное снижение инсулинорезистентности в группе 3, получающей лираглутид, можно объяснить наибольшим процентом потери висцеральной жировой ткани у пациенток, о чем свидетельствует максимальное снижение окружности талии и коэффициента ОТ/ОБ в данной группе (Таблица 4, Таблица 5).

Во всех группах в ходе наблюдения глюкозометрические 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  $p = 0,011$ ).

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 ( $p < 0,05$ ). Статистически значимое улучшение других оценочных значений липидного обмена было отмечено в группах 1 и 2 с максимальными значениями во второй группе. Можно сделать вывод о том, что добавление препаратов инозитола к терапии метформином улучшает показатели липидного профиля.



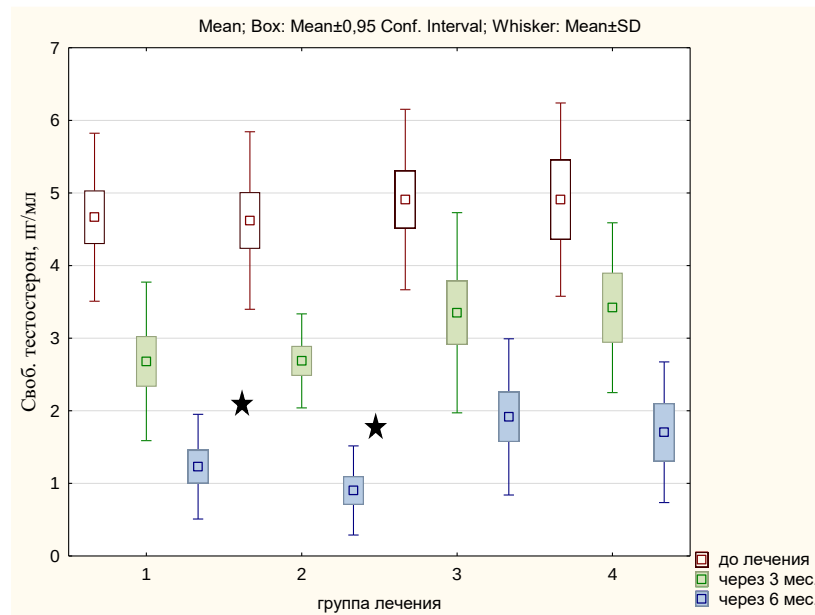
**Рисунок 2** – Динамика коэффициента атерогенности в ходе наблюдения

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

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.

В 3-й 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 ( $p < 0,05$ ).

В ходе исследования была произведена оценка гормонального профиля. 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. Значения свободного тестостерона в данной группе через 6 месяцев терапии снизились на 82,3 % (Рисунок 3).



**Рисунок 3** – Динамика уровня свободного тестостерона в группах (M  $\pm$  SD)

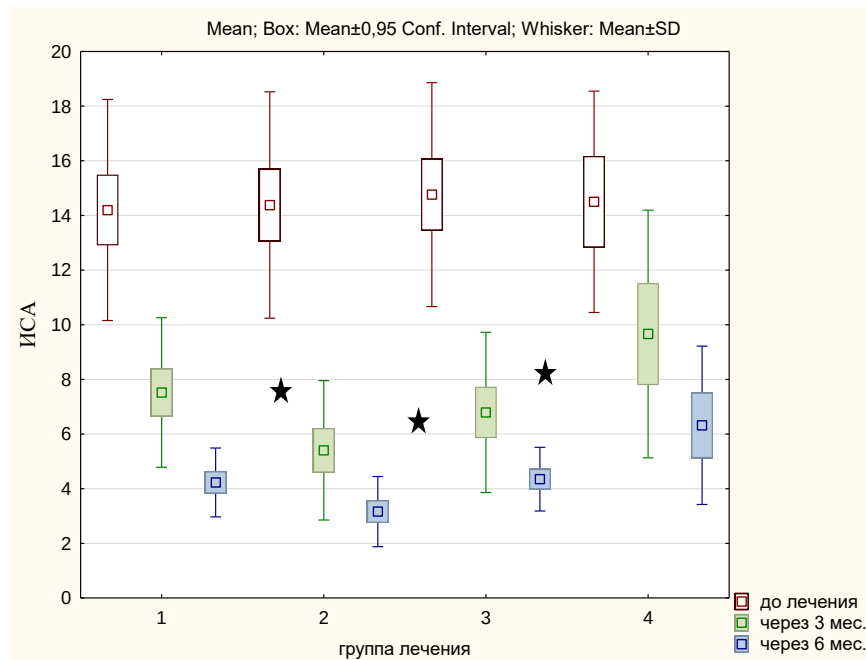
**Примечание:** \* – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,05$

У пациенток, получавших метформин, этот показатель составил 71,5 %, тогда как в 3-й группе через 6 месяцев лечения уровень свободного тестостерона был только на 46 % меньше исходного значения.

На фоне терапии исследуемых 2-й группы (метформин + инозитол) отмечалось снижение индекса свободных андрогенов с 14,24 до 2,66 нг/мл через 6 месяцев (Рисунок 4), что на 11 % меньше чем в группе лечения только метформином, и на 25,1 % меньше, чем в группе 3.

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.

До начала терапии соотношение ЛГ/ФСГ более 2,5 было выявлено у 77,9 % пациенток и не различалось по группам. Для уровня ФСГ при любом виде лечения статистически значимых изменений по сравнению с контрольной группой не наблюдалось, в отличие от значений ЛГ. Достоверные отличия наблюдались в отношении уровня ЛГ.



**Рисунок 4** – Динамика уровня ИСА в группах (М  $\pm$  SD)

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

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 2-й 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.

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 % ( $p > 0,05$ ).

При оценке клинически достигнутого эффекта нами учитывалось наличие жалоб через 6 месяцев после терапии по сравнению с исходными данными (Таблица 6). У пациенток 3-й группы, получавшей лираглутид, восстановление менструального ритма было наиболее значимым.



**Таблица 6** – 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<br>100 %       | 23 *<br>55 % | 40<br>100 %       | 12 *#<br>30 % | 40<br>100 %       | 9 *#<br>22,5 %  | 25<br>100 %       | 19 *<br>76 % |
| Гирсутизм                | 25<br>62,5%       | 18 *<br>45 % | 24<br>60 %        | 7 *#<br>17,5% | 23<br>57,5 %      | 11 *#<br>27,5 % | 14<br>56 %        | 11<br>44 %   |
| Акне                     | 11<br>27,5%       | 5 *<br>12,5% | 12<br>30 %        | 3 *#<br>7,5 % | 10<br>25 %        | 5 *<br>12,5 %   | 6<br>24 %         | 4<br>16 %    |
| Дисфория                 | 8<br>20 %         | 3 *<br>7,5 % | 9<br>22,5%        | 3 *<br>7,5 %  | 8<br>20 %         | 3 *<br>7,5 %    | 4<br>16 %         | 1<br>4 %     |
| Снижение либидо          | 3<br>7,5 %        | 1<br>2,5 %   | 2<br>5 %          | 0<br>0 %      | 4<br>10,0 %       | 1<br>2,5 %      | 2<br>8 %          | 1<br>4 %     |
| Выпадение волос          | 1<br>2,5 %        | 1<br>2,5 %   | 0<br>0 %          | 0<br>0 %      | 1<br>2,5 %        | 0<br>0 %        | 1<br>4 %          | 0<br>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,  $p < 0,05$

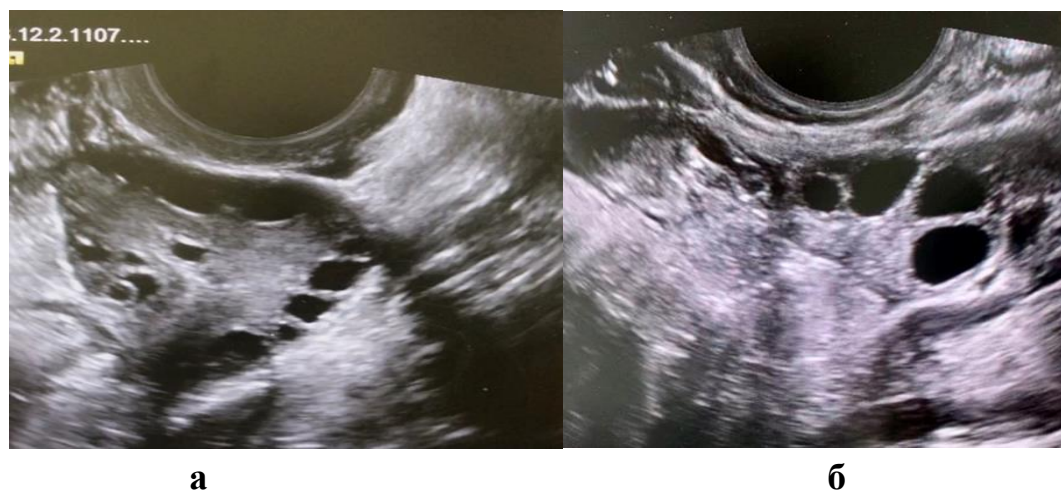
Наиболее выраженная положительная динамика в отношении проявлений клинической гиперандрогении была отмечена во 2-й группе, в которой явления акне у трех человек (7,5 %), а избыточное оволосени с гирсутизмом более 15 через 6 месяцев после лечения отмечалось только у 7 пациенток (17,5 %).

Нами также была оценена динамика овариального объема в ходе исследования (Таблица 7).

**Таблица 7** – Средний объем яичников пациенток, включенных в исследование до начала лечения и через 6 месяцев терапии

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

Наиболее выраженное его снижение на 35,1 % через 6 месяцев было отмечено в группе лечения лираглутидом. На Рисунке 5 представлены ультразвуковые изображения яичника пациента из третьей группы (лираглутид) до начала лечения и после 6 месяцев терапии.



**Рисунок 5** – Ультразвуковые изображения яичника пациента из третьей группы до начала лечения (а) и после 6 месяцев терапии лираглутидом (б)

Наличие овуляции подтверждалось при помощи трансвагинальной ультразвуковой фолликулометрии в динамике и показателей уровня прогестерона на 21–23 день менструального цикла в группах.

Наибольшее количество пациенток с восстановлением овуляторной функции было отмечено во 2-й и 3-й группах – 10 (25 %) и 12 (30 %) через 3 месяца и 28 (70 %) и 31 (77,5 %) через 6 месяцев терапии соответственно (Таблица 8). Интересно, что показатели в группе, принимающей аналоги ГПП-1, были несколько выше, чем в группе 2.

**Таблица 8** – Наличие овуляции в группах наблюдения

| Группы обследованных | 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                 | <b>&lt; 0,001</b>      |
| 2 группа n = 40      | 0 (0%)                      | 10 (25 %)*     | 28 (70 %)*        | <b>0,0332</b>          | <b>&lt; 0,001</b>      |
| 3 группа n = 40      | 0 (0%)                      | 12 (30 %)*     | 31 (77,5 %)*      | <b>0,0128</b>          | <b>&lt; 0,001</b>      |
| 4 группа n = 25      | 0 (0 %)                     | 4 (16 %)       | 6 (24 %)          | 0,1809                 | 0,0616                 |
| Р 1-2                | -                           | 0,2633         | <b>0,0118</b>     |                        |                        |
| Р 1-3                | -                           | 0,1065         | <b>0,0010</b>     |                        |                        |
| Р 1-4                | -                           | 0,9143         | 0,1151            |                        |                        |
| Р 2-3                | -                           | 0,6174         | 0,4465            |                        |                        |
| Р 2-4                | -                           | 0,3731         | <b>&lt; 0,001</b> |                        |                        |
| Р 3-4                | -                           | 0,1793         | <b>&lt; 0,001</b> |                        |                        |

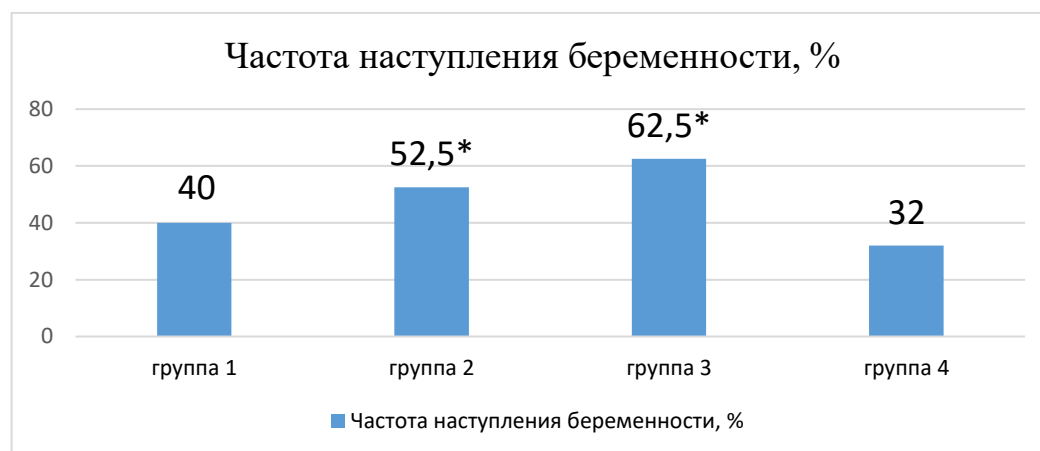
**Примечание:** \* – статистически значимые различия по сравнению с группой контроля,  $p < 0,05$

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 связано с более высокими показателями восстановления овуляторной функции у пациенток данных групп ( $p < 0,05$ ).

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

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 2-й 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,  $p = 0,012$ ) (Рисунок 6).

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 | <b>0,0122</b> |
| Р 1-3 | <b>0,0011</b> |
| Р 1-4 | 0,5118        |

|       |               |
|-------|---------------|
| Р 2-3 | 0,4593        |
| Р 2-4 | <b>0,0041</b> |
| Р 3-4 | <b>0,0004</b> |

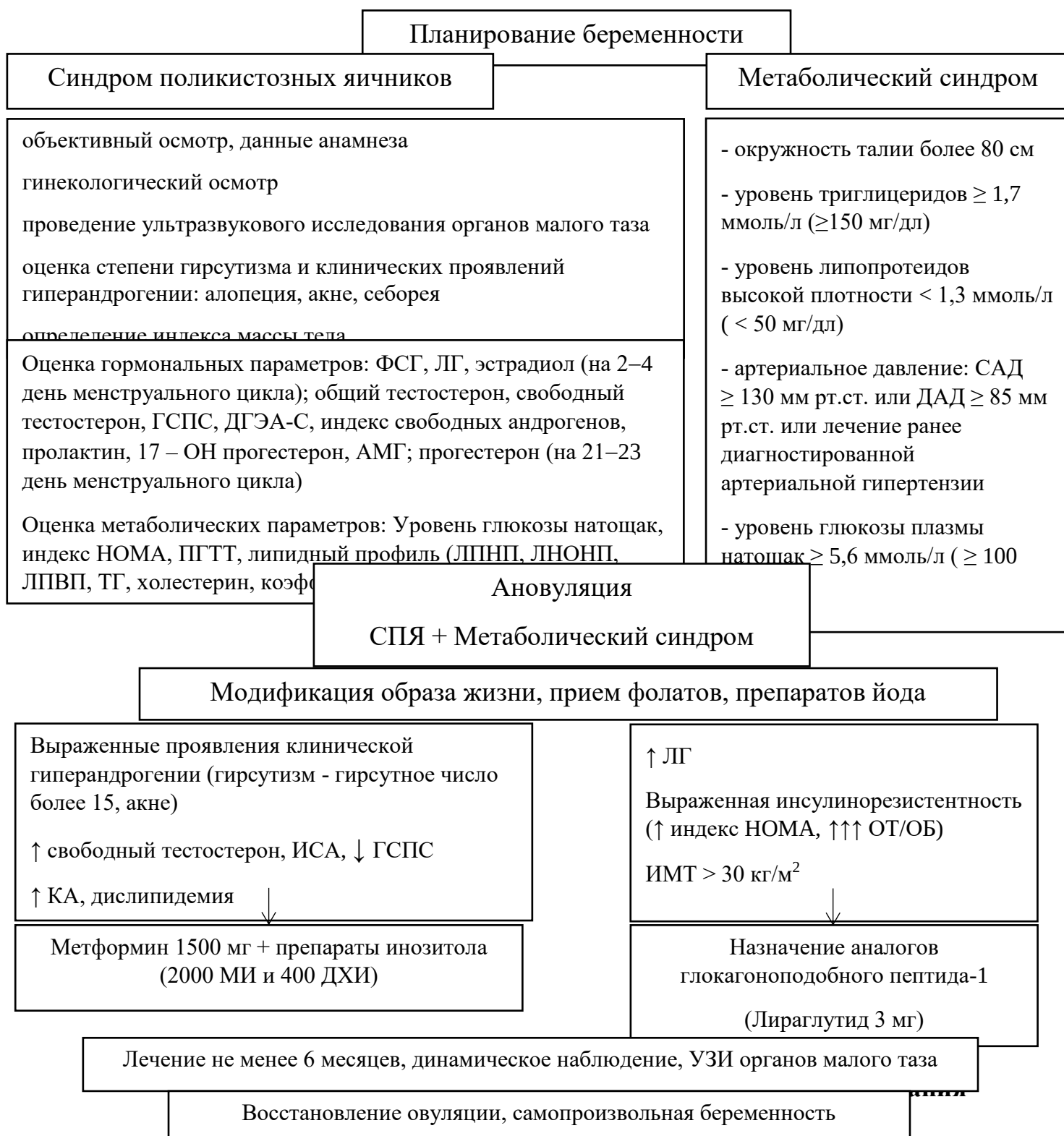
**Рисунок 6** – Частота наступления беременности в группах в течение 6 месяцев после окончания терапии

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

Таким образом, полученные нами данные говорят о том, что фенотипические различия, а также метаболические и гормональные

показатели могут быть использованы в качестве критериев выбора метода преконцепционной подготовки или прогноза лечения. В ходе диссертационного исследования был разработан персонафицированный алгоритм прегравидарной подготовки пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом (Рисунок 7).

**Рисунок 7** – Персонафицированный алгоритм прегравидарной подготовки пациенток с СПЯ и метаболическим синдромом



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.

### **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 более 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 метформин 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 2-й 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 (гирсутное число более 15 по шкале Ферримана-Галлвея) во 2-й 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 опубликованных работ по теме диссертации**

1. Кольтинова (Чирвон), Т.Г. Комплексная оценка влияния гликозаминогликанов на систему гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) / Лапина И.А., Озолия Л.А., Доброхотова Ю.Э., Гаврилов М.В., Кольтинова (Чирвон) Т.Г., Таранов В.В. // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии**. 2019.- Т.18.-№5.-С.35–41.
2. Чирвон, Т.Г. Новые возможности интегративной терапии пациенток с синдромом поликистозных яичников и нарушениями углеводного и липидного обмена. Результаты сравнительного исследования / Доброхотова Ю.Э., Лапина И.А., Чирвон Т.Г., Таранов В.В. // **РМЖ. Мать и дитя**. 2020. - Т.3.-№ 3.-С.169-173.
3. Чирвон, Т.Г. Современные аспекты прегравидарной подготовки у пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом / Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Чирвон Т.Г., Таранов В.В. // **РМЖ. Мать и дитя**. 2021.-Т.4.-№.2.-С.137-143.
4. Чирвон, Т.Г. Способ лечения синдрома поликистозных яичников, ассоциированного с метаболическим синдромом./ И.А. Лапина, Ю.Э. Доброхотова, Т.Г. Чирвон, В.В. Таранов// Патент на изобретение № 2749783 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Дата регистрации 16.06.2021.