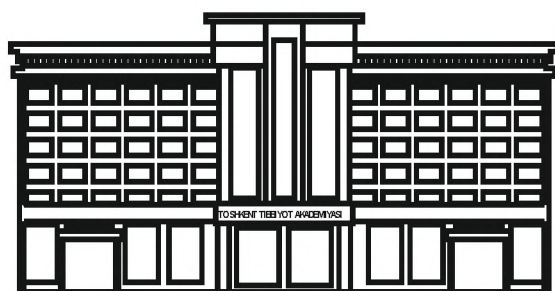


ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2024 №4

2011 йилдан чиқа бошлаган

TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI AXBOROTNOMASI



ВЕСТНИК ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент

ОВАРИАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ

Максудова Д.Р., Насырова Х.К., Халимова З.Ю., Мирзаева У.З.

SEMIZLIK BILAN OG'RIGAN REPRODUKTIV YOSHDAGI AYOLLARDA TUXUMDONLAR ETISHMOVCHILIGI

Maqsudova D.R., Nasirova X.K., Xalimova Z.Yu., Mirzaeva U.Z.

OVARIAL INSUFFICIENCY IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH OBESITY

Maksudova D.R., Nasyrova H.K., Khalimova Z.Yu., Mirzaeva U.Z.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии

Semizlik global epidemiyaga aylandi, bu butun dunyo bo'ylab 650 milliondan ortiq kattalarga ta'sir qiladi. Rivojlangan mamlakatlarda semizlikning tarqalishi turmush tarzining o'zgarishi, jumladan, jismoniy faollikning pasayishi, ovqatlanish tartibining o'zgarishi va kaloriya iste'molining ko'payishi tufayli oshdi. Endokrin kasalliklar, gormonal kasalliklar, psixologik kasalliklar va steroidlar va antidepressantlar kabi ba'zi dorilarni qo'llash kabi boshqa omillar ham semizlikga olib kelishi mumkin. Semirib ketish ayollarning reproduktiv salomatligiga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Reproktiv yoshdagi semiz ayollarda yuzaga keladigan muammolarga alohida e'tibor qaratiladi.

Kalit so'zlar: semizlik, anovulyatsiya, leptin, bepustlik.

Obesity has become a global epidemic, affecting more than 650 million adults worldwide. The prevalence of obesity in developed countries has increased due to lifestyle changes, including decreased physical activity, changes in dietary patterns, and increased caloric intake. However, some other factors such as endocrine disorders, hormonal disorders, psychological disorders and the use of certain drugs such as steroids and antidepressants can lead to obesity. Obesity has an adverse effect on women's reproductive health. Particular attention is paid to the problems that arise in obese women of reproductive age.

Key words: obesity, anovulation, leptin, infertility.

Ожирение играет значительную роль в репродуктивных нарушениях у женщин. Ожирение, по-видимому, влияет на ооцит и предимплантационный эмбрион, нарушая динамику митохондрий. Эндометрий также восприимчив к признакам нарушения децидуализации стромы. Существуют различные способы смягчения влияния ожирения на бесплодие, включая снижение массы тела, физическую активность, диетические факторы и бариатрическую хирургию [7,16,20].

Ожирение вызывает множество социальных, психологических, демографических проблем, а также приводит к проблемам со здоровьем. Ожирение становится причиной ановуляции, нарушений менструального цикла, бесплодия, выкидышей и неблагоприятных исходов беременности, а также сопряжено с трудностями при проведении вспомогательных репродуктивных технологий [18]. У женщин с ожирением секреция гонадотропина нарушается вследствие повышенной периферической ароматизации андрогенов в эстрогены. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия у женщин с ожирением приводят к гиперандрогенемии. Уровень глобулина, связывающего половые гормоны, гормона роста и белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста, снижается, а уровень лептина повышается.

Ожирение превратилось в глобальную эпидемию, от которой в мире страдают более 650 млн взрослых. Распространенность ожирения в развитых странах возросла из-за изменения образа жизни, снижения физической активности, нарушения

стиля питания и увеличения потребления калорий. Однако к ожирению могут привести и некоторые другие факторы, такие как гормональные и психологические расстройства и употребление некоторых лекарственных средств, в том числе стероидов и антидепрессантов.

Как было отмечено выше, ожирение оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье женщин. Увеличение доли людей с избыточной массой тела и ожирением наблюдается повсеместно и затрагивает, в том числе, женщин репродуктивного возраста. Около 30% женщин детородного возраста страдают ожирением, еще около 25% имеют избыточную массу тела [5]. По данным ВОЗ, к 2025 г. ожидается увеличение частоты ожирения среди женского населения до 50% [24]. В настоящее время убедительно показано, что увеличение индекса массы тела и ожирение ассоциируются с развитием нарушений репродуктивного здоровья, которые включают нарушения менструального цикла, бесплодие, развитие гиперпластических процессов эндометрия, а также становятся препятствием к использованию вспомогательных репродуктивных технологий [17].

Преобладающим типом нарушения менструальной функции является олигоменорея, которой страдают 60% женщин, аменорея встречается в 29% случаев [3]. При наступлении беременности пациенткам угрожают труднокорректируемый сахарный диабет, преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, высокая ве-

роятность кесарева сечения, родовой травматизм матери и новорожденного, мертворождение, повышенная материнская смертность, риск развития метаболических расстройств у ребенка в будущем [3]. У женщин с ожирением чаще наблюдаются такие осложнения родов, как слабость родовой деятельности, преждевременное или запоздалое излитие околоплодных вод [3]. В жировой ткани вырабатывается большое количество разнообразных пептидных продуктов [29]. Некоторые из них синтезируются в адипоцитах, тогда как другие – в стромальных клетках жировой ткани или в макрофагах, которые мигрируют в жировую ткань при ожирении. В совокупности эти продукты называют адипокинами или адипоцитокинами, несмотря на то, что не все они являются классическими цитокинами.

Жировая ткань и адипокины. Белая жировая ткань является важным эндокринным органом, который регулирует энергетический гомеостаз и обмен веществ путем секреции адипокинов. Адипокины представляют собой сигнальные молекулы (гормоны), а нарушения в адипокинах могут вызывать воспаление и аномальную передачу сигналов клетками и, таким образом, могут привести к ухудшению клеточного метаболизма и функции. Хотя жировая ткань необходима для репродуктивной функции и нормального развития, избыток ее вызывает некоторые репродуктивные нарушения. Некоторыми из этих адипокинов являются лептин, адипонектин, интерлейкин-6, ингибитор активатора плазминогена-1, резистин, хемерин, оментин и грелин (таблица).

Таблица

Влияние адипокинов на репродукцию

Адипокины	Влияние на репродуктивную функцию при ожирении	Уровень сыворотки при ожирении
Лептин	Ингибирует индуцированный инсулином стероидогенез яичников	Увеличивается
Лептин	Ингибирует стимулируемую лютеинизирующим гормоном выработку эстрадиола гранулезными клетками	Увеличивается
Адипонектин	Уровень инсулина в плазме увеличивается	Уменьшается
ИЛ-6	Вызывает резистентность к инсулину	Увеличивает
ИАП-1	Вызывает резистентность к инсулину	Увеличивается
Резистин	Вызывает резистентность к инсулину	Увеличивается
Хемерин	Негативно регулирует фолликулярный стероидогенез, индуцированный фолликулостимулирующим гормоном	Увеличивается

Некоторые адипокины, например, лептин, попадают в системный кровоток (и оказывают системные эффекты), в то время как другие, такие как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6 и ингибитор активатора плазминогена, локализуются в жировой ткани и функционируют как паракринные или аутокринные регуляторы [29]. Особую роль в осуществлении регуляции репродуктивной функции играют лептин, адипонектин, резистин и фактор некроза опухоли- α [29].

В последние годы во многих исследованиях показана взаимосвязь лептина и женской репродуктивной системы. Известно, что лептин не только является гормоном, сообщаемым центральной нервной системе уровень энергетических запасов организма, но и играет важную роль в процессах становления и функционирования репродуктивной системы у женщин [13,15,32]. Уровень лептина у девочек повышается по мере полового созревания, в то время как у мальчиков повышение уровня лептина наблюдается только до определенной стадии с последующим его снижением [26]. Считается, что для достижения половой зрелости и нормальной репродуктивной функции человеку необходим пороговый уровень лептина 3 нг/мл. Распространена концепция, согласно которой лептин стимулирует гипота-

ламо-гипофизарную ось, с другой стороны, имеются данные о том, что в условиях избытка лептин оказывает подавляющее влияние [1,5].

Секреция гормона лептина зависит от массы жировой ткани в организме и играет ключевую роль в регуляции аппетита, массы тела и энергетического метаболизма (рисунок) [4]. Действуя по механизму отрицательной обратной связи, лептин передает в гипоталамус информацию о количестве энергетических запасов на периферии, что необходимо для регуляции расхода энергии и потребления пищи [22]. Однако независимо от указанных механизмов, лептин может напрямую влиять на репродуктивную функцию у женщин. Гормон выступает в качестве индикатора нутриционного статуса, необходимого для зачатия и успешного протекания беременности, и необходим для активации оси гипоталамус-гипофиз-яичники [31].

Лептин представляет собой белок массой 16 кДа, который секретируется почти исключительно адипоцитами и продуцируется геном ожирения (ob). При ожирении уровень циркулирующего лептина высок из-за резистентности к лептину. Лептин может влиять на репродуктивную функцию на многих уровнях. Физиологически у женщин лептин благодаря центральному действию, по-видимому,

важен для функции гипоталамо-гипофизарной системы и полового созревания. Было обнаружено, что на уровне яичника лептин модулирует базальный и фолликулостимулирующий гормон, стимулирующий стероидогенез в культивируемых клетках гранулезного лютеина человека, при этом высокие концентрации подавляют секрецию эстрадиола и прогестерона. Высокий уровень лептина, свидетельствующий о гиперлептинемии, может ингибировать фолликулогенез. Лептин может играть роль в регуляции имплантации эмбриона и восприимчи-

вости эндометрия. Было высказано предположение, что связанные с ожирением нарушения системы лептина могут мешать имплантации эмбриона, вызывая тем самым бесплодие. У женщин с ожирением и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) выявлены нарушения во взаимоотношениях между секреторными характеристиками лептина и лютеинизирующего гормона. Было обнаружено, что уровни лептина положительно коррелируют с резистентностью к инсулину у женщин с СПКЯ.



Рисунок. Секреция лептина.

Влияние ожирения на женское бесплодие.

Ожирение оказывает негативное влияние на репродуктивный потенциал, что, как полагают, в первую очередь связано с функциональными изменениями гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯО). Женщины с ожирением часто имеют более высокий уровень циркулирующего инсулина, который является известным стимулом увеличения выработки андрогенов яичниками. Эти андрогены с высокой скоростью ароматизируются в эстрогены на периферии из-за избытка жировой ткани, что приводит к отрицательной обратной связи на ГГЯО и влияет на выработку гонадотропинов. Это проявляется нарушениями менструального цикла и овуляторной дисфункцией. Важную роль в патогенезе СПКЯ, характеризующегося олигоменореей и гиперандрогенией, играет гиперинсулинемия. Ожирение способствует резистентности к инсулину и, по-видимому, усугубляет симптомы СПКЯ, при этом у женщин с ожирением часто наблюдается более тяжелый фенотип. Повышенные уровни андрогенов при СПКЯ приводят к отложению висцерального жира, что становится причиной резистентности к инсулину и гиперинсулинемии, что дополнительно стимулирует выработку андрогенов яичниками и надпочечниками в постоянном цикле. Распространенность СПКЯ в некоторых группах населения, страдающих ожирением, приближается к 30%, хотя причинная роль ожирения в развитии СПКЯ не установлена.

Нарушение менструального цикла чаще встречается у женщин с массой тела выше 175% от идеальной по сравнению с женщинами с массой тела ниже 150% от идеальной (54% против 19%). Женщины с ожирением и ИМТ выше 27 кг/м² имеют относительный риск (ОР) ановуляторного бесплодия 3,1 (95% ДИ, 2,2-4,4) по сравнению с их худощавыми сверстницами с ИМТ 20,0-24,9 кг/м². Женщины с ожирением имеют более низкую вероятность зачатия в течение первого года после прекращения контрацепции по сравнению с женщинами с нормальной массой тела (т.е. 66,4% женщин с ожирением по сравнению с 81,4% женщин с нормальной массой тела) [3].

Многочисленные исследования показали, что у женщин с ожирением время до беременности увеличивается. Два исследования на больших группах датских женщин, планирующих беременность, показали снижение показателей фертильности с увеличением ИМТ [12,25]. Интересно, что женщины с ожирением остаются бесплодными даже при отсутствии овуляторной дисфункции. Исследование американских авторов более 7 тыс. женщин [12] показало снижение плодовитости у женщин с эуменореей и ожирением, а J.W. van der Steeg и соавт. [32] представили данные большой голландской когорты более чем из 3 тыс. женщин с нормальным циклом, у которых вероятность спонтанного зачатия снижалась линейно с каждым показателем ИМТ выше 29 кг/м². Женщины с ановуляцией имеют большую

окружность талии и больше жира на животе, чем женщины с овуляцией и аналогичным ИМТ. У нормогонадотропных женщин с ановуляцией повышенный ИМТ и абдоминальное ожирение связаны со снижением отношения шансов (ОШ) овуляции в ответ на цитрат кломифена (повышенный ИМТ: ОШ 0,92 (0,88-0,96) и увеличение соотношения талии к бедрам: ОШ 0,60 (0,40)-0,89). Систематический обзор 27 исследований экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), 23 из которых были ретроспективными, показывает, что у женщин с избыточной массой тела (ИМТ >25 кг/м²), подвергающихся ЭКО, частота живорождения на 10% ниже, чем у женщин с нормальной массой (ИМТ <25 кг/м²).

Влияние на ось гипоталамус-гипофиз-яичники. Женщины с ожирением имеют более высокие уровни циркулирующего лептина, чем пациентки контрольной группы с нормальной массой, что может привести к хроническому подавлению рецептора лептина в гипоталамусе. Женщины с высокими концентрациями лептина в сыворотке крови и повышенным соотношением лептин-ИМТ имеют более низкие показатели наступления беременности при ЭКО. У женщин с эменореей и ожирением обнаружили, что амплитуда лютеинизирующего гормона была значительно снижена, что указывает на центральный дефект, который может быть уникальным для этого заболевания.

Воздействие на яйцеклетку. Существует множество подтверждений влияния ожирения на яйцеклетку. На модели мышей DIO обнаружены высокие показатели мейотической анеупloidии с фрагментированными дезорганизованными мейотическим веретенами и хромосомами, неправильно выровненными на метафазной пластинке. Ожирение также, по-видимому, изменяет функцию митохондрий в ооците [2]. Митохондрии у мышей DIO имеют нарушенную архитектуру: меньше крист, больше вакуолей и признаков набухания. Наблюдается также изменение в распределении митохондрий: слипание по всей ооплазме по сравнению с однородной перинуклеарной локализацией у контрольных субъектов. Эти аномальные митохондрии свидетельствуют о метаболическом стрессе, с более низким уровнем цитрата – конечного продукта цикла трикарбоновых кислот. Имеются также данные о стрессе эндоплазматического ретикулума (ЭР) при ожирении. Имеются доказательства того, что женщины с СПКЯ имеют нарушение способности яйцеклеток, более низкие показатели зачатия при индукции овуляции и измененные биомаркеры фолликулярной жидкости [10].

Одним из потенциальных механизмов повреждения органелл ооцитов при ожирении является липотоксичность. Избыток жирных кислот в рационе накапливается в тканях, отличных от адипоцитов (отдел хранения), и оказывает токсическое воздействие, которое называется липотоксичностью. Женщины с ожирением имеют более высокий уровень циркулирующих свободных жирных кислот; повреждающих нежировые клетки за счет увеличения

количества активных форм кислорода (АФК), которые вызывают стресс митохондрий, приводящий к апоптозу. В ооцитах мышей, страдающих ожирением, наблюдается двукратное увеличение производства АФК и пониженный уровень глутатиона, важной внутриклеточной защиты от повреждения АФК.

Липотоксичность играет роль в развитии резистентности к инсулину и усилении воспалительного процесса у женщин с ожирением (Kriseman M. et al., 2015). Ожирение считается хроническим воспалительным состоянием незначительной степени тяжести. Женщины с ожирением имеют более высокие уровни циркулирующего С-реактивного белка (СРБ) – маркера системного воспаления. Жировая ткань вырабатывает множество провоспалительных адипокинов, включая лептин, TNF-α и ИЛ-6. Женщины с ожирением имеют более низкий уровень циркулирующего адипонектина. Ткани репродуктивного тракта не застрахованы от воспалительного состояния. У женщин с ожирением в фолликулярной жидкости повышен уровень СРБ.

Воспалительные пути имеют решающее значение в репродуктивных событиях, таких как разрыв фолликула во время овуляции и инвазия трофобласта в восприимчивый эндометрий. Развивающаяся бластоциста вырабатывает адипонектин, ИЛ-1 и ИЛ-6. Измененная воспалительная среда у женщин с ожирением, вероятно, оказывает влияние на эти процессы. Более высокие уровни лептина в сыворотке у женщин с ожирением коррелируют с более высокими уровнями лептина в фолликулярной жидкости. Исследования in vitro показали, что лептин влияет на стероидогенные пути в гранулезных клетках, снижая уровень эстрогена и прогестерона. Этот эффект ожирения на уровне ооцита может иметь последующие последствия для рецептивности эндометрия и имплантации эмбриона [10].

Влияние на эндометрий. Существуют противоречивые данные относительно того, оказывает ли ожирение существенное влияние на эндометрий. Некоторые исследователи пришли к выводу, что ожирение не оказывает негативного влияния на рецептивность эндометрия [6]. Другие авторы обнаружили, что ИМТ является независимым предиктором клинической беременности [19]. Некоторые специалисты предполагают важность дефектов децидуализации, которые могут способствовать нарушению рецептивности эндометрия и плохой имплантации. Децидуализация и дефекты имплантации могут негативно повлиять на процесс плацентации. Многие осложнения беременности, наблюдаемые у женщин с ожирением, связаны с дисфункцией плаценты. Итальянское исследование 700 женщин, перенесших циклы донорских ооцитов, выявило значительно более высокий уровень самопроизвольных абортов у женщин с ожирением: 38,1% по сравнению с 13,3% у женщин контрольной группы с нормальной массой тела [6]. Большое гнездовое исследование «случай-контроль» показало повышенный риск привычного выкидыша в группе с ожирением с отношением шансов 3,5 [14].

У женщин с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) в анамнезе ожирение является известным фактором риска выкидыша при последующей беременности [27]. Хромосомный анализ 117 образцов выкидышей у пациенток с ПНЛ показал, что у них наблюдался гораздо более высокий уровень эуплоидных выкидышей, что снова указывает на потенциальный независимый эффект ожирения эндометрия [9]. Лептин может также модулировать рецептивность эндометрия, о чем свидетельствует активация маркеров рецептивности при воздействии лептина как в эпителиальных, так и в стромальных клетках [33]. Хроническое нарушение регуляции путей лептина при ожирении может отрицательно повлиять на имплантацию.

Проблемы ведения женщин с ожирением. Женщины с избыточной массой тела и ожирением, страдающие бесплодием, имеют меньшую вероятность успешного лечения бесплодия.

Обследование. У женщин с ожирением польза от клинического обследования часто ограничена, что приводит к большей зависимости от визуализации. У пациентов с ожирением затруднен венозный доступ.

УЗИ органов малого таза. Ожирение может способствовать ошибочному диагнозу, недиагностическим результатам, отмене визуализирующих исследований из-за ограничений по массе тела или обхвату и назначению неподходящих обследований. Признание ограничений оборудования, артефактов визуализации, методов оптимизации и правильности выбора методов имеет решающее значение для обеспечения хорошего ухода за пациентками этой группы с проблемами со здоровьем.

Индукция овуляции. ОР ановуляторного бесплодия составляет 2,7 (95% ДИ, 2,0-3,7) у женщин с ИМТ ≥ 32 кг/м² в возрасте 18 лет, тогда как у женщин с овуляцией, но с субфертильностью, вероятность спонтанного зачатия снижается на 5%. Женщины с избыточной массой тела и ожирением плохо реагируют на индукцию овуляции кломифеном, им требуются более высокие дозы гонадотропинов для индукции овуляции и суперовуляции. Женщины с ожирением, перенесшие ЭКО, требуют более высоких доз гонадотропинов, плохо реагируют на стимуляцию яичников. ИМТ выше нормы является независимым негативным прогностическим фактором для множественных исходов, включая отмену цикла, подсчет ооцитов и эмбрионов, а также продолжающуюся клиническую беременность. Эти негативные последствия были наиболее выраженными у женщин с ожирением II/III класса, овуляторной дисфункцией или СПКЯ.

Процедура восстановления яйцеклеток у женщин с высоким ИМТ является более сложной. Общая анестезия может быть более опасной, в то время как реакция на седацию в сознании может быть неустойчивой с более высоким риском гипоксемии [21,30].

Овариальный резерв. Систематический обзор и мета-анализ [23] показывают, что уровень антимюллерова гормона и фолликулостимулирующего гормона у женщин с ожирением значительно ниже, чем

у женщин без ожирения, и обратно коррелируют с ИМТ. Существуют также некоторые доказательства, подтверждающие связь между ИМТ и ингибином В, хотя мета-анализ этого маркера ограничен небольшим количеством опубликованных исследований. Количество антральных фолликулов не различается в зависимости от ИМТ.

Варианты лечения. Из-за осложнений беременности, связанных с ожирением, женщинам с ожирением, желающим забеременеть, следует рассмотреть программу контроля массы тела, направленную на снижение ее до зачатия (до ИМТ <35 кг/м²), предотвращение избыточного набора массы во время беременности и долгосрочное снижение массы. Контроль массы тела у всех людей лучше всего достигается с помощью программы модификации образа жизни, которая сочетает изменение диеты, физическую активность и поведенческие вмешательства, включая психологические, поведенческие стратегии и стратегии управления стрессом.

Потеря массы тела. Данные литературы о влиянии потери массы у женщин с ожирением, желающих зачать ребенка, неоднозначны. В некоторых исследованиях [11] с целью снижения массы тела на 10% были отмечены значительно более высокие показатели зачатия и живорождения (LBR). В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) с участием 49 женщин с ожирением [11], проходивших лечение от бесплодия, у тех, кто был рандомизирован в группу интенсивного 12-недельного изменения образа жизни, средний показатель составил 6,6.

Изучение эффекта потери массы тела у женщин с ожирением и СПКЯ продемонстрировало улучшение овуляции и LBR в группе лечения с изменением образа жизни и снижением массы. Многие авторы утверждают, что не следует откладывать лечение бесплодия ради попыток похудеть. Эти исследования имели клинически реалистичный дизайн, но не смогли ответить на механистический вопрос о том, улучшает ли потеря массы тела результаты фертильности. Следует также иметь в виду, что потеря массы тела до зачатия у людей с ожирением может снизить риски во время беременности [10].

Физическая активность. Были предприняты попытки изучить влияние физической активности на людей с ожирением и бесплодием независимо от потери массы. Текущие рекомендации заключаются в увеличении физической активности как минимум до 150 минут в неделю, такой как ходьба. В ретроспективной когорте бесплодных женщин с ожирением, прошедших 216 циклов ЭКО/ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция спермы), результаты пациенток, которые регулярно занимались физической активностью, сравнивались с теми, кто вел малоподвижный образ жизни. В активной группе были значительно более высокие показатели беременности и LBR. Умеренная физическая активность была связана с небольшим увеличением плодовитости во всей когорте. Было показано, что физическая активность снижает уровень системных медиаторов вос-

паления, что может способствовать улучшению фертильности [10].

Диетические факторы. Весьма вероятно, что на фертильность влияет не только избыточное потребление калорий, но и распределение этих калорий по группам продуктов питания. Снижение обычного рациона питания на 500-1000 ккал/день должно привести к потере массы тела на 1-2 фунта в неделю. При низкокалорийной диете на 1000-1200 ккал/день достигается снижение общей массы тела в среднем на 10%. Существует потенциальная терапевтическая польза «средиземноморской» диеты, характеризующейся более высоким потреблением ненасыщенных жиров, меньшим потреблением животных жиров и более низким соотношением жирных кислот омега-6 и омега-3. Приверженность средиземноморской диете в течение 2-х лет у больных с метаболическим синдромом позволила значительно снизить инсулинорезистентность и концентрации маркеров воспаления в сыворотке крови, включая С-реактивный белок и ИЛ-6.

Более строгое соблюдение средиземноморской диеты коррелировало с увеличением шансов наступления беременности. Меньший риск бесплодия наблюдался у женщин в верхнем квартиле приверженности средиземноморской диете. J.E. Chavarro и соавт. [11] опубликовали обширные публикации о «диете для фертильности», схеме диетического питания, которая связана с более низким риском овulatoryного бесплодия и характеризуется меньшим потреблением трансжиров и животных белков и большим потреблением углеводов с низким гликемическим индексом, жирных молочных продуктов и поливитаминов. Лучшее понимание механизмов, лежащих в основе влияния ожирения на фертильность, привело к исследованию целевых пищевых добавок. РКИ с участием 100 пациенток, прошедших индукцию овуляции и ранее резистентных к кломифену, показало, что прием добавок CoQ-10 улучшает показатели овуляции и беременности. Эти исследования еще предстоит провести среди людей с ожирением и бесплодием [10].

Бариатрическая хирургия. Бариатрическая хирургия у женщин может восстановить регулярность менструального цикла, исправить овуляцию, сократить фолликулогенез с овуляцией, снизить уровень тестостерона в сыворотке, уменьшить процент жира в организме, а также улучшить сексуальную функцию и повысить вероятность беременности. Женщины с эменореей и ИМТ ≥ 35 кг/м² имеют дефицит лютеинизирующего гормона и прогестерона. Хирургически вызванная потеря массы тела лишь частично улучшает дефицит лютеинового прогестерона с увеличением секреции лютеинизирующего гормона, что указывает на сохранение дисфункции желтого тела.

Отсрочка беременности на 1-2 года после бариатрической операции рекомендуется во избежание воздействия на плод дефицита питательных веществ из-за быстрой потери массы тела матери, хотя эти ограничения позволяют предположить, что беременность в течение первого года после бариатри-

ческой операции не обязательно увеличивает риск неблагоприятных событий для матери или перинатального периода.

Ретроспективное когортное исследование [28], в котором изучались исходы беременности после бариатрической хирургии, продемонстрировало меньший риск гестационного диабета у детей, родившихся с большим гестационным возрастом. Тем не менее, это также показало тревожный повышенный риск рождения детей с маленькими размерами для гестационного возраста и тенденцию к более высокому риску мертворождения и неонатальной смертности без улучшения показателей преждевременных родов. Единственным значительным изменением, отмеченным после операции, было сокращение фолликулярной фазы, но влияние его неясно из-за отсутствия результатов фертильности.

Бариатрическая хирургия действительно улучшает фенотип СПКЯ. Метаболические параметры, включая чувствительность к инсулину и кровяное давление, также улучшились. Это еще раз демонстрирует, что ожирение оказывает существенное влияние на патофизиологию СПКЯ. Очевидно, что необходимы дополнительные исследования относительно влияния бариатрической хирургии на бесплодие, связанное с ожирением [10].

Препятствия на пути к снижению массы тела у бесплодных женщин. Судя по тому небольшому количеству имеющихся данных, женщин с избыточной массой тела, бесплодных больше всего отпугивает от физических упражнений ощущение, что они вызывают утомление, и что это тяжелая работа. Эти ощущения, как и депрессия, по-видимому, уменьшаются при продолжении программы упражнений [8].

Виды упражнений. Большинство упражнений направлены на увеличение еженедельной аэробной активности участников с целью увеличения расхода калорий. Поскольку соблюдение требований является ключом к успеху, следует рассмотреть возможность проведения коуч-сессий с достижимой частотой, например, еженедельно на срок до 6 месяцев. Могут быть полезны также техники мотивационного интервью. К лучшей приверженности может привести преимущество двойной регистрации, поскольку партнеры склонны мотивировать друг друга.

Типы диеты. Используемые диетические вмешательства были основаны на ограничении калорий и обычно соответствовали рекомендациям по снижению массы, содержащимся в национальных руководствах. Трудно сказать, была ли какая-либо конкретная степень ограничения более эффективной для достижения потери массы тела, учитывая частое сочетание диеты с физическими упражнениями. РКИ с веганской диетой в одной из групп исследования имело самый низкий уровень набора и самый высокий уровень прекращения участия в исследовании [8].

Типы лекарств для снижения массы тела. В исследованиях использовались пероральные препараты, включая орлистат, ингибитор липазы; сibu-

трамин, селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина; акарбоза, ингибитор α -глюкозидазы, который, как показано, вызывает умеренную потерю массы, хотя и не подходит для ее поддержания. Сибутрамин, который был отозван в Европе и США, но все еще доступен в Интернете, в большом исследовании показал, что он имеет риск сердечно-сосудистых дефектов у неродившихся младенцев [33], в то время как то же исследование не показало отсутствия риска врожденных дефектов от применения орлистата. Безопасность акарбозы во время беременности не установлена. В одном исследовании было показано, что орлистат превосходит контроль в отношении достижения беременности и овуляции [31].

Метформин. Мета-анализы показали, что вмешательства по снижению массы тела имеют незначительное преимущество перед метформином в отношении достижения беременности или улучшения статуса овуляции. Также не было существенной разницы в улучшении регулярности менструального цикла.

Травяные сборы. Многие женщины, страдающие ожирением, могут также заниматься самолечением травяными добавками, хотя их безопасность и эффективность не были продемонстрированы. Добавки, содержащие эфедру, имеют потенциально опасные для жизни побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы и были запрещены FDA.

Заключение

Женщины с избыточной массой тела и ожирением, стремящиеся к зачатию, должны быть информированы о влиянии этих факторов на возможность достижения беременности и преимуществах снижения массы, включая улучшение показателей бере-

менности, а также снижение потребности в индукции овуляции и вспомогательном зачатии. В основу программ, разработанных для таких людей, должно лечь сочетание низкокалорийной диеты, которая не является чрезмерно ограничительной, и постепенно усиливающихся аэробных упражнений. До тех пор, пока не будут получены дополнительные доказательства, вмешательство в образ жизни по-прежнему следует считать терапией первой линии.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

ОВАРИАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ

Максудова Д.Р., Насырова Х.К.,
Халимова З.Ю., Мирзаева У.З.

Ожирение превратилось в глобальную эпидемию, от которой в мире страдают более 650 млн взрослых. Распространенность ожирения в развитых странах возросла из-за изменения образа жизни, включая снижение физической активности, нарушение стиля питания и увеличение потребления калорий. Однако к ожирению могут привести и некоторые другие факторы, такие как эндокринные нарушения, гормональные, психологические расстройства, а также употребление некоторых лекарственных средств, например, стероидов и антидепрессантов. Ожирение оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье женщин. Особое внимание уделено проблемам, возникающим у женщин с ожирением репродуктивного возраста.

Ключевые слова: ожирение, ановуляция, лептин, бесплодие.

