

Обзоры и лекции / Reviews and lectures

© Н. В. Горбатенко, М. Б. Фишман, В. Ф. Беженарь, 2017 г.
УДК 616.39-055.2-08:618.2/3

Н. В. Горбатенко*, М. Б. Фишман, В. Ф. Беженарь

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

СОВРЕМЕННЫЕ ПУТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Резюме

Ожирение оказывает неблагоприятное влияние на репродуктивное здоровье женщин. На сегодняшний день используются как консервативные, так и хирургические методы лечения, направленные на улучшение репродуктивной функции у женщин, страдающих ожирением. В литературном обзоре рассматриваются основные современные методы лечения ожирения с целью восстановления репродуктивной функции женщин.

Ключевые слова: ожирение, бесплодие, нарушение репродуктивной функции, бариатрическая хирургия

Горбатенко Н. В., Фишман М. Б., Беженарь В. Ф. Современные пути восстановления репродуктивной функции у женщин с ожирением. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017;24(2):23–30. DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-23-30.

* **Автор для связи:** Наталья Валерьевна Горбатенко, ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: ngorbatenko15@yandex.ru

© N. V. Gorbatenko, M. B. Fishman, V. F. Bezhenar, 2017 г.
UDC 616.39-055.2-08:618.2/3

N. V. Gorbatenko*, M. B. Fishman, V. F. Bezhenar

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

MODERN METHODS FOR RECOVERY OF REPRODUCTIVE HEALTH IN OBESE WOMEN

Abstracts

Obesity has negative impact on female reproductive health. Various medical conservative and surgical interventions have been used to improve the reproductive function in obese women. In this literature review, we feature the main modern methods of treating obesity in order to restore reproductive function in women.

Keywords: obesity, infertility, impaired reproductive function, bariatric surgery

Gorbatenko N. V., Fishman M. B., Bezhenar V. F. Modern methods for recovery of reproductive health in obese women. The Scientific Notes of IPP-SPSMU. 2017;24(2):23–30. (In Russ.). DOI: 10.24884/1607-4181-2017-24-2-23-30.

* **Corresponding author:** Natalya V. Gorbatenko. FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, 6-8 L'va Tolstogo street, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: ngorbatenko15@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме, которое развивается в результате длительного нарушения энергетического баланса, когда поступление энергии с пищей превышает энергетические затраты организма [1].

В настоящее время ожирение является серьезной проблемой здравоохранения во всех странах из-за все большего его распространения и раз-

вития существенных последствий для здоровья людей, связанных с высокой заболеваемостью и смертностью. За последние три десятилетия во всем мире распространенность ожирения увеличилась почти в 2 раза. По данным ВОЗ, избыточным весом в современном мире страдают примерно 1,5 млрд взрослого населения [2]. Увеличение доли людей с избыточной массой тела и ожирением наблюдается повсеместно и затрагивает, в том числе, женщин репродуктивного возраста. Около 30 % женщин детородного возраста страда-

ют ожирением, и еще около 25 % женщин данной группы имеют избыточную массу тела [3]. По данным ВОЗ, к 2025 г. ожидается увеличение частоты ожирения среди женского населения до 50 % [4]. В Российской Федерации 60 % женщин старше 30 лет имеют избыточную массу тела и 26 % страдают от ожирения. При этом важно отметить, что число людей с лишней массой тела постоянно растет. Так, если в 2005 г. ожирение имели 23 % россиян, то в 2012 г. — уже 25,3 %.

При ожирении в 2–5 раза чаще возникают различные формы нарушений менструального цикла, такие как олигоменорея и аменорея [5], повышается частота маточных кровотечений и патологии эндометрия [6, 7]. Частота бесплодия у женщин с ожирением составляет 33,6 % по сравнению с 18,6 % женщин с нормальной массой тела [6, 7]. В случае же наступления беременности при ожирении значительно возрастает риск ранних потерь беременности, частота которых достигает 40–50 % [6, 7]. Также пациенткам угрожает трудно корригируемый гестационный сахарный диабет, преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, высокая вероятность кесарева сечения, родовой травматизм матери и новорожденного, мертворождение, повышенная материнская смертность [5, 8, 9]. Однако ожирение не всегда сопровождается нарушением репродуктивной функции. Показано, что важным фактором, влияющим на состояние репродуктивной системы, является не столько степень ожирения, сколько характер распределения жировой ткани в организме женщины. Ожирение, особенно андроида типа, является одним из главных факторов риска развития яичниковой гиперандрогении, при этом более чем у одной трети женщин может формироваться синдром поликистозных яичников [10].

Ожирение влияет на овуляцию, созревание ооцитов, перестройку эндометрия, рецептивность эндометрия, процесс имплантации, а также частоту невынашивания. Кроме того, выявлено, что ожирение связано с более низкими концентрациями антимюллерова гормона [11]. У женщин с ожирением наблюдается увеличение концентрации С-реактивного белка в фолликулярной жидкости, что указывает на то, что метаболическая среда организма имеет прямое воздействие на процессы фолликулогенеза. Увеличение этого маркера воспаления и оксидативного стресса в фолликулярной жидкости статистически достоверно связано со снижением потенциала развития ооцитов [2]. В свою очередь, нарушения метаболизма у женщины и снижение качества ооцитов может привести к развитию аномалий эмбрионального развития. Плохое качество эмбрионов может быть обусловлено плохим качеством ооцита, однако считается, что состояние эндометрия также может влиять на

качество эмбрионов. В исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что предимплантационная обработка эмбрионов избыточными количествами пальмитиновой кислоты — жирной кислоты, которая определяется в матке и маточных трубах при ожирении, приводит к аномальной эмбриональной экспрессии рецептора IGF-1, который отвечает за сигнализацию инсулина в тканях эмбриона. При развитии беременности такими плодами отмечалась высокая частота задержки роста плода, а также метаболического синдрома у потомства [4].

Ожирение нарушает репродуктивную функцию не только через механизмы нарушения овуляции: снижение фертильности отмечается и у пациенток с овуляторными регулярными циклами. К другим механизмам относятся [12] следующие:

- комплексное воздействие психосоциальных факторов: и ожирение, и бесплодие сопровождаются депрессивным синдромом, что способствует стрессорной гиперпролактинемии и отражается на нормальном росте и созревании преовуляторного фолликула, на овуляции и процессе созревания желтого тела, преимплантационной подготовке эндометрия;

- секретируемые жировой тканью провоспалительные цитокины, уровень которых повышается при ожирении, дают не только прямой эмбриотоксический эффект, но также ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование. Избыточное количество провоспалительных цитокинов приводит к локальной активации протромбиназы и, как результат, к тромбозу, инфаркту трофобласта, его отслойке и, в конечном итоге, раннему выкидышу.

Следует отметить, что при любой форме ожирения имеет место патология гипоталамо-гипофизарной системы, которая приводит к овариальной недостаточности [4].

Ожирение также зачастую вызывает трудности с проведением экстракорпорального оплодотворения [10].

Многие исследования свидетельствуют о неблагоприятном влиянии ожирения на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий [10]. Подходы к использованию вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с ожирением в разных странах неодинаковы. В некоторых странах, например, Новой Зеландии, обязательным условием для применения вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с ИМТ > 32 кг/м² является предварительное снижение массы тела [10]. В Великобритании в 2006 г. было проведено анкетирование всех зарегистрированных центров экстракорпорального оплодотворения на предмет тактики ведения пациенток с ожирением при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. Опрос показал, что различные клиники по-разному ведут таких жен-

щин, и единая тактика отсутствует [10]. Предпочтительнее начинать программу экстракорпорального оплодотворения после нормализации массы тела, однако очень часто пациенткам не удается снизить массу тела до желаемых показателей, а временной фактор является очень ценным при использовании программ вспомогательных репродуктивных технологий [10].

Считается, что снижение массы тела чаще всего достигается путем изменения питания, соблюдения диеты и увеличения уровня физической активности. В последние десятилетия стали шире использоваться лекарственные препараты для снижения массы тела и бариатрическая (метаболическая) хирургия.

Рассмотрим современные способы снижения массы тела, широко применяемые в настоящее время.

КОНСЕРВАТИВНЫЕ СПОСОБЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

В ряде исследований было доказано, что изменение образа жизни, включающее снижение массы тела, было эффективной мерой, позволяющей снизить нежелательные метаболические последствия ожирения [13].

В нескольких исследованиях были показаны преимущества изменения образа жизни в нормализации овуляции и репродуктивной функции в целом. Например, A. Clark et al. [14] показали, что возможно достичь впечатляющего улучшения репродуктивной функции и частоты наступления овуляции и беременности путем изменения образа жизни женщин с ожирением по сравнению с группой пациенток, которые не смогли придерживаться диеты и поддерживать необходимый уровень физической активности [14].

Однако снижение массы тела трудно достигнуть только диетой и физическими нагрузками. В большинстве случаев после снижения массы тела она восстанавливается вновь. В таком случае возникает необходимость дополнить лечение медикаментозной терапией [10].

В настоящее время показаниями для медикаментозного лечения ожирения являются [15]:

— ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$, если в течение 3 месяцев диетического лечения снижение массы тела составило менее 10 % от исходной массы тела;

— ИМТ $> 27 \text{ кг/м}^2$ в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к сахарному диабету 2-го типа и наличием факторов риска (дислипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа).

В настоящее время в лекарственном лечении ожирения женщин репродуктивного возраста предпочтение отдается препаратам центрального действия для коррекции нарушений пищевого

поведения — селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина (сибутрамин) и селективный серотонинергический антидепрессант (Флуоксетин) [16]; препаратам периферического действия (Орлистат и Акарбоза) для контроля поступления жиров и углеводов с пищей бигуанидам (Метформин) для уменьшения ИР и метаболических расстройств, лечения. При применении вышеперечисленных препаратов у женщин, помимо снижения массы тела, отмечается позитивная динамика липидного спектра крови, нормализуется базальная гиперинсулинемия, возрастает чувствительность к инсулину, происходит нормализация гемодинамики, гормональных параметров, пищевого поведения, восстановление овуляторных менструальных циклов.

В научной литературе для улучшения репродуктивной функции у женщин с ожирением чаще других упоминаются такие препараты, как Метформин, Кломифен цитрат и ингибиторы ароматазы.

Метформин является препаратом первой линии в лечении сахарного диабета 2-го типа, однако обладает и потенциалом в лечении нарушений репродуктивной функции, ассоциированных с ожирением [11]. Действие препарата направлено на повышение чувствительности тканей к инсулину и ингибирование глюконеогенеза в печени и широко распространен в лечении именно этой категории пациентов. По данным проведенного в 2003 г. мета-анализа [11] использования препаратов, направленных на повышение чувствительности к инсулину, в который вошли более 500 пациенток с СПКЯ, было установлено, что метформин в 4 раза повышает частоту овуляции в сравнении с плацебо, а также то, что препарат эффективно повышает частоту наступления беременности в комбинации с кломифеном [11]. В систематическом обзоре и мета-анализе, выполненном T. Siebert [17] и J. Xiao [18], было произведено сравнение метформина и кломифена в качестве индукторов овуляции у женщин с ожирением и СПКЯ. Кломифен — антиэстроген нестероидной структуры, действие которого обусловлено специфическим связыванием с эстрогенными рецепторами яичников и гипофиза. В малых дозах усиливает секрецию гонадотропинов — пролактина, ФСГ и ЛГ, стимулирует овуляцию. Полученные результаты показали, что кломифен был более эффективен, чем метформин, в отношении как овуляции, так и частоты наступления беременности. Кроме того, авторы пришли к выводу, что побочные эффекты Метформина препятствуют его использованию в качестве препарата первой линии для индукции овуляции у таких пациенток [17, 18]. В целом выводы, к которым пришли авторы, подтверждают результаты выполненных ранее мета-анализов и систематических обзоров рандомизированных исследований, в которых сравнивался Кломифен

цитрат и Метформин в качестве препаратов первой линии в лечении ановуляторного бесплодия у пациенток с синдромом поликистозных яичников и ожирением [19]. Результаты еще одного мета-анализа, проведенного М. Misso, М. Costello, М. Garrubba в 2013 г., не смогли выявить различий между Метформином и Кломифеном в отношении улучшения овуляции, частоты наступления беременности, числа родившихся живыми, невынашивания [20]. S. Palomba, оценивавший эффективность прегестационного использования Метформина у женщин с синдромом поликистозных яичников и высоким риском осложненного течения беременности, не выявил терапевтического эффекта препарата на основании результатов анализа 17 рандомизированных исследований, проведенных у такой категории пациенток [21]. Принимая во внимание подобные результаты, неудивительно, что медицинская общественность и комитеты, ответственные за разработку национальных рекомендаций в таких странах, как США [22] и Великобритания [23], занимают осторожную позицию в отношении использования Метформина при данной патологии.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Несмотря на то, что диета, активный образ жизни являются терапией первой линии для пациенток с избыточной массой тела, во многих исследованиях было показано, что их эффективность, как правило, ограничена не более 10 кг избытка массы тела [24, 25].

Изменение питания, физической активности — это изменение образа жизни человека, который складывался годами. Поэтому перемены, как правило, даются с трудом и достигаются не сразу, а для многих пациенток нормализация массы тела оказывается недостижимой целью. Нередко даже правильные врачебные рекомендации не приводят к радикальному и длительному изменению пищевых привычек, приведших к увеличению массы тела [10]. При длительном лечении приверженность пациентов к нему ослабевает, они хуже выполняют рекомендации врача, нередко прекращают лечение, что служит причиной рецидивов заболевания. По данным Национального института здоровья США, 60 % больных ожирением после снижения массы тела с помощью диеты и физической нагрузки набирают исходную массу тела уже в течение года, 35 % больных набирают ее в течение 5 лет, и лишь 5 % больных надолго удерживают достигнутые результаты [10].

В таких случаях достижение желаемого и стабильного снижения избыточной массы тела возможно только при использовании бариатрических вмешательств [26].

Бариатрическая хирургия все чаще используется для лечения женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением (ИМТ 35 кг/м² и выше),

которые не смогли снизить массу тела путем диеты, модификации образа жизни и физических упражнений. При морбидном ожирении (ИМТ 40 кг/м² и выше) оперативное лечение показано и проводится без какого-либо предварительного консервативного лечения. Существуют данные, свидетельствующие о том, что бариатрическая хирургия оказывает положительный эффект на фертильность [27].

В обзоре «Cochrane» «Хирургическое лечение ожирения», выполненном в 2009 г., было показано, что пациентки с ИМТ более 30 кг/м² значительно эффективнее снижали массу тела в результате бариатрических вмешательств, нежели с использованием консервативных методов лечения. Результаты показали, что степень выраженности метаболических расстройств достоверно снижалась после хирургических вмешательств [28].

Женщины репродуктивного возраста составляют большую часть пациентов бариатрических хирургов [29]. Так, среди всего арсенала бариатрических вмешательств в настоящее время применяются только несколько современных лапароскопических операций. Эти вмешательства условно разделяются на несколько типов. К рестриктивным (ограничительным) процедурам относятся регулируемое бандажирование и продольная (трубчатая) резекция желудка. Указанные операции направлены на снижение поступления питательных веществ в организм, в результате чего пациент может сформировать новый образ питания, жизни и происходит эффективное снижение массы тела. Другой тип операций называют комбинированными — различные варианты шунтирования желудка. В основе их лежат два принципа воздействия на метаболизм. Это ограничение поступления питательных веществ в организм (резкое ограничение поступления пищи за счет уменьшения желудка) и мальабсорбция (за счет реконструкции тонкого кишечника, в результате которой уменьшается площадь всасывания). Так, при желудочном шунтировании по Ру формируется «малый» желудок, который анастомозируется с дистальным отделом тощей кишки. Продольная резекция желудка подразумевает формирование из желудка тонкой трубки вдоль его малой кривизны. В основном это наиболее часто применяемые в настоящее время бариатрические операции [30].

Существуют работы, в которых показано, что у женщин, страдающих от нарушений менструального цикла или ановуляции, после бариатрических вмешательств наблюдалась нормализация менструального цикла и увеличивалась частота наступления беременности [31–33].

На сегодняшний день недостаточно проведено рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность бариатрической хирургии с консервативными методами лечения у пациенток

с ожирением, планирующих беременность [11]. В 2012 г. R. S. Lergo предпринял попытку доказать, что снижение массы тела вследствие гастрощунтирования по Ру приводит к улучшению репродуктивной функции [22]. Было установлено, что снижение массы тела не сопровождалось какими-либо изменениями в эндокринных менструальных параметрах. В ретроспективном анализе, выполненном в 2012 г. M. Musella, изучалось статистически достоверное количество женщин с бесплодием, ассоциированным с ожирением, которым были выполнены различные бариатрические вмешательства (установка интрагастрального баллона, регулируемое бандажирование желудка (ЛРБЖ), продольная резекция желудка (ЛПРЖ), гастрощунтирование) [34]. По данным исследования, две трети женщин смогли забеременеть после вмешательства, а снижение ИМТ более чем на 5 кг/м^2 было ассоциировано с наступлением беременности (ВС — вероятность события — 20,2) [24]. Статистически значимых различий в результатах в зависимости от вида вмешательства получено не было, однако ограничением данного исследования следует считать отсутствие данных о причинах бесплодия или овуляторном статусе.

Для оценки влияния бариатрической хирургии на частоту наступления беременности у пациенток с ожирением был выполнен систематический обзор [25] с мета-анализом литературных данных, в котором были собраны данные о 589 женщинах с ожирением и бесплодием, благодаря чему впервые удалось рассчитать совокупный показатель частоты наступления беременности после снижения массы тела [27]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что 58 % женщин с ранее диагностированным бесплодием смогли забеременеть после бариатрического вмешательства.

Данные также показывают, что женщины с ранее диагностированным ановуляторным бесплодием смогли забеременеть после вмешательств без использования индукторов овуляции [35], а также с помощью ЭКО [35]. У другой группы пациенток, с диагностированным первичным бесплодием, в раннем послеоперационном периоде зачастую наблюдалось спонтанное наступление беременности [36].

Для определения, какая из операций оказывает максимальный эффект на интересующую переменную, было произведено сравнение данных у пациенток, которым выполнили шунтирование желудка [34, 37], с данными женщин, которым установили внутрижелудочный баллон. Благодаря этому удалось выявить значительную разницу в частоте наступления беременности после шунтирования желудка (29 %) по сравнению с постановкой интрагастрального баллона (70 %). Различие в то же время объясняется авторами [34, 37] разницей в исходных значениях ИМТ у пациенток, которым выполнялись данные виды оперативных

вмешательств. Тем более что у женщин с ожирением, которым выполнялось желудочное шунтирование, исходный ИМТ был выше, чем у пациенток, которым устанавливался баллон ($40,8$ против $50,1 \text{ кг/м}^2$, $p=0,001$).

В то время как отсутствуют строгие рекомендации по лечению женщин с бесплодием и ожирением, очевидно, что исходный ИМТ, а также ИМТ, достигнутый после операции, являются ключевыми предикторами наступления и благоприятного протекания беременности. Однако на основании проведенного анализа литературных данных не представляется возможным сформулировать те или иные рекомендации по оптимальному выбору типа бариатрического вмешательства.

Существует несколько исследований, посвященных изменениям в уровне половых гормонов до и после хирургического лечения ожирения. Бариатрические вмешательства приводят к нормализации уровня лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, прегнандиол-глюкуронида, глобулина, связывающего половые гормоны, и гонадотропин-рилизинг-гормона [38]. У женщин с ожирением и субклиническим гипотиреозом также происходит снижение уровня ТТГ в послеоперационном периоде без использования заместительной гормональной терапии [39]. В случае с антимюллеровым гормоном — маркером овариального резерва — такого эффекта не происходит. Уровень антимюллера гормона у женщин с ожирением достоверно ниже. Интересно отметить, что после оперативного вмешательства уровень антимюллера гормона у женщин моложе 35 лет снижался, в то время как у женщин в возрасте менопаузы и постменопаузы — не изменялся [40].

Наблюдение за пациентками с метаболическим синдромом в течение 48 месяцев после бариатрических вмешательств показало значительное улучшение показателей тощаковой гликемии, снижение степени инсулинорезистентности, а также снижение площади под кривыми «концентрация — время» для глюкозы и инсулина. Кроме того, увеличивался уровень лептина, снижался уровень адипонектина, резистина и грелина, что объясняет успешность хирургических вмешательств [41].

Следует отметить, что бариатрическая хирургия является экономически целесообразным методом лечения данной группы пациенток, в особенности если учитывать дорогостоящую терапию метаболических расстройств и сахарного диабета, использования вспомогательных репродуктивных технологий [42]. К тому же результаты исследований свидетельствуют об улучшении эмоционального фона, большей удовлетворенности внешним видом и улучшении качества жизни пациенток после бариатрических вмешательств [43].

Бариатрическая хирургия оказывает положительное влияние на фертильность среди молодых женщин, страдающих ожирением, и требует междисциплинарного подхода. Снижение массы тела следует считать первоначальным этапом лечения страдающих ожирением и бесплодием женщин [44], однако данные, касающиеся бариатрической хирургии и ее роли в обсуждаемом вопросе, получены в обсервационных исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенного анализа литературы можно сделать вывод, что бариатрическая хирургия приводит к эффективному снижению массы тела, регрессии сопутствующих ожирению заболеваний, в результате чего происходит улучшение репродуктивной функции у женщин, в частности, стабилизация менструального цикла, гормонального фона, повышение частоты наступления желаемой беременности. В результате этого в ряде случаев (при ИМТ 35 кг/м² и более) бариатрическую хирургию целесообразно включить в протокол лечения бесплодия, ассоциированного с ожирением.

Однако окончательные выводы можно будет сделать после проведения специальных исследований. Требуется наличие рандомизированных исследований, на основании которых можно будет определить эффективность бариатрической хирургии в коррекции бесплодия.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Conflicts of interest

Authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подзолкова Н. М., Кузнецова И. В., Глазкова О. Л. Ожирение и репродуктивная функция женщины. — М., 2005. — 28 с.
2. Crujeiras A. B., Casanueva F. F. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge // Hum. Reprod. Update. — 2014. — № 34 (5). — P. 123–136.
3. Barak Aricha-Tamir M. D., Adi Y. Weintraub, Isaac Levi M. D. et al. Downsizing pregnancy complications: a study of paired pregnancy outcomes before and after bariatric surgery // ELSEVIER Surgery for Obesity and Related Diseases. — 2012. — № 8. — P. 434–439.
4. Jungheim E. S., Travieso J. L., Carson K. R. Obesity and reproductive function // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. — 2012. — № 39 (4). — P. 479–493.
5. Ковалева Ю. В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функций // Росс. вестник акушера-гинеколога. — 2014. — № 2. — С. 43–51.
6. Donato Jr. J., Cravo R. M., Frazao R. et al. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction // Neuroendocrinology. — 2011. — № 93 (1).
7. Norman J. E. The adverse effects of obesity on reproduction // Reproduction. — 2010. — Vol. 140. — № 3. — P. 343–345.
8. Нерпуша Н. А. Метаболический синдром у беременных: особенности течения, диагностики, лечения и профилактики: дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2014. — 314 с.
9. Thompson J. A., Regnault T. R. In utero origins of adult insulin resistance and vascular dysfunction // Semin. Reprod. Med. — 2011. — № 29. — P. 211–224.
10. Колога Ю. А. Особенности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с избыточной массой тела и ожирением: дис. канд. мед. наук. — М., 2010. — 129 с.
11. Chavarro J. E., Rich-Edwards J. W., Rosner B. A. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility // Eur. Journ. of clin. nutrition. — 2009. — № 63 (1). — P. 78–86.
12. Norman J. E. The adverse effects of obesity on reproduction // Reproduction. — 2010. — Vol. 140. — № 3. — P. 343–345.
13. Dr. Anu Sharma, Dr. Sarasvati Bahadursingh, Samuel Ramsewak et al. FRCOG, Surujpal Teelucksingh, FRCP(E) Medical and surgical interventions to improve outcomes in obese women planning for pregnancy ELSEVIER // Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. — 2015. — P. 1–12.
14. Clark A. M., Thornley B., Tomlinson L. et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment // Hum. Reprod. — 1998. — № 13. — P. 1502–1505.
15. Петунина Н. А. Современные подходы к лечению ожирения // Consilium medicum. — 2002. — Т. 4. — № 1.
16. Сметник В. П., Чернуха Г. Е., Валуева Л. Г. Применение сибутрамина (Меридиа) у больных с ожирением и нарушением функции яичников // Проблемы репродукции. — 2002. — № 1. — С. 18–22.
17. Siebert T. I., Viola M. I., Steyn D. W. et al. Is metformin indicated as primary ovulation induction agent in women with PCOS? A systematic review and meta-analysis // Gynecol. Obstet. Invest. — 2012. — № 73. — P. 304e13.
18. Xiao J., Chen S., Zhang C., et al. The effectiveness of metformin ovulation induction treatment in patients with PCOS: asystematic review and meta-analysis // Gynecol. Endocrinol. — 2012. — № 28. — P. 950–960.
19. Palomba S., Pasquali R., Orzio Jr. F. et al. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2009. — № 70. — P. 311–321.
20. Misso M. L., Costello M. F., Garrubba M. et al. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. — 2013. — № 19. — P. 2–11.
21. Palomba S., Falbo A., Orzio F. et al. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Fertil. Steril. — 2009. — № 92. — P. 1646–1658.
22. Legro R. S., Dodson W. C., Gnatuk C. L. et al. Effects of gastric bypass surgery on female reproductive function // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2012. — № 97. — P. 4540–4548.
23. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Long term consequences of polycystic ovary syndrome // Green-top guideline linen. — 2007. — № 33.
24. Appel L. J., Clark J. M., Yeh H. C. et al. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice // N. Engl. J. Med. — 2011. — № 365. — P. 1959–1968.
25. Wadden T. A., Volger S., Sarwer D. B. et al. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice // N. Engl. J. Med. — 2011. — № 365. — P. 1969–1979.
26. Сегов В. М., Фишман М. Б. Лапароскопическая хирургия ожирения: практ. рук-во: атлас. — СПб.: Седов В. М., Фишман М. Б., 2009. — 192с.

27. Gabriele Campana, Matteo Nicola Dario Di Minno, Francesco Milone. Incidence of Successful Pregnancy After Weight Loss Interventions in Infertile Women: a Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. — N.-Y.: Springer Science + Business Media, 2015.

28. Colquitt J. L., Picot J., Loveman E., Clegg A. J. Surgery for obesity // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — CD003641.

29. Maggard M. A., Yermilov I., Li Z. et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review // *JAMA.* — 2008. — № 300. — P. 2286e96.

30. Buchwald H., Oien D. M. Metabolic/bariatric surgery worldwide. 2011 // *Obes. Surg.* — 2013. — № 23. — P. 427.

31. Gosman G. G., King W. C., Schrope B. et al. Reproductive health of women electing bariatric surgery // *Fertil Steril.* — 2010. — № 94 (4). — P. 1426–1431.

32. Musella M., Milone M., Bellini M. et al. The potential role of intragastric balloon in the treatment of obese-related infertility: personal experience // *Obes. Surg.* — 2011. — № 21 (4). — P. 426–430.

33. Magdalen Jr. R., Pereira B. G., Chaim E. A. et al. Pregnancy after bariatric surgery: a current view of maternal, obstetrical and perinatal challenges // *Arch. Gynecol. Obstet.* — 2012. — № 285 (3). — P. 559–566.

34. Musella M., Milone M., Bellini M. et al. Effect of bariatric surgery on obesity-related infertility // *Surg. Obes. Relat. Dis.* — 2012. — № 8. — P. 445e9.

35. Dixon J. B., Dixon M. E., O'Brien P. E. Pregnancy after Lap-Band surgery: management of the band to achieve healthy weight outcomes // *Obes. Surg.* — 2001. — № 11. — P. 59–65.

36. Neto R. M. L., Herbella F. A. M., Tauil R. M. et al. Comorbidities Remission After Roux-en-Y Gastric Bypass for Morbid Obesity is Sustained in a Long-Term Follow-up and Correlates with Weight Regain // *Obes. Surg.* — 2012. — № 22. — P. 1580–1585.

37. Rochester D., Jain A., Polotsky A. J. et al. Partial recovery of luteal function after bariatric surgery in obese women // *Fertil Steril.* — 2009. — № 92. — P. 1410e5.

38. Chikunguwo S., Brethauer S., Nirujogi V. et al. Influence of obesity and surgical weight loss on thyroid hormone levels // *Surg. Obes. Relat. Dis.* — 2007. — № 3. — P. 631e5.

39. Merhi Z. O., Minkoff H., Feldman J. et al. Relationship of bariatric surgery to Mullerian-inhibiting substance levels // *Fertil Steril.* — 2008. — № 90. — P. 221e4.

40. Jankiewicz-Wika J., Kolomecki K., Cywiński J. et al. Impact of vertical banded gastroplasty on body weight, insulin resistance, adipocytokine, inflammation and metabolic syndrome markers in morbidly obese patients // *Endokrynol. Pol.* — 2011. — № 62. — P. 109–119.

41. Padwal R., Klarenbach S., Wiebe N. et al. Bariatric surgery: a systematic review of the clinical and economic evidence // *J. Gen. Intern. Med.* — 2011. — № 26. — P. 1183–1194.

42. Shaveta M. Malik, Michael L. Traub. Defining the role of bariatric surgery in polycystic ovarian syndrome patients // *World J. Diabetes.* — 2012. — № 3 (4). — P. 71–79.

43. Горбатенко Н. В., Беженарь В. Ф., Фишман М. Б. Влияние бариатрической хирургии на репродуктивное здоровье женщины с ожирением // *Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь от рождения до старости: возможности профилактики: сб. мат. VIII межрегион. науч.-практ. конф. с международ. участием.* — 2016. — С. 21–22.

REFERENCES

1. Podzolkova NM, Kuznetsov IV, Glazkov OL. Obesity and reproductive function of women — M., 2005.- 28.

2. Crujeiras A.B., Casanueva F.F. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge. *Hum Reprod Update.* 2014; 34 (5): 123-36.

3. Barak Aricha-Tamir, M.D.a, Adi Y. Weintraub, M.D.a, Isaac Levi, M.D.b, Eyal Sheiner, M.D., Ph.D.a. Downsizing pregnancy

complications: a study of paired pregnancy outcomes before and after bariatric surgery. *ELSEVIER Surgery for Obesity and Related Diseases* 8 (2012) 434–439).

4. Jungheim E.S., Travieso J.L., Carson K.R. Obesity and reproductive function. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012; 39 (4): 479-93.

5. Kovaleva Y. The role of obesity in the development of menstrual and reproductive functions.. *Russian Gazette obstetrician-gynecologist* 2, 2014, c.43-51.

6. Donato Jr. J., Cravo R.M., Frazao R. et al. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. *Neuroendocrinology.* 2011; 93 (1)

7. Norman J.E. The adverse effects of obesity on reproduction. *Reproduction* 2010; 140: 3: 343–345.

8. Negrusha NA Metabolic syndrome in pregnancy: features of the course, diagnosis, treatment and prevention: the dissertation for the degree of doctor of medicine. — Saint-Petersburg, 2014. — 314.

9. Thompson JA, Regnault TR. In utero origins of adult insulin resistance and vascular dysfunction. *Semin Reprod Med* 2011; 29: 211-224

10. Koloda UA Features of assisted reproductive technology programs in overweight and obese patients: the dissertation for the degree of candidate of medicine — Moscow, - 2010. - 129.

11. Chavarro J.E., Rich-Edwards J.W., Rosner B.A. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *European journal of clinical nutrition.* 2009; 63 (1): 78–86.

12. Norman J.E. The adverse effects of obesity on reproduction. *Reproduction* 2010; 140: 3: 343–345.

13. Dr. Anu Sharma, MBBS,, Dr. Sarasvati Bahadursingh, MBBS, Samuel Ramsewak, FRCOG, Surujpal Teelucksingh, FRCP(E) Medical and surgical interventions to improve outcomes in obese women planning for pregnancy ELSEVIER Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology xxx (2015) 1-12.

14. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod* 1998;13:1502e5

15. Petunina NA Current approaches to the treatment of obesity // *Consilium medicum.* - 2002. - 4, №1.

16. Smetnik VP. The use of sibutramine (Meridia) in patients with coagulation and impaired ovarian function // *Problems of reproduction.* - 2002. - №1. - 18-22.

17. Siebert TI, Viola MI, Steyn DW, et al. Is metformin indicated as primary ovulation induction agent in women with PCOS? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2012;73:304e13.

18. Xiao J, Chen S, Zhang C, et al. The effectiveness of metformin ovulation induction treatment in patients with PCOS: asystematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:950e60.

19. Palomba S, Pasquali R, Orio Jr F, et al. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:311e21.

20. Misso ML, Costello MF, Garrubba M, et al. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:2e11.

21. Palomba S, Falbo A, Orio F, et al. Effect of preconceptional metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2009;92:1646e58.

22. Legro RS, Dodson WC, Gnatuk CL, et al. Effects of gastric bypass surgery on female reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4540e8.

23. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Long term consequences of polycystic ovary syndrome. Green-topguidelinenNo. 33. 2007.
24. Appel LJ, Clark JM, Yeh HC, Wang NY, Coughlin JW, Daumit G, Miller ER, Dalcin A, Jerome GJ, Geller S, Noronha G, Pozefsky T, Charleston J, Reynolds JB, Durkin N, Rubin RR, Louis TA, Brancati FL. Comparative effectiveness of weight-loss interventions in clinical practice. *N Engl J Med* 2011; 365: 1959-1968.
25. Wadden TA, Volger S, Sarwer DB, Vetter ML, Tsai AG, Berkowitz RI, Kumanyika S, Schmitz KH, Diewald LK, Barg R, Chittams J, Moore RH. A two-year randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *N Engl J Med* 2011; 365: 1969-1979.
26. Sedov VM, Fishman M.B. Laparoscopic obesity surgery. Practical Guide (Atlas), 2009. — 192c.
27. Gabriele Campana, Matteo Nicola Dario Di Minno, Francesco Milone Incidence of Successful Pregnancy After Weight Loss Interventions in Infertile Women: a Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. Springer Science + Business Media New York 2015.
28. Colquitt JL, Picot J, Loveman E, Clegg AJ. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD003641.
29. Maggard MA, Yermilov I, Li Z, et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2008;300:2286e96.
30. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg* 2013;23:427.
31. Gosman GG, King WC, Schroppe B, et al. Reproductive health of women electing bariatric surgery. *Fertil Steril.* 2010; 94(4):1426 – 31.
32. Musella M, Milone M, Bellini M, et al. The potential role of intragastric balloon in the treatment of obese-related infertility: personalexperience. *Obes Surg.* 2011;21(4):426 – 30.
33. Magdaleno Jr R, Pereira BG, Chaim EA, et al. Pregnancy after bariatric surgery: a current view of maternal, obstetrical and perinatal challenges. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 285 (3):559-66.
34. Musella M, Milone M, Bellini M, et al. Effect of bariatric surgery on obesity-related infertility. *Surg Obes Relat Dis* 2012;8:445e9.
35. Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Pregnancy after Lap-Band surgery: management of the band to achieve healthy weight outcomes. *ObesSurg* 2001;11:59-65.
36. Neto RML, Herbella FAM, Tauil RM, et al. Comorbidities Remission After Roux-en-Y Gastric Bypass for Morbid Obesity is Sustained in a Long-Term Follow-up and Correlates with Weight Regain. *Obes Surg.* 2012;22:1580 – 5.
37. Rochester D, Jain A, Polotsky AJ, et al. Partial recovery of luteal function after bariatric surgery in obese women. *Fertil Steril* 2009;92:1410e5.
38. Chikunguwo S, Brethauer S, Nirujogi V, et al. Influence of obesity and surgical weight loss on thyroid hormone levels. *Surg Obes Relat Dis* 2007;3:631e5.
39. Merhi ZO, Minkoff H, Feldman J, et al. Relationship of bariatric surgery to Mullerian-inhibiting substance levels. *Fertil Steril* 2008;90:221e4.
40. Jankiewicz-Wika J, Kołomecki K, Cywiński J, Piestrzeniewicz K, Świętosławski J, Stępień H, Komorowski J. Impact of vertical banded gastroplasty on body weight, insulin resistance, adipocytokine, inflammation and metabolic syndrome markers in morbidly obese patients. *Endokrynol Pol* 2011; 62: 109-119.
41. Padwal R, Klarenbach S, Wiebe N, Hazel M, Birch D, Karmali S, Sharma AM, Manns B, Tonelli M. Bariatric surgery: a systematic review of the clinical and economic evidence. *J Gen Intern Med* 2011; 26: 1183-1194.
42. Shaveta M Malik, Michael L Traub Defining the role of bariatric surgery in polycystic ovarian syndrome patients *World J Diabetes* 2012 April 15; 3(4): 71-79.
43. Gorbatenko N.V. «The influence of bariatric surgery on the reproductive health of a woman with obesity» / Gorbatenko N.V., Bezhenar V.F., Fishman M.B. // Collection of Materials VIII inter-regional scientific-practical conference with international participation «outpatient obstetric care from birth to old age. The possibilities of prevention». — 2016 — 21-22.

Дата поступления статьи 22.03.2017

Дата публикации статьи 25.06.2017