



Метаболические нарушения и бесплодие

Дикке Г.Б.

ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», г. Санкт-Петербург

Актуальность. Метаболические нарушения имеют высокую распространенность у женщин репродуктивного возраста, однако их возможное влияние на fertильность исследовано недостаточно, а значимость метаболического статуса для fertильности по-прежнему недооценивается.

Цель обзора. Оценить влияние метаболических факторов риска на женскую fertильность и определить стратегии улучшения лечения бесплодия.

Материал и методы. В анализ были включены 40 публикаций (систематические обзоры и мetaанализы, randomized controlled trials, из русскоязычных публикаций – когортные исследования).

Результаты. Метаболические нарушения, включающие гипертензию, гипергликемию, дислипидемию и ожирение, встречаются с частотой до 40% среди женщин репродуктивного возраста. Механизмы их влияния на fertильность зависят от вида нарушения метаболизма, но все они имеют общую черту – инсулинорезистентность (ИР). В механизмах воздействия ИР на риск женского бесплодия выделяют нарушение энергетического обмена веществ, активацию окислительного стресса, а также его влияние на секрецию гормонов и рецептивность эндометрия, на развитие ооцитов, качество и имплантацию эмбрионов. Среди гинекологических заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями и снижением fertильности, наиболее распространенным является эндометриоз, ановуляция и синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Для лечения бесплодия, ассоциированного с ожирением и СПКЯ, применяются мероприятия по изменению образа жизни (диета, физическая активность, нормализация сна, снижение стресса) и медикаментозная терапия (сенситайзеры инсулина). Заслуживает внимания и альтернативный терапевтический подход, предлагающий использование инозита (комбинация мио- и D-хиринонозита с фолиевой кислотой и марганцем).

Заключение. Избыточная масса тела и ИР – наиболее значимые метаболические отклонения в патогенезе женского бесплодия. Комплекс, содержащий комбинацию мио- и D-хиринонозита с витаминно-минеральным премиксом, демонстрирует положительные результаты в улучшении метаболического профиля и восстановлении fertильности.

Ключевые слова: метаболические нарушения, гипертония, гипергликемия, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, субфertильность, бесплодие, эндометриоз, ановуляция, синдром поликистозных яичников, инозитол.



Для цитирования: Дикке Г.Б. Метаболические нарушения и бесплодие. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(1): 43–51.
doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-06

Metabolic disorders and infertility

Dikke G.B.

Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev, Saint Petersburg, Russia

Background. Metabolic disorders are highly prevalent in women of reproductive age, but their potential impact on fertility has been understudied and the importance of metabolic status for fertility remains underestimated.

The aim. To assess the impact of metabolic risk factors on female fertility and to identify strategies for improving infertility treatment.

Material and methods. The analysis included 40 studies (systematic reviews and meta-analyses, randomized controlled trials, and cohort studies for Russian-language studies).

Results. Metabolic disorders, including hypertension, hyperglycemia, dyslipidemia, and obesity, account for up to 40% of observations among women of reproductive age. The mechanisms of their impact on fertility depend on the type of disorder but have a common feature - insulin resistance. The mechanisms of insulin resistance influence on the risk of female infertility include disruption of energy metabolism, activation of oxidative stress and effects on hormone secretion and endometrial receptivity, oocyte development, quality and implantation of embryos. Among the gynecological diseases associated with metabolic disorders and decreased fertility, the most common are endometriosis, anovulation and polycystic ovary syndrome (PCOS). In the treatment of infertility associated with obesity and PCOS, lifestyle changes (diet, physical activity, sleep, stress reduction) and drug therapy (insulin sensitizers) are considered. An alternative approach that offers the use of inositol (a combination of myo- and D-chiroinositol with folic acid and manganese) deserves attention.

Conclusion. Overweight and insulin resistance are the most significant metabolic abnormalities in the pathogenesis of female infertility. A complex containing a combination of myo- and D-chiroinositol with a vitamin-mineral premix shows positive results in improving the metabolic profile and restoring fertility.

Key words: metabolic disorders, hypertension, hyperglycemia, dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, subfertility, infertility, endometriosis, anovulation, polycystic ovary syndrome, inositol.

For citation: Dikke G.B. Metabolic disorders and infertility. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(1): 43–51. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-1-06
doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-4-15

Введение

Бесплодие – заболевание, представляющее собой глобальную проблему здравоохранения: его распространенность растет во всем мире и затрагивает до 13–25% супружеских пар. Согласно результатам метаанализа, выполненного в 2022 г. и объединившего 32 исследования с низким риском систематической ошибки с участием 124 556 женщин, общая частота женского бесплодия составила 46,3% [1].

В Российской Федерации за период с 2011 по 2021 г. встречаемость женского бесплодия увеличилась на третью и в 2021 г. в целом по стране достигла показателя 789,1 случаев на 100 тыс. женщин (даные Минздрава России, заболеваемость по данным обращаемости, отчетная форма ФСН № 12). При этом потери потенциальных рождений за счет бесплодия (как у женщин, так и у мужчин) суммарно составляют 17–21% [2].

Частота метаболических заболеваний, таких как гипертония, гипергликемия, дислипидемия и ожирение, за последние три десятилетия выросла в 1,6–3 раза с гендерными, региональными и социально-экономическими различиями [3]. Глобальная распространенность метаболического синдрома (МС) варьирует от 12,5 до 31,4%, среди женщин с первичным бесплодием составляет 37%, а с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) – 40–50% [4, 5].

Несмотря на большую распространенность этих состояний, влияние метаболических нарушений на женскую фертильность было исследовано только в последнее десятилетие, однако значимость метаболического статуса для фертильности по-прежнему недооценивается.

Цель обзора

Оценить влияние метаболических факторов риска на женскую фертильность и определить стратегии улучшения лечения бесплодия.

Материал и методы

Поиск зарубежных литературных источников проводился в международных базах публикаций PubMed, Google Scholar, Cochrane Library с глубиной поиска 5 лет (2020–2024) по следующим ключевым словам: metabolic disorders, hypertension, hyperglycemia, dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome, infertility, anovulation, polycystic ovary syndrome, inositol. Поиск русскоязычных источников выполнялся в системе eLibrary по ключевым словам «ожирение», «синдром поликистозных яичников», «инозитол». В общей сложности были найдены 1241 и 108 англо- и русскоязычных статей соответственно, из них в анализ были включены 40 работ, удовлетворявших критериям включения (систематические обзоры и метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования, для русскоязычных публикаций – когортные исследования).

Результаты и обсуждение

Метаболические нарушения и механизмы их влияния на фертильность

Гипертония. Среди женщин репродуктивного возраста распространенность гипертонии варьирует от 14 до 36% [6]. Активация ренин-ангиотензиновой системы описана как важный патофизиологический механизм, участвующий в развитии дисфункции эндотелия сосудов при гипертензии с вовлечением вазоконстрикции, воспаления и окислительного стресса. Пациенты с высоким артериальным давлением часто демонстрируют резистентность к инсулину, при которой повышенные уровни инсулина и альдостерона в плазме приводят к развитию эндотелиальной дисфункции и снижению биодоступного оксида азота, вызывая нарушение сосудистой релаксации и патологическую жесткость сосудистой стенки.

Гипертония является хорошо известным фактором, повышающим риск сердечно-сосудистых заболеваний за счет изменения макро- и микрососудистого русла в органах-мишенях, таких как мозг, сердце и почки. Помимо этого, она оказывает значительное влияние на сосудистую систему яичников и фолликулогенез, способствуя снижению фертильности, хотя этот аспект недостаточно изучен. В клинических исследованиях обнаружена двунаправленная связь между артериальной гипертензией и нарушением менструального цикла (относительный риск (ОР) 1,53; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,13–2,09) [7].

Гипергликемия. Стандартизированная по возрасту распространенность гипергликемии составляет 5,6% (95% ДИ: 4,6–6,8%), при этом она значительно чаще встречается среди городских жителей (9,8 против 2,8% сельских) [8]. Известно, что хроническая гипергликемия может вызывать окислительный стресс и воспалительные реакции, которые, в свою очередь, могут нарушать функцию яичников, рецептивность эндометрия и развитие эмбриона.

Обнаружено, что увеличение уровня гликированного гемоглобина на 1% связано с более высоким риском бесплодия (скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,40; 95% ДИ: 1,15–1,69), подтверждена причинно-следственная связь между ними (ОШ 1,82; 95% ДИ: 1,33–2,49) [9].

Дислипидемия. Повышенный уровень общего холестерина имеют 40% женщин [10]. На метаболизм триглицеридов и липопротеидов посредством нескольких механизмов влияет инсулинорезистентность (ИР): для пациентов, имеющих это состояние, характерны умеренное повышенные уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и низкие концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Многие из таких пациентов страдают ожирением [11]. Холестерин необходим в качестве субстрата для синтеза стероидных гормонов в фолликулах и желтом теле яичника.

Показано, что существует причинно-следственная связь между повышенным содержанием ЛПНП

и риском бесплодия [12]. ЛПВП обнаружены в значительных количествах в фолликулярной жидкости, что коррелировало с качеством ооцитов [12]. Дислипидемия была отрицательно связана с показателем живорождения в программах экстракорпорального оплодотворения (ОШ 0,70; 95% ДИ: 0,53–0,88) [13].

Ожирение. За последние десятилетия показатели распространенности избыточного веса и ожиренияросли в геометрической прогрессии и достигли масштабов эпидемии (распространенность – от 12 до 83% в разных регионах мира) [14].

Высокий индекс массы тела (ИМТ) у женщин связан с ИР и повышением уровня лептина в сыворотке крови, что нарушает пульсирующий характер вы свобождения гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ); это напрямую влияет на чувствительность рецепторов на клетках теки и гранулезы фолликулов с последующим снижением стероидогенеза в яичниках. Уменьшение уровня адипонектина при ожирении может способствовать формированию резистентности к инсулину, что оказывает дополнительное воздействие на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось. Кроме того, у пациенток с ожирением выявлена сниженная стромальная децидуализация эндометрия и нарушение его рецептивности [15].

Ожирение у женщин является существенным фактором риска отсутствия овуляции (ОР 2,7; 95% ДИ: 2,0–3,7): показано, что вероятность беременности снижается на 5% на каждую единицу ИМТ, превышающую 29 кг/м² [16].

Таким образом, из сказанного выше следует, что все метаболические нарушения в определенной степени связаны с ИР, которая не только участвует в развитии различных метаболических заболеваний, но и негативно сказывается на женской репродуктивной функции. Среди механизмов воздействия ИР на риск женского бесплодия отмечают нарушение энергетического обмена веществ, активацию окислительного стресса, а также влияние на секрецию гормонов и рецептивность эндометрия, развитие ооцитов, качество и имплантацию эмбрионов. Ряд гинекологических заболеваний, для которых установлена связь с субфертильностью и бесплодием, также имеют ассоциацию с метаболическими нарушениями, однако последние зачастую не учитываются врачами при обследовании и лечении соответствующих пациенток.

Гинекологические заболевания, связанные с метаболическими нарушениями и снижением fertильности

Эндометриоз. Распространенность эндометриоза составляет 18%, а у женщин с бесплодием – 31%, при этом у пациенток с данным заболеванием риск бесплодия повышен в 2–4 раза по сравнению с общей популяцией [17].

Бесплодие при эндометриозе рассматривается как многофакторная проблема, связанная с измененным иммунитетом и генетикой, которые влияют не только на маточные трубы и транспорт эмбрионов, но и на эндометрий. Утверждается, что эндометриоз отражается на различных системных метаболических показателях, включая ИМТ, параметры углеводного и липидного обмена, и сопряжен с более высоким риском МС (ОШ 1,55; 95% ДИ: 1,01–2,35) [18], а высокие уровни инсулина и глюкозы в крови ассоциированы с меньшим числом извлеченных ооцитов в программах ВРТ. Аномальный метаболизм липидов в эндометрии оказывает влияние на его рецептивность и децидуализацию, кроме того, установлена корреляция между имплантацией эмбриона и метаболитами фосфолипидов [19].

Ановуляция. Известно, что ановуляция в популяции женщин репродуктивного возраста наблюдается в 17% клинически нормальных менструальных циклов в год. Хроническая ановуляция – распространенная причина бесплодия, которая в большинстве случаев связана с СПКЯ (82%), а также гиперпролактинемией (7%), гипоталамическими нарушениями (5%) или необъяснимыми причинами (8%) [20].

У 95% бесплодных пациенток с ановуляцией была обнаружена ИР (против 20% случаев при других причинах бесплодия) [21]. Инсулин в высоких концентрациях поражает гранулезные и тека-клетки в мелких фолликулах: это вызывает раннюю реакцию на ЛГ и преждевременную дифференциацию данных клеток, что в конечном итоге приводит к ановуляции.

По практическим соображениям Всемирная организация здравоохранения предложила выделение трех групп ановуляции: среди них группа II характеризуется нормогонадотропным гормональным профилем и включает самую большую и неоднородную группу пациенток, из которых примерно 80% страдают СПКЯ.

Синдром поликистозных яичников. СПКЯ – заболевание, связанное с нарушением регуляции в оси гипоталамус-гипофиз-яичники и в первую очередь характеризующееся симптомами избытка андрогенов и ановуляцией. СПКЯ представляет собой фенотип, который отражает самовоспроизводящийся порочный круг, включающий нейроэндокринную, метаболическую и яичниковую дисфункцию. Распространенность СПКЯ, по данным одного из систематических обзоров, охватывает от 4 до 20% женщин репродуктивного возраста [22].

У пациенток с СПКЯ регистрируются множественные метаболические нарушения, при этом ключевыми метаболическими аномалиями, влияющими на патогенез СПКЯ, являются избыточный вес, ИР и гиперинсулинемия. Встречаемость МС у таких пациенток зависит от тяжести ожирения, достигая 82% при тяжелой его степени. Частота ИР при СПКЯ составляет от 65% (у худых женщин) до 95% (у пациенток с ожирением). Около 15% женщин при этом неинсулинерезистент-

ны: патогенез СПКЯ у них обусловлен первичной (врожденной) гипоталамо-гипофизарной аномалией и проявляется в пубертатном возрасте с низкой частотой метаболических нарушений. При этом у 85% инсулинерезистентных пациенток с СПКЯ первична именно метаболическая аномалия, реализующаяся в более позднем возрасте [23].

СПКЯ – уникальная модель устойчивости и чувствительности к инсулину, когда одна ткань (жировая ткань, скелетная мышца) резистентна к инсулину с точки зрения метabolизма глюкозы, а другая (клетки яичника) сохраняет чувствительность к этому гормону с точки зрения биосинтеза тестостерона. В ответ на ИР компенсаторно развивается гиперинсулинемия: она играет центральную роль в развитии овариальной гиперандrogenезии, способствуя стимуляции стромы и теки яичника, которые синтезируют андрогены независимо от гонадотропинов, а также вызывает sensibilizацию стромы яичника к ЛГ и способствует формированию ановуляции (рис.) [24].

Модификация образа жизни

Изменение образа жизни рассматривается как критически важный компонент лечения и включает гипокалорийную диету с низким содержанием жиров и физическую активность. Снижение ИМТ до зачатия на 10% ассоциировано не только с восстановлением fertильности, но и с 10%-ным снижением риска осложнений беременности, таких как гестационный сахарный диабет, преэклампсия и мертворождение [25]. Вмешательства в образ жизни у женщин, проходящих ВРТ, способствовали увеличению частоты зачатия почти в 2 раза (ОШ 1,87; ДИ: 1,20–2,93) и живорождения более чем в 2 раза (ОР 2,20; 95% ДИ: 1,23–3,94) [26].

Что касается конкретных компонентов программ диетических вмешательств, то здесь рекомендуется сочетание снижения потребления калорий за счет жиров и сокращения потребления рафинированных углеводов. В систематическом обзоре и метаанализе 11 исследований доказано, что соблюдение средиземноморской диеты было связано с более высокой

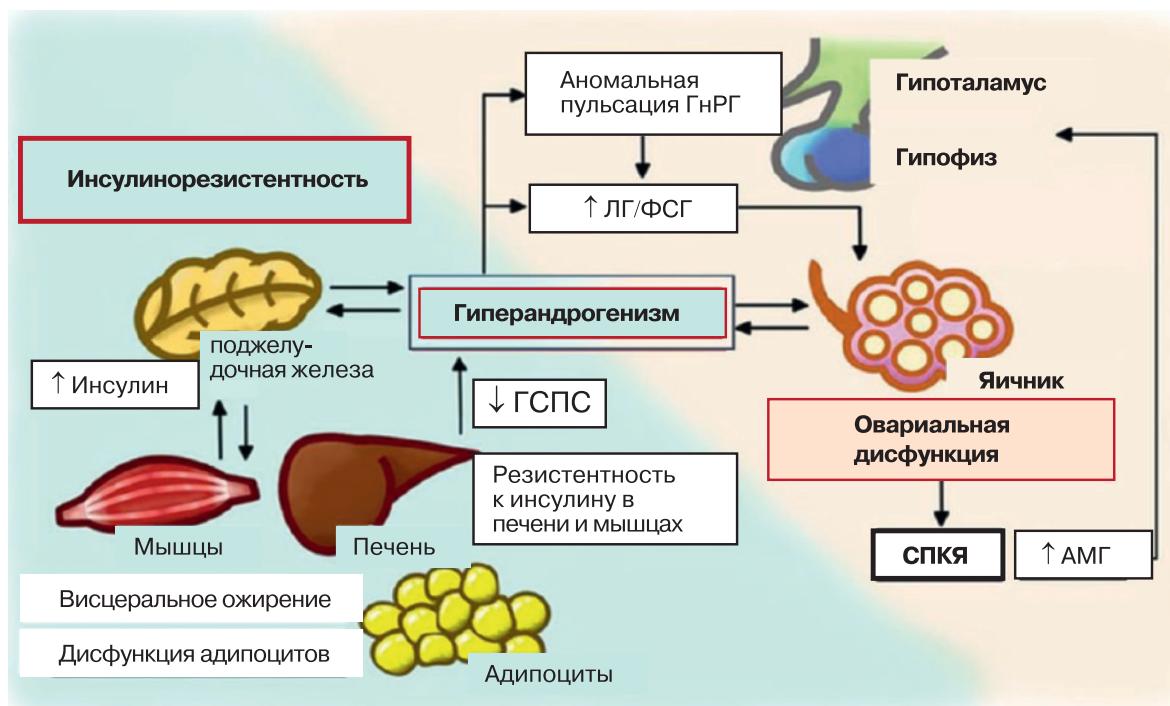


Рисунок. Роль инсулинерезистентности в развитии гиперандrogenезии и ановуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников. ГНРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ – лютенизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны; СПКЯ – синдром поликистозных яичников; АМГ – антиミュллеров гормон. Адаптировано из [24].

Эффективность коррекции метаболических нарушений в восстановлении fertильности

Анализ исследований, включенных в настоящий обзор, показал высокий интерес исследователей к влиянию метаболических нарушений на репродуктивную функцию. В этих работах содержится однотипный вывод о том, что изучение механизмов их взаимосвязи может оказать влияние на формирование новых подходов к лечению некоторых форм бесплодия и улучшить его результаты.

частотой наступления беременности (ОШ 1,19; 95% ДИ: 0,35–4,33) и живорождений (ОШ 0,65; 95% ДИ: 0,41–3,19) [27].

Влияние физической активности на снижение избыточного веса и бесплодие было изучено в систематическом обзоре и метаанализе 15 рандомизированных клинических исследований (2023), в котором значительное снижение массы тела наблюдалось только у участников с изначально высоким ИМТ (более 35 кг/м²) (DM = -3,69 кг; 95% ДИ: от -6,76 до -0,61).

При этом не было выявлено положительного влияния физической активности на уровень глюкозы в крови, инсулина, индекс НОМА-IR, содержание тестостерона и индекс свободных андрогенов, но был обнаружен полезный эффект в отношении повышения глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) (разница в средних значениях (DM) = -5,55 нмоль/л, 95% ДИ: от -1,89 до -9,21). Эффект оказался значительным в группе вмешательства в плане увеличения частоты овуляции (ОШ 11,23; 95% ДИ: 2,51–50,23), наступления беременности (ОШ 1,49; 95% ДИ: 1,04–2,15) и живорождений (ОШ 1,51; 95% ДИ: 0,92–2,47) [28].

Учитывая, что СПКЯ – это сложное заболевание с несколькими фенотипами, оно соответственно требует разных подходов к лечению в зависимости от причины, по которой пациентка обращается за медицинской помощью. У пациенток с первичной гипоталамо-гипофизарной дисфункцией без ожирения и с гиперандrogenной дермопатией в качестве средств первой линии для нормализации менструального цикла и лечения акне рекомендуются комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с антиандrogenным эффектом. Целью базовой терапии пациенток при метаболическом варианте СПКЯ служит нормализация массы тела, коррекция метаболических нарушений, восстановление менструального цикла и репродуктивной функции (у женщин, заинтересованных в беременности), а также профилактика поздних осложнений СПКЯ (сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, гиперплазии/рака эндометрия). Средства первой линии, используемые для этой цели, – модификация образа жизни в сочетании с сенситайзерами инсулина, а также нормализация сна и устранение стресса. Использование КОК данной категории пациенток не показано, так как оно может усугубить метаболические нарушения, но возможно, если женщина нуждается в контрацепции. Кроме того, ограничения по приему КОК обусловлены профилем их безопасности, поскольку существует повышенный риск венозной тромбоэмболии у этой группы пациенток.

Исследования показывают, что снижение веса даже на 5–10% может восстановить регулярный менструальный цикл, наряду с этим снижается уровень свободного тестостерона и уменьшается частота возникновения МС [29]. Руководящие принципы по оценке и лечению СПКЯ предлагают создавать дефицит энергии в размере 30% или 500–750 ккал/день (с обеспечением энергией приблизительно 1200–1500 ккал/день) [30]. Диета с низким или умеренным содержанием углеводов и низким гликемическим индексом ассоциирована со снижением ИР и улучшением гормонального профиля. Это, в свою очередь, может улучшить овуляторную функцию и снизить овуляторное бесплодие.

Систематический обзор, включивший исследования с потреблением углеводов ниже 45%, выявил значительное улучшение регулярности менструального цикла и показателей овуляции при соблюдении этой

меры [31]. Более высокое потребление белка может быть эффективным для снижения уровня андрогенов у женщин с СПКЯ. В одном из рандомизированных клинических исследований (РКИ) модифицированная гипокалорийная диета с высоким содержанием белка и низкой гликемической нагрузкой, по сравнению с обычной гипокалорийной диетой, привела к снижению уровня инсулина, индекса НОМА-IR и содержания андрогенов с одновременным увеличением уровня ГСПГ без использования инсулин-сенсибилизирующих агентов. Кроме того, применение такой диеты продемонстрировало многообещающие результаты в улучшении регулярности менструального цикла у 80% женщин [32]. Интересно, что, когда в другом РКИ женщинам репродуктивного возраста с СПКЯ и ожирением была назначена очень низкокалорийная кетогенная диета (500–800 ккал) с высоким содержанием белка, она оказалась более эффективной, чем средиземноморская диета (1200–1400 ккал) в плане снижения ИМТ и показателей углеводного и липидного обмена: так, на фоне ее использования были зарегистрированы снижение уровня свободного тестостерона и значительное повышение частоты овуляции (на 46,1% по сравнению с 21,4% в контрольной группе) [33].

Медикаментозные средства

Сибуртрамин, орлистат, лираглутид в сочетании с мерами по изменению образа жизни являются полезными препаратами в плане снижения массы тела и воздействия на сопутствующие кардиометаболические факторы риска и расстройства, связанные с ожирением, однако сведения о влиянии этих лекарственных средств на восстановление fertильности отсутствуют.

Прямые доказательства свидетельствуют о минимальном улучшении регуляции менструального цикла на фоне приема метформина в сравнении с модификацией образа жизни. Метформин снижает уровень инсулина и продукцию андрогенов в надпочечниках и яичниках, оказывает умеренное влияние на ИР и улучшение липидного профиля.

Некоторые авторы предлагают инновационный подход, поощряющий сочетание метформина с КОК в случаях выраженной гиперинсулинемии и гиперандrogenии [34]. Такая комбинация в сочетании с изменением образа жизни более эффективна, чем только прием метформина, в уменьшении симптомов СПКЯ, снижении тестостерона, уменьшении веса, улучшении толерантности к глюкозе, а также защите эндометрия.

Вместе с тем некоторые авторы отмечают, что действие метформина ограничено в основном снижением выраженности ИР, тогда как терапевтическая стратегия должна учитывать все особенности пациента и, следовательно, включать другие фармакологические и/или нефармакологические средства. Более того, нежелательные побочные эффекты, включающие диарею, тошноту и рвоту, метеоризм, слабость или головную боль, могут ограничивать применение метформина

в половине случаев. В связи с этим в настоящее время заслуживает внимания альтернативный подход к терапии СПКЯ, предлагающий использование инозитола.

Инозитол. Показано, что действие инсулина регулируется медиаторами – инозитол-фосфогликанами, которые выступают вторичными мессенджерами сигнала от рецепторов инсулина в организме, обеспечивая реализацию его эффектов. Две изоформы инозитола – миоинозитол (МИ) и D-хироинозитол (D-ХИ) – проявляют себя как сенситайзеры инсулина и снижают гипергликемию и гиперинсулинемию [35]. Существует большое количество исследований, подтверждающих положительное влияние изомеров инозитола на метаболические, гормональные и репродуктивные нарушения при СПКЯ как в качестве самостоятельного вещества, так и в сочетании с другими средствами, которые усиливают его терапевтические эффекты. Влияние МИ и D-ХИ на гиперандrogenизм и овуляцию у женщин с СПКЯ было освещено в систематическом обзоре Lete I. et al. Так, применение комплекса, содержащего 2 г МИ в сочетании с 200 мкг фолиевой кислоты, 2 раза в день в течение 6 месяцев привело к значительному улучшению гормональных и метаболических параметров (снижению уровня ЛГ, пролактина, соотношения ЛГ/ФСГ в плазме и ИР) и восстановлению менструального цикла у всех пациенток с аменореей и олигоменореей. Также этот препарат индуцировал поддержание нормальной овуляторной активности в 72% случаев с частотой наступления беременности 40% в течение 6 месяцев наблюдения. В том же обзоре приводятся результаты лечения пациенток, получавших D-ХИ 500 мг в день в течение 12 недель. После лечения у них улучшились уровни ЛГ, ФСГ, андростендиона и инсулина, а также реакция ЛГ, вызванная ГнРГ, снизился ИМТ с увеличением процента женщин, сообщающих о регулярных менструальных циклах, прямо пропорционально продолжительности лечения (24 и 51,6% при среднем сроке лечения 6 и 15 месяцев соответственно). Результаты также показали, что комбинированная терапия МИ/D-ХИ улучшила качество ооцитов/эмбрионов и вероятность наступления беременности [36].

Эффективность инозитолов как потенциальная альтернатива «золотому стандарту» метформину при лечении СПКЯ была оценена в систематическом обзоре и метаанализе 26 РКИ с участием 1691 пациентки (806 – в группе инозитола, 311 – плацебо и 509 – метформина), выполненном в 2023 г. Сравнение инозитолов с плацебо установило бо́льшую их эффективность в снижении ИМТ (средняя разница (СР) -0,45; 95% ДИ: от -0,89 до -0,02 кг/м²), уровней глюкозы в крови (СР -3,14; 95% ДИ: от -5,75 до -0,54 мг/дл), свободного тестостерона (СР -0,41; 95% ДИ: от -0,69 до -0,13 нг/дл), общего тестостерона (СР -20,4; 95% ДИ: от -40,12 до -0,66 нг/дл) и повышении содержания ГСПГ (СР 32,1; 95% ДИ: 1,27–62,85 нмоль/л). Сравнение ди-

намики этих же показателей при приеме метформина продемонстрировало не меньшую эффективность инозитолов. Эффективность инозитолов оказалась выше относительно метформина по таким параметрам, как снижение уровня инсулина (СР -0,37; 95% ДИ: от -1,52 до 0,78 мкЕд/мл), индекса HOMA-IR (СР -0,18; 95% ДИ: от -0,41 до 0,06) и результата (в баллах) по шкале Ферримана–Галльвея (ОР 0,6; 95% ДИ: 0,24–0,96), а также увеличение частоты наступления беременности (ОР 1,22; 95% ДИ: 0,84–1,78) [37].

С учетом вышесказанного представляют интерес и результаты отечественных исследований с применением МИ (1000 мг) и D-ХИ (200 мг) в соотношении 5:1 с витаминно-минеральным премиксом фолиевой кислоты (200 мкг) и марганца (5 мг) (Дикироген, производитель Pizeta Pharma S.p.A., Италия) в сочетании с изменением образа жизни при лечении ожирения, СПКЯ и аномальных маточных кровотечений овуляторной природы.

В РКИ, выполненной Доброхотовой Ю.Э. с соавт. [38], у пациенток с СПКЯ, получавших Дикироген в комбинации с КОК, через 90 дней от начала лечения отмечалось снижение уровня общего холестерина на 16,9%, триглицеридов – на 15,7%, ЛПНП – на 17,8%, коэффициента атерогенности – на 21,6%, повышение ЛПВП на 28,5% (р <0,01 для всех показателей), в отличие от группы контроля, получавшей только КОК, где статистически значимых изменений указанных показателей выявлено не было. Комбинированная терапия способствовала также снижению уровня глюкозы в сыворотке крови с 5,81 до 4,89 г/л (снижение в группе контроля – с 5,80 до 5,79 г/л; р <0,01), уменьшению окружности талии на 4,5% и ИМТ на 9,1% (против 0,9% и 0,6% в группе контроля соответственно).

В обсервационном описательном исследовании Обоскаловой Т.А. с соавт. [39] пациентки с СПКЯ принимали комплекс Дикироген в течение 6 месяцев, и к окончанию наблюдения ИМТ у них снизился с 26,6 до 25,6 кг/м² (р=0,002), окружность талии – с 81 до 77,8 см (р=0,0001), длительность менструального цикла – с 52,7 до 33,4 дней (р=0,0001). Число женщин, имевших нарушение толерантности к глюкозе, уменьшилось с 19,2 до 0% (р=0,000), показатели общего тестостерона снизились с 3,60 до 1,27 нмоль/мл (р=0,05), а уровень ГСПГ увеличился с 62,2 до 90,4 нмоль/мл (р=0,05).

Авторы обоих исследований пришли к заключению, что на фоне нутритивной поддержки комбинацией МИ и D-ХИ в соотношении 5:1 при терапевтической модификации образа жизни у пациенток с СПКЯ происходит нормализация параметров метаболического профиля, и это обуславливает возможность включения данной комбинации в программу ведения женщин с СПКЯ.

Эффективность комплекса Дикироген в коррекции андрогензависимой дермопатии у пациенток с СПКЯ

оценена в исследовании Прилуцкой В.Ю. с соавт. [40]. В нем показано статистически значимое снижение уровней ЛГ, андрогенов (общего тестостерона и андростендиона) и повышение содержания ГСПГ под влиянием приема указанного средства, а также уменьшение выраженности акне и степени гирсутизма, улучшение качества жизни: в частности, по результатам исследования число пациенток, оценивших степень влияния гиперандрогенной дермопатии на качество жизни как незначительное, увеличилось в 2 раза.

Восстановление регулярного менструального цикла, наступление овуляции и беременности при приеме Дикирогена у пациенток с ожирением и ановуляторным бесплодием продемонстрировано в исследовании Тапильской Н.И. с соавт. [41]. В нем УЗИ-признаки овуляции наблюдались у 86,8% пациенток к 6 месяцу лечения, а частота наступления беременности за этот период составила 31,7%.

Результаты многоцентрового исследования в реальной клинической практике проанализированы Дикке Г.Б. с соавт. [42], которые оценили эффективность комплекса Дикироген в лечении 2 042 пациенток с аномальными маточными кровотечениями при овуляторной дисфункции I, II и III типа. Участницы исследования принимали Дикироген в течение 6 месяцев (в первые 3 месяца – в сочетании с дидрогестероном), дальнейшее наблюдение за ними длилось

до 12 месяцев. Согласно полученным данным, восстановление цикличности маточных кровотечений (менструаций) к 6 месяцу приема Дикирогена было зарегистрировано у 90,9% пациенток, ее сохранение к 12 месяцу наблюдения – у 89,5%. Умеренная кровопотеря к 6 и 12 месяцу исследования имела место у 89,9 и 92,5% соответственно, продолжительность менструального цикла составила 23–38 дней у 96,1 и 95,0% пациенток соответственно. Количество пациенток с железодефицитной анемией на фоне приема железосодержащего лекарственного средства сократилось с 39,9% до нуля, масса тела за период наблюдения уменьшилась на 2 кг ($p=0,07$), окружность талии – на 4 см ($p=0,001$), а ИМТ снизился с 26,8 до 23,4 кг/ m^2 ($p=0,001$).

Эффективность лечения пациенток с ожирением и бесплодием в восстановлении менструальной, овуляторной и репродуктивной функций продемонстрирована в прямом сравнительном исследовании между комплексом Дикироген и препаратом метформин, выполненным Р.М. Эфендиевой, Г.Б. Дикке с соавт. [43]. При приеме Дикирогена результаты оказались выше по сравнению с метформином в восстановлении регулярного менструального цикла – в 2,5 раза, овуляции – в 2 раза, в снижении гиперменореи – в 3 раза, свободного тестостерона – в 2 раза. Сопоставимые результаты получены в уменьшении массы

ДИКИРОГЕН®

Репродуктивное здоровье
и метаболический контроль
без гормонов

- Оригинальное средство из Италии
- Уникальное сочетание двух активных форм: миоинозита и D-хироинозита в соотношении 5:1
- Действие инозита усилено марганцем и фолиевой кислотой

реклама

БАД не является лекарственным средством

тела (в среднем на 2,6 и 2,7 кг соответственно), окружности талии (в среднем на 4,5 и 5,5 см соответственно), показателей углеводного и липидного обмена, уровня дигидроэпиандростерона S. Через 6 месяцев после лечения у пациенток, получавших Дикироген, регулярные менструальные циклы сохранялись в 2 раза чаще, а овуляция – в 1,6 раза чаще по сравнению с метформином. В течение 6 месяцев после лечения беременность наступила у 22,5 и 17,5% заинтересованных в ней пациенток соответственно.

Российские эксперты на совещании «Обоснование применения средств на основе инозитола у пациенток с нарушениями менструального цикла», состоявшемся в 2020 г., пришли к заключению о том, что Дикироген представляет собой оптимальную комбинацию двух изомеров инозитола, фолиевой кислоты и марганца, в которой учтены современные требования к биологически активным добавкам к пище, и является эффективным дополнительным средством поддержания репродуктивного здоровья женщин. Ими рекомендовано применять Дикироген в составе комплексной терапии СПКЯ и нарушений менструального цикла [44].

Согласно рекомендациям Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome (2023), прием инозитола (в любой форме) можно рассматривать у женщин с СПКЯ с учетом его потенциала для

улучшения метаболических показателей с клиническими преимуществами в отношении восстановления овуляций, снижения гирсутизма и массы тела. Данное положение подтверждают результаты систематического обзора и метаанализа 2024 г. [45].

В российских клинических рекомендациях «Синдром поликистозных яичников» (2024) рекомендовано назначение инозитола пациенткам с СПКЯ в качестве альтернативы метформину при нерегулярном менструальном цикле, МС, ожирении (уровень убедительности рекомендаций – С, уровень достоверности доказательств – 5).

Заключение

Анализ публикаций позволил выявить связь между метаболическими нарушениями и репродуктивной функцией, что указывает на необходимость уделять особое внимание метаболическим состояниям и проводить их коррекцию при обращении женщин за медицинской помощью по поводу бесплодия. Избыточная масса тела и ИР являются наиболее значимыми метаболическими отклонениями в патогенезе бесплодия. Критически важный компонент лечения метаболических нарушений – изменение образа жизни и медикаментозное лечение, включающее сенситайзеры инсулина, а также альтернативные терапевтические средства (комбинация мио- и D-хирионизитола с витаминно-минеральным премиксом), которые демонстрируют положительные результаты в восстановлении fertильности.

Литература/References

1. Nik Hazlina NH, Norhayati MN, Shaiful Bahari I, Nik Muhammad Arif NA. Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and metaanalysis. *BMJ Open*. 2022; 12(3): e057132. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057132.
2. Савина А.А., Землянова Е.В., Фейгинова С.И. Потери потенциальных рождений в г. Москве за счет женского и мужского бесплодия. *Здоровье мегаполиса*. 2022; 3(3): 39–45. doi: 10.47619/2713-2617.zm.2022.v.3i3;39-45.
3. Zhang H, Zhou XD, Shapiro MD et al. Global burden of metabolic diseases, 1990–2021. *Metabolism*. 2024; 160: 155999. doi: 10.1016/j.metabol.2024.155999.
4. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E et al. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022; 188: 109924. doi: 10.1016/j.diabres.2022.
5. Goyal A, Jhavar D, Badole D, Chandrawanshi V. Prevalence of metabolic syndrome in primary infertile women with low ovarian reserve: A cross-sectional analysis. *EJCM*. 2024; 14(6): 1–6. <https://healthcare-bulletin.co.uk/article/prevalence-of-metabolic-syndrome-in-primary-infertile-women-with-low-ovarian-reserve-a-cross-sectional-analysis-2522/>
6. Weng X, Woodruff RC, Park S et al. Hypertension prevalence and control among U.S. women of reproductive age. *Am J Prev Med*. 2024; 66(3): 492–502. doi: 10.1016/j.amepre.2023.10.016.
7. Chung HF, Ferreira I, Mishra GD. The association between menstrual symptoms and hypertension among young women: A prospective longitudinal study. *Maturitas*. 2021; 143: 17–24. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.006.
8. Islam JY, Zaman MM, Bhuiyan MR et al. Prevalence and determinants of hyperglycaemia among adults in Bangladesh: Results from a population-based national survey. *BMJ Open*. 2019; 9(7): e029674. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029674.
9. Liao CC, Lee CI, Liao KR, Li MJ. Association between serum glycated hemoglobin levels and female infertility: A cross-sectional survey and genetic approach. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(17): 9668. doi: 10.3390/ijms25179668.
10. Patel N, Mittal N, Wilkinson MJ, Taub PR. Unique features of dyslipidemia in women across a lifetime and a tailored approach to management. *Am J Prev Cardiol*. 2024; 18: 100666. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100666.
11. Lin Y, Fan R, Hao Z et al. The association between physical activity and insulin level under different levels of lipid indices and serum uric acid. *Front Physiol*. 2022; 13: 809669. doi: 10.3389/fphys.2022.809669.
12. Zhu X, Hong X, Wu J et al. The association between circulating lipids and female infertility risk: A univariable and multivariable Mendelian randomization analysis. *Nutrients*. 2023; 15(14): 3130. doi: 10.3390/nu15143130.
13. Liu Z, Cong J, Liu X et al. Dyslipidemia is negatively associated with the cumulative live-birth rate in patients without PCOS following IVF/ICSI. *Front Physiol*. 2021; 12: 713356. doi: 10.3389/fphys.2021.713356.
14. Ahmed B, Konje JC. The epidemiology of obesity in reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023; 89: 102342. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.
15. Gallo L, Bernet L, Rodriguez Y et al. The effect of obesity on uterine receptivity is mediated by endometrial extracellular vesicles that control human endometrial stromal cell decidualization and trophoblast invasion. *J Extracell Biol*. 2023; 2(7): e103. doi: 10.1002/jex2.103.
16. Westerman R, Kuhnt AK. Metabolic risk factors and fertility disorders: A narrative review of the female perspective. *Reprod Biomed Soc Online*. 2021; 14: 66–74. doi: 10.1016/j.rbms.2021.09.002.
17. Moradi Y, Shams-Beyravand M, Khateri S et al. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian J Med Res*. 2021; 154(3): 446–54. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_817_18.
18. Li B, Zhang Y, Zhang L, Zhang L. Association between endometriosis and metabolic syndrome: a cross-sectional study based on the National Health and Nutrition Examination Survey data. *Gynecol Endocrinol*. 2023; 39(1): 2254844. doi: 10.1080/09513590.2023.2254844.
19. Tan X, Ding J, Pu D, Wu J. Anti-phospholipid antibody may reduce endometrial receptivity during the window of embryo implantation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021; 50(6): 101912. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101912.
20. Yilmaz H, Demirpence M, Belet U et al. Prevalence of endocrine disorders in 304 premenopausal women referred with oligomenorrhoea. *Endokriniol Pol*. 2024; 75(1): 89–94. doi: 10.5603/ep.96737.
21. Karnatak R, Agarwal A, Asnani M, Singh R. The effect of insulin resistance on ovulation induction with clomiphene citrate in non-polycystic ovary syndrome women. *Cureus*. 2022; 14(7): e27433. doi: 10.7759/cureus.27433.
22. Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The prevalence of polycystic ovary syndrome: A brief systematic review. *J Hum Reprod Sci*. 2020; 13(4): 261–71. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_95_18.
23. Amisi CA. Markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome women: An update. *World J Diabetes*. 2022; 13(3): 129–49. doi: 10.4239/wjd.v13.i3.129.
24. Harada M. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research. *Reprod Med Biol*. 2022; 21(1): e12487. doi: 10.1002/rmb2.12487.
25. Witchel SF, Teede HJ, Pena AS. Curtailing PCOS. *Pediatr Res*. 2020; 87(2): 353–61. doi: 10.1038/s41390-019-0615-1.

26. Hunter E, Avenell A, Maheshwari A et al. The effectiveness of weight-loss lifestyle interventions for improving fertility in women and men with overweight or obesity and infertility: A systematic review update of evidence from randomized controlled trials. *Obes Rev.* 2021; 22(12): e13325. doi: 10.1111/obr.13325.
27. Muffone ARMC, de Oliveira Lübke PDP, Rabito El. Mediterranean diet and infertility: a systematic review with meta-analysis of cohort studies. *Nutr Rev.* 2023; 81(7): 775–89. doi: 10.1093/nutrit/nuc087.
28. Sustarsic A, Hadzic V, Meulenbergh CJW et al. The influence of lifestyle interventions and overweight on infertility: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne).* 2023; 10: 1264947. doi: 10.3389/fmed.2023.1264947.
29. Liang J, Ali F, Ramaiyer M, Borahay MA. Determinants and assessment of menstrual blood flow. *Curr Epidemiol Rep.* 2023; 10(4): 210–20. doi: 10.1007/s40471-023-00332-0.
30. Akre S, Sharma K, Chakole S, Wanjari MB. Recent advances in the management of polycystic ovary syndrome: A review article. *Cureus.* 2022; 14(8): e27689. doi: 10.7759/cureus.27689.
31. Shang Y, Zhou H, He R, Lu W. Dietary modification for reproductive health in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 735954. doi: 10.3389/fendo.2021.735954.
32. Pandurevic S, Mancini I, Mitselman Det al. Efficacy of very low-calorie ketogenic diet with the Pronokal® method in obese women with polycystic ovary syndrome: A 16-week randomized controlled trial. *Endocr Connect.* 2023; 12(7): e220536. doi: 10.1530/EC-22-0536.
33. Manta A, Paschou SA, Isari G, Mavroeidi I, Kalantaridou S, Peppa M. Glycemic index and glycemic load estimates in the dietary approach of polycystic ovary syndrome. *Nutrients.* 2023; 15(15): 3483. doi: 10.3390/nu15153483.
34. Melin J, Forslund M, Alesi S et al. Metformin and combined oral contraceptive pills in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 109(2): e817–36. doi: 10.1210/clinem/dgad465.
35. Kamenov Z, Gateva A. Inositol in PCOS. *Molecules.* 2020; 25(23): 5566. doi: 10.3390/molecules25235566.
36. Lete I, Martinez A, Lasaga I et al. Update on the combination of myo-inositol/d-chiro-inositol for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2024; 40(1): 2301554. doi: 10.1080/09513590.2023.2301554.
37. Greff D, Juhasz AE, Vancsó S et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023; 21(1): 10. doi: 10.1186/s12958-023-01055-z.
38. Доброхотова Ю.Э., Лапина И.А., Чирвон Т.Г., Таранов В.В. Новые возможности интегративной терапии пациенток с синдромом поликистозных яичников и нарушениями углеводного и липидного обмена. Результаты сравнительного исследования. *РМЖ. Мать и дитя.* 2020; 3(3): 169–73. doi: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-169-173.
39. Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Звычайный М.А. с соавт. Результаты применения комбинации миоинозита и D-хириноинозита в соотношении 5:1. *Гинекология.* 2020; 22(6): 84–9. doi: 10.26442/20795696.2020.6.200548.
40. Прилуцкая В.Ю., Аляутдинова О.С., Сосна Н.А. Влияние комбинации миоинозита и D-хириноинозита в соотношении 5:1 на психоэмоциональное состояние и проявления андрогензависимой дерматологии у пациенток с синдромом поликистозных яичников. Проблемы репродукции. 2021; 27(4): 97–107. doi: 10.17116/gerpro20212704197.
41. Тагильская Н.И., Сажина И.Н., Андреева М.Д., Сорокина О.В. Эффективность применения комбинации миоинозита и D-хириноинозита в соотношении 5:1 с марганцем и фолиевой кислотой у пациенток репродуктивного возраста с нерегулярным менструальным циклом и ожирением. *Гинекология.* 2022; 24(2): 101–107. doi: 10.26442/20795696.2022.2.201393.
42. Дикке Г.Б., Новичков Д.А., Зулькарнеева Е.М. с соавт. Опыт лечения больных с аномальными маточными кровотечениями на фоне овуляторной дисфункции. *Акушерство и гинекология.* 2024; (3): 142–52. doi: 10.18565/aig.2024.28.
43. Эфендиева Р.М., Дикке Г.Б., Абусуева З.А., Шилова Н.В. Опыт восстановления менструального цикла у пациенток с олиго-/аменореей и ожирением с помощью комплекса, содержащего миоинозитол и D-хириноинозитол в соотношении 5:1, фолиевую кислоту и марганец. *Акушерство и гинекология.* 2025; 2: 106–16. doi: 10.18565/aig.2025.31.
44. Воронцова А.В., Гаспарян С.А., Громова О.А. с соавт. Заключение совещания экспертов «Обоснование применения средств на основе инозита у пациенток с нарушениями менструального цикла». Проблемы репродукции. 2020; 26(1): 44–54. doi: 10.17116/gerpro20202601144.
45. Fitz V, Graca S, Mahalingaiah S et al. Inositol for polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis to inform the 2023 update of the international evidence-based PCOS guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 109(6): 1630–55. doi: 10.1210/clinem/dgae588.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

***Дикке Галина Борисовна** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>; e-mail: galadikke@yandex.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией.

Рукопись получена 15.02.2025. Рецензия получена 23.03.2025. Принята к публикации 04.04.2025.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

***Galina B. Dikke** – MD, Dr. Sci. (Med), professor, Department of obstetrics and gynecology with a course of reproductive medicine, Academy of Medical Education named after F.I. Inozemtsev, Saint Petersburg, Russia. ORCID: 0000-0001-9524-8962; e-mail: galadikke@yandex.ru

*Corresponding author.

Received: 15.02.2025. Revision Received: 23.03.2025. Accepted: 04.04.2025.