

## ОЖИРЕНИЕ – УГРОЗА РЕПРОДУКТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА РОССИИ

© Е.Н. Андреева<sup>1,2</sup>, Е.В. Шереметьева<sup>1</sup>, В.А. Фурсенко<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Ожирение – это рецидивирующее полиэтиологическое заболевание. Избыточную массу тела имеют 30–60% женщин репродуктивного возраста, а 25–27% – страдают ожирением. К 2025 г. ожидается, что у 50% женщин нашей планеты будет ожирение. Ожирение у женщин репродуктивного возраста сопровождается высокой частотой ановуляции, синдромом гиперандрогении, нарушениями менструального цикла, патологией эндометрия, бесплодием. При беременности у данной группы женщин выше риск потери на малом сроке, включая беременности в исходе вспомогательных репродуктивных технологий. Увеличение массы тела и развитие ожирения могут привести к снижению фертильности у женщин. Индекс массы тела женщины репродуктивного возраста негативно влияет на течение беременности, а именно: увеличивается риск гестационного диабета, повышения артериального давления, эклампсии, патологического течения родового акта и патологии новорожденного. Ожирение у женщины репродуктивного возраста – самостоятельный фактор риска онкологических заболеваний: рака молочной железы и рака эндометрия, а также приводит к снижению процента выживаемости при раке яичников. Ожирение часто сопровождает синдром поликистозных яичников, который встречается у каждой 10-й пациентки репродуктивного возраста. Сочетание этих заболеваний увеличивает риск таких кардиометаболических состояний, как нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2 типа и дислипидемия. Снижение массы тела у таких пациенток является необходимым компонентом комплексной терапии, направленной на улучшение репродуктивного потенциала.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** *ожирение; избыточная масса тела; женщина; репродуктивный возраст; синдром поликистозных яичников; рак эндометрия; рак молочной железы; бесплодие; выкидыш; сахарный диабет; лираглутид.*

## OBESITY – THREAT TO THE REPRODUCTIVE POTENTIAL OF RUSSIA

© Elena N. Andreeva<sup>1,2</sup>, Ekaterina V. Sheremetyeva<sup>1</sup>, Valentina A. Fursenko<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Obesity is a recurring polyetiological disease. Overweight are 30–60% of women of reproductive age, and 25–27% are obese. By 2025, it is expected that 50% of women on our planet will be obese. Obesity in women of reproductive age is accompanied by a high frequency of anovulation, hyperandrogenism, menstrual irregularities, endometrial pathology, infertility. During pregnancy, this group of women has a higher risk of short term loss, including pregnancy in the outcome of assisted reproductive technologies. Weight gain and obesity can lead to decreased fertility in women. The body mass index of a woman of reproductive age negatively affects the course of pregnancy, namely: the risk of gestational diabetes, increased blood pressure, eclampsia, the pathological course of the birth act and the pathology of the newborn increase. Obesity in women of reproductive age is an independent risk factor for cancer: breast cancer and endometrial cancer, and also leads to a decrease in the survival rate for ovarian cancer. Obesity often accompanies polycystic ovary syndrome, which occurs in every 10th patient of reproductive age. The combination of these diseases increases the risk of cardiometabolic conditions such as impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and dyslipidemia. Weight loss in these patients is a necessary component of complex therapy aimed at improving reproductive potential.

**KEYWORDS:** *obesity; overweight; woman; reproductive age; polycystic ovary syndrome; endometrial cancer; breast cancer; infertility; miscarriage; diabetes mellitus; liraglutide.*

Ожирение – хроническое рецидивирующее многофакторное нейрорепродуктивное заболевание, при котором увеличение жира в организме способствует дисфункции жировой ткани и биомеханическому воздействию жировой ткани на окружающие ткани с развитием метаболических и психосоциальных последствий для здоровья [1].

В 2019 г. ряд авторов сделали предположение, что ожирение – это эволюционный механизм против голода у человечества [2], однако на настоящий момент окончательно не выяснены все причины роста количества людей на планете с избыточной массой тела/ожирением.

Ожирение – важный фактор риска для других хронических неинфекционных заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, скелетно-мышечные расстройства и некоторые виды рака (в основном эндометрия, молочной железы и колоректального)) [3, 4].

По данным 2016 г., в мире 39% взрослых старше 18 лет (39% мужчин и 40% женщин) имели избыточный вес, около 13% взрослого населения планеты (11% мужчин и 15% женщин) страдали ожирением [5]. По данным ВОЗ, к 2025 г. у 50% женщин нашей планеты будет ожирение. Увеличение массы тела, развитие ожирения могут привести к снижению фертильности [6]. Еще Гиппократ в IV веке до н.э. отмечал: «И ожирение, и худоба следует осуждать. Матка не в состоянии принять семя и менструирует нерегулярно». Проблемы веса (избыточная масса тела или ожирение) могут объяснить 14% всех случаев смертей от рака у мужчин и 20% у женщин [7].

Будучи фактором риска развития кардиометаболических нарушений, ожирение у женщин репродуктивного возраста сопровождается высокой частотой нарушений овуляторной функции яичников (ановуляцией), синдромом гиперандрогении, нарушениями менструального цикла, бесплодием, патологией эндометрия (гиперпластические процессы), повышенным риском развития рака эндометрия и молочных желез, а также плохой выживаемостью при раке яичников [8–13].

По определению ВОЗ, репродуктивное здоровье характеризуется как состояние полного физического, умственного и социального благополучия во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы, ее функции, процессов воспроизводства потомства и гармонии в психосексуальных отношениях в семье. Сохранение и восстановление репродуктивного здоровья является одной из важных задач, успешное решение которой определяет возможность воспроизводства вида и сохранения здорового генофонда. Таким образом, репродуктивное здоровье женщин с ожирением – не только медицинская, но и социальная проблема [14].

Согласно данным ВОЗ, риск развития заболеваний репродуктивной системы напрямую коррелирует с наличием у пациентки повышения индекса массы тела (ИМТ).

- Избыточная масса тела (25–29,9 кг/м<sup>2</sup>): повышенный риск.
- Ожирение I степени (30–34,9 кг/м<sup>2</sup>): высокий риск.
- Ожирение II степени (35–39,9 кг/м<sup>2</sup>): очень высокий риск.
- Ожирение III степени (≥40 кг/м<sup>2</sup>): крайне высокая степень риска [15].

Ожирение оказывает отрицательное влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, нарушает

ритм и соотношение гонадотропных гормонов, снижает интенсивность фолликулогенеза и провоцирует снижение уровня прогестерона [16–18].

Нарушения менструального цикла встречаются чаще у женщин с ожирением и прогрессируют (вплоть до аменореи) при увеличении ИМТ [19, 20].

Большое значение в риске развития нарушений менструального цикла у женщин с избыточной массой тела или ожирением играет не только ИМТ, но и величина окружности талии (ОТ) у женщины. Известно, что женщины репродуктивного возраста с ОТ более 80 см чаще имеют синдром хронической ановуляции в сравнении с теми, у которых такой же ИМТ, но ОТ менее 80 см [21, 22].

Однако следует помнить о женщинах с высоким ИМТ, у которых менструальные циклы регулярные и овуляторные. У таких женщин с течением времени и при отсутствии действий по модификации образа жизни фертильность будет снижаться [20, 23–27].

Ожирение у женщины репродуктивного возраста может оказывать отрицательное влияние на течение пре-концепционного периода, беременности и послеродового этапа [28–31].

Согласно клиническому протоколу The Canadian Fertility & Andrology Society (2018), ожирение является фактором риска бесплодия, основной причиной которого следует считать формирование синдрома хронической ановуляции [27].

Ожирение у женщины репродуктивного возраста является фактором риска потери беременности на малом сроке [32, 33].

Ожирение у матери до беременности увеличивает частоту общей материнской заболеваемости (скорректированное отношение шансов [OR] 1,34; 95% ДИ 1,14–1,59) и тяжелой материнской заболеваемости во время беременности (OR 2,07; 95% ДИ 1,61–2,65) [34].

Повышенный ИМТ (особенно соответствующий ожирению) у матери до зачатия может быть фактором риска патологического течения беременности. При ожирении повышается риск акушерских осложнений:

- угрозы невынашивания (32,5%);
- преждевременных (10,8%) и запоздалых (6,0%) родов;
- аномалий родовой деятельности (30,1%);
- родового травматизма (45,7%);
- нарушений функционирования фетоплацентарного комплекса с развитием внутриутробной гипоксии плода (60%) и фетоплацентарной недостаточности (10,8%), макросомии новорожденного (18,1%) [29].

Беременные с ожирением чаще нуждаются в абдоминальном родоразрешении и применении оперативных пособий в родах [29, 31].

У женщин с ожирением риск рождения ребенка с макросомией или врожденной аномалией развития выше, чем в общей популяции [27]. Тяжелые перинатальные исходы чаще встречаются в группе женщин с ожирением, чем с нормальной массой тела (табл. 1) [35].

Здоровье будущего ребенка у матери с ожирением подвергается следующим рискам:

- рождения крупного плода (вес >4 кг) [36];
- развития у детей нарушений нервной системы (синдром гиперактивности/дефицита внимания и аутические расстройства) [37].

Таблица 1. Частота тяжелых перинатальных исходов у женщин с повышенным ИМТ.

	ИМТ до беременности, кг/м <sup>2</sup>		
	20	25	30
<b>Абсолютный риск (95% ДИ), данные представлены на 10 000 беременностей</b>			
Аntenатальные потери	76	82	102
Мертворождение	40	48	59
Перинатальные потери	66	73	86
Неонатальные потери	20	21	24
Младенческие смерти	33	37	43

Высокий ИМТ до беременности в значительной степени связан с нарушением психологического статуса женщины в течение всей беременности: повышенный риск антенатальной депрессии и тревоги [38].

Ожирение снижает частоту наступления биохимической и клинической беременности во время проведения протокола вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ): имплантация, частота биохимической беременности и частота клинической беременности обратно пропорциональны увеличению ИМТ в протоколе ВРТ [39–42]. Осложнениями протоколов ВРТ и особенностями течения беременности у женщин с ожирением являются:

- синдром гиперстимуляции яичников;
- многоплодная беременность;
- эктопическая беременность;
- гестационный диабет;
- увеличение частоты операции кесарева сечения;
- малый гестационный возраст [43–46].

По данным исследования Kouhkan и соавт. (2019 г.), среди женщин, проходящих лечение бесплодия методами ВРТ, риск гестационного диабета выше в группе с избыточной массой тела в 3,27 раза, а в группе с ожирением – в 5,14 раза ( $p < 0,002$ ) по сравнению с женщинами с нормальной массой тела [47].

Эксперты The Canadian Fertility & Andrology Society (2018) рекомендуют учитывать врачам-клиницистам следующие постулаты по ведению женщины с ожирением в рамках протокола ВРТ:

- у женщин с ожирением во время протокола ВРТ отмечается меньшее количество яйцеклеток (сильная рекомендация, доказательства среднего качества);
- чем выше ИМТ, тем хуже имплантация, ниже частота клинической беременности и рождаемости (сильная рекомендация, доказательства среднего качества);
- до 24 нед беременности у женщин с ожирением риск потери беременности увеличивается прямо пропорционально увеличению ИМТ (сильная рекомендация, доказательства среднего качества);
- рождаемость снижается приблизительно на 0,3–0,4% на каждые 1 кг/м<sup>2</sup> увеличения ИМТ (сильная рекомендация);
- женщинам с ожирением, использующим донора яйцеклеток, следует рекомендовать снижение веса до вступления в протокол ВРТ (сильная рекомендация, доказательства среднего качества);

- ожирение – это фактор риска осложнений во время процедуры пункции фолликулов яичника (сильная рекомендация, доказательства низкого качества) [27].

Также есть данные, что ожирение может оказывать влияние на экспрессию генов эндометрия во время периода имплантации как в естественном цикле, так и в циклах ВРТ, в том числе даже при процедуре с использованием донорской яйцеклетки у женщины с повышенным ИМТ [48–50].

Ожирение является самостоятельным фактором риска сексуальной дисфункции (у каждой 2-й пациентки с ожирением нет удовлетворения сексуальной жизнью), которая может приводить к нарушению психологического статуса женщины и быть фактором ненаступления беременности за счет уменьшения частоты половых контактов и снижения сексуального влечения [51, 52]. Важно ли говорить о сексуальности с женщиной на приеме? Да, так как сексуальность представляет собой движущую силу социальной активности человека, поскольку направлена на достижение не только сексуального удовлетворения, но и социально-психологического состояния, обозначаемого как «счастье». Сексуальность – один из важных факторов в познании человеком окружающего мира. А самое главное, что сексуальность является фактором, побуждающим людей к созданию семьи и деторождения [53]. Увеличение рождаемости – это один из пунктов Указа Президента РФ от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» [54]. В РФ за весь 2018 г. отмечено снижение рождаемости на 5,4% [55].

Помимо риска бесплодия, патологического течения беременности и послеродового периода, ожирение является фактором риска патологии эндометрия, в том числе рака эндометрия [56]. Возможными причинами эксперты считают:

- дефицит прогестерона;
- синдром хронической ановуляции, сопровождающий женщину с ожирением;
- увеличение периферической гиперэстрогении [57–59].

Помимо угрозы развития патологии эндометрия, ожирение является фактором риска заболеваний молочной железы, в том числе рака молочной железы [60–62].

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – полиэндокринный синдром, характеризующийся нарушением функции яичников (хронической ановуляцией) и гормональной секреции эндокринных желез [63, 64]. Как синдром, СПЯ состоит из нескольких важных составляющих компонентов (метаболический, репродуктивный, сердечно-сосудистый, психологический и др.) [65], течение которых формирует патофизиологию заболевания. Основными клинически важными признаками заболевания являются гиперандрогения (клиническая и/или биохимическая) и хроническая ановуляция [63, 65].

СПЯ имеет большое социальное и клиническое значение в связи со значительной распространенностью у женщин фертильного возраста и является одной из наиболее частых эндокринопатий. У каждой 10-й пациентки репродуктивного возраста встречается СПЯ [63].

Ожирение нельзя назвать обязательным клиническим симптомом СПЯ, однако количество пациенток с ожирением и СПЯ достигает, по данным различных авторов, 45%, что существенно выше, чем в популяции (до 30%) [66]. Ожирение фактически потенцирует развитие метаболических нарушений. Сочетание СПЯ и ожирения – мощный фактор риска развития кардиометаболических состояний: нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), сахарного диабета (СД) 2 типа и дислипидемии. И важно отметить, что частота этих состояний велика как при самом СПЯ, так и увеличивается в разы при наличии у женщины ожирения [63]. К избыточной массе тела/ожирению как диагностическому критерию СПЯ должно быть критичное отношение, так как эффективность лечебных мероприятий у больных с СПЯ и ожирением во многом определяется прогрессом в снижении массы тела [63, 64].

Частота встречаемости ожирения растет и оказывает колоссальное влияние на течение СПЯ. Риск формирования метаболического синдрома у женщин с СПЯ выше в 14 раз и пропорционально растет при увеличении ИМТ [67].

Риск развития рака эндометрия у женщин с СПЯ в 2–6 раз выше до менопаузы, при этом факторами риска патологии эндометрия являются длительная аменорея, аномальные маточные кровотечения и избыточная масса тела [63].

При СПЯ чаще выявляются нарушения психологического статуса, такие как умеренная и тяжелая степень тревожных и депрессивных расстройств. Усугубляющими факторами этих нарушений считаются ожирение, ненаступление беременности, гирсутизм, прием гормональных препаратов [63].

И, наконец, факторами, влияющими на процент рождаемости, ответ на восстановление репродуктивной функции и исходы беременности у женщин с СПЯ являются:

- уровень глюкозы в крови;
- вес женщины;
- уровень артериального давления;
- курение;
- злоупотребление алкоголем;
- эмоциональное и сексуальное здоровье [63].

«Плохой» ответ на стимуляцию овуляции с помощью кломифена цитрата у женщин с СПЯ связан с ИМТ пациентки: чем выше ИМТ, тем меньше получаемое количество ооцитов и хуже качество эмбрионов [68].

Беременность у женщин с СПЯ протекает с большими осложнениями, чем в популяции [63–65]. Помимо общепризнанных осложнений (гестационный диабет, повышение артериального давления, преэклампсии и эклампсии [69, 70]), по данным литературы, именно с СПЯ связывают:

- патологическую прибавку массы тела во время беременности;
- увеличение риска преждевременных родов;
- больший гестационный возраст, более низкий вес при рождении.

И именно с избыточным весом матери с СПЯ на момент зачатия ассоциируют риск развития этих осложнений [71].

Согласно The international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome (2018), рациональное сбалансированное питание и регулярные физические нагрузки следует рекомендовать всем женщинам с СПЯ для достижения и/или поддержания нормального веса, оптимизации гормональных нарушений, общего состояния здоровья и улучшения качества жизни всеми специалистами. Снижение веса от 5 до 10% в течение 6 мес у пациенток с избыточным весом клинически приведет к улучшению лабораторных показателей. Но стоит помнить, что без коррекции психологического статуса (при нарушениях пищевого поведения, например) не будет достигнуто оптимизации и приверженности к правильному образу жизни [63].

Терапевтическая тактика у женщин с ожирением репродуктивного периода такая же, как и в общей популяции. Согласно документу The Canadian Fertility & Andrology Society (2018), умеренное по интенсивности снижение веса на фоне модификации образа жизни способствует улучшению метаболического профиля для планирования беременности (сильная рекомендация, доказательства среднего качества) [27]. А само снижение веса – одна из важнейших рекомендаций терапии бесплодия [8, 72].

Женщинам с избыточным весом рекомендовано снизить вес на 5–10% в течение 3–6 мес перед наступлением беременности для увеличения процента рождаемости. Согласно Клиническому протоколу Национального института здоровья и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence), женщине, планирующей беременность, с ИМТ $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup> должно быть 1-й линией терапии рекомендовано снижение веса [73]. Экспертами последнего клинического протокола The Canadian Fertility & Andrology Society (2018) были рекомендованы следующие позиции для женщины с избыточной массой тела/ожирением в репродуктивном возрасте:

- 1-я линия терапевтической тактики: немедикаментозная терапия (изменение образа жизни посредством коррекции питания и расширения объема физических нагрузок) (сильная рекомендация, доказательства низкого качества);
- 2-я линия терапевтической тактики – назначение препаратов, зарегистрированных в качестве лекарственных средств для лечения ожирения, и бариатрическая хирургия (при показаниях) (сильная рекомендация, доказательства среднего качества);

- планирование беременности после проведения бариатрической операции возможно только через 1–2 года (сильная рекомендация, доказательства низкого качества). Женщины после бариатрической операции имеют более высокие риски малого гестационного возраста, но более низкие риски макросомии плода, гестационного диабета и гипертонии (сильная рекомендация, доказательства хорошего качества) [27].

На этапе планирования беременности снижение массы тела будет являться профилактикой осложнений гестации, родового акта и улучшения перинатального прогноза [31].

Если у пациентки с патологией эндометрия (в особенности при рецидивирующем течении) есть избыточная масса тела/ожирение, то одной из профилактических мер по снижению риска рак эндометрия является рекомендация для нее снижения массы тела [72, 74].

Относительно проблемы избыточного веса у женщин с СПЯ была внесена ясность и в структурированный подход в Международном клиническом протоколе по ведению женщин с СПЯ. Первая ступень лечения СПЯ – это изменение образа жизни и снижение веса [63, 75].

Модификация образа жизни, основанная на коррекции и разработке рационального сбалансированного питания и расширении физической нагрузки, является важнейшим аспектом лечения пациентов с ожирением. Однако далеко не всем пациентам удается изменить устоявшиеся привычки в питании и образе жизни и достичь значимых положительных результатов в лечении. Фармакологическая терапия ожирения позволяет добиться более эффективного снижения массы тела, помогает выполнению рекомендаций по питанию и выработке новых пищевых привычек, тем самым способствуя длительной стабилизации сниженной массы тела. Так как ожирение – это хроническое рецидивирующее заболевание, требующее долговременного пожизненного лечения и последующего наблюдения, краткосрочная терапия малоэффективна [76].

Назначение лекарственных средств для терапии ожирения рекомендовано при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> или при ИМТ  $\geq 27$  кг/м<sup>2</sup> при наличии факторов риска и/или коморбидных заболеваний [77].

Не рекомендуется назначение пищевых добавок или биологически активных добавок в связи с отсутствием данных об их эффективности и безопасности в лечении ожирения у женщин репродуктивного возраста.

Женщины репродуктивного возраста (вне зависимости от плана планирования беременности) с избыточной массой тела/ожирением – это женщины, которые могут оказать негативное влияние на статистику рождаемости в РФ и определить будущее здоровье детей, а соответственно, снижение веса у данной категории имеет социальное значение.

Все препараты (орлистат – ингибитор желудочно-кишечной липазы, сибутрамин – ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина и в меньшей степени допамина в синапсах центральной нервной системы, лираглутид 3,0 мг – аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)), зарегистрированные на территории Российской Федерации, могут быть использованы для лечения ожирения у женщин репродуктивного периода. Обязательно обсуждение методов контрацепции

в течение приема всех лекарственных препаратов, зарегистрированных для лечения ожирения.

До весны 2016 г. в РФ существовало 2 препарата, разрешенных к использованию для лечения ожирения. В начале 2016 г. был зарегистрирован первый аналог глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) для лечения ожирения – лираглутид в дозе 3 мг (Саксенда®). До этого лираглутид в дозах 1,2 и 1,8 мг в день использовался для лечения СД 2 типа. ГПП-1 представляет собой физиологический регулятор аппетита и потребления пищи. Лираглутид на уровне гипоталамуса активирует рецепторы ГПП-1, усиливая сигналы о насыщении и ослабляя сигналы о голоде, что способствует уменьшению массы тела. Кроме того, лираглутид стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина и уменьшает парадоксальную гиперглюкагонию (характерную для пациентов с нарушениями углеводного обмена), а также способствует сохранению функционирующего пула  $\beta$ -клеток [76]. Эффективность и безопасность лираглутида в дозе 3 мг в сутки при лечении пациентов с ожирением была исследована в серии рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, входивших в программу SCALE (the Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in nondiabetic and diabetic individuals). Эта программа, охватившая более 5000 пациентов, явилась той доказательной базой данных, которая позволила зарегистрировать препарат более чем в 50 странах мира, в том числе США, Европе и России. Исследование «SCALE, ожирение и предиабет» продолжительностью 56 нед проводилось на базе 191 клинического центра в 27 странах мира с участием 3731 пациента с ожирением или избыточной массой тела в сочетании с нарушениями углеводного обмена, дислипидемией и/или АГ. В России участвовали 160 пациентов. Все пациенты были рандомизированы в соотношении 2:1 в группы, получавшие лираглутид 3 мг (n=2487) либо плацебо (n=1244) в качестве дополнения к диетотерапии и физическим нагрузкам. Через 56 нед среднее снижение массы тела в группе лираглутида составило  $8,0 \pm 6,7\%$  ( $8,4 \pm 7,3$  кг) по сравнению с  $2,6 \pm 5,7\%$  ( $2,8 \pm 6,5$  кг) в группе плацебо. Снижение массы тела на 5% и более было достигнуто у 63,2% пациентов в группе лираглутида и у 27,1% пациентов в группе плацебо; снижение массы тела на 10% отмечалось соответственно у 33,1 и 10,6% больных ( $p < 0,001$ ). Распространенность предиабета среди пациентов с исходно установленным диагнозом через 56 нед в группе лираглутида снизилась в два раза (с 61,4 до 30,8%), тогда как в группе плацебо увеличилась (с 60,9 до 67,3%) [73, 79]. Через 56 нед наблюдение за пациентами с предиабетом было продлено до 3 лет. Результаты исследования показали снижение риска развития СД 2 типа на фоне приема лираглутида – на 80% (ОШ 0,21; 95% ДИ 0,13–0,34). Пациенты, продолжившие лечение в группе лираглутида, продемонстрировали стабильный и долгосрочный результат по снижению массы тела в отличие от группы плацебо (в среднем  $-6,1\%$  от исходной и  $-1,9\%$  соответственно) [79].

Особый интерес в отношении пациентов с СПЯ представляет снижение уровня тощакового инсулина ( $-1,3\%$  vs  $+8,7\%$  в группе плацебо), что может свидетельствовать о повышении чувствительности к инсулину [79].

Кроме того, исследование 2 фазы лираглутида 3 мг показало положительную динамику таких показателей, как ОТ ( $-7,8$  см vs  $-3,0$  см в группе плацебо) и снижение

висцерального жира (-20,3 см<sup>2</sup> vs -13,8 см<sup>2</sup> в группе плацебо), что также важно учитывать при выборе терапии у пациенток с висцеральным ожирением [80].

Данные клинических исследований показывают высокую эффективность лираглутида в дозе 3 мг в отношении снижения массы тела и стабилизации достигнутых результатов у пациентов с ожирением/избыточной массой тела, вне зависимости от наличия у них коморбидных состояний: СД 2 типа и других сопутствующих заболеваний. Снижение веса сопровождалось существенным снижением показателей кардиометаболических рисков при хорошем профиле переносимости и безопасности.

Согласно инструкции, препарат вводится подкожно один раз в сутки в любое время, независимо от приема пищи, в область живота, бедра или плеча. Начальная доза составляет 0,6 мг в сутки. Доза увеличивается на 0,6 мг с интервалами не менее одной недели для улучшения желудочно-кишечной переносимости до достижения терапевтической дозы 3 мг в сутки. При отсутствии снижения массы тела за 12 нед на 5% от исходной после достижения дозы 3 мг – лечение прекращают [76].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что уже практически век известна взаимосвязь между ожирением и нарушением репродуктивного здоровья у женщины, важнейшему этапу – снижению веса – в рамках индивидуального консультирования уделяется недостаточно внимания врачами всех специальностей. Только при наличии коморбидной патологии у пациента в листе рекомендаций появляется графа о необходимости соблюдения модификации образа жизни [81]. Неоднократно проводимыми исследованиями в РФ и зарубежными коллегами показано, что снижение массы тела улучшает репродуктивную функцию у женщин с избыточной массой тела и ожирением.

Для женщин с избыточной массой тела или ожирением репродуктивного возраста, особенно с нарушениями менструального цикла, ненаступлением беременности,отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, посещающих профильных специалистов, принципиально важным моментом является получение комплекса рекомендаций, направленных на снижение веса. Среди них – необходимость модификации образа жизни, расширение физических нагрузок, фармакотерапия ожирения. И эти рекомендации будут такими же основными, как, например, терапия при нарушениях менструального цикла или терапия эндометриоза со стороны врача-гинеколога. Снижение веса чаще всего достигается путем изменения диеты и увеличения уровня физической активности. В последние годы стали шире применяться лекарственные препараты для снижения веса и бариатрическая хирургия. И этими данными должны в полном объеме владеть специалисты, к которым может прийти пациент с избыточным весом (например, терапевт, гинеколог), т.к. рекомендовать все 3 возможных этапа (модификацию образа жизни, расширение физических нагрузок, фармакотерапию) по снижению веса может врач любой специальности.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках Государственного задания «Разработка методик ведения пациентов с эндокринопатиями и бесплодием с учетом постнатальных эффектов на здоровье детей, рожденных в программах вспомогательных репродуктивных технологий» (№ НИОКТР АААА-А18-118051590062-6).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. 2015 Year end review. ASMBS; 2015.
- Hurtado Del Pozo C, Ruiz HH, Arivazhagan L, et al. A Receptor of the Immunoglobulin Superfamily Regulates Adaptive Thermogenesis. *Cell Rep.* 2019;28(3):773-791 e777. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.061>
- Ryan DH, Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med Clin North Am.* 2018;102(1):49-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.006>
- Reis ECD, Passos SRL, Santos M. Quality assessment of clinical guidelines for the treatment of obesity in adults: application of the AGREE II instrument. *Cad Saude Publica.* 2018;34(6):e00050517. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00050517>
- Who.int [интернет]. Ожирение и избыточный вес [доступ от 15.11.2019]. Доступ по ссылке: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Who.int [Internet]. Obesity and overweight [cited 2019 Nov 15]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. (In Russ.)
- National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998;6(Suppl 2):51S-209S.
- Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res.* 2008;25(9):2097-2116. doi: <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9661-9>
- Министерства здравоохранения Российской Федерации. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2018. [Министерства zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Zhenskoe besplodie (sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). 2018. (In Russ.)]
- Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017;107(4):840-847. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>
- Benedetto C, Salvagno F, Canuto EM, Gennarelli G. Obesity and female malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(4):528-540. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.01.003>
- Yang S, Thiel KW, Leslie KK. Progesterone: the ultimate endometrial tumor suppressor. *Trends Endocrinol Metab.* 2011;22(4):145-152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.01.005>
- Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, et al. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol.* 2015;136(1):99-103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.11.012>
- Jacobsen BK, Knutsen SF, Oda K, Fraser GE. Obesity at age 20 and the risk of miscarriages, irregular periods and reported problems of becoming pregnant: the Adventist Health Study-2. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(12):923-931. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-012-9749-8>

14. Who.int [Internet]. Maternal Mortality (WHD 98.1) [cited 2019 Nov 15]. Available from: [https://www.who.int/docstore/world-health-day/en/pages1998/whd98\\_01.html](https://www.who.int/docstore/world-health-day/en/pages1998/whd98_01.html).
15. Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. Obesity and reproductive function. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(4):479-493. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2012.09.002>
16. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2006;12(5):542-551. doi: [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)61179-0](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)61179-0)
17. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, et al. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*. 2003;9(4):359-372. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg024>
18. Jain A, Polotsky AJ, Rochester D, et al. Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2468-2473. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2274>
19. Castillo-Martínez L, López-Alvarenga J, Villa A, González-Barranco J. Menstrual cycle length disorders in 18- to 40-year-old obese women. *Nutrition*. 2003;19(4):317-320. doi: [10.1016/s0899-9007\(02\)00998-X](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(02)00998-X)
20. Polotsky AJ, Hailpern SM, Skurnick JH, et al. Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity—the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril*. 2010;93(6):2004-2011. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.059>
21. Kuchenbecker WK, Groen H, Zijlstra TM, et al. The subcutaneous abdominal fat and not the intraabdominal fat compartment is associated with anovulation in women with obesity and infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2107-2112. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1915>
22. Moran C, Hernandez E, Ruiz JE, et al. Upper body obesity and hyperinsulinemia are associated with anovulation. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;47(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1159/000010052>
23. Gesink Law DC, Maclehorse RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*. 2007;22(2):414-420. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/del400>
24. Jensen TK, Scheike T, Keiding N, et al. Fecundability in relation to body mass and menstrual cycle patterns. *Epidemiology*. 1999;10(4):422-428. doi: <https://doi.org/10.1097/00001648-199907000-00011>
25. Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, et al. Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *BMJ*. 1993;306(6876):484-487. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6876.484>
26. Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, et al. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology*. 2002;13(2):184-190. doi: <https://doi.org/10.1097/00001648-200203000-00013>
27. Mahutte N, Kamga-Ngande C, Sharma A, Sylvestre C. Obesity and Reproduction. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(7):950-966. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.04.030>
28. Bhattacharya S, Campbell DM, Liston WA, Bhattacharya S. Effect of Body Mass Index on pregnancy outcomes in nulliparous women delivering singleton babies. *BMC Public Health*. 2007;7(1):168. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-7-168>
29. Беременность и ожирение // Ожирение и метаболизм. - 2009. - Т. 6. - №4. - С. 9-13. [Komshilova KA, Dzgoeva FK. Beremennost' i ozhirenie. *Obesity and metabolism*. 2009;6(4):9-13. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4872>
30. Савельева И.В., Баринов С.В. Предгравидарная подготовка и ее влияние на исходы беременности у пациенток с метаболическим синдромом // РМЖ. МАТЬ И ДИТЯ. — 2014. — Т.22. - №19. — С.1412-1415 [Savel'eva IV, Barinov SV, Predgravidarnaya podgotovka i ee vliyanie na isxody' beremennosti u pacientok s metabolicheskim sindromom. *RMZh. Mat' i ditja*. 2014.22(19):1412-1415 (In Russ).]
31. Подзолкова Н.М., Агеева М.И., Скворцова М.Ю., и др. Течение беременности и перинатальные исходы у женщин с нарушениями жирового обмена // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 6. — С. 86-92. [Podzolkova NM, Ageeva MI, Skvortsova MY, et al. Pregnancy course and perinatal outcomes in women with impaired fat metabolism. *Akush Ginekolog (Mosk)*. 2011;(6):86-92. (In Russ).]
32. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения клинические рекомендации (протокол лечения). Клинические рекомендации (протокол лечения). – М.; 2016. [Vykidysh v rannie sroki beremennosti: diagnostika i takтика vedeniya klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). *Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)*. Moscow; 2016. (In Russ).]
33. Kaur R, Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview. *Int J Appl Basic Med Res*. 2016;6(2):79-83. doi: <https://doi.org/10.4103/2229-516X.179024>
34. Siddiqui A, Azria E, Howell EA, et al. Associations between maternal obesity and severe maternal morbidity: Findings from the French EPIMOMS population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2019;33(1):7-16. doi: <https://doi.org/10.1111/ppe.12522>
35. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311(15):1536-1546. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2269>
36. Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:640291. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/640291>
37. Kong L, Norstedt G, Schalling M, et al. The Risk of Offspring Psychiatric Disorders in the Setting of Maternal Obesity and Diabetes. *Pediatrics*. 2018;142(3). doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0776>
38. Holton S, Fisher J, Nguyen H, Brown WJ, Tran T. Pre-pregnancy body mass index and the risk of antenatal depression and anxiety. *Women and Birth*. 2019;32(6):e508-e514. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2019.01.007>
39. Maged AM, Fahmy RM, Rashwan H, et al. Effect of body mass index on the outcome of IVF cycles among patients with poor ovarian response. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;144(2):161-166. doi: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12706>
40. Pantasri T, Norman RJ. The effects of being overweight and obese on female reproduction: a review. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(2):90-94. doi: <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.850660>
41. Jungheim ES, Travieso JL, Hopeman MM. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutr Rev*. 2013;71(6):S3-S8. doi: <https://doi.org/10.1111/nure.12056>
42. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017;107(4):840-847. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>
43. Koning AM, Mutsaerts MA, Kuchenbecker WK, et al. Complications and outcome of assisted reproduction technologies in overweight and obese women. *Hum Reprod*. 2012;27(2):457-467. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/der416>
44. Banker M, Mehta V, Sorathiya D, et al. Pregnancy outcomes and maternal and perinatal complications of pregnancies following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection using own oocytes, donor oocytes, and vitrified embryos: A prospective follow-up study. *J Hum Reprod Sci*. 2016;9(4):241-249. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-1208.197666>
45. Frankenthal D, Hirsh-Yechezkel G, Boyko V, et al. The effect of body mass index (BMI) and gestational weight gain on adverse obstetrical outcomes in pregnancies following assisted reproductive technology as compared to spontaneously conceived pregnancies. *Obes Res Clin Pract*. 2019;13(2):150-155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2018.11.239>
46. Selter J, Wen T, Palmerola KL, et al. Life-threatening complications among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(6):e571-e575. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.009>
47. Kouhkan A, Khamseh ME, Moini A, et al. Diagnostic Accuracy of Body Mass Index and Fasting Glucose for The Prediction of Gestational Diabetes Mellitus after Assisted Reproductive Technology. *Int J Fertil Steril*. 2019;13(1):32-37. doi: <https://doi.org/10.22074/ijfs.2019.5505>
48. Wise MR, Jordan V, Lagas A, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(6):e681-e689. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.01.175>
49. Bellver J, Martinez-Conejero JA, Labarta E, et al. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary

- syndrome. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2335-2341, 2341 e2331-2338. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.03.021>
50. Dessolle L, Darai E, Cornet D, et al. Determinants of pregnancy rate in the donor oocyte model: a multivariate analysis of 450 frozen-thawed embryo transfers. *Hum Reprod*. 2009;24(12):3082-3089. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dep303>
  51. Kolotkin RL, Zunker C, Ostbye T. Sexual functioning and obesity: a review. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(12):2325-2333. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2012.104>
  52. Steffen KJ, King WC, White GE, et al. Changes in Sexual Functioning in Women and Men in the 5 Years After Bariatric Surgery. *JAMA Surg*. 2019;154(6):487-498. doi: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.1162>
  53. ru.wikipedia.org [интернет]. Сексуальность человека [доступ от 15.11.2019]. Доступ по ссылке: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Сексуальность\\_человека](https://ru.wikipedia.org/wiki/Сексуальность_человека) [Ru.wikipedia.org [Internet]. Human sexuality [cited 2019 Nov 15]. Available from: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Сексуальность\\_человека](https://ru.wikipedia.org/wiki/Сексуальность_человека) (In Russ).]
  54. Указ Президента РФ № 204 от 7 мая 2018 г. «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» [Decree of the President of the Russian Federation № 204 of 2018 May 7. «O natsional'nykh tselyakh i strategicheskikh zadachakh razvitiya Rossiyskoy Federatsii na period do 2024 goda». (In Russ).]
  55. Демография. Gks.ru. <https://www.gks.ru/folder/12781>. Опубликовано в 2019. Доступ по ссылке 18 августа, 2019. <https://www.gks.ru/storage/mediabank/Edn.xlsx>
  56. Demography. Gks.ru. <https://www.gks.ru/folder/12781>. Published 2019. Accessed August 18, 2019. <https://www.gks.ru/storage/mediabank/Edn.xlsx>
  57. MacKintosh ML, Crosbie EJ. Prevention Strategies in Endometrial Carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(12):101. doi: <https://doi.org/10.1007/s11912-018-0747-1>
  58. Benedetto C, Salvagno F, Canuto EM, Gennarelli G. Obesity and female malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):528-540. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.01.003>
  59. Yang S, Thiel KW, Leslie KK. Progesterone: the ultimate endometrial tumor suppressor. *Trends Endocrinol Metab*. 2011;22(4):145-152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.01.005>
  60. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, et al. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol*. 2015;136(1):99-103. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.11.012>
  61. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing recipient body mass index: an analysis of 22,317 fresh donor/recipient cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System registry. *Fertil Steril*. 2016;105(2):364-368. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.015>
  62. Forte V, Pandey A, Abdelmessih R, et al. Obesity, Diabetes, the Cardiorenal Syndrome, and Risk for Cancer. *Cardiorenal Med*. 2012;2(2):143-162. doi: <https://doi.org/10.1159/000337314>
  63. Carter JC, Church FC. Obesity and breast cancer: the roles of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and plasminogen activator inhibitor-1. *PPAR Res*. 2009;2009:345320. doi: <https://doi.org/10.1155/2009/345320>
  64. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(3):251-268. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13795>
  65. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). – М.; 2016. [Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproduktivnom vozraste (sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu). Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). Moscow; 2016. (In Russ).]
  66. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):P1-29. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0253>
  67. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Дедов И.И. Синдром поликистозных яичников: этиология, патогенез, диагностика и лечение. Научно-практическое руководство. – М.: Видар; 2014. [Andreeva EN, Sheremet'eva EV, Dedov II. Sindrom polikistoznykh yaichnikov: etiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie. Nauchno-prakticheskoe rukovodstvo. Moscow: Vidar; 2014. (In Russ).]
  68. Yao K, Bian C, Zhao X. Association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and gestational diabetes: Aggravated complication of pregnancy. *Exp Ther Med*. 2017;14(2):1271-1276. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4642>
  69. Jiang S, Kuang Y. Clomiphene citrate is associated with favorable cycle characteristics but impaired outcomes of obese women with polycystic ovarian syndrome undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(32):e7540. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007540>
  70. Palomba S, Falbo A, Chiossi G, et al. Low-grade chronic inflammation in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled clinical study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2942-2951. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1214>
  71. de Wilde MA, Veltman-Verhulst SM, Goverde AJ, et al. Preconception predictors of gestational diabetes: a multicentre prospective cohort study on the predominant complication of pregnancy in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2014;29(6):1327-1336. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deu077>
  72. Bahri Khomami M, Joham AE, Boyle JA, et al. The role of maternal obesity in infant outcomes in polycystic ovary syndrome-A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev*. 2019;20(6):842-858. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12832>
  73. Who.int [интернет]. Избыточный вес и ожирение [доступ от 15.11.2019]. Доступ по ссылке: <https://www.who.int/topics/obesity/obesity-final.pdf?ua=1>. [Who.int [Internet]. Overweight and obesity (In Russ).] [cited 2019 Nov 15]. Available from: <https://www.who.int/topics/obesity/obesity-final.pdf?ua=1>
  74. National Institute for Health and Care Excellence. Weight management before, during and after pregnancy. Public health guideline. NICE; 2018
  75. National Health and Medical Research Council. Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in adults, adolescents and children: draft clinical practice guidelines for primary healthcare professionals. Canberra: NHMRC. 2013.
  76. Morgante G, Massaro MG, Di Sabatino A, et al. Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(1):4-9. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1370644>
  77. Zarrati M, Shidfar F, Moradof M, et al. Relationship between Breast Feeding and Obesity in Children with Low Birth Weight. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(8):676-682. doi: <https://doi.org/10.5812/ircmj.11120>
  78. Трошина Е.А., Ершова Е.В. Фармакотерапия ожирения: что нового? // Проблемы эндокринологии. — 2018. — Т. 64. — №4. — С. 270-276. [Troshina EA, Ershova EV. Pharmacotherapy of obesity: what's new? Problems of endocrinology. 2018;64(4):270-276. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl9315>
  79. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411892>
  80. le Roux C, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399-1409. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30069-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30069-7)
  81. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(6):843-854. doi: <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.158>
  82. Grabovac I, Smith L, Stefanac S, et al. Health Care Providers' Advice on Lifestyle Modification in the US Population: Results from the NHANES 2011-2016. *Am J Med*. 2019;132(4):489-497 e481. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.11.021>

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:**

**\*Фурсенко Валентина Алексеевна**, аспирант [**Valentina A. Fursenko**, MD, postgraduate student];  
адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0517-8687>; eLibrary SPIN: 7733-1781; e-mail: [fursenko\\_valentina@bk.ru](mailto:fursenko_valentina@bk.ru)

**Андреева Елена Николаевна**, д.м.н., проф. [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>, eLibrary SPIN: 1239-2937; e-mail: [endogin@mail.ru](mailto:endogin@mail.ru)

**Шереметьева Екатерина Викторовна**, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD];  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>, eLibrary SPIN: 9413-5136; e-mail: [s1981k@yandex.ru](mailto:s1981k@yandex.ru)

\*Авторы, ответственные за переписку.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Фурсенко В.А. Ожирение – угроза репродуктивного потенциала России // Ожирение и метаболизм. — 2019. — Т.16. — №3. — С.20-28. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10340>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Fursenko VA. Obesity – threat to the reproductive potential of Russia. Obesity and metabolism. 2019;16(3):20-28. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10340>