

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

© И.П. Николаенков¹, Т.У. Кузьминых², М.А. Тарасова¹, Д.С. Серегина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Для цитирования: Николаенков И.П., Кузьминых Т.У., Тарасова М.А., Серегина Д.С. Особенности течения беременности у пациенток с синдромом поликистозных яичников // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 5. – С. 105–112. <https://doi.org/10.17816/JOWD695105-112>

Поступила: 03.09.2020

Одобрена: 28.09.2020

Принята: 12.10.2020

■ Синдром поликистозных яичников является одной из самых распространенных патологий в практике врача — акушера-гинеколога. Преодоление характерного для этого синдрома бесплодия находится в области внимания эндокринологии, гинекологии, репродуктологии. Современные терапевтические и хирургические методы лечения позволяют скорректировать гормональные и метаболические нарушения, провести индукцию овуляции и добиться наступления долгожданной беременности. Ранние сроки гестации у пациенток с синдромом поликистозных яичников зачастую протекают с угрозой прерывания, в дальнейшем возрастают риски развития гестационного сахарного диабета, истмико-цервикальной недостаточности, гестационной артериальной гипертензии, преэклампсии, плацентарной недостаточности. В статье изложены современные представления о влиянии различных патогенетических звеньев синдрома поликистозных яичников на течение беременности.

■ **Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников; инсулинорезистентность; гиперандрогенемия; ожирение; гестационный сахарный диабет; истмико-цервикальная недостаточность; плацентарная недостаточность; преэклампсия.

FEATURES OF THE COURSE OF PREGNANCY IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

© I.P. Nikolayenkov¹, T.U. Kuzminykh², M.A. Tarasova¹, D.S. Seryogina¹

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Nikolayenkov IP, Kuzminykh TU, Tarasova MA, Seryogina DS. Features of the course of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(5):105-112. <https://doi.org/10.17816/JOWD695105-112>

Received: September 3, 2020

Revised: September 28, 2020

Accepted: October 12, 2020

■ Polycystic ovary syndrome is one of the most common pathologies in the practice of an obstetrician-gynecologist. Overcoming infertility characteristic of this syndrome is an important problem of endocrinology, gynecology, and reproductive medicine. Innovative therapeutic and surgical methods of treatment can correct hormonal and metabolic disorders, induce ovulation and achieve a long-awaited pregnancy. Early gestation periods in patients with polycystic ovary syndrome often occur with miscarriage, and the risks of developing gestational diabetes mellitus, cervical insufficiency, gestational arterial hypertension, preeclampsia, and placental insufficiency increase. We have analyzed modern ideas about the effect of various pathogenetic links of polycystic ovary syndrome on the course of pregnancy.

■ **Keywords:** polycystic ovary syndrome; insulin resistance; hyperandrogenemia; obesity; gestational diabetes mellitus; cervical insufficiency; placental insufficiency; preeclampsia.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) встречается у 6–8 % женщин репродуктивного возраста и является ведущей причиной ановуляторного бесплодия [1, 2]. Это заболевание характеризуется нарушением процессов фолликулогенеза, задержкой развития на стадии малых и больших антральных фолликулов при сохранении числа примордиальных, отсутствием инициации доминантного фолликула и, как следствие, нарушением процессов овуляции, клинически проявляющимся опсо- и аменореей; гирсутизмом, угревой сыпью; изменением размера, формы и структуры яичников в виде их поликистозной трансформации [3]. Существует три основных патогенетических пути развития СПЯ: нарушение импульсной секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, дефицит овариальной ароматазы. Значительную роль в развитии заболевания играют дефицит овариальной ароматазы [4, 5], гиперпродукция антимюллерова гормона (АМГ) [5, 6]. Метаболические нарушения при СПЯ проявляются инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе, избыточной массой тела и ожирением. У 40 % больных старше 40 лет выявляют нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, а у 40–60 % — ожирение [7, 8]. Изменения жирового обмена, проявляющиеся гиперлипидемией, вызывают повреждение эндотелия сосудов [9]. В крови больных СПЯ повышено содержание сосудистого эндотелиального фактора роста, уровень которого положительно коррелирует с числом антральных фолликулов и степенью выраженности клинических проявлений заболевания [10]. Метаболические нарушения ухудшают как качество, так и продолжительность жизни, их необходимо своевременно медикаментозно корректировать [11].

Стремительное развитие технологий эндокринологии репродукции привело к возможности не только бороться с клиническими проявлениями СПЯ, но и эффективно преодолевать бесплодие, характерное для женщин, страдающих этим синдромом. Применение сенситайзеров инсулина, антиандрогенов, гормональных контрацептивных препаратов, индукторов овуляции, использование лапароскопической каутеризации яичников, внедрение различных программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) способствуют наступлению беременности. Однако с самых ранних сроков

течение беременности сопряжено с формированием различной акушерской патологии, связанной с трудностями вынашивания беременности, проявляющимися на ранних сроках самопроизвольными выкидышами, на более поздних сроках — истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) и преждевременными родами. Кроме того, чаще развиваются гестационный сахарный диабет (ГСД), преэклампсия, плацентарная недостаточность. В обзоре представлены современные данные об осложнениях течения беременности, ассоциированных с СПЯ.

Ранние потери беременности

Самопроизвольные выкидыши происходят у 15,5–24,7 % больных СПЯ [12]; после преодоления бесплодия, по данным некоторых авторов, их частота превышает 80,0 %, причем при беременности после ЭКО она достигает 87,0 % [13]. Ряд исследователей сообщают, что невынашивание беременности в I триместре при СПЯ, наступившем в результате стимуляции овуляции кломифена цитратом или летрозолом, находится на уровне 30,0 %, но достоверных различий при использовании антиэстрогенов (31,8 %) и ингибиторов ароматазы (29,1 %) не получено [14]. Многофакторность патогенетических механизмов синдрома обуславливает различные пути воздействия на развитие беременности. Известно, что СПЯ — самая распространенная форма гиперандрогемии, которая составляет 90 % всех заболеваний, сопровождающихся повышением содержания в крови андрогенов [15]. По данным собственных исследований, гирсутизм встречается у 81,4 % небеременных, страдающих СПЯ, гиперандрогемия наблюдается у 65,9 % таких больных [16]. Известно, что гиперандрогемия зачастую способствует развитию нарушений микроциркуляции. Микроциркуляторные изменения, вызванные гиперандрогемией, могут проявляться в том числе и на уровне маточных сосудов, приводя к нарушению кровообращения в матке и склерозированию сосудов миометрия, способствуя развитию различных осложнений течения беременности, в том числе у 36,0 % женщин ее прерыванию на ранних сроках [17].

Проявлением хронической ановуляции при СПЯ являются как неполноценность секреторной трансформации эндометрия, так и формирование гиперпластических процессов, частота которых достигает 82,1 %, причем гиперплазия

эндометрия встречается в 76,9 %, а полипы эндометрия — в 10,3 % [16]. Гиперплазия эндометрия сопровождается нарушением процесса имплантации плодного яйца и формирования плаценты, что приводит к возрастанию частоты встречаемости ранних потерь беременности при СПЯ.

Многоплодная беременность

При многоплодной беременности, по сравнению с одноплодной, течение многих физиологических процессов обладает рядом характерных особенностей. Увеличение площади и массы плацентарной ткани, заметное возрастание протяженности сосудистой системы, значительно более выраженные гормональные перестройки организма, перерастяжение матки, увеличение внутрибрюшного давления, большее, нежели при одноплодной беременности, воздействие на органы брюшной полости и малого таза приводят к нарастанию частоты и тяжести разнообразных осложнений беременности и родов. К этим осложнениям относятся анемия, ИЦН, преэклампсия, плацентарная недостаточность, синдром задержки роста одного или нескольких плодов, преждевременные роды. Частота встречаемости многоплодной беременности в России и странах Европы составляет 0,7–1,5 % и неуклонно растет с каждым годом. В 2017–2019 гг. в ФГБНУ «НИИ АГиР имени Д.О. Отта» она находилась на уровне 2,6; 2,7; 2,8 % соответственно. Непосредственно СПЯ не является причиной формирования многоплодной беременности, но бесплодие, характерное для этого синдрома, сопряжено с высокой частотой применения различных методов индукции овуляции, а также ЭКО, что значительно увеличивает частоту многоплодной беременности при СПЯ. Кроме того, известно, что индукция овуляции гонадотропинами или антиэстрогенами значительно чаще приводит к многоплодной беременности, чем подсадка одного эмбриона при ЭКО [18]. Так, наличие двойни при СПЯ ассоциировано с десятикратным возрастанием частоты родов плодами с низким весом относительно срока гестации и шестикратным увеличением частоты преждевременных родов [19]. Несмотря на очевидность вероятных осложнений течения многоплодной беременности при СПЯ, некоторые ученые не нашли статистически значимых различий в формировании этих осложнений при внесении поправок на возраст беременной и наличие у нее сопутствующего ожирения [20].

Гипертензивные расстройства во время беременности

Важной причиной формирования сосудистых нарушений у больных СПЯ является эндотелиальная дисфункция. Известно, что для женщин, страдающих СПЯ, характерны аномальный диаметр плечевой артерии (базальный и после реактивной гипертермии), аномальная поток-опосредованная дилатация, утолщение интимы-медии общих сонных артерий [21]. Изменения функциональной активности различных механизмов и звеньев регуляции адгезии лейкоцитов, сосудистого тонуса, тромбогенности сосудистой стенки зачастую сопутствуют СПЯ. Так, содержание в крови молекул межклеточной адгезии (ICAM), молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM), эндотелина-1, ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) у этих больных достоверно выше, чем у женщин, рандомизированных по возрасту, индексу массы тела, сопутствующей соматической патологии без признаков указанного синдрома [22, 23].

Доказано, что гиперандрогенемия способствует развитию различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе гипертонической болезни и ишемической болезни сердца [24, 25]. Существует множество работ, свидетельствующих о важной роли эндотелиальной дисфункции в формировании гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии [26, 27]. По данным ряда исследователей, содержание общего и свободного тестостерона в сыворотке крови беременных с преэклампсией значительно превышает их уровень в крови беременных без преэклампсии. Содержание в крови стероид-связывающего глобулина, ДЭА-С и эстрадиола достоверно не отличается в изучаемых группах [28]. Гиперандрогенемия, присущая СПЯ, выступает значимым фактором формирования эндотелиальной дисфункции, причем она может наблюдаться как на фоне ожирения, так и без него. Ожирение — это часто встречающийся симптом СПЯ, причем гиперандрогенемия проявляется метаболическими нарушениями, характерными именно для увеличенного объема жировой ткани [29].

Во время физиологической беременности в организме женщины происходят значительные метаболические изменения, связанные с формированием временного эндокринного органа — плаценты. Плацента продуцирует белковые (плацентарный лактоген, хорионический гонадотропин) и половые стероидные гормоны

(прогестерон, эстриол, эстрон, эстрадиол). Развивается физиологическая инсулинорезистентность, направленная на сохранение глюкозы для плода, у которого она служит основным источником энергии. У генетически предрасположенных женщин инсулинорезистентность приводит к развитию ГСД. Гиперинсулинемию выявляют у 60–70 % женщин, страдающих СПЯ, как с ожирением, так и без него, инсулинорезистентность, в свою очередь, приближается к 80 % [30, 31]. Инсулинорезистентность и дефицит овариальной ароматазы являются центральными звеньями патогенеза СПЯ [16]. У больных СПЯ инсулинорезистентность лежит в основе нарушений углеводного и липидного обмена. Компенсаторная гиперинсулинемия способствует развитию гипертонической болезни и атеросклероза. Следует ожидать более выраженной инсулинорезистентности в случаях, когда беременность протекает на фоне ожирения. Это подтверждается тем, что при ожирении беременность чаще осложняется ГСД [32, 33]. Известно, что различные типы сахарного диабета чаще сочетаются с эндотелиальной дисфункцией и развитием преэклампсии [26]. Инсулинорезистентность реализует свое действие посредством уменьшения синтеза оксида азота (NO), увеличения продукции эндотелина-1 и усиления экспрессии PAI-1 [34].

Группой исследователей была изучена активность ряда ферментов стероидогенеза в плаценте женщин с доношенными сроками беременности при СПЯ и без него. Определена активность 3β -гидроксистероиддегидрогеназы, стероидной сульфатазы и P450 ароматазы и показано, что в плаценте больных СПЯ снижена активность P450 ароматазы и повышена активность 3β -гидроксистероиддегидрогеназы [35]. В более ранних работах доказано, что снижение активности плацентарной ароматазы на 1 % приводит к выраженной вирилизации плодов женского пола [36]. Известно, что инсулин и инсулиноподобный фактор роста ингибируют активность плацентарной ароматазы и активируют активность 3β -гидроксистероиддегидрогеназы [37, 38]. Развитие преэклампсии тесно связано с дефицитом катехол-О-метилтрансферазы — фермента, участвующего в метаболизме катехоламинов, способствующего их инактивации во время синаптической передачи. Дефицит этого фермента наблюдается при СПЯ, ожирении и сахарном диабете, что приводит к активации симпатно-адреналовой системы, вазоконстрикции и артериальной гипертензии [39, 40]. Таким

образом, СПЯ способен вызывать эндотелиальную дисфункцию, а в дальнейшем — развитие гипертензивных осложнений беременности как за счет гиперандрогемии, так и за счет ожирения, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии.

Гестационный сахарный диабет

Проведены многочисленные многоцентровые исследования, свидетельствующие о высокой частоте встречаемости ГСД, который является самым распространенным осложнением беременности у больных СПЯ [41]. Ранняя диагностика нарушений углеводного обмена, своевременное и адекватное назначение диетотерапии и строгий контроль гликемии значительно снижают риски развития осложнений как для беременной, так и для новорожденного [41, 42]. По данным различных исследователей, риски развития ГСД при СПЯ сильно варьируют — от 4,9 % относительно 12,1 % пациенток контрольной группы [43] до 28,8 % относительно 1,0 % в группе контроля [44]. В крупном проспективном исследовании 2014 г. было показано, что частота развития ГСД у больных СПЯ в 3 раза выше, чем в целом в популяции, и составляет 14,7 % [45]. Столь значительные расхождения результатов обусловлены как критериями отбора исследуемых групп, так и гетерогенностью СПЯ, вызывающей необходимость фенотипических и клинических уточнений при включении в исследование.

Существует множество мнений относительно эффективности применения сенситайзеров инсулина на этапе прегравидарной подготовки. В многоцентровом исследовании, направленном на оценку эффективности метформина с целью уменьшения частоты и выраженности осложнений беременности у больных СПЯ, было продемонстрировано, что заболеваемость ГСД в группах с использованием метформина и плацебо составила 17,6 и 16,9 % соответственно [46]. По данным других исследователей, частота развития ГСД у больных СПЯ, страдающих ожирением и получавших терапию метформином, значительно ниже, чем у беременных, стратифицированных по индексу массы тела и возрасту без соответствующей прегравидарной подготовки [47]. Сахарный диабет у больных СПЯ влияет на сосудистую стенку, преимущественно за счет гипергликемии, приводит к развитию окислительного стресса и формированию или усугублению уже существующей эндотелиальной дисфункции [48].

Истмико-цервикальная недостаточность

При СПЯ частота развития ИЦН статистически значимо выше, чем в среднем в популяции, и составляет 2,9 % относительно 0,5 %, причем наблюдается этническая неоднородность распределения ИЦН, которая в европеоидной расе составляет 1,0 %, южноазиатской и афроамериканской — 7,8 и 17,5 % соответственно [49]. Среди причин преждевременных родов при СПЯ, ИЦН достигает 28 % [50]. Патогенетические пути формирования несостоятельности шейки матки при беременности у больных СПЯ весьма разнообразны. Известно, что инсулинорезистентность и гиперандрогения ассоциированы с хроническим воспалением за счет увеличения продукции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 и интерлейкин-6, что приводит к увеличению маточной активности, укорочению и размягчению шейки матки и, следовательно, к формированию ИЦН [51]. Изменение маточно-плацентарного кровообращения и склерозирование маточных сосудов при гиперандрогении сопряжено с формированием ИЦН у 31,0 % беременных во II триместре [17]. Еще одним из механизмов формирования ИЦН, помимо гормональных и метаболических, является механический, связанный с увеличением внутрибрюшного давления, перерастяжением стенок матки, нарушением архитектоники связочного аппарата матки, что особенно выражено при многоплодной беременности, зачастую встречающейся при СПЯ.

Плацентарная недостаточность

Беременность, возникающая после преодоления бесплодия, ассоциированного с СПЯ, в 23,1–24,1 % протекает на фоне хронической плацентарной недостаточности [13]. Вероятными причинами ее формирования служат гипертензивные расстройства, ГСД, инфекционные факторы, гиперпластические процессы эндометрия. Нарушение процессов инвазии трофобласта может быть обусловлено гиперандрогемией. Известно, что андрогены влияют как на эндометрий непосредственно, так и на чувствительность его рецепторов к различным факторам. Действуя через собственные рецепторы, андрогены стимулируют организацию цитоскелета, увеличение подвижности клеток и скорости клеточного деления. Дигидротестостерон вызывает расширение цитоплазмы, ускоряет образование липидных капель и внеклеточно-го матрикса, увеличивает количество щелевых

контактов [52]. Гиперандрогения, в свою очередь, в силу избыточной стимуляции может приводить к уменьшению чувствительности андрогеновых рецепторов и, вслед за ускорением, к замедлению процессов плацентации. Гиперандрогения обуславливает последующее нарушение синтеза и продукции плацентарных гормонов, нарушение обменных процессов в плаценте и последующее изменение липидного обмена у внутриутробного плода. Обладая липофильностью, тестостерон способен проходить через плацентарный барьер и влиять на энергетические и обменные процессы у плода. В моделях на животных было показано, что при гиперандрогемии уменьшаются вес плаценты, масса и длина плода. На рецепторном уровне в ткани плаценты в 3,2 раза увеличивается содержание эстрогеновых рецепторов α , в 2,5 раза эстрогеновых рецепторов β , в 2,3 раза 17β -гидроксистероиддегидрогеназы [53]. На процессы инвазии трофобласта и плацентации при СПЯ воздействует целый ряд неблагоприятных факторов, к которым относятся гиперандрогения, инсулинорезистентность, овариальная недостаточность, опсоменорея, гиперплазия эндометрия, бесплодие, применение индукторов овуляции, многоплодная беременность, гиперлипидемия, хроническое вялотекущее воспаление, ожирение, ГСД, преэклампсия. Эта патогенетическая сеть многозвенных элементов приводит к развитию и прогрессированию плацентарной недостаточности, увеличению частоты и степени перинатальных и неонатальных осложнений при СПЯ. Таким образом, частота рождения детей, маловесных к сроку гестации, при СПЯ высока и, по мнению некоторых исследователей, более чем в 4,5 раза превышает среднепопуляционные значения [54].

В настоящее время получено достаточное количество данных о клинической картине и патогенетических механизмах развития СПЯ, разработаны механизмы преодоления ановуляторного бесплодия у пациентов с этим синдромом и изучен патологический характер течения беременности. Разрыв связи гинекологической и акушерской помощи больным СПЯ приводит к тому, что с акушерской точки зрения беременность, наступившую при помощи методик репродуктологии и гинекологической эндокринологии, считают беременностью «с чистого листа», что изначально неверно. Это становится причиной недооценки и запоздалой

диагностики серьезных осложнений течения беременности. Патологическая сеть, звеньями которой являются инсулинорезистентность, гиперандрогенемия, энзимопатия, гиперлипидемия, ожирение, эндотелиальная дисфункция в различном соотношении и разной степени выраженности, усугубляющие и дополняющие влияние друг друга на организм матери и внутриутробного плода, становится краеугольным камнем развития акушерских и перинатальных осложнений у больных СПЯ. Отсутствуют работы, демонстрирующие связь фенотипических вариантов СПЯ с такими акушерскими осложнениями, как преэклампсия, ГСД, плацентарная недостаточность. Не в полной мере изучено течение беременности у больных СПЯ после ЭКО, лапароскопической каутеризации и медикаментозной индукции овуляции различными методами. Не разработаны алгоритмы прегравидарной подготовки, не определена тактика ведения беременности и родов у больных СПЯ. Для решения этих задач необходимо провести ряд исследований, направленных на выяснение закономерностей между патогенетическими звеньями СПЯ и определенными акушерскими осложнениями у таких больных.

Литература

- Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2434-2438. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6682>.
- Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):247.e1-247.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.013>.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>.
- Николаенков И.П., Потин В.В., Тарасова М.А., и др. Активность овариальной ароматазы у больных синдромом поликистозных яичников // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – Т. 63. – № 1. – С. 10–16. [Nikolaenkov IP, Potin VV, Tarasova MA, et al. Ovarian aromatase activity in polycystic ovarian syndrome. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2014;63(1):10-16. (In Russ.)]
- Самойлович Я.А., Потин В.В., Тарасова М.А., и др. Дефицит овариальной ароматазы как причина нормогонадотропной ановуляции // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15. – № 2. – С. 25–30. [Samoilovich YaA, Potin VV, Tarasova MA, et al. Ovarian aromatase deficiency as a cause of normogonadotropic anovulation. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2015;15(2):15-30. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/rossakush201515225-30>.
- Николаенков И.П., Потин В.В., Тарасова М.А. Антимюллеров гормон и синдром поликистозных яичников // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62. – № 6. – С. 55–61. [Nikolaenkov IP, Potin VV, Tarasova MA. Anti-Mullerian hormone and polycystic ovary syndrome. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2013;62(6):55-61. (In Russ.)]
- Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. – 3-е изд. – М.: МИА, 2005. – 632 с. [Smetnik VP, Tumilovich LG. Neoperativnaya ginekologiya: rukovodstvo dlya vrachey. 3rd ed. Moscow: MIA; 2005. 632 p. (In Russ.)]
- Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2745-2749. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032046>.
- Чернуха Г.Е., Петрова Н.В., Валуева Л.Г., и др. Особенности липидного спектра крови у больных с синдромом поликистозных яичников // Проблемы репродукции. – 2003. – Т. 9. – № 1. – С. 34–39. [Chernukha GE, Petrova NV, Valueva LG, et al. Osobennosti lipidnogo spektra krovi u bol'nykh s sindromom polikistoznykh yaichnikov. *Problemy reproduksii.* 2003;9(1):34-39. (In Russ.)]
- Макарищев А.Я. Клиническое значение сосудистого эндотелиального фактора роста при синдроме поликистозных яичников // АГ-ИНФО (Журнал Российской ассоциации акушеров-гинекологов). – 2009. – № 4. – С. 12–18. [Makarishchev AY. Klinicheskoe znachenie sosudistogo endotelial'nogo faktora rosta pri sindrome polikistoznykh yaichnikov. *AG-INFO (Zhurnal Rossiyskoy assotsiatsii akusherov-ginekologov).* 2009;(4):12-18. (In Russ.)]
- Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2012;27(1):14-24. <https://doi.org/10.1093/humrep/der396>.
- Palomba S, Falbo A, Russo T, et al. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: The effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1805-1811. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.043>.
- Журавлева Ю.А., Зильбер М.Ю. Особенности течения беременности и оценка перинатальных исходов у беременных с синдромом поликистозных яичников в зависимости от методов лечения бесплодия // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 33–37. [Zhuravleva YuA, Zilber MU. Evaluation of prenatal outcomes in women with polycystic ovary syndrome depending on a method of treatment of infertility. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2010;(3):33-37. (In Russ.)]
- Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syn-

- drome. *N Engl J Med*. 2014;371(2):119-129. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313517>.
15. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med*. 2000;132(12):989-993. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-12-200006200-00010>.
 16. Николаенков И.П. Антимюллеров гормон в патогенезе синдрома поликистозных яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2014. – 24 с. [Nikolaenkov IP. Antimullerov gormon v patogeneze sindroma polikistoznykh yaichnikov. [dissertation] Saint Petersburg; 2014. 24 p. (In Russ.)]
 17. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М., 2002. – 303 с. [Sidel'nikova VM. Privychnaya poterya beremennosti. Moscow; 2002. 303 p. (In Russ.)]
 18. Brown J, Farquhar C, Beck J, et al. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD002249. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002249.pub4>.
 19. Okun N, Sierra S; Genetics Committee; Special Contributors. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(1):64-83. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30685-X](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30685-X).
 20. Løvvik TS, Wikström AK, Neovius M, et al. Pregnancy and perinatal outcomes in women with polycystic ovary syndrome and twin births: A population-based cohort study. *BJOG*. 2015;122(10):1295-1302. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13339>.
 21. Sprung VS, Atkinson G, Cuthbertson DJ, et al. Endothelial function measured using flow-mediated dilation in polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of the observational studies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(3):438-446. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04490.x>.
 22. Moran LJ, Cameron JD, Strauss BJ, Teede HJ. Vascular function in the diagnostic categories of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2011;26(8):2192-2199. <https://doi.org/10.1093/humrep/der159>.
 23. Palomba S, Falbo A, Giallauria F, et al. Effects of metformin with or without supplementation with folate on homocysteine levels and vascular endothelium of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 2010;33(2):246-251. <https://doi.org/10.2337/dc09-1516>.
 24. Fliegner D, Schubert C, Penkalla A, et al. Female sex and estrogen receptor-beta attenuate cardiac remodeling and apoptosis in pressure overload. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(6):R1597-R1606. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00825.2009>.
 25. Zhu D, Hadoke PW, Wu J, et al. Ablation of the androgen receptor from vascular smooth muscle cells demonstrates a role for testosterone in vascular calcification. *Sci Rep*. 2016;6:24807. <https://doi.org/10.1038/srep24807>.
 26. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. – М., 2008. – 271 с. [Aylamazyan EK, Mozgovaya EV. Gestoz: teoriya i praktika. Moscow; 2008. 271 p. (In Russ.)]
 27. Сидорова И.С., Галинова И.Л. Эндотелиальная дисфункция в развитии гестоза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5. – № 1. – С. 75–81. [Sidorova IS, Galinova IL. Endothelial dysfunction in the development of gestosis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2006;5(1):75-81. (In Russ.)]
 28. Acromite MT, Mantzoros CS, Leach RE, et al. Androgens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(1 Pt 1):60-63. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70150-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70150-x).
 29. Pepene CE. Evidence for visfatin as an independent predictor of endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(1):119-125. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04171.x>.
 30. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18(6):774-800. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.6.0318>.
 31. Мишарина Е.В., Бородина В.Л., Главнова О.Б., и др. Инсулинорезистентность и гиперандрогенемия // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65. – № 1. – С. 75–86. [Misharina EV, Borodina VL, Glavnova OB. Insulin resistance and hyperinsulinemia. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2016;65(1):75-86. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD65175-86>.
 32. Elias I, Franckhauser S, Ferré T, et al. Adipose tissue overexpression of vascular endothelial growth factor protects against diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2012;61(7):1801-1813. <https://doi.org/10.2337/db11-0832>.
 33. Lee IT, Chiu YF, Hwu CM, et al. Central obesity is important but not essential component of the metabolic syndrome for predicting diabetes mellitus in a hypertensive family-based cohort. Results from the Stanford Asia-pacific program for hypertension and insulin resistance (SAPPHIRE) Taiwan follow-up study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:43. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-43>.
 34. Muniyappa R, Sowers JR. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013;14(1):5-12. <https://doi.org/10.1007/s11154-012-9229-1>.
 35. Maliqueo M, Echiburú B, Crisosto N. Sex steroids modulate uterine-placental vasculature: Implications for obstetrics and neonatal outcomes. *Front Physiol*. 2016;7:152. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00152>.
 36. McClamrock HD, Adashi EY. Gestational hyperandrogenism. *Fertil Steril*. 1992;57(2):257-274. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)54828-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)54828-6).
 37. Nestler JE. Regulation of the aromatase activity of human placental cytotrophoblasts by insulin, insulin-like growth factor-I, and -II. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1993;44(4-6):449-457. [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(93\)90249-v](https://doi.org/10.1016/0960-0760(93)90249-v).
 38. Nestler JE. Insulin and insulin-like growth factor-I stimulate the 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity of human placental cytotrophoblasts. *Endocrinology*. 1989;125(4):2127-2133. <https://doi.org/10.1210/endo-125-4-2127>.

39. Kanasaki M, Srivastava SP, Yang F, et al. Deficiency in catechol-o-methyltransferase is linked to a disruption of glucose homeostasis in mice. *Sci Rep.* 2017;7(1):7927. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08513-w>.
40. Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, et al. Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature.* 2008;453(7198):1117-1121. <https://doi.org/10.1038/nature06951>.
41. Ngai I, Govindappagari Sh, Neto N, et al. Outcome of pregnancy when gestational diabetes mellitus is diagnosed before or after 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2014;123(Suppl 1):162S-163S. <https://doi.org/10.1097/01.aog.0000447165.22404.99>.
42. Amin M, Suksomboon N, Poolsup N, Malik O. Comparison of glyburide with metformin in treating gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2015;35(6):343-351. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0289-3>.
43. Haakova L, Cibula D, Rezabek K, et al. Pregnancy outcome in women with PCOS and in controls matched by age and weight. *Hum Reprod.* 2003;18(7):1438-1441. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg289>.
44. Koster MP, de Wilde MA, Veltman-Verhulst SM, et al. Placental characteristics in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2015;30(12):2829-2837. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev265>.
45. 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. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1214>.
46. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: A randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):E448-E455. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0853>.
47. Zhao J, Liu X, Zhang W. The effect of metformin therapy for preventing gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020;128(3):199-205. <https://doi.org/10.1055/a-0603-3394>.
48. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: Molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):121. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0763-3>.
49. Feigenbaum SL, Crites Y, Hararah MK, et al. Prevalence of cervical insufficiency in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2012;27(9):2837-2842. <https://doi.org/10.1093/humrep/des193>.
50. Yamamoto M, Feigenbaum SL, Crites Y, et al. Risk of preterm delivery in non-diabetic women with polycystic ovarian syndrome. *J Perinatol.* 2012;32(10):770-776. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.194>.
51. Repaci A, Gambineri A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335(1):30-41. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.08.002>.
52. Kajihara T, Tanaka K, Oguro T, et al. Androgens modulate the morphological characteristics of human endometrial stromal cells decidualized *in vitro*. *Reprod Sci.* 2014;21(3):372-380. <https://doi.org/10.1177/1933719113497280>.
53. Sun M, Maliqueo M, Benrick A, et al. Maternal androgen excess reduces placental and fetal weights, increases placental steroidogenesis, and leads to long-term health effects in their female offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;303(11):E1373-E1385. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00421.2012>.
54. Sir-Petermann T, Hitchensfeld C, Maliqueo M, et al. Birth weight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20(8):2122-2126. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei009>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Игорь Павлович Николаенков — канд. мед. наук, врач — акушер-гинеколог родильного отделения. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** nikolaenkov_igor@mail.ru.

Татьяна Ульяновна Кузьминых — д-р мед. наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6136-5324>. Scopus Author ID: 56719818800. Researcher ID: U-8950-2017. **E-mail:** 9260@mail.ru.

Марина Анатольевна Тарасова — д-р мед. наук, профессор, профессор учебного отдела. засл. деят. науки РФ. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. RINЦ Author ID: 507261. SPIN-код: 8166-3356. **E-mail:** tarasova@ott.ru.

Дарья Сергеевна Серегина — аспирант родильного отделения. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** d.sereogina2010@yandex.ru.

Igor P. Nikolayenkov — MD, PhD. The Labor and Delivery Department, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** nikolaenkov_igor@mail.ru.

Tatyana U. Kuzminykh — MD, PhD, DSci (Medicine), Associate Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, the Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6136-5324>. Scopus Author ID: 56719818800. Researcher ID: U-8950-2017. **E-mail:** 9260@mail.ru.

Marina A. Tarasova — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation. The Educational Department, the Department of Endocrinology of Reproduction, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. RSCI Author ID: 507261. SPIN-code: 8166-3356. **E-mail:** tarasova@ott.ru.

Darya S. Seryogina — MD, Post-Graduate Student. The Labor and Delivery Department, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** d.sereogina2010@yandex.ru.