

**ОЖИРЕНИЕ И РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ ЖЕНЩИНЫ**

© Е.В. Мишарина, Е.И. Абашова, В.В. Потин

ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 22.08.2016

Принята к печати: 05.10.2016

■ Представлены современные данные о патогенезе и лечении недостаточности яичников у женщин с избыточным весом и с ожирением, а также данные об особенностях и осложнениях течения у них беременности и родов.

■ **Ключевые слова:** ожирение; недостаточность яичников; ароматаза; гестационный сахарный диабет; гестоз; макросомия.

OBESITY AND OVARIAN INSUFFICIENCY

© E.V. Misharina, E.I. Abashova, V.V. Potin

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

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(5):64-74

Received: 22.08.2016

Accepted: 05.10.2016

■ The article presents recent data of the pathogenesis and treatment of ovarian insufficiency in obese women and overweight and features and complications of pregnancy and delivery in obese women.

■ **Keywords:** obesity; ovarian insufficiency; aromatase; gestational diabetes mellitus; hypertension; preeclampsia; macrosomia.

Ожирение является одной из наиболее важных проблем для сотен миллионов людей и здравоохранения в целом в связи с высокой распространенностью в большинстве стран мира. В 2000 году ожирение было охарактеризовано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как неинфекционная эпидемия. Согласно информационному бюллетеню ВОЗ от января 2015 года, с 1980 года число лиц во всем мире, страдающих ожирением, более чем удвоилось [1]. По данным ВОЗ за 2014 год, более 1,9 млрд (39 %) взрослых людей в возрасте 18 лет и старше имеют избыточный вес, из них свыше 600 млн (13 %) страдают ожирением. В 2013 году 42 млн детей в возрасте до 5 лет имели избыточный вес или ожирение (для сравнения: в 1990 году детей с избыточным весом было 32 млн). В развивающихся странах с формирующейся экономикой (Всемирный банк относит их к категории стран с низким и средним уровнем дохода) распространение избыточного веса и ожирения среди детей на 30 % выше, чем в развитых странах. Если эта тенденция сохранится, то число детей с избы-

точным весом к 2025 году вырастет до 70 млн. Schokker et al. [2] предполагают, что ожирение, развившееся в детстве, приведет к значительному увеличению связанного с избыточным весом бесплодия у взрослых. По предварительным данным, в России 30 % трудоспособного населения имеют избыточную массу тела и 25 % — ожирение, причем среди женщин частота ожирения колеблется от 30 до 40 % [3, 4]. В США ожирение имеют от 33 до 50 % женщин, 8 % женщин репродуктивного возраста страдает от экстремального ожирения (индекс массы тела выше 40) [5, 6].

Ожирение — избыточное отложение жировой ткани в организме. По этиологическому признаку различают первичное ожирение (алиментарное и обусловленное генетическими дефектами), симптоматическое (связанное с другими эндокринными и психическими заболеваниями) и ятрогенное [3]. Для количественной оценки ожирения используется индекс массы тела (ИМТ): масса тела, кг/рост, м². Согласно одобренной ВОЗ классификации ИМТ 30 и выше соответству-

ет ожирению. Распределение жировой ткани оценивают по отношению окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). У женщин андроидному типу ожирения соответствует величина соотношения ОТ/ОБ выше 0,83, гиноидному типу — менее 0,83 [4].

У больных с ожирением повышается риск развития многих заболеваний: чаще отмечают нарушения жирового обмена, увеличивается опасность развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, холецистита и холелитиаза, остеоартрита. Избыток ароматазы в жировой ткани ведет к гиперэстрогенемии и увеличению частоты эстрогензависимых заболеваний (рак молочных желез, рак эндометрия, миома матки).

Ожирение часто сочетается с гормональной недостаточностью яичников. Показано, что у 45 % женщин с выраженным ожирением развиваются нарушения репродуктивной функции. Частота бесплодия у женщин с ожирением составляет 33,6 %, тогда как у женщин с нормальным весом — 18,6 %. У женщин с ожирением в 2–5 раз чаще возникают различные формы нарушений менструального цикла, повышается частота маточных кровотечений и патологии эндометрия [7, 8]. Причинная роль ожирения в патогенезе нарушений функции репродуктивной системы подтверждается восстановлением овуляторного менструального цикла после снижения или нормализации массы тела [3, 9–12]. Важную роль в патогенезе гормональной недостаточности яичников играет сама жировая ткань. Для различных видов животных и человека существует «критическая» масса тела, необходимая для начала полового развития [13, 14]. У девочек возраст менархе совпадает с увеличением массы тела в среднем до 47 кг. Наибольшее значение для начала пубертатного периода имеет не столько масса тела, сколько количество подкожной жировой клетчатки и ее соотношение с массой тела. У девочек в раннем пубертатном периоде происходит значительное увеличение жировой ткани, в среднем на 10 кг (120 %), тогда как вся масса тела увеличивается только на 44 %. Необходим минимальный уровень легко мобилизуемой энергии для становления менструального цикла.

Увеличение массы жировой ткани приводит к усилению периферической конверсии андрогенов в эстрогены, которая происходит при участии фермента ароматазы. У женщин с ожирением ароматазная активность в несколько раз выше, чем у женщин без ожире-

ния. Соотношение эстрон/андростендион, отражающее ароматазную активность, у здоровых женщин составляет 33 и возрастает при ожирении до 50. Средний уровень эстрона в крови женщин с ожирением в 2 раза превышает этот показатель у женщин с нормальным весом. Эстрадиол стимулирует репликацию адипоцитов-предшественников и тем самым увеличивает синтез эстрогенов. Повышенное содержание эстрона в крови больных с ожирением и гормональной недостаточностью яичников подтверждает предположение о том, что гиперэстрогенемия является одной из ведущих причин ановуляции у женщин с избыточной массой тела. Гиперэстрогенемия сенсibiliзирует гонадотрофы гипофиза к эндогенному гонадотропин-рилизинг-гормону гипоталамуса. Снижается пороговый уровень эстрадиола, необходимый для начала овуляторного подъема ЛГ, в физиологических условиях происходящий при достижении фолликулом определенной степени зрелости. Гиперстимуляция незрелых фолликулов, вероятно, лежит в основе их кистозного перерождения. Повышенный уровень инсулина в крови увеличивает чувствительность яичников к гонадотропной стимуляции и одновременно тормозит ароматизацию андрогенов в эстрогены [3].

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является одной из наиболее частых причин ановуляции, которая сочетается с инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и избыточным весом или ожирением [15]. СПЯ встречается у 4–7 % женщин репродуктивного возраста, и 65 % из этих женщин имеют избыточный вес или ожирение [16]. В основе развития метаболических и гормональных нарушений лежит инсулинорезистентность, и ее развитие является генетически детерминированным. Инсулинорезистентность выявляется у больных с андроидным типом ожирения в 88 % случаев, у больных гиноидным типом — в 32 % случаев. В ряде исследований, в которых проводились антропометрия, денситометрия и компьютерная томография жировой ткани, было показано, что у женщин с ожирением и ановуляторным циклом количество абдоминальной жировой ткани значительно выше по сравнению с этим показателем в группе женщин с ожирением и овуляторным циклом [17, 18]. Это свидетельствует о том, что абдоминальное распределение жировой ткани связано с ановуляцией. Увеличение свободных жирных кислот в крови является главным медиатором

инсулинорезистентности. Значительная часть (75 %) свободных жирных кислот в системной циркуляции является вкладом абдоминальной подкожной клетчатки, что в 5 раз больше, чем из интраабдоминальной клетчатки [19, 20]. Это связано с тем, что адипоциты висцеральной клетчатки имеют высокую плотность глюкокортикоидных и андрогенных рецепторов и относительно низкую плотность рецепторов инсулина. Эти особенности определяют высокую чувствительность жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую — к антилиполитическому действию инсулина. Попадая в системный кровоток, свободные жирные кислоты способствуют нарушению поглощения глюкозы и ее утилизации в мышечной ткани, что вызывает периферическую инсулинорезистентность. Компенсаторно развивается гиперинсулинемия. Инсулин стимулирует выработку андрогенов тека-клетками, а также приводит к повышению уровня ЛГ в крови и усиливает ЛГ-зависимый синтез андрогенов тека- и стромальными клетками. Гиперинсулинемия повышает чувствительность клеток гранулезы к ЛГ, вызывая лютеинизацию мелких фолликулов, остановку роста антральных фолликулов и их атрезию. Инсулин подавляет продукцию глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к повышению концентрации свободных андрогенов в крови. Развивается состояние, характеризующееся гиперандрогемией и ановуляцией, формируются поликистозные яичники, что приводит к бесплодию [3, 21]. Гормональная недостаточность яичников при алиментарном ожирении, СПЯ и сахарном диабете 2-го типа имеет общие звенья патогенеза: инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и нарушение процесса ароматизации андрогенов в эстрогены в яичниках, поликистозная дегенерация яичников и овариальная гиперандрогемия.

Разработанный метод определения ароматазной активности по снижению уровня эстрадиола в крови в ответ на прием ингибитора ароматазы летрозол дает возможность оценить активность овариальной ароматазы и уточнить ее роль в патогенезе СПЯ [22, 23]. Данный метод позволяет оценить активность именно овариальной ароматазы. В работах Е.М. Тимофеевой, И.П. Николаенкова проводилась оценка определения овариальной ароматазной активности с учетом количества антральных фолликулов или содержания в крови антимюллерова гормона, соответствующего их количеству [24, 25].

Обнаружено, что у 48,8 % больных с СПЯ ароматазная активность фолликулов снижена вдвое. Предполагают, что это может служить пусковым моментом для увеличения числа антральных фолликулов, направленного на поддержание уровня эстрадиола в крови, который может препятствовать «растормаживанию» гонадотропной функции гипофиза. Увеличение числа антральных фолликулов сопровождается усилением секреции яичниками антимюллерова гормона, который тормозит активность овариальной ароматазы и тем самым способствует нарушению фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках. Авторы нашли значительные колебания ароматазной активности фолликулов у больных с СПЯ: у 34,1 % больных она не выходила за пределы физиологических колебаний, у 48,8 % больных была снижена и у 17,1 % — повышена. Ароматазная активность фолликулов при СПЯ находилась в прямой зависимости от индекса массы тела, содержания эстрона, эстрадиола, свободного тестостерона и андростендиона в крови и в обратной зависимости от числа антральных фолликулов. Предполагают, что у больных со сниженной ароматазной активностью будет снижена чувствительность к стимуляции гонадотропинами. В основе СПЯ может лежать как абсолютный, так и относительный дефицит ароматазы.

Определенную роль в патогенезе недостаточности яичников у больных с ожирением играет лептин. Предполагают, что лептин может являться пусковым фактором полового созревания, поскольку известно о значительном увеличении массы жировой ткани, необходимой для начала пубертата. Кроме того, ряд авторов отмечает, что рост уровня лептина значительно опережает повышение таких гормонов, как ЛГ, ФСГ, эстрадиол, участвующих в половом созревании [26]. Лептин считают информатором гипоталамуса о критическом содержании жировой ткани в организме, что необходимо для нормальной секреции гонадолиберина и продукции гонадотропинов (в первую очередь ЛГ). В течение менструального цикла уровень лептина в крови нарастает на протяжении фолликулярной фазы, достигая пика в лютеиновую фазу. Отмечается синхронность импульсной секреции лептина и ЛГ. Повышение уровня лептина в крови женщин с ожирением может нарушать созревание доминантного фолликула и процесс овуляции [26]. Избыток лептина в крови также может тормозить продукцию эстрадиола и прогестерона гранулезными клет-

ками. Наличие рецепторов лептина в ооцитах и предимплантационных эмбрионах позволяет предположить, что лептин прямо влияет на созревание, рост фолликулов и начальное дробление эмбриональных клеток. Полагают, что при лечении методом ЭКО низкая частота имплантации у больных с метаболическим синдромом может быть связана с влиянием гиперинсулинемии, гиперандрогенемии и гиперлептинемии на ранние этапы имплантации [27–29].

Снижение веса у больных с ожирением на 10–15 % приводит к восстановлению овуляторного менструального цикла у 50–60 % женщин [3]. В дальнейшем они не нуждались в терапии препаратами, индуцирующими овуляцию. Показано, что на фоне снижения веса у 29–35 % женщин наступает беременность. В основе лечения ожирения лежит применение гипокалорийной диеты и увеличение физической активности. Немедикаментозная терапия проводится в течение 3–4 месяцев. При безуспешности попыток снизить вес на фоне гипокалорийной диеты или при ИМТ более 30 кг/м² рекомендуется использование лекарственных средств. Препаратом периферического действия является орлистат, уменьшающий всасывание жиров в желудочно-кишечном тракте. Орлистат не влияет на центральную нервную систему. Механизм его действия связан с образованием в просвете желудка и тонкого кишечника ковалентной связи с активным сериновым участком желудочной и панкреатических липаз. Инактивированный фермент теряет способность расщеплять жиры, тем самым предотвращая всасывание около 30 % поступающего с пищей жира. Наше исследование [30] показало, что назначение орлистата в сочетании с гипокалорийной диетой у женщин с ожирением и гормональной недостаточностью яичников привело к снижению массы тела в среднем на 13,6 кг за 6 месяцев и составило 15 % от исходной массы тела. В ходе снижения веса окружность талии уменьшилась на 16 см, объем бедер на 11 см, что согласуется с данными литературы о снижении массы абдоминально-висцерального жира на фоне применения орлистата. Это способствует повышению чувствительности к инсулину и снижению гиперинсулинемии. Овуляторный менструальный цикл восстановился у 52 % больных, у 42 % больных восстановился менструальный цикл с НЛФ или ановуляцией. Восстановление полноценного овуляторного цикла подтвердилось достоверным повышением содержания

прогестерона в крови. У больных с ожирением и СПЯ эффективность ксеникала в отношении восстановления овуляторного цикла была существенно меньше [31].

Метаанализы показывают, что применение метформина при ожирении и СПЯ приводит к значимому снижению веса [32–34]. Суточная доза препарата составляет 1500 мг, продолжительность приема — от 3 до 6 месяцев. Ряд авторов [35] рекомендует женщинам с СПЯ и нормальным весом для уменьшения проявлений симптомов СПЯ использовать метформин в дозе до 850 мг, женщинам с СПЯ и избыточным весом или ожирением показано применение метформина в более высоких дозах — от 1,5 до 2,5 мг в сутки. L.B. Liao et al. [36] в своем исследовании сравнили эффективность метформина и сочетание метформина с росглитазоном у женщин с ожирением и СПЯ. Результаты показали, что уровень инсулина натощак, постпрандиального инсулина, показатель инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR), уровень ЛГ, тестостерона, липопротеинов низкой плотности значительно снижались в обеих группах, но при сочетании препаратов эффект был более значимым. У пациенток, получавших только метформин, произошло снижение веса на 7,8 % от исходного, тогда как в другой группе снижения веса отмечено не было. Таким образом, у пациенток с выраженным ожирением и СПЯ назначение метформина является предпочтительным. Метаанализ X.J. Li et al. [33], в котором сравнивалась эффективность метформина и тиазолидиндионов в лечении СПЯ, показал, что полиглитазон и росглитазон более значительно снижают уровень свободного тестостерона и дегидроэпиандростерон сульфата после трех месяцев применения. Метформин более значительно снижал уровень триглицеридов и вес как после трех, так и после шести месяцев лечения. Препараты одинаково влияли на уровни андростендиона, ЛГ, ФСГ, холестерина, инсулина и липопротеинов низкой плотности. Различий в частоте наступления овуляции и беременности выявлено не было. Данные о наступлении овуляции при применении метформина у больных с ожирением и СПЯ противоречивы. P. Upadhyaya et al. [37] показали, что применение метформина у пациенток с СПЯ значительно снижает уровень лептина. Овуляция наступает в той группе больных, где произошло значительное снижение уровня лептина. Вместе со снижением уровня лептина отмечено снижение веса и уровня тестостерона. Метформин,

по мнению авторов, снижает лептинорезистентность у женщин с СПЯ и способствует восстановлению овуляции.

Van der Steeg et al. [38] показал, что женщинам с ожирением и даже сохраненным овуляторным циклом для наступления спонтанной беременности требуется больше времени, чем женщинам с нормальным весом. У той группы больных, у которой на фоне значимого снижения веса не произошло восстановления овуляторного цикла, целесообразно использовать препараты для индукции овуляции. Препаратом первого выбора является кломифена цитрат. Механизм действия кломифена заключается в блокаде рецепторов эстрадиола на уровне гипоталамуса, благодаря чему прерываются сигналы отрицательной обратной связи между яичниками и гипоталамусом и повышается секреция гонадотропинов гипофизом. Увеличение уровня ФСГ в крови приводит к стимуляции созревания фолликулов, тогда как увеличение синтеза эстрадиола в клетках гранулезы является сигналом положительной обратной связи для овуляторного выброса ЛГ. У больных с ожирением и ановуляцией рекомендуется использовать препарат в более высоких дозах, чем у больных с нормальным весом. Показано, что у больных с ожирением и ановуляцией кломифен наиболее эффективен в дозе 150 мг. Для поддержки лютеиновой фазы целесообразно использование препаратов прогестерона. При неэффективности кломифена цитрата следует переходить к индукции овуляции гонадотропинами.

Мнения о влиянии ожирения на стимуляцию гонадотропинами и результаты программ ВРТ различны, однако все исследователи отмечают отрицательное влияние ожирения на течение беременности и роды [39]. В некоторых странах страховые компании не оплачивают протоколы ЭКО женщинам с ожирением [40]. Ряд авторов отмечает, что у женщин с ожирением в процессе стимуляции увеличивается доза гонадотропинов и число дней, необходимых для эффективной стимуляции [41–43]. Причем у женщин с ИМТ более 30 кг/м² доза гонадотропинов превышает дозу у женщин с нормальным весом и сниженным овариальным резервом. Предполагают, что это связано с нарушением регуляции рецепторов гонадотропинов и стероидогенеза в яичниках. Этим также можно объяснить сниженную чувствительность фолликулов к разрешающей дозе ХГЧ для созревания ооцитов у женщин с ожи-

рением. Valckx отмечает, что у женщин с ожирением имеются изменения в составе жирных кислот в фолликулярной жидкости в пользу неэстерифицированных фракций, которые, вероятно, повреждают активность клеток гранулезы, препятствуют нормальному развитию ооцита и ухудшают качество эмбриона [44]. Esinler et al. [45] считают, что ожирение является независимым фактором риска повреждения ооцитов, требующим для стимуляции более высоких доз гонадотропинов. Показано, что в группе женщин с ИМТ 23–25,9 кг/м² удастся получить максимальное число ооцитов, качественных эмбрионов. Число беременностей, закончившихся родами, также выше в данной группе [46]. Об отрицательном влиянии ожирения на результаты ЭКО сообщает В. Luke et al. [47]. В своем исследовании они показали, что у женщин с ожирением значительно снижается частота наступления беременности при подсадке аутологичных ооцитов в отличие от этого показателя при подсадке донорских ооцитов. Отмечено, что у женщин с ожирением увеличивается частота неразвивающихся беременностей, наступивших в результате ЭКО, в сроки до 23 недель как после переноса свежих, так и криоэмбрионов [48]. Ряд авторов, напротив, сообщает, что увеличение ИМТ не оказывает отрицательного воздействия на исходы ВРТ [42, 49]. J. Bellver [42] отмечает отсутствие влияния веса на число дней стимуляции, количество и качество ооцитов, день переноса, качество двух- и трехдневных эмбрионов. Sathya et al. [50] сравнили результаты ЭКО/ИКСИ в группах женщин с нормальным весом, избыточным весом и ожирением. Все группы были схожи по возрасту, продолжительности и причинам бесплодия, уровню ЛГ и ФСГ на 2-й день цикла, толщине эндометрия, дозе гонадотропинов для стимуляции, качеству ооцитов, количеству качественных эмбрионов и числу клинических беременностей. Увеличение ИМТ не влияло на исход ЭКО [50]. Однако все авторы отмечают, что снижение веса перед планированием ЭКО помогает значительно снизить частоту осложнений при беременности, связанных с ожирением.

По данным ВОЗ [1], распространенность ожирения среди женщин репродуктивного возраста, а значит, и среди беременных составляет около 25 %. Частота осложнений при беременности и в родах у женщин с избыточным весом значительно выше, чем при нормальном весе. У женщин с ожирением невынашивание

встречается чаще как после спонтанной беременности, так и при беременностях, наступивших в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. Boots et al. [49] проанализировали 6 исследований, в которые вошли 28 538 женщин со спонтанной беременностью. Было показано, что частота неразвивающихся беременностей у женщин с ожирением была выше, чем у женщин с нормальным весом (13,6 и 10,7 % соответственно). У женщин с ожирением чаще встречалось привычное невынашивание (46 и 43 % соответственно). Rittenberg et al. [48] проанализировал исходы 47 967 циклов ЭКО/ИКСИ и показал, что у женщин с ожирением было значительно выше число неразвивающихся беременностей и ниже количество беременностей, закончившихся родами. Metwally et al. [51] также отмечает, что частота привычного невынашивания у женщин с ожирением выше, чем у женщин с нормальным весом, и предполагает, что одной из причин невынашивания беременности у женщин с ожирением может быть изменение протеинового профиля эндометрия вследствие изменения экспрессии гаптоглобина. Это способствует развитию хронической воспалительной реакции в эндометрии у женщин с ожирением и может быть одной из причин невынашивания [52].

Избыточный вес и ожирение увеличивают риск развития при беременности таких осложнений, как гестационный сахарный диабет, гипертензия, гестоз [53–55]. В родах значительно увеличивается частота кесарева сечения. После родов нередко сохраняется вес, набранный за беременность [56]. У женщин с ожирением чаще встречаются преждевременные роды, антенатальная гибель плода. У плодов женщин, страдающих ожирением, чаще встречаются врожденные пороки развития, макросомия, родовые травмы [57]. В дальнейшем у детей от матерей с избыточным весом достаточно часто развивается ожирение [58]. Также увеличивается частота осложнений в родах, во время операций и в послеродовом периоде, имеются сложности при оказании анестезиологического пособия [59]. В ряде проспективных многоцентровых исследований, включавших от 16 000 до 57 889 беременных с избыточным весом (ИМТ 25–29,9) и с ожирением (ИМТ 30–39,9), было показано, что частота кесарева сечения составляет 20,7 % у женщин с нормальным весом (ИМТ 25 и меньше) и увеличивается до 32,6 % у женщин с ИМТ 30–35, до 36,9 % —

у женщин с ИМТ 35–40 и до 47,4 % — у женщин с ИМТ более 40 [60, 61]. В исследовании J.M. Crane [62] было показано, что частота развития гестоза у беременных с ожирением увеличивается в 4 раза (19,7–4,8 %), гестационного сахарного диабета в 18 раз (21,1–1,5 %), кесарева сечения в 2,5 раза (60,6–25,0 %), макросомии (вес новорожденного более 4000 г) в 3 раза (38,0–11,9 %), родов гигантским плодом в 8 раз (16,9–2,1 %), дистонии плечиков в родах в 5 раз (7,1–1,4 %). Ряд авторов отмечает увеличение частоты гипотонических кровотечений в послеродовом периоде у женщин с ожирением: чем выше ИМТ, тем чаще риск кровотечения [61, 54]. Отмечено, что длительность пребывания в стационаре после кесарева сечения для больных с ожирением увеличивается в 3 раза [62]. Также показано, что частота антенатальной гибели плодов у беременных с ожирением увеличивается в 7 раз. M.C. Alanis [63] изучил частоту акушерских осложнений у беременных с ИМТ 50 и выше. Было отмечено, что частота рождения у таких женщин крупных детей была значительно выше, чем у женщин с нормальным весом. Однако наряду с этим отмечено и значительное число случаев рождения маловесных детей (менее 2500 г) и детей с оценкой по Апгар через 5 минут менее 7 баллов.

Во время родов у женщин с ожирением значительно увеличивается риск осложнений, связанных с анестезией и оперативным родоразрешением. Нередко встречаются сложности с оценкой веса плода (включая ультразвуковую оценку), частоты сердечного ритма плода и маточных сокращений. У тучных женщин в родах при необходимости или по показаниям рекомендуется применение эпидуральной или спинальной анестезии, что нередко бывает невозможно из-за нечетких анатомических ориентиров, трудности правильного расположения пациентки или выраженного слоя подкожной жировой клетчатки. Общая анестезия у женщин с ожирением включает сложности при интубации. Нередко может развиваться интраоперационная респираторная недостаточность, связанная со сложностями при интубации или снижением вентиляции [64].

Операционные и послеоперационные осложнения у беременных женщин с ожирением включают патологическую кровопотерю, увеличение продолжительности операции, развитие раневой инфекции и эндометрита [65, 66]. С целью профилактики инфекционных осложнений рекомендуется применение антибактериальной

терапии во время операции в более высоких дозах [67]. Применение подкожных дренажей после кесарева сечения у пациенток с ожирением приводит к значительному снижению частоты осложнений и улучшению заживления послеоперационной раны [68]. Учитывая значительное увеличение риска венозной тромбоэмболии у данной группы беременных, особенно у тех из них, кому планируется оперативное родоразрешение, рекомендуется использование компрессионного трикотажа и низкомолекулярных гепаринов до и после родов [69, 70]. Стационарам, где родоразрешаются женщины с морбидным ожирением, рекомендуется иметь препараты крови, специальные операционные столы и инструментарий, учитывая выраженную толщину подкожной жировой ткани. Ряд авторов [71, 72] отмечает, что тщательное наблюдение за беременными с ожирением, включая назначение специальной диеты, увеличение физической активности, может приводить к снижению веса при беременности и тем самым способствовать уменьшению частоты таких акушерских осложнений, как гестоз, гестационный диабет, преждевременные роды, дистоция плечиков.

Особую группу для изучения составили беременные с ожирением, которым до родов были выполнены различные бариатрические операции [73–78]. Хирурги подчеркивают, что беременность должна планироваться только тогда, когда больная полностью восстановилась после фазы быстрого снижения веса. Женщины должны тщательно соблюдать все рекомендации по питанию, данные им хирургами. У этой группы больных повышается риск дефицита железа, витамина B₁₂, фолатов, витамина D и кальция. Снижение уровня витаминов и минералов приводит к целому ряду проблем: анемии, снижению иммунных функций, тошноте, утомляемости, переломам костей и развитию дефектов нервной трубки плода. Женщины нуждаются в постоянном наблюдении хирургов при беременности, так как может потребоваться регуляция (корректировка) бандажа. У данной группы беременных реже развиваются гестоз, гестационный сахарный диабет, макросомия, однако отмечено увеличение частоты преждевременных родов и рождения маловесных детей, несколько выше частота антенатальной гибели плодов [74]. Не выявлено статистически значимых различий в частоте врожденных пороков развития плодов. Однако у новорожденных от матерей после бариатри-

ческих операций отмечено значительное снижение уровня витамина B₁₂ в крови. Авторы отмечают, что в течение первых двух лет эти дети нуждаются в особенно тщательном наблюдении за питанием.

Koning в 2010 году [79] показал, что стоимость лечения ановуляторного бесплодия у женщин с ожирением с последующим ведением беременности и родоразрешением в 1,5 раза выше, чем у женщин с ановуляцией и нормальным весом.

Женщин с ожирением, планирующих беременность, следует информировать о рисках для плодов, включая преждевременные роды, антенатальную гибель плода, врожденные пороки развития (дефекты нервной трубки, пороки сердца), макросомию и ожирение в детстве и в будущем [53, 80, 81]. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития у женщин с ожирением нередко затруднена из-за плохой ультразвуковой визуализации [5].

Таким образом, терапия ановуляторного бесплодия у больных с ожирением изначально должна сводиться к снижению веса, лишь позднее целесообразно использовать препараты, индуцирующие овуляцию.

Литература

1. Информационный бюллетень ВОЗ № 311, январь 2015. [Informacionnyj bjulleten' VOZ № 311, janvar' 2015. (In Russ.)]
2. Schokker DF, Visscher TL, Nooyens AC, et al. Prevalence of overweight and obesity in the Netherlands. *Obes Rev.* 2007;8:101-8. doi: 10.1111/j.1467-789X.2006.00273.x.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). Синдром поликистозных яичников. — М.: МИА, 2006. [Dedov II, Mel'nichenko GA. (ed.). Sindrom polikistoznyh jaichnikov. Moscow: MIA; 2006. (In Russ.)]
4. Мишарина Е.В., Боровик Н.В., и др. Ожирение и репродуктивная система женщины: пособие для врачей / ред. Э.К. Айламазян. — СПб., 2010. [Misharina EV, Borovik NV, Potin VV, et al. Ozhirenie i reproduktivnaja sistema zhenshhiny: posobie dlja vrachej. Ed by Je.K. Ajlamazjan. Saint Petersburg; 2010. (In Russ.)]
5. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307(5):491-7. doi: 10.1001/jama.2012.39.
6. Fryar CD, Carroll MD, Ogden CL. Prevalence of overweight, obesity, and extreme obesity among adults: United States, 1960-1962 through 2011-2012, sept. 2014. National Center for Health Statistics.

7. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Подзолков А.В. Терапия бесплодия у пациенток с ожирением: современный взгляд на проблему // Проблемы репродукции. — 2012. — № 3. — С. 37–41. [Podzolkova NM, Koloda JuA, Podzolkov AV. INFertility Therapy in obese patients: modern trends. *Problemy reprodukcii*. 2012;3:37-41. (In Russ.)]
8. Dağ ZÖ, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2015;16(2):111-7. doi: 10.5152/jtgga.2015.15232.
9. Bates GW. Body weight and reproductive function. *Clin Obstet Gynec*. 1985;28(3):363-9. doi: 10.1097/00003081-198528030-00012.
10. Kopelman PG, Caterson ID, Dietz WH, eds. Clinical Obesity in Adults and Children. Carlton: Blackwell Publishing; 2005.
11. Khaskheli MN, Baloch S, Baloch AS. Infertility and Weight Reduction: influence and outcome. *J College Physicians Surgeons Pakistan*. 2013;23(11):798-801.
12. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболический синдром у женщин. — СПб., 2005. [Beljakov NA, Seidova GB, Chubrieva SJu, Gluhov NV. *Metabolicheskij sindrom u zhenshin*. Saint Petersburg; 2005. (In Russ.)]
13. Frich RE. Pubertal adipose tissue: it is necessary for normal sexual maturation. Evidence from the rat and human femel. *FED Proc*. 1980;39:2395-2400.
14. Frish RE. Fatness and fertility. *Scientific American*. 1988;258:70-7. doi: 10.1038/scientificamerican0388-88.
15. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14:482-7. doi: 10.1097/MED.0b013e3282f1d6cb.
16. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG*. 2006;113(10):1148-59. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00990.x.
17. Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, et al. Central fat excess in polycystic syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:6014-21. doi: 10.1210/jc.2005-1002.
18. Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003;79:1358-64. doi: 10.1016/S0015-0282(03)00265-6.
19. Guo Z, Hensrud DD, Johnson CM, Jensen MD. Regional postprandial fatty acid metabolism in different obesity phenotypes. *Diabetes*. 1999;48:1586-92. doi: 10.2337/diabetes.48.8.1586.
20. Lebovitz HE, Banerjy MA. Point: visceral adiposity in causally related to insulin resistance. *Diabetes Care*. 2005;28:2322-25. doi: 10.2337/diacare.28.9.2322.
21. Bates GW, Whitworth NS. Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women. *Fertil Steril*. 2009;38:406-15. doi: 10.1016/S0015-0282(16)46571-4.
22. Савина В.А. Овариальная ароматаза p450 при нормогонадотропной недостаточности яичников // Журнал акушерства и женских болезней. — 2012. — Т. LXI. — Вып. 1. — С. 84–89. [Savina VA. Ovarian aromatase p450 and normo gonadotropic ovarian deficiency. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012;61(1):84-9. (In Russ.)]
23. Денисова В.М., Потин В.В., Ярмолинская М.И., Тимофеева Е.М. Активность овариальной ароматазы при эндометриозе // Журнал акушерства и женских болезней. — 2013. — LXII. Вып. 2. — С. 17–22. [Denisova VM, Potin VV, Jarmolinskaja MI, Timofeeva EM. Ovarian aromatase activity in endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;62(2):17-22. (In Russ.)]
24. Тимофеева Е.М., Потин В.В., Ярмолинская М.И. Методика определения активности ароматазы // Вестник ВМА. — 2014. — Т. 46. — № 2. — С. 12–21. [Timofeeva EM, Potin VV, Jarmolinskaja MI. The method of determination of ovarion aromatase activity in women of reproductiv age. *Vestnik VMA*. 2014; 2(46):12-21. (In Russ.)]
25. Николаенков И.П., Потин В.В., Тарасова М.А., и др. Активность овариальной ароматазы у больных с синдромом поликистозных яичников // Журнал акушерства и женских болезней. — 2014. — Т. LXIII. — Вып. 1. — С. 10–15. [Nikolaenkov IP, Potin VV, Tarasova MA, et al. Ovarian aromatase activity in polycystic ovarian. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2014;63(1):10-5. (In Russ.)]
26. Lebrethon MC, Aganina A, Fournier M, et al. Effects of *in vivo* and *in vitro* administration of grelin, leptin and neuropeptide mediators on pulsate gonadotropin-releasing hormone secretion from male rat hypothalamus before and after puberty. *J Neuroendocrinol*. 2007;19(3):181-8. doi: 10.1111/j.1365-2826.2006.01518.x.
27. Li M, Song J, Chen SL. Association of the clinical characteristics and the IVF-ET outcome in infertile women with polycystic syndrome of different subtypes. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao*. 2009;29(2):224-7.
28. Rehman R, Teriq S, Usmani A, et al. Interplay of leptin with obesity and polycystic ovarian syndrome. *Life Sci J*. 2015;12(4):83-9. doi: 10.7537/marslsj120415.10.
29. Rehana R, Zahir H, Syeda S. Effect of weight status on pregnancy outcome in intra cytoplasmic sperm injection. *Iran J Reprod Med*. 2013;11(9):717-24.
30. Мишарина Е.В., Потин В.В., Соболева Е.Л., Мещерякова В.В. Эффективность ингибитора липазы ксеникала в терапии яичниковой недостаточности, обусловленной избыточной массой тела // Новые горизонты эндокринологии: сборник тезисов. — М., 2002. — С. 49.

- [Misharina EV, Potin VV, Soboleva EL, Meshherjakova VV. Jefferktivnost' ingibitora lipazy ksenikala v terapii jaichnikovoj nedostatochnosti, obuslovennoj izbytochnoj massoj tela. In.: Novye gorizonty jendokrinologii: sbornik tezisov. Moscow; 2002. P. 49. (In Russ.)]
31. Мишарина Е.В., Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Лечение недостаточности яичников у больных с ожирением // Signatura. — 2007. — № 2. — С. 46–51. [Misharina EV, Potin VV, Borovik NV, Tisel'ko AV. Lechenie nedostatochnosti jaichnikov u bol'nyh s ozhireniem. *Signatura*. 2007;2:46-51. (In Russ.)]
 32. Duggal PS, Van der Hoek KH, Milner CR, et al. The *in vivo* and *in vitro* effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology*. 2000;141:1971-6. doi: 10.1210/endo.141.6.7509.
 33. Li XJ, Yu YX, Liu CQ, et al. Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol*. 2011;74(3):332-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03917.x.
 34. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, et al. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(1):57-68. doi: 10.1093/humupd/dmn043.
 35. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. Part 1. *Endocr Pract*. 2015;21(11):1291-300. doi: 10.4158/EP15748.DSC.
 36. Liao L, Tian YJ, Zhao JJ, et al. Metformin versus metformin plus rosiglitazone in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Med J*. 2011;124(5):714-8.
 37. Prerna Upadhyaya, Rehan HS, Seth Vicas. Serum changes with metformin treatment in polycystic ovarian syndrome: correlation with ovulation, insulin and testosterone levels. *EXCLI J*. 2011;10:9-15.
 38. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile ovulatory women. *Hum Reprod*. 2007;23:324-328. doi: 10.1093/humrep/dem371.
 39. Koning AM, Mutsaekmans FJ, Kuchenbecker WK, et al. Complications and outcome of assisted reproduction technologies in overweight and obese women. *Hum Reprod*. 2012;27(2):457-67. doi: 10.1093/humrep/der416.
 40. Farquhar C, Gillett W. Prioritising for fertility treatments — should a high BMI exclude treatment? *BJOG*. 2006;113:1107-1109. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00994.x.
 41. Bellver J, Melo MAB, Bosch E, et al. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril*. 2007;88:446-451. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.162.
 42. Bellver J, Ayllon Y, Ferrando M, et al. Female obesity impairs *in vitro* fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril*. 2010;93:447-454. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.032.
 43. Hill MJ, Hong S, Frattarelli JL. Body mass index impacts *in vitro* fertilization stimulation. *ISRN Obstet Gynecol*. 2011;929-251. doi: 10.5402/2011/929251.
 44. Valckx SD, Arias-Alvarez M, De Pauw I, et al. Fatty acid composition of the follicular fluid of normal weight, overweight and obese women undergoing assisted reproductive treatment: a descriptive cross-sectional study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014 Feb 5;12:13. doi: 10.1186/1477-7827-12-13.
 45. Esinler I, Bozdogan G, Yarali H. Impact of isolated obesity on ICSI outcome. *Reprod Biomed Online*. 2008;17:583-7. doi: 10.1016/S1472-6483(10)60249-0.
 46. Rehana R, Zahir H, Syeda S. Effect of weight status on pregnancy outcome in intra cytoplasmic sperm injection. *Iran J Reprod Med*. 2013;11(9):717-24.
 47. Luke B, Brown MB, Stern JE, et al. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod*. 2011;26(1):245-52. doi: 10.1093/humrep/deq306.
 48. Rittenberg V, Seshardi S, Suncara SK, et al. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(4):421-439. doi: 10.1016/j.rbmo.2011.06.018.
 49. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med*. 2011;29:507-13. doi: 10.1055/s-0031-1293204.
 50. Sathya A, Balasubramanyam S, Gupta S, Verma T. Effect of body mass index on *in vitro* fertilization outcomes in women. *J Hum Reprod Sci*. 2010;3:135-8. doi: 10.4103/0974-1208.74155.
 51. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*. 2010;94:290-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.021.
 52. Metwally M, Preece R, Thomas J, Ledger W. A proteomic analysis of the endometrium in obese and overweight women with recurrent miscarriage: preliminary evidence for an endometrial defect. *Repr Biology and Endocrinology*. 2014;12:75. doi: 10.1186/1477-7827-12-75.
 53. Weight gain during pregnancy. Committee Opinion No 548. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2013;121:210-2. doi: 10.1097/01.AOG.0000425668.87506.4c.
 54. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadworth J, et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213

- pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1175-82. doi: 10.1038/sj.ijo.0801670.
55. Weiss JL, Malone FD, Emig D, et al. Obesity, obstetric complications and cesarian delivery rate — a population-based screening study. FASTER Research Consortium. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:1091-7. doi: 10.1016/j.ajog.2003.09.058.
56. Vesco KK, Dietz PM, Rizzo J, et al. Excessive gestational weight gain and postpartum weight retention among obese women. *Obstet Gynecol*. 2009;11:1069-75. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181baeacf.
57. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:636-50. doi: 10.1001/jama.2009.113.
58. Oken T, Taveras EM, Kleiman KP, et al. Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:322.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2006.11.027.
59. Obesity in pregnancy. Committee Opinion No. 549. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2013;121:213-7. doi: 10.1097/01.AOG.0000425667.10377.60.
60. Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health*. 2001;91:436-40. doi: 10.2105/AJPH.91.3.436.
61. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2004;103:219-24. doi: 10.1097/01.AOG.0000107291.46159.00.
62. Crane JM, Murphy P, Burrage L, Hutchene D. Maternal and perinatal outcomes of extreme obesity in pregnancy. *J Obstet Gynecol Can*. 2013;35(7):606-11. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30879-3.
63. Alanis MC, Goodnight WH, Hill EQ, et al. Maternal super-obesity (body mass index more or=50) and adverse pregnancy outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(7):924-30. doi: 10.3109/00016341003657884.
64. Mhyre JM. Anesthetic management for morbidly obese pregnant woman. *Int Anesthesiol Clin*. 2007;45:51-70. doi: 10.1097/AIA.0b013e31802b8a90.
65. Karibu W, Raynor BD. Obstetric outcomes associated with increase in BMI category during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:928-32. doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.051.
66. Myles TD, Gooch J, Santolaya J. Obesity as an independent risk factor for infectious morbidity in patients who undergo cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2002;100:959-964. doi: 10.1097/00006250-200211000-00024.
67. Use of prophylaxis for cesarean delivery; timing of administration. Committee Opinion No. 465. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2011;117:1472-83.
68. Chelmow D, Rodriguez EJ, Sabatini MM. Suture closure of subcutaneous fat and wound disruption after cesarean delivery: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103:974-80. doi: 10.1097/01.AOG.0000124807.76451.47.
69. James A. Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118(3):718-29. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182310c4c.
70. Hague WM, North RA, Gallus AS, et al. Anticoagulation in pregnancy and the puerperium. Working Group of the Obstetric Medicine Group of Australasia. *Med J Aust*. 2001;175:258-63.
71. Thanqarantinam S, Roqozinska E, Jolly K, et al. Interventions to reduce or prevent obesity in pregnant women: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2012 Jul;16(31):1-191.
72. Thangaratinam S, Rogozińska E, Jolly K, et al. Interventions to reduce or prevent obesity in pregnant women: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2012;16(31): III-IV, 1-191. doi: 10.3310/hta16310.
73. Muktabhant B, Lawrie TA, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(6): CD007145. doi: 10.1002/14651858.
74. Patel JA, Patel NA, Thomas RL, et al. Pregnancy outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4:39-45. doi: 10.1016/j.soard.2007.10.008.
75. Patel JA, Patel NA, Thomas RL, et al. Pregnancy outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(1):39-45. doi: 10.1016/j.soard.2007.10.008.
76. Sheiner E, Levy A, Silverberg D, et al. Pregnancy after bariatric surgery is not associated with adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1335-40. doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.004.
77. Wills K, Sheiner E. Bariatric surgery and pregnancy: the magical solution? *J Perinat Med*. 2013 Mar; 41(2):133-40. doi: 10.1515/jpm-2012-0237.
78. Willis K, Lieberman N, Sheiner E. Pregnancy and neonatal outcome after bariatric surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(1):133-44. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.04.015.
79. Johansson K, Cnattingius S, Näslund I, et al. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2015;372(9):814-24. doi: 10.1056/NEJMoa1405789.
80. Roos NM, Cnattingius S, Trolle Laquerros Y, et al. Perinatal outcomes after bariatric surgery: nationwide population based matched cohort study. *BMJ*. 2013;347: f6460. doi: 10.1136/bmj.f6460.
81. Koning KV, Kuchenbecker WK, Groen H, et al. Economic consequences of overweight and obesity in

- infertility: a framework for evaluating the costs and outcomes of fertility care. *Hum Reprod Update*. 2010 May-Jun;16(3):246-54. doi: 10.1093/humupd/dmp053.
82. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2004;103:219-224. doi: 10.1097/01.AOG.0000107291.46159.00.
83. Per Ovesen, Rasmussen S, Kesmodel U. Effect of pregnancy Maternal Overweight and Obesity on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2011;118:305-12. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182245d49.
84. Ovesen P, Rasmussen S, Kesmodel U. Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2011 Aug;118(2 Pt 1):305-12. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182245d49.

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Елена Владимировна Мишарина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** mishellena@gmail.com.

Елена Ивановна Абашова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** abashova@yandex.ru.

Владимир Всеволодович Потин — засл. деятель науки РФ, профессор, руководитель отделения гинекологической эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург.

Elena V. Misharina — PhD, senior researcher at the Department of Endocrinology. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott". Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** mishellena@gmail.com.

Elena I. Abashova — PhD, senior researcher at the Department of Endocrinology. FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott". Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** abashova@yandex.ru.

Vladimir V. Potin — MD, PhD, Honoured figure, professor, Head of Department of Endocrinology, FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott". Saint Petersburg, Russia.