

Новые аспекты в диагностике и лечении синдрома поликистозных яичников

В.В. Ефименко¹, М.В. Хачатуров¹, А.М. Гасанова², Н.С. Мартиросян¹, И.А. Кузина¹, Е.В. Гончарова¹, М.Э. Тельнова¹
Н.А. Петунина^{1✉}, petunina_n_a@staff.sechenov.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как генетическими, так и эпигенетическими факторами. Актуальность проблемы СПКЯ заключается не только в высокой степени распространения данной патологии, но и в ее социальной значимости. Это обусловлено частым сочетанием нарушений менструальной функции, ановуляторного бесплодия, метаболических расстройств, биохимической и клинической гиперандрогенией. В этой связи важнейшими аспектами являются своевременная диагностика и адекватная терапия. В данной статье представлены основные сведения о диагностике и лечении СПКЯ, подробно разобраны изменения тактики ведения пациентов по клиническим рекомендациям ESHRE 2018 и 2023 гг., сделаны акценты на проблеме качества жизни женщин с СПКЯ. С момента выхода клинических рекомендаций ESHRE 2018 г. прошло 5 лет, были пересмотрены критерии диагностики и линии терапии данного заболевания. В этом обзоре особое внимание будет уделено роли метформина. Согласно новым клиническим рекомендациям его можно использовать не только пациентам с повышенным индексом массы тела (ИМТ), но и при нормальном ИМТ с целью снижения инсулинорезистентности. Также рассмотрено новое место инозитола в терапии СПКЯ как альтернативного средства, повышающего чувствительность рецепторов к инсулину. Приведены схемы лечения ингибиторами ароматазы для решения такой проблемы, как бесплодие. В связи с тем что пока еще не определена этиология синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), терапевтические вмешательства на данный момент носят преимущественно симптоматический характер, поэтому в статье освещен процесс разработки методов лечения, которые основываются на достижениях в генетике и эпигенетике.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гиперандрогения, инсулинорезистентность, ановуляция, летрозол, метформин, инозитол

Для цитирования: Ефименко ВВ, Хачатуров МВ, Гасанова АМ, Мартиросян НС, Кузина ИА, Гончарова ЕВ, Тельнова МЭ, Петунина НА. Новые аспекты в диагностике и лечении синдрома поликистозных яичников. *Медицинский совет.* 2024;18(6):140–147. <https://doi.org/10.21518/ms2024-205>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

New aspects in the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome

Valeria V. Efimenko¹, Mikhail V. Khachaturov¹, Ainur M. Gasanova², Narine S. Martirosian¹, Irina A. Kuzina¹, Ekaterina V. Goncharova¹, Milena E. Telnova¹, Nina A. Petunina^{1✉}, petunina_n_a@staff.sechenov.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a polygenic endocrine disorder caused by both genetic and epigenetic factors. The relevance is associated with a high degree of prevalence and social significance this disease. The combination of menstrual dysfunction, anovulatory infertility, metabolic disorders, biochemical and clinical hyperandrogenism cause the importance of this problem. In this regard, Adequate therapy and its timely intensification are the most important aspects. This article highlights basic information about diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome, analyzes in detail the changes in patient management tactic according to the clinical recommendations of ESHRE 2018 and 2023 the issues of the quality of life of women with PCOS. In this review, special attention will be paid to the role of metformin. According to new clinical guidelines, it can be used not only for patients with an increased body mass index (BMI), but also with a normal BMI in order to reduce insulin resistance. A new place of inositol in PCOS therapy is also considered, as an alternative way which increases the sensitivity of receptors to insulin. The treatment with aromatase inhibitors are given to solve such a problem as infertility. The article also highlights the development of treatment methods based on advances in genetics and epigenetics.

Keywords: polycystic ovary syndrome (PCOS), hyperandrogenism, insulin resistance, anovulation, letrozole, metformin, inositol

For citation: Efimenko VV, Khachaturov MV, Gasanova AM, Martirosian NS, Kuzina IA, Goncharova EV, Telnova ME, Petunina NA. New aspects in the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(6):140–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-205>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это полигенное эндокринное заболевание, обусловленное как наследственными факторами (генетическими и эпигенетическими), так и факторами внешней среды. В зависимости от периода жизни женщины клиническая картина, диагностика, лечебная тактика заболевания различна. СПКЯ – это комплекс репродуктивных, метаболических и психологических особенностей [1].

Согласно данным Российского общества акушеров-гинекологов и эндокринологов, распространенность данного синдрома в общей популяции женского населения репродуктивного возраста составляет от 8 до 21%. Среди причин бесплодного брака СПКЯ находится на 5-м месте, составляя 20–22% [2]. Актуальность проблемы СПКЯ заключается не только в высокой степени распространенности данной патологии, но и в ее социальной значимости. При этом заболевании часто сочетаются нарушения менструальной функции, ановуляторное бесплодие, метаболические расстройства, биохимическая и клиническая гиперандрогения [3].

Определены генетические детерминанты (P450c17, P450scс), ассоциированные с риском СПКЯ. Они модулируют секрецию и действие гонадотропинов, отвечают за регуляцию овариального стероидогенеза и могут быть вовлечены в процессы снижения функции яичников. Однако роль многих генов, ассоциированных с риском СПКЯ, пока неизвестна. Следует отметить, что генетически детерминированная гиперсекреция андрогенов программируется внутриутробно, но клинически проявляется в пубертатном возрасте под влиянием возрастающей секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и инсулина.

В 2023 г. Европейское общество специалистов по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) обновила свои рекомендации по СПКЯ [4]. В данной статье представлены основные сведения по диагностике и лечению СПКЯ, подробно разобраны изменения тактики ведения пациентов по клиническим рекомендациям ESHRE 2018 и 2023 гг.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СПКЯ

Основой развития СПКЯ является овариальная гиперандрогения, которая возникает вследствие нарушения нейроэндокринной регуляции гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Для этого заболевания характерно нарушение гипоталамусом амплитуды секреции гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ), что ведет к гонадотропной дисфункции: гиперсекреции ЛГ при относительно низком уровне секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Последнее, в свою очередь, становится причиной стимуляции и гиперплазии клеток тека-ткани и стромы яичников. Это приводит к усилению базальной и стимулированной продукции тестостерона клетками овариальной теки. Из-за сниженной активности ФСГ-стимулированной ароматазы в клетках гранулезы происходит нарушение ароматизации избытка образующегося тестостерона

в эстрадиол. Все это обуславливает стойкую гиперандрогению и становится причиной вирилизации. Кроме того, происходит снижение чувствительности гипоталамо-гипофизарной оси к эффектам эстрадиола и прогестерона, что завершает формирование порочного круга СПКЯ [5].

Также невозможно не упомянуть роль гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (ИР) в патогенезе данного заболевания. Исследования показывают, что у женщин с нормальным и повышенным ИМТ при СПКЯ чаще выявляют инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, чем у женщин с нормальным и повышенным ИМТ без данного заболевания [6].

Маловероятно, что инсулинорезистентность при СПКЯ возникает в результате гиперандрогении, т. к. инсулинорезистентность сохраняется у женщин с СПКЯ, у которых оба яичника были удалены хирургическим путем или у которых выработка андрогенов яичниками была подавлена с помощью агониста ГнРГ длительного действия. Женщины препубертатного возраста с черным акантозом страдают гиперинсулинемией, однако повышенный уровень андрогенов в сыворотке крови проявляется только через несколько лет после выявления инсулинорезистентности [5], т. е. именно гиперинсулинемия может являться предиктором гиперандрогении, а не наоборот.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Европейским обществом репродукции в 2003 г. выделены основные Роттердамские критерии СПКЯ: олиго-ановуляция, гиперандрогения (клиническая или биохимическая), поликистозная морфология яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Избыток андрогенов – характерный признак СПКЯ, определяющий многие его фенотипические особенности. Нередко клиническими проявлениями гиперандрогении является андрогензависимая дермопатия, проявляющаяся гирсутизмом, акне, алопецией, себореей. Распространенность гирсутизма при классической форме СПКЯ достигает 75% [7].

Возможными клиническими проявлениями избыточной продукции андрогенов являются акне и алопеция. Однако данные проявления не рассматриваются в настоящее время в качестве самостоятельных критериев для диагностики СПКЯ, но их наличие следует принимать во внимание в случаях овуляторной дисфункции яичников.

Отмечено, что частота выявления СПКЯ у женщин с нарушениями менструального цикла варьирует от 17,4 до 46,4% [8]. В последние годы рекомендуется использовать следующие критерии диагностики нерегулярного менструального цикла в репродуктивном периоде: продолжительность цикла менее 21 дня или более 38 дней (менее 8 менструальных циклов в год). СПКЯ в определенной степени является диагнозом исключения, поскольку может быть окончательно верифицирован после исключения заболеваний со сходной симптоматикой.

В современных условиях для постановки диагноза «СПКЯ» необходимо установление фенотипа по результатам клинико-лабораторных и ультразвуковых исследований. Так, наличие двух из трех нижеприведенных

критериев позволяет установить определенный фенотип СПКЯ [8]:

- фенотип А (классический) – гиперандрогения, хроническая ановуляция, УЗ-признаки поликистозных яичников;
- фенотип В (ановуляторный) – гиперандрогения, хроническая олиго- или ановуляция;
- фенотип С (овуляторный) – гиперандрогения, УЗ-признаки поликистозных яичников;
- фенотип Д (неандрогенный) – хроническая ановуляция, УЗ-признаки поликистозных яичников.

Также установлено, что ожирение у женщин с СПКЯ коррелирует с выраженностью гиперандрогении, усугубляя имеющуюся ИР. Доказано, что в адипоцитах жировой ткани под действием ароматазы происходит внегонадный синтез андрогенов и эстрогенов. Периферическая резистентность к инсулину, наблюдаемая при СПКЯ, может быть результатом дисфункции адипоцитов. Кроме того, выявлена взаимосвязь СПКЯ с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, у молодых женщин, страдающих СПКЯ, часто диагностируют эндотелиальную дисфункцию, ранние признаки атеросклероза и артериальной гипертензии – нарушения липидного спектра в сыворотке крови, утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий [9].

НОВЫЕ АСПЕКТЫ В ДИАГНОСТИКЕ

Диагностика СПКЯ основана на результатах клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной, овуляторной функции, а также оценке морфологического строения яичников с помощью УЗИ. Необходимо провести всесторонний сбор анамнеза и физикальное обследование на наличие симптомов и признаков клинической гиперандрогении, включая такие проявления, как угревая сыпь, алопеция и гирсутизм.

Для оценки гирсутизма стандартизированной визуальной и удобной шкалой остается шкала Ферримана – Галлвея в сочетании с фотографическим атласом, а основным инструментом для оценки алопеции являются шкалы Людвиг или Олсена. На данный момент не существует общепринятой шкалы, которая бы оценивала тяжесть угревой сыпи. Ее польза заключалась бы в возможности объективной оценки состояния кожи пациента и выявлении изменений в течение времени. Это может помочь врачам и пациентам более эффективно контролировать течение заболевания и добиваться лучших результатов лечения.

Овуляторная дисфункция остается ключевым диагностическим признаком СПКЯ с нерегулярными менструальными циклами.

Нерегулярные менструальные циклы можно определить как:

- нормальные в течение первого года после менархе как часть пубертатного перехода
- от 1 до < 3 лет после менархе: < 21 или > 45 дней
- 3 года после менархе до перименопаузы: < 21 или > 35 дней или < 8 циклов в год
- 1 год после менархе > 90 дней для любого цикла.

Первичная аменорея диагностируется в случае отсутствия менструации в возрасте 15 лет или через 3 года после телархе.

Несмотря на то что у пациенток с нерегулярными менструальными циклами, гиперандрогенией и нарушением функции яичников *ультразвуковое исследование* является дополнительным методом для диагностики СПКЯ, оно может помочь поставить точный диагноз. Количество фолликулов на яичник (FNPO) ≥ 20 , объем яичников (OV) ≥ 10 мл или количество фолликулов в срезе (FNPS) ≥ 10 , по крайней мере в одном яичнике, говорят о мультифолликулярной структуре яичников [3]. Так как данные о количестве фолликулов и размерах яичников могут отличаться у различных специалистов из-за настроек УЗ-аппаратов и режимов (Sono AVC, кинопетля, режим реального времени), в новых клинических рекомендациях уделяется внимание обучению врачей подсчетам и составлению стандартизированных протоколов [4].

АНТИМЮЛЛЕРОВ ГОРМОН

Учитывая трудности, связанные с ультразвуковой диагностикой СПКЯ, в т. ч. в годы после менархе, в качестве альтернативного маркера СПКЯ был предложен сывороточный антимюллеров гормон (АМГ). В последних исследованиях установлено, что уровни АМГ в сыворотке крови у подростков и взрослых с СПКЯ значительно выше, чем у лиц без этого синдрома [4]. Доказано, что оценка уровня АМГ при диагностике СПКЯ эффективна для взрослых, но не рекомендуется для подростков из-за недостаточной чувствительности и специфичности. Для диагностики СПКЯ рекомендуется использовать либо сывороточный АМГ, либо ультразвуковое исследование, чтобы избежать гипердиагностики [4].

С целью диагностики *биохимической гиперандрогении* обычно используется уровень общего тестостерона, рассчитанный биодоступный и свободный тестостерон по формуле Vermeulen, а также индекс свободных андрогенов (FAI) = $100 \times$ (общий тестостерон/глобулин, связывающий половые гормоны), дополнительно по показаниям возможно определение андростендиона и дегидроэпиандростендиона (ДГЭА). Затруднительна оценка наличия биохимической гиперандрогении у женщин при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК), поскольку препараты повышают уровень половых гормонов, связанных с глобулином и снижают гонадотропинзависимую выработку андрогенов. Если пациентка принимает КОК, но необходима оценка биохимических показателей андрогенов, их прием следует прекратить минимум на три месяца, и в течение этого времени использовать другие методы контрацепции [4].

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ АКЦЕНТЫ В НЕОБХОДИМОСТИ ПОИСКА СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Синдром обструктивного апноэ сна

С учетом обширных исследований и согласованных фактов, появившихся после последнего руководства 2018 г., подтверждающих высокую распространенность синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у женщин

с СПКЯ, целесообразно проводить скрининг для выявления женщин с данной патологией, ведь они могут получить пользу от лечения [4].

СОАС – это патологическое состояние, при котором возникают периодические прекращения дыхания во время сна из-за закрытия верхних дыхательных путей. Во время этих эпизодов дыхательные движения продолжают, но воздух либо не поступает в легкие, либо его поток значительно уменьшается. Это приводит к снижению уровня кислорода в крови, что сопровождается нарушениями сна и дневной сонливостью. Данная патология чаще встречается у лиц с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и у людей с избыточным весом. Особенность СОАС – в сложности диагностики и неоднозначности критериев для начала проведения терапии. Использование опросников, таких как Берлинский опросник, может помочь заподозрить патологию, а проведение по показаниям терапии – улучшить качество жизни.

Распространенность депрессии и тревоги у женщин с СПКЯ

Ряд исследований, изучавших депрессию и тревогу при СПКЯ, продемонстрировал значительный риск депрессии у женщин с СПКЯ по сравнению с женщинами без этого заболевания [10–13]. При этом большинство женщин с СПКЯ считают, что психологические проблемы недооценены, и менее 5% из них удовлетворены эмоциональной поддержкой и консультированием. Учитывая распространенность и тяжесть симптомов депрессии и тревоги при данной патологии, а также низкую удовлетворенность женщин оказываемой психологической поддержкой, данная проблема представляется актуальной. В настоящее время предложено множество различных шкал и опросников для скрининга на депрессию (шкала оценки депрессии Гамильтона, Бека, GDS и т. д.), но, к сожалению, ни одни из них не являются универсальными. В рекомендациях ESHRE 2018 и 2023 гг. отмечена целесообразность регулярного скрининга на наличие симптомов депрессии и тревоги среди подростков и взрослых с СПКЯ для обеспечения поддержки и своевременного лечения (при необходимости) с целью повышения качества жизни [3, 4]. Персонализированный подход к данной проблеме может заключаться в осуществлении периодического скрининга, основываясь не только на клинической оценке, но также на факторах риска, наличии сопутствующих заболеваний и анализе жизненных событий, включая перинатальный период. Этот комплексный подход позволит более эффективно выявлять и управлять депрессией и тревожностью пациенток с СПКЯ, обеспечивая индивидуализированное и целенаправленное вмешательство.

Риск метаболического синдрома у ближайших родственников

Семейные исследования свидетельствуют о двукратном увеличении риска развития СД 2-го типа и 1,4-кратном увеличении риска метаболического синдрома у отцов женщин с СПКЯ и 3,9-кратном увеличении риска дислипидемии у братьев женщин с СПКЯ. Вероятность кардиометаболических заболеваний у родственниц первой степени родства женщин с СПКЯ изучена недостаточно. Отцы и братья женщин с СПКЯ могут иметь повышенную

распространенность метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа и гипертонии, что предполагает повышение внимания к скринингу родственников пациенток [4].

Риск развития рака эндометрия

Синдром поликистозных яичников связан с повышенным риском развития рака эндометрия, что делает это заболевание еще более серьезным и требует внимательного мониторинга. Результаты метаанализа 2023 г., в который вошли данные из 10 исследований, охвативших 12 248 женщин с СПКЯ и 54 120 пациенток контрольной группы, продемонстрировали, что женщины с СПКЯ имели значительно более высокий риск развития рака эндометрия по сравнению с теми, у кого данной патологии не было [ОШ 4,07; 95% ДИ 2,13–7,78; $P < 0,0001$]. Когда из анализа были исключены женщины в постменопаузе (старше 54 лет), риск увеличился еще больше (ОШ 5,14; 95% ДИ 3,22–8,21; $P < 0,00001$) [14]. Таким образом, женщины с СПКЯ в 5 раз чаще заболевают раком эндометрия [14–16]. Это обстоятельство подчеркивает необходимость регулярного мониторинга здоровья женщин с СПКЯ и повышения онкостороженности у врачей, ведь раннее выявление данного заболевания может значительно повысить шансы на успешное лечение и улучшить прогноз для пациенток. Для того чтобы предложить меры профилактики рака эндометрия в рекомендациях ESHRE 2018 г. были рассмотрены исследования, описывающие влияние различных препаратов на риск его развития, и сделаны следующие выводы:

- Метформин не оказывает защитного эффекта от рака эндометрия [17].

- Кломифен может повышать риск развития рака (ОШ 1,79, 95% ДИ 0,9, 3,4), особенно при увеличении дозы препарата (ОШ 1,93, 95% ДИ 0,9, 4,0 для > 900 мг) [18, 19].

- Летрозол – ингибитор ароматазы, снижает синтез эстрогенов из андрогенов и применяется для лечения рака молочной железы, а т. к. рак эндометрия – эстрогенозависимый, то данный препарат может в будущем быть использован для снижения риска развития онкологии [17–19].

- Оральные контрацептивы снижают риск рака эндометрия в общей популяции, эффект может быть длительным. Метаанализ 2015 г. с участием 27 276 женщин показал, что 10-летнее применение оральных контрацептивов снижает абсолютный риск развития рака эндометрия в возрасте до 75 лет с 2,3 до 1,3 на 100 женщин [19–21].

Сердечно-сосудистые риски

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из ведущих причин смертности у женщин с СПКЯ. Высокая распространенность кардиометаболических факторов риска, таких как повышенный вес, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, дислипидемия и метаболический синдром, отмечается у женщин с СПКЯ. В метаанализе 2020 г. F. Ramezani Tehrani et al. проанализировали 16 исследований [22]. Результаты показали, что суммарная частота сердечно-сосудистых событий у пациенток с СПКЯ репродуктивного возраста и у женщин в менопаузе была выше, чем у здоровых лиц контрольной группы (суммарная частота: 1,38, 95% ДИ: 1,12–1,71 и суммарная частота: 1,53, 95% ДИ: 1,15, 2,04 соответственно). По сравнению со здоровой контрольной группой

анализ популяционных исследований показал, что частота сердечно-сосудистых событий увеличилась только у пациенток репродуктивного возраста с СПКЯ (в 1,43 раза, 95% ДИ: 1,27, 1,61), тогда как разница не была статистически значимой при сравнении пациенток с СПКЯ в менопаузе/старении со здоровой контрольной группой (в 1,03 раза, 95% ДИ: 0,41, 2,59) [22]. В руководстве ESHRE 2023 г. данной проблеме уделяется особое внимание. Женщины с СПКЯ должны проходить обследование для исключения сердечно-сосудистых рисков. Необходимо исследовать биохимический анализ крови (холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТГ). Всем женщинам с СПКЯ следует измерять артериальное давление ежегодно, а также при планировании беременности или обращении за лечением бесплодия, учитывая высокий риск развития преэклампсии во время беременности. В общих рекомендациях по сердечно-сосудистым заболеваниям для населения было предложено рассмотреть возможность включения СПКЯ как фактора сердечно-сосудистого риска [4].

ЛЕЧЕНИЕ. ПЕРВАЯ ЛИНИЯ В ЛЕЧЕНИИ СПКЯ

Комбинированные оральные контрацептивы

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) могут быть рекомендованы подросткам и женщинам репродуктивного возраста с СПКЯ, если они не заинтересованы в беременности в момент назначения терапии, для лечения гирсутизма и/или нерегулярных менструальных циклов. При применении КОК у большинства пациенток с СПКЯ польза превышает риски. Они не оказывают негативного влияния на фертильность пациентки в будущем. Эффективность КОК обусловлена подавлением секреции ЛГ, что приводит к снижению продукции овариальных андрогенов; эстрогенный компонент КОК способствует повышению ГСПГ, что, в свою очередь, снижает уровень свободно циркулирующего тестостерона; прогестин в составе КОК может осуществлять конкурентное взаимодействие с 5α -редуктазой на уровне рецепторов к андрогенам. Кроме того, ГКК снижают продукцию надпочечниковых андрогенов, по-видимому, за счет подавления продукции адренокортикотропного гормона.

Доступны различные комбинации КОК с гетерогенным эстрогеном (натуральным эстрогеном или синтетическим этинилэстрадиолом (ЭЭ)) и препаратами прогестина с различными фармакологическими и клиническими свойствами. Доказано, что нет клинического преимущества использования высоких доз этинилэстрадиола (≥ 20 мкг) по сравнению с низкими дозами этинилэстрадиола (< 20 мкг) при лечении гирсутизма у взрослых с СПКЯ [23–25].

Метформин

Метформин относится к инсулиносенситайзерам и традиционно используется для терапии сахарного диабета 2-го типа и преддиабета, однако на сегодняшний день накоплен многолетний опыт использования и при СПКЯ. Инсулинорезистентность, наблюдаемая у большинства пациенток с СПКЯ в независимости от массы тела, позволила предложить использование метформина для терапии СПКЯ. Если ранее в рекомендациях ESHRE 2018 г. метформин был

отмечен пациенткам с СПКЯ и ИМТ ≥ 25 кг/м² для контроля веса и метаболических показателей, то в обновленном руководстве ESHRE 2023 г. отмечена возможность назначения метформина независимо от ИМТ. Доказательства метаболической пользы были более убедительными у женщин с повышенным ИМТ. Показана потенциальная возможность метформина снижать индекс свободных андрогенов и при ИМТ < 25 кг/м² [26–28].

Комбинированные оральные контрацептивы в комбинации с метформинном

Комбинация КОК и метформина показала незначительные преимущества по сравнению с монотерапией КОК или метформинном у взрослых с СПКЯ с ИМТ ≤ 30 кг/м². Наибольшие преимущества комбинированной терапии отмечены в группах высокого метаболического риска, включая лиц с ИМТ > 30 кг/м², факторами риска диабета, нарушением толерантности к глюкозе [4]. В тех случаях когда прием КОК противопоказан или плохо переносится, при нерегулярных менструальных циклах может быть рассмотрен прием метформина [4].

Дополнительная терапия по снижению веса

Избыточный вес представляет серьезную проблему для подростков и взрослых с СПКЯ. Важную роль в снижении веса, безусловно, играет здоровый образ жизни. Сбалансированный рацион и физическая активность рекомендованы всем пациентам с СПКЯ для поддержания здоровья, снижения риска развития ожирения, улучшения качества жизни [4]. У пациенток с повышенным ИМТ снижение веса ассоциируется со значительным клиническим улучшением течения СПКЯ [4]. При неэффективности мероприятий по изменению образа жизни у женщин с ожирением и ИМТ ≥ 30 кг/м² или ≥ 27 кг/м² при наличии ассоциированных с ожирением осложнений (артериальная гипертензия, СД 2-го типа, дислипидемия, СОАС) возможно назначение фармакотерапии для снижения веса [1]. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (аГПП-1), такие как лираглутид и семаглутид, а также препарат периферического действия – ингибитор липаз желудочно-кишечного тракта орлистат могут быть рассмотрены в качестве дополнительной терапии у пациенток с ожирением и СПКЯ.

Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) является инкретином, который вырабатывается L-клетками кишечника в ответ на потребление пищи. ГПП-1 стимулирует выработку инсулина физиологическим и зависимым от глюкозы образом, снижает выработку глюкагона, подавляет опорожнение желудка, снижает аппетит и стимулирует пролиферацию бета-клеток. Таким образом, препараты данной группы оказывают положительный эффект не только на снижение массы тела, но и уменьшение уровня глюкозы в крови, что улучшает прогноз у пациентов с СД 2-го типа и СПКЯ. Основными ограничениями терапии аГПП-1 являются побочные эффекты (диспепсия) и высокая стоимость.

Новое место инозитола в рекомендациях

В новых клинических рекомендациях ESHRE 2023 г. обсуждается также целесообразность поиска альтернативных методов влияния на инсулинорезистентность

у женщин с СПКЯ с учетом побочных эффектов традиционных препаратов, гастроинтестинальных эффектов метформина и повышенного риска сердечной недостаточности за счет задержки жидкости у глицеронолов [4]. Альтернативой может рассматриваться инозитол, потенциально влияющий на чувствительность рецепторов к инсулину. Инозитол является шестиатомным спиртом циклогексана. Существует девять стереоизомеров инозитола, из которых мио-инозитол (МИ) наиболее распространен в организме человека. Мио-инозитол способствует поглощению глюкозы и участвует как вторичный мессенджер в опосредованных ФСГ путях, влияя на пролиферацию и созревание гранулезных клеток. Под воздействием инсулина МИ преобразуется в D-хироинозитол (ДХИ), который стимулирует образование гликогена и облегчает утилизацию глюкозы [4]. В 12-недельном рандомизированном контролируемом исследовании с участием 50 женщин с СПКЯ и избыточным весом прием 2 г миоинозитола (с 200 мкг фолиевой кислоты) утром приводил к значимому снижению уровня ЛГ в плазме, пролактина, тестостерона, инсулина и соотношения ЛГ/ФСГ [29, 30]. Однако необходимо отметить, что хотя инозитол может потенциально влиять на метаболические показатели, нет данных в отношении клинической пользы и влияния на овуляцию, гирсутизм или вес.

Первая линия лечения бесплодия

Ингибиторы ароматазы, такие как летрозол (наиболее широко используется в международной практике), являются эффективными препаратами для стимуляции овуляции у женщин, однако в РФ данная терапия может быть назначена только с подписанием информированного добровольного согласия [1, 4]. Механизм действия заключается в блокировании процесса превращения андрогенов в эстрогены и увеличении уровня ФСГ, что способствует развитию и созреванию фолликулов яичников. Наиболее широко в качестве терапии первой линии для стимуляции овуляции в течение последних 40 лет используется цитрат кломифена, характеризующийся простотой назначения и хорошим профилем безопасности. Однако имеются данные о том, что показатели наступления беременности и живорождаемости при применении летрозолола выше, чем кломифена [31–33]. В проспективном рандомизированном исследовании сравнивали эффективность данных препаратов в индукции беременности у 204 женщин с СПКЯ. Из них 98 пациенток (294 цикла) получали летрозол в дозе 2,5–5 мг, а 106 пациенток (318 циклов) получали 50–100 мг кломифена (оба препарата перорально с 3–7-го дня менструального цикла). Лечение продолжалось в течение трех циклов в обеих группах. В результате средний уровень эстрадиола в группе кломифена был значительно выше ($364,2 \pm 71,4$ пг/мл), чем в группе летрозолола ($248,2 \pm 42,2$ пг/мл). Беременность наступила у 43 пациенток из группы летрозолола (43,8%) и 28 пациенток из группы кломифена (26,4%) [31], в связи с чем ESHRE рекомендует летрозол в качестве препарата первой линии для стимуляции овуляции у женщин с ановуляторным СПКЯ при отсутствии других факторов бесплодия [4].

Кломифена цитрат

Кломифена цитрат представляет собой селективный модулятор рецепторов эстрогена. В малых дозах он усиливает секрецию гонадотропинов – пролактина, ФСГ и ЛГ, тем самым стимулируя овуляцию. При малом содержании в организме эстрогенов проявляет умеренный эстрогенный эффект. При высоком содержании может оказывать антиэстрогенное действие. Вероятные причины неэффективности данного препарата связаны с различием между высокими показателями овуляции и низкими показателями беременности, вызванными антиэстрогенным воздействием кломифена на эндометрий и цервикальную слизь. Отмечено, что нормальное увеличение объема матки и утолщение эндометрия, которые происходят во время спонтанных менструальных циклов, в значительной степени отсутствуют во время циклов, индуцированных кломифеном, несмотря на более высокие уровни эстрадиола [34]. А данные о влиянии кломифена на цервикальную слизь противоречивы. В то время как одно исследование не выявило патологического воздействия [35], в другом было отмечено снижение качества и количества цервикальной слизи при всех дозах кломифена [36]. Исследования по ранней стимуляции овуляции показали лучшие результаты при монотерапии метформинном или комбинации метформина с кломифеном по сравнению с приемом только кломифена. Однако данные ряда многоцентровых исследований свидетельствуют о том, что хотя метформин может быть эффективен для восстановления овуляции, он, по-видимому, менее эффективен для фертильности (показатели живорождаемости) по сравнению с кломифеном [37]. В метаанализе 38 исследований метформина, проведенном в 2012 г., включившем 3 495 женщин, не было обнаружено доказательств того, что метформин улучшал показатели живорождаемости независимо от того, применялся ли он отдельно (ОШ 1,80, 95% ДИ 0,52–6,16, три исследования, 115 женщин) или в комбинации с кломифеном (ОШ 1,16, 95% ДИ 0,85–1,56, семь исследований, 907 женщин). Таким образом, более крупные исследования и метаанализ показывают, что кломифен более эффективен, чем метформин, в отношении показателей живорождаемости, что является наиболее значимым результатом, и что добавление метформина к кломифену не дает дополнительной пользы [38, 39]. В руководстве ESHRE 2018 г. рекомендовали сочетать кломифена цитрат и метформин в случае резистентности к действию кломифена [3]. В новых рекомендациях 2023 г. нет такого варианта лечения, возможно, это связано с большим вниманием к применению летрозолола для наступления беременности [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поскольку этиология и патогенез СПКЯ на настоящий момент не до конца известны, терапевтические вмешательства носят преимущественно симптоматический характер. Последние достижения в генетике и эпигенетике расширили наше понимание происхождения и патофизиологии СПКЯ, при этом определенные выявленные локусы

стимулируют поиск новых методов лечения. По сравнению с традиционными лекарствами инструменты генной терапии, такие как AAV, mRNA, RNAi и система CRISPR/Cas9, предлагают более привлекательную терапевтическую стратегию. Тем не менее предстоит пройти еще долгий путь, прежде чем генная терапия будет применяться при СПКЯ. Исследование локусов, ассоциированных

с СПКЯ, которые объясняют остаточную наследуемость, и выяснение биологической значимости идентифицированных генов представляются важными с позиции поиска этиотропной терапии СПКЯ [40, 41].



Поступила / Received 01.04.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2024

Принята в печать / Accepted 15.04.2024

Список литературы / References

- Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Абсатарова ЮС, Григорян ОР, Дедов ИИ, Мельниченко ГА и др. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(2):112–127. <https://doi.org/10.14341/probl12874>.
Adamyany LV, Andreeva EN, Absatarova YuS, Grigoryan OR, Dedov II, Melnichenko GA et al. Clinical guidelines "Polycystic Ovary Syndrome". *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(2):112–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12874>.
- Neven ACH, Laven J, Teede HJ, Boyle JA. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin Reprod Med*. 2018;36(1):5–12. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668085>.
- Helena JT, Marie LM, Michael FC, Anuja D, Joop L, Lisa M. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018;110(3):364–379. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.004>.
- Teede HJ, Tay CT, Laven JE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):2447–2469. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf463>.
- Можейко ЛФ, Потоцкая АА. Синдром поликистозных яичников: современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2022;12(3):390–403. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.3.010>.
Mozejko LF, Pototskaya AA. Polycystic Ovary Syndrome: Current Approaches to the Problem (Literature Review). *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2022;12(3):390–403. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.3.010>.
- John EN. Role of Hyperinsulinemia in the Pathogenesis of the Polycystic Ovary Syndrome, and Its Clinical Implications. *Semin Reprod Med*. 1997;15(2):111–122. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1016294>.
- Сутурина ЛВ. Синдром поликистозных яичников в XXI веке. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2017;(3):86–91. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2017-00040>.
Suturina LV. Polycystic ovarian syndrome in the 21st century. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obucheniye*. 2017;(3):86–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2017-00040>.
- Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6–15. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>.
- Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1357–1363. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2430>.
- Berni TR, Morgan CL, Berni ER, Rees DA. Polycystic Ovary Syndrome Is Associated With Adverse Mental Health and Neurodevelopmental Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(6):2116–2125. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02667>.
- Hung JH, Hu LY, Tsai SJ, Yang AC, Huang MW, Chen PM. Risk of psychiatric disorders following polycystic ovary syndrome: a nationwide population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e97041. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097041>.
- Cooney LG, Dokras A. Depression and Anxiety in Polycystic Ovary Syndrome: Etiology and Treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(11):83. <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0834-2>.
- Cooney LG, Lee I, Sammel MD, Dokras A. High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2017;32(5):1075–1091. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex044>.
- Johnson JE, Daley D, Tarta C, Stanciu PI. Risk of endometrial cancer in patients with polycystic ovarian syndrome: A meta-analysis. *Oncol Lett*. 2023;25(4):168. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.13754>.
- Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract*. 2016;2:14. <https://doi.org/10.1186/s40738-016-0029-2>.
- Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(23):1774–1786. <https://doi.org/10.1093/jnci/90.23.1774>.
- Althuis MD, Moghissi KS, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Lubin JH, Brinton LA. Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol*. 2005;161(7):607–615. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi084>.
- Goldstein SR, Siddhanti S, Ciaccia AV, Plouffe Lr. A pharmacological review of selective oestrogen receptor modulators. *Hum Reprod Update*. 2000;6(3):212–224. <https://doi.org/10.1093/humupd/6.3.212>.
- Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1061–1070. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00212-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00212-0).
- Colditz GA. Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up: the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med*. 1994;120(10):821–826. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00002>.
- Wernli KJ, Ray RM, Gao DL, De Roos AJ, Checkoway H, Thomas DB. Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women. *Cancer Causes Control*. 2006;17(7):949–955. <https://doi.org/10.1007/s10552-006-0034-6>.
- Ramezani Tehrani F, Amir M, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(1):12–23. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1650337>.
- Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. 20 µg versus >20 µg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(8):CD003989. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003989.pub5>.
- Basdevant A, Conard J, Pelissier C, Guyene TT, Lapousterle C, Mayer M et al. Hemostatic and metabolic effects of lowering the ethinyl-estradiol dose from 30 mcg to 20 mcg in oral contraceptives containing desogestrel. *Contraception*. 1993;48(3):193–204. [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(93\)90141-s](https://doi.org/10.1016/0010-7824(93)90141-s).
- Kaunitz AM, Burkman RT, Fisher AC, LaGuardia KD. Cycle control with a 21-day compared with a 24-day oral contraceptive pill: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1205–1212. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181beab47>.
- Notaro ALG, Neto FTL. The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(3):573–579. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02429-9>.
- Misso ML, Costello MF, Garrubba M, Wong J, Hart R, Rombauts L. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(1):2–11. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms036>.
- Wang R, Li W, Bordewijk EM, Legro RS, Zhang H, Wu X. First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(6):717–732. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz029>.
- DiNicolantonio JJ, H O'Keefe J. Myo-inositol for insulin resistance, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome and gestational diabetes. *Open Heart*. 2022;9(1):e001989. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2022-001989>.
- Croze ML, Soulaige CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*. 2013;95(10):1811–1827. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.05.011>.
- Roy KK, Baruah J, Singla S, Sharma JB, Singh N, Jain SK, Goyal M. A prospective randomized trial comparing the efficacy of Letrozole and Clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2012;5(1):20–25. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.97789>.
- Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril*. 2002;77(4):776–780. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)03280-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)03280-0).
- Begum MR, Ferdous J, Begum A, Quadir E. Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 2009;92(5):853–857. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.044>.
- Dehbashi S, Parsanezhad ME, Alborzi S, Zarei A. Effect of clomiphene citrate on endometrium thickness and echogenic patterns. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;80(1):49–53. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(02\)00341-7](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(02)00341-7).
- Thompson LA, Barratt CL, Thornton SJ, Bolton AE, Cooke ID. The effects of clomiphene citrate and cyclofenil on cervical mucus volume and receptivity over the periovulatory period. *Fertil Steril*. 1993;59(1):125–129. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)55627-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55627-1).
- Gelety TJ, Buyalos RP. The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotropins on cervical mucus in ovulatory cycles. *Fertil Steril*. 1993;60(3):471–476. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56163-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56163-9).

37. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ*. 2006;332(7556):1485. <https://doi.org/10.1136/bmj.38867631551.55>.
38. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD003053. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003053.pub5>.
39. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356(6):551–566. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063971>.
40. Chen Y, Wang G, Chen J, Wang C, Dong X, Chang HM. Genetic and Epigenetic Landscape for Drug Development in Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*. 2024;31:bnae002. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnae002>.
41. Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Appl Clin Genet*. 2019;12:249–260. <https://doi.org/10.2147/TACG.S200341>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.В. Ефименко, Н.С. Мартиросян, Н.А. Петунина

Написание текста – В.В. Ефименко, М.В. Хачатуров, А.М. Гасанова, Н.С. Мартиросян

Сбор и обработка материала – В.В. Ефименко, М.В. Хачатуров, А.М. Гасанова

Обзор литературы – В.В. Ефименко, М.В. Хачатуров, А.М. Гасанова

Анализ материала – И.А. Кузина, Е.В. Гончарова, М.Э. Тельнова

Редактирование – Н.С. Мартиросян, И.А. Кузина, Е.В. Гончарова, М.Э. Тельнова, Н.А. Петунина

Утверждение окончательного варианта статьи – В.В. Ефименко, М.В. Хачатуров, А.М. Гасанова, Н.С. Мартиросян, И.А. Кузина, Е.В. Гончарова, М.Э. Тельнова, Н.А. Петунина

Contribution of authors:

Concept of the article – Valeria V. Efimenko, Mikhail V. Khachaturov, Nina A. Petunina

Text development – Valeria V. Efimenko, Mikhail V. Khachaturov, Ainur M. Gasanova

Collection and processing of material – Valeria V. Efimenko, Mikhail V. Khachaturov, Ainur M. Gasanova

Literature review – Valeria V. Efimenko, Mikhail V. Khachaturov, Ainur M. Gasanova

Material analysis – Irina A. Kuzina, Ekaterina V. Goncharova, Milena E. Telnova

Editing – Mikhail V. Khachaturov, Irina A. Kuzina, Ekaterina V. Goncharova, Milena E. Telnova, Nina A. Petunina

Approval of the final version of the article – Valeria V. Efimenko, Mikhail V. Khachaturov, Ainur M. Gasanova, Narine S. Martirosian, Irina A. Kuzina, Ekaterina V. Goncharova, Milena E. Telnova, Nina A. Petunina

Информация об авторах:

Ефименко Валерия Викторовна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0009-0006-5222-5035>; penkina20003@gmail.com

Хачатуров Михаил Викторович, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7606-6565>; khachaturov.michael@gmail.com

Гасанова Айну́р Малик кызы, студент, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; <https://orcid.org/0009-0009-4181-1620>; ainur180100@gmail.com

Мартиросян Нарине Степановна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; martirosyan_n_s@staff.sechenov.ru

Кузина Ирина Александровна, ассистент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; kuzina_i_a@staff.sechenov.ru

Гончарова Екатерина Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; goncharova_e_v_2@staff.sechenov.ru

Тельнова Милена Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; telnova_m_e@staff.sechenov.ru

Петунина Нина Александровна, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; petunina_n_a@staff.sechenov.ru

Information about authors:

Valeria V. Efimenko, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-5222-5035>; penkina20003@gmail.com

Mikhail V. Khachaturov, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7606-6565>; khachaturov.michael@gmail.com

Ainur M. Gasanova, Student, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-4181-1620>; ainur180100@gmail.com

Narine S. Martirosian, Associate Professor, Endocrinology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; martirosyan_n_s@staff.sechenov.ru

Irina A. Kuzina, Assistant Professor, Endocrinology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; kuzina_i_a@staff.sechenov.ru

Ekaterina V. Goncharova, Associate Professor, Endocrinology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; goncharova_e_v_2@staff.sechenov.ru

Milena E. Telnova, Associate Professor, Endocrinology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; telnova_m_e@staff.sechenov.ru

Nina A. Petunina, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Endocrinology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; petunina_n_a@staff.sechenov.ru