

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СКОРЕЙКО РОМАН СЕРГІЙОВИЧ

Прим. № ____

УДК 618.17-008.8:618.172-053.7-056.52-037-08-035

**ДИСЕРТАЦІЯ
ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК
РАНЬОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ІЗ ОЖИРІННЯМ:
ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання
ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на
відповідне джерело Скорейко Р.С.

Науковий керівник: Вдовиченко Ю.П., чл.-кор. НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2022

АНОТАЦІЯ

Скорейко Р.С. Порухення менструальної функції у жінок раннього репродуктивного віку з ожирінням: прогнозування та тактика лікування. - Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України. - Київ, 2022.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікування порушень менструальної функції у молодих жінок із ожирінням на підставі вивчення клініко-ехографічних та ендокринологічних особливостей, а також удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: встановити провідні причини порушення менструальної функції у молодих жінок із ожирінням; з'ясувати структуру порушень менструальної функції у молодих жінок із ожирінням; визначити частоту гіперандрогенії та соматичних проявів порушення менструальної функції у молодих жінок із ожирінням; показати структуру ожиріння у молодих жінок із порушенням менструальної функції; оцінити ехографічні зміни органів малого тазу у молодих жінок із порушенням менструальної функції та ожирінням; представити роль лептину у патогенезі порушень менструальної функції у молодих жінок із ожирінням; удосконалити та оцінити ефективність алгоритму лікувально-профілактичних та прогностичних заходів, що дозволяє підвищити ефективність

лікування порушення менструальної функції у молодих жінок із ожирінням.

Об'єкт дослідження – репродуктивне здоров'я молодих жінок. Предмет дослідження – ендокринологічні та метаболічні зміни при порушеннях менструальної функції у молодих жінок із ожирінням. Методи дослідження - клінічні, ехографічні, ендокринологічні, біохімічні та статистичні. Науково обґрунтовано роль гіперандрогенії та вмісту лептину у генезі порушень менструальної функції у жінок із ожирінням. Розширені дані про фактори ризику та провідні причини розвитку порушень менструальної функції у молодих жінок із ожирінням. Показано, що у молодих жінок порушення менструальної функції на фоні ожиріння відбуваються на фоні гіперлептінемії, але найбільш виражені зміни мають місце у пацієток без гіперандрогенії, особливо при ожирінні III ступеня. Отримані дані дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів у молодих жінок із порушеннями менструальної функції на фоні ожиріння. Вивчено порівняльні аспекти клініко-анамнестичних даних у молодих жінок із порушеннями менструальної функції на фоні ожиріння. Проведено порівняльний клінічний аналіз структури та рівня соматичних проявів порушень менструальної функції у молодих жінок із ожирінням із урахуванням наявності гіперандрогенії та ступеня ожиріння. Показана роль лабораторних (ендокринологічних та біохімічних) та інструментальних (ехографічних) методів досліджень у своєчасній діагностиці порушень менструальної функції у молодих жінок із ожирінням. Удосконалено та впроваджено алгоритм прогностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із порушеннями менструальної функції на фоні ожиріння щодо

підвищення ефективності прогнозування та зниження частоти порушень репродуктивної функції. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2018 по 2021 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 90 молодих жінок із порушеннями менструальної функції, з яких 60 були із ожирінням. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни. Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на науково-практичному семінарі із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» жовтня 2017 року, м. Київ; на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький.

Результати проведених досліджень свідчать, що провідними причинами порушення менструальної функції у молодих жінок із ожирінням є: наявність гормонально-залежних захворювань репродуктивної системи у матерів (26,7%); перенесені інфекційно-вірусні захворювання (36,9%) та хронічний тонзиліт (53,3%); патологічне становлення менархе (56,7%); порушення харчової поведінки (70,0%); психотравмуючі ситуації (53,3%); низька фізична активність (66,7%). У структурі порушення менструальної функції у молодих жінок із ожирінням аменорея складає 40,0%; олігоменорея – 46,7%; аномальні маткові кровотечі – 6,7% та постпонуєчий цикл –

6,7% відповідно. Соматичними проявами порушення менструальної функції у молодих жінок із ожирінням є головні болі (53,3%) та гіпоплазія молочних залоз (53,3%). Частота гіперандрогенії складає 50,0%, а її клінічними ознаками є гірсутизм (73,3%); вугреві висипання (53,3%); себорея (13,3%) та стрії на шкірі – 40,0%. У жінок із порушенням менструальної функції в структурі надмірної маси тіла ожиріння I ступеня складає 60,0%; II ступеня – 26,7% та III ступеня. – 13,3% відповідно. Частота ехографічних змін органів малого тазу у молодих жінок із порушенням менструальної функції та ожирінням залежить від наявності гіперандрогенії, при якій рівень полікістозних яєчників складає 76,7%, а гіперплазії ендометрія – 13,3%. При відсутності гіперандрогенії ці показники значно менше – 16,7% та 3,3% відповідно. У молодих жінок порушення менструальної функції на фоні ожиріння відбуваються на фоні гіперлептінемії, але найбільш виражені зміни мають місце у пацієток без гіперандрогенії, особливо при ожирінні III ступеня. Використання удосконаленого нами алгоритму лікувально-профілактичних та прогностичних заходів дозволяє підвищити ефективність лікування порушення менструальної функції у молодих жінок із ожирінням на фоні гіперандрогенії на 43,3%, а без гіперандрогенії – на 56,7% при одночасній нормалізації ендокринологічних показників та стану метаболізму.

Ключові слова: порушення менструальної функції, ожиріння, ранній репродуктивний вік, прогнозування, лікування.

ANNOTATION

Skoreyko R. Violation of menstrual function for the women of early reproductive age with obesity: prognostication and tactic of treatment. - Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine. – Kyiv, 2022.

Dissertation work is devoted to the increase of efficiency of treatment of violations of menstrual function for young women with obesity on the basis of study of clinical and echographic and endocrinology features, and also improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures. For the decision of the put purpose the followings tasks were certain: to set leading reasons of violation of menstrual function for young women with obesity; to find out the structure of violations of menstrual function for young women with obesity; to define frequency of hyperandrogenism and somatic displays of violation of menstrual function for young women with obesity; to demonstrated the structure of obesity for young women with violation of menstrual function; to assess the echographic changes of organs of small pelvis for young women with violation of menstrual function and obesity; to present the role of leptin in pathogeny of violations of menstrual function for young women with obesity; to perfect and assess efficiency of algorithm of treatment-and-prophylactic and prognostic measures, that allows to promote efficiency of treatment of violation of menstrual function for young women with obesity.

A research object is reproductive health of young women. The article of research is endocrinology and metabolic changes at violations of menstrual function for young women with obesity. Research methods - clinical, echographic, endocrinology, biochemical and statistical. Scientifically grounded role of hyperandrogenism and to content of leptin in genesis of violations of menstrual function for women with obesity. Extended information about the factors of risk and leading reasons of

development of violations of menstrual function for young women with obesity. It is noted that for the young women of violation of menstrual function on background obesity take place on a background hyperleptinemia, but the most expressed changes take place for patients without hyperandrogenism, especially at obesity of III degree. Findings allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of prognostic and treatment-and-prophylactic measures for young women with violations of menstrual function on background obesity. Comparative aspects are studied clinical-and-anamnestic information for young women with violations of menstrual function on background obesity. The comparative clinical analysis of structure and level of somatic displays of violations of menstrual function is conducted for young women with obesity recognition presence of hyperandrogenism and degree of obesity. Noted role of laboratory (endocrinology and biochemical) and instrumental (echographic) methods of researches in timely diagnostics of violations of menstrual function for young women with obesity. The algorithm of prognostic and treatment-and-prophylactic measures is improved and inculcated for women with violations of menstrual function on a background obesity in relation to the increase of efficiency of prognostication and decline of frequency of violations of reproductive function. Planning and leadthrough of all researches is executed for period from 2018 on 2021 years. It is conducted an author clinical-and-laboratory and functional inspection 90 young women with violations of menstrual function, from what 60 were with obesity. Independently done fence and preparation of biological material. An author all sections of dissertation, formulated conclusions, are written with, the algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures is improved. An author is execute statistical treatment of the got results. Materials of candidate for a degree expounded in scientific

labours, published independently, and also in that part of acts of introduction, which touch a scientific-practical novelty. The substantive provisions of work were given a report and came into question on scientific-practical seminar with international participation the «International and domestic standards of grant of gynaecological help» of October, 2017, Kyiv; on scientific-practical seminar in a format to teleconference the «International and domestic standards of grant obstetric-gynaecological help» on March, 20, 2018, Kyiv-Ternopil-Khmelnysky.

The results of the conducted researches testify that leading reasons of violation of menstrual function for young women with obesity is: presence hormonal dependent diseases of the reproductive system for mothers (26,7%); carried infectiously viral disease (36,9%) and chronic tonsillitis (53,3%); pathological becoming of menarche (56,7%); violation of food conduct (70,0%); psycho-traumatic situations (53,3%); low physical activity (66,7%). In the structure of violation of menstrual function for young women with obesity amenorrhea is 40,0%; oligomenorrhea – 46,7%; anomalous uterine bleeding – 6,7% and postponing cycle – 6,7% respectively. Young women with obesity have head pains (53,3%) and hypoplasia of sucklings glands the somatic displays of violation of menstrual function (53,3%). Frequency of hyperandrogenism is 50,0%, and it clinical signs is hirsutism (73,3%); acne (53,3%); seborrhoea (13,3%) and striae on skin – 40,0%. For women with violation of menstrual function in the structure of obesity of obesity I degree is 60,0%; II degree – 26,7% and III degree – 13,3% respectively. Frequency of echographic changes of organs of small pelvis for young women with violation of menstrual function and obesity depends on the presence of hyperandrogenism, at which a level of polycystes of ovaries is 76,7%, and endometrial hyperplasia – 13,3%. In

default of hyperandrogenism these indexes far fewer – 16,7% and 3,3% accordingly. For the young women of violation of menstrual function on background obesity take place on a background hyperleptinemia, but the most expressed changes take place for patients without hyperandrogenism, especially at obesity of III degree. The use of the algorithm of treatment-and-prophylactic and prognostic measures improved by us allows to promote efficiency of treatment of violation of menstrual function for young women with obesity on a background hyperandrogenism on 43,3%, and without hyperandrogenism – on 56,7% at simultaneous normalization of endocrinology indexes and state of metabolism.

Keywords: violation of menstrual function, obesity, early reproductive age, prognostication, treatment.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Скорейко Р.С. Медико-соціальні аспекти у жінок з передменструальним синдромом та порушеннями менструальної функції // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 3. -Київ-2017.-С.134-137.
2. Скорейко Р.С. Особливості репродуктивної функції у жінок з дефіцитом маси тіла // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31.- частина 1. -Київ-2018.- С.147-151.
3. Скорейко Р.С. Особливості клінічної характеристики жінок з метаболічним синдромом // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31.- частина 2. -Київ-2018.- С.132-137.
4. Скорейко Р.С. Вплив індексу маси тіла на вибір методу контрацепції у жінок раннього репродуктивного віку // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31.- частина 3. - Київ-2018.-С.106-111.
5. Aidyn G. Salmanov, Roman S. Skoreiko et.al. Impact of infectious diseases on pubertal timing in Ukrainian girls: results a multicenter study // Wiad Lek. 2021; 74 (10 p.1): 2392-2399.
6. Скорейко Р.С. Особливості передменструального синдрому у жінок з порушеннями менструальної функції: тези матеріалів науково-практичного семінару із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» жовтень 2017 року, м.Київ // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 28.- частина 3. -Київ-2017.-С.198.
7. Скорейко Р.С. Вплив дефіцита маси тіла на репродуктивну функцію жінок: тези матеріалів науково-практичного семінару в форматі

телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика. - випуск 31. - частина 1. - Київ-2018.-С.209.

ЗМІСТ

	Стор.
СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	14
ВСТУП	15
РОЗДІЛ 1	
ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ТА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я У ЖІНОК ІЗ СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ	20
1.1. Епідеміологія, діагностика та лікування ожиріння у жінок репродуктивного віку.	20
1.2. Значення ожиріння в формуванні порушень менструальної функції та репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку.	36
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
51	
2.1 Дизайн дослідження.	51
2.2. Методи дослідження.	52
2.3. Методи лікування.	61
РОЗДІЛ 3	
ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ В МОЛОДИХ ЖІНОК ІЗ ОЖИРІННЯМ	63
3.1 Медико-соціальні фактори ризику.	63
3.2. Особливості формування та стан репродуктивної системи.	66
3.3. Клініко-лабораторні та ехографічні особливості.	
75	
РОЗДІЛ 4	

**ЕФЕКТИВНІСТЬ УДОСКОНАЛЕНОГО АЛГОРИТМУ
ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ**

85

- 4.1. Результати I етапу лікування. 85
- 4.2. Результати II етапу лікування. 93

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ 97

ВИСНОВКИ 114

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 116

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 118

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ГА - гіперандрогенія
ГЗСС - глобулін зв'язуючий статеві гормони
ГЧ – гірсутне число
ДГЕА-с - дегідроепіандростендіона сульфат
ІМТ – індекс маси тіла
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
НМТ - надмірна маса тіла
ОГТТ - оральний глюкозотолерантний тест
ПГН - порушена глікемія натщесерце
ПКЯ – полікістозні яєчники
ПМФ – порушення менструальної функції
СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
ТТГ - тиреотропний гормон
ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
М - вибіркоче середнє
s - середнє квадратичне відхилення

ВСТУП

Актуальність теми Серед основної патології в жінок раннього репродуктивного віку основне місце посідають порушення менструальної функції (ПМФ) [1-3]. Основними причинами розвитку різних варіантів ПМФ високий рівень дисгормональних порушень в пубертатному періоді, значна частота запальних змін органів малого тазу, несприятливий вплив екологічних чинників, істотний рівень супутньої соматичної захворюваності тощо [4-5].

Серед різних груп високого ризику щодо розвитку ПМФ останнім часом виділяють ожиріння у жінок раннього репродуктивного віку [6-7]. Це обумовлено змінами ендокринологічного статусу за рахунок негативного впливу дисметаболических порушень [8-9]. У подальшому, на думку багатьох авторів [10-12], це може призводити до порушень репродуктивної функції із розвитком ановуляції та необхідності застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Не дивлячись на значне число наукових публікацій щодо проблеми ПМФ окремо, наукові дослідження, що стосуються тактики ведення жінок раннього репродуктивного віку з ПМФ та супутнього ожиріння є поодинокі та носять фрагментарний характер. Все вищевикладене свідчить про актуальність наукового завдання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України «.....».

Мета та завдання дослідження

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування порушень менструальної функції у молодих жінок із ожирінням на підставі вивчення клініко-ехографічних та ендокринологічних особливостей, а також удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання:

1. Встановити провідні причини порушення менструальної функції у молодих жінок із ожирінням.
2. З'ясувати структуру порушень менструальної функції у молодих жінок із ожирінням.
3. Визначити частоту гіперандрогенії та соматичних проявів порушення менструальної функції у молодих жінок із ожирінням.
4. Показати структуру надмірної маси тіла у молодих жінок із порушенням менструальної функції.
5. Оцінити ехографічні зміни органів малого тазу у молодих жінок із порушенням менструальної функції та ожирінням.
6. Представити роль лептину у патогенезі порушень менструальної функції у молодих жінок із ожирінням.
7. Удосконалити та оцінити ефективність алгоритму лікувально-профілактичних та прогностичних заходів дозволяє підвищити ефективність лікування порушення менструальної функції у молодих жінок із ожирінням.

Об'єкт дослідження – репродуктивне здоров'я молодих жінок.

Предмет дослідження – ендокринологічні та метаболічні зміни при порушеннях менструальної функції у молодих жінок із ожирінням.

Методи дослідження - клінічні, ехографічні, ендокринологічні, біохімічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Науково обгрунтовано роль гіперандрогенії та вмісту лептину у генезі порушень менструальної функції у жінок із ожирінням.

Розширені дані про фактори ризику та провідні причини розвитку порушень менструальної функції у молодих жінок із ожирінням. Показано, що у молодих жінок порушення менструальної функції на фоні ожиріння відбуваються на фоні гіперлептинемії, але найбільш виражені зміни мають місце у пацієток без гіперандрогенії, особливо при ожирінні III ступеня.

Отримані дані дозволили науково обгрунтувати необхідність удосконалення алгоритму прогностичних та лікувально-профілактичних заходів у молодих жінок із порушеннями менструальної функції на фоні ожиріння.

Практичне значення одержаних результатів

Вивчено порівняльні аспекти клініко-анамнестичних даних у молодих жінок із порушеннями менструальної функції на фоні надлишкової маси тіла.

Проведено порівняльний клінічний аналіз структури та рівня соматичних проявів порушень менструальної функції у молодих жінок із ожирінням із урахуванням наявності гіперандрогенії та ступеня ожиріння.

Показана роль лабораторних (ендокринологічних та біохімічних) та інструментальних (ехографічних) методів досліджень у своєчасній діагностиці порушень менструальної функції у молодих жінок із ожирінням.

Удосконалено та впроваджено алгоритм прогностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із порушеннями менструальної функції на фоні ожиріння щодо підвищення ефективності прогнозування та зниження частоти порушень

репродуктивної функції.

Особистий внесок дисертанта

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2018 по 2021 рр. Автором проведено клініко-лабораторне і функціональне обстеження 90 молодих жінок із порушеннями менструальної функції, з яких 60 були із ожирінням. Самостійно зроблений забір і підготовка біологічного матеріалу. Автором написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, удосконалено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів. Автором виконано статистичну обробку отриманих результатів. Матеріали дисертанта викладені в наукових працях, опублікованих самостійно, а також в тій частині актів впровадження, які стосуються науково-практичної новизни.

Апробація результатів роботи

Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на науково-практичному семінарі із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги», жовтень 2017 року, м. Київ; на науково-практичному семінарі в форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання акушерсько-гінекологічної допомоги» 20 березня 2018 року, Київ-Тернопіль-Хмельницький.

Публікації

По темі кандидатської дисертації опубліковано 7 наукових робіт, з яких 5 – статті в наукових виданнях, затверджених ДАК МОН України, 2 тез – в матеріалах конференцій.

Обсяг та структура дисертації

Дисертація викладена на 143 сторінках машинопису (з яких список використаних джерел розташований на 26 сторінках), складається із анотації, вступу, огляду літератури, розділу,

присвяченого методам дослідження і лікування, двох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків і списку використаних джерел, що включає 219 джерел кирилицею і латиною. Робота ілюстрована 23 таблицями та 4 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ТА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я У ЖІНОК ІЗ СУПУТНИМ ОЖИРІННЯМ

1.1. Епідеміологія, діагностика та лікування ожиріння у жінок репродуктивного віку.

Ожиріння - це хронічне мультифакторне гетерогенне захворювання, що характеризується надлишковою продукцією жирової тканини, прогресуючим перебігом, має високі показники кардіометаболічного ризику, специфічні ускладнення і асоційовані з ним супутні захворювання [11].

Ожиріння в умовах сьогодення виступає глобальною епідемією, що охоплює понад 600 мільйонів чоловік у всьому світі. При цьому гендерною особливістю є переважання ожиріння у жінок: його частота приблизно на 8-9% більше, ніж чоловіків. Занепокоєння викликає статистика, яка відзначає поширеність ожиріння у жінок віком 18 років і старше понад 26,9% [12].

Експерти ВООЗ відзначають сучасну тенденцію до зростання числа людей із ожирінням. Так за останні 30 років розповсюдженість надмірної ваги та ожиріння зрости майже на 30–50% серед дорослих та дітей відповідно. Андреева ЕН. Та співавт.(2019)вказують, що якщо у 2006 році ожиріння мали 20,4% росіян, то в 2016 році - вже 23,1% [13].

За даними Зелінка-Хобзей ММ. та співавт. (2019) в Україні від зайвої маси страждає кожна четверта жінка і кожен шостий чоловік [14].

На сьогодні ожиріння розглядається як найважливіший фактор ризику серцево-судинних катастроф та цукрового діабету 2-го типу.

Ожиріння за експертними оцінками призводить до збільшення ризику серцево-судинної смертності в 4 рази і смертності в результаті онкологічних захворювань в 2 рази [15]. За даними ВООЗ надлишкова маса тіла і ожиріння зумовлюють розвиток до 44-57% всіх випадків цукрового діабету 2-го типу, 17-23% випадків ішемічної хвороби серця, 17% артеріальної гіпертензії, у 30% жовчокам'яної хвороби, 14% - остеоартриту, 11% злоякісних новоутворень [16], та порушення репродуктивної функції і підвищеного ризику онкологічних захворювань [17,18].

Надмірна вага і ожиріння пов'язані з несприятливими наслідками для жіночої репродуктивної системи, такими як безпліддя, викидні, передчасні пологи, мертвонародження, вроджені аномалії і недоношеність, а також високий ризик кесаревого розтину, погане загоєння ран, коротша тривалість грудного вигодовування і депресія [19, 20, 21, 22, 23, 24].

Частота ожиріння серед вагітних сягає 16-30% [25, 29]. Науковцями наголошується на значенні ожиріння в період вагітності, яке формує тло для розвитку метаболічних порушень у наступних поколіннях [26, 27, 28, 29].

Серед дитячого та підліткового населення ожиріння також має місце. Як вказується у Клінічних практичних настановах Ендокринологічного Товариства (2018). розповсюдженість ожиріння серед дітей і підлітків - приблизно 17 % у США, що в подальшому загрожує здоров'ю в дорослому віці та спричиняє скорочення життя. Причиною дитячого ожиріння генетичну сприйнятливість, на яку впливають чинники навколишнього середовища, починаючи *in utero* і надалі впродовж дитинства та юності [30, 31].

Таким чином, ожиріння належить до найпоширеніших метаболічних захворювань у світі, що впливає на формування

несприятливої демографічної ситуації в світі, знижує якість та тривалість життя, має прогресуючий характер, що зумовлює необхідність пошуків дієвих засобів ранньої діагностики, профілактики та лікування захворювання.

Діагностика ожиріння у жінок в умовах сьогодення.

За даними сучасних досліджень ожиріння – це не просте накопичення кількості жирової тканини, а мультисистемна патологія з розвитком гіпоксії та хронічного запалення тканини. Порухення гомеостазу організму виникають у відповідь на дискордантність між частинами вісцерального та загального жиру. Проявами цього є маніфестація різних захворювань, до яких відносяться: кардіо-васкулярні захворювання, цукровий діабет 2 типу, інсуліно-резистентність, гінекологічна патологія, онкозахворювання, патологія суглобів та хребта, дихальної системи тощо [32, 33, 34,35, 36,37, 38].

Діагноз ожиріння і подальше ведення пацієнта ґрунтується на даних опитування, зовнішнього огляду, фізикального, лабораторного та інструментального обстеження. При опитуванні уточнюються час виникнення ожиріння, динаміка змін ваги, наявність ожиріння у родичів, спосіб життя, фізична активність, режим і характер харчування (обсяг вживаної їжі, її склад; частота прийомів їжі, час вечірнього прийому їжі і енергетичність; частота різноманітних застіль), ефективність попередньої терапії. Американська асоціація ендокри-нологів встановила новий алгоритм діагностики ожиріння: перше - це оцінка ІМТ і друге – це наявність і тяжкість ускладнень, пов'язаних із ожирінням [39].

Нормальним показником процентного вмісту жирової тканини у здорових чоловіків за сучасними даними [40, 41] становить близько 15-20%, у жінок - 25-30%. Непрямий метод процентного визначення вмісту жирової тканини може бути проведеним за допомогою рівняння Deurenberg: % жирової маси = $1,2 (\text{ІМТ}) + 0,23 (\text{вік}) - 10,8 (\text{стать}) - 5,4$; де вік-число повних років, а стать - коефіцієнт, що дорівнює 1 для чоловіків і 0 для жінок [42]. Це рівняння має стандартну похибку 4% і враховує майже 80% всієї маси жирової тканини організму людини. Незважаючи на ці обмеження, деякі автори пропонують внести відсоток жирової тканини в дефініцію ожиріння. Процентний вміст жирової тканини більше 25% у чоловіків розцінюється як ожиріння, показник 21-25% є граничним. У жінок ці показники відповідно складають 33% і 31-33%. Для встановлення діагнозу: «Ожиріння, обумовлене надмірним надходженням енергетичних ресурсів» (по МКБ ХЕ 66.0) необхідно виключити ожиріння, пов'язане із спадковістю, ендокринною та іншою патологією (вторинне, симптоматичне) [40].

Індекс вісцерального ожиріння - ІВО(VAI) - показник «функції вісцеральної жирової тканини» та чутливості до інсуліну. Зростання цього показника більшою мірою пов'язують із зростанням кардіо-васкулярних катастроф. Для чоловіків: $\text{ІВО (VAI)} = (\text{ОТ} / 39,68 + (1,88 \times \text{ІМТ})) \times (\text{ТГ} / 1,03) \times (1,31 / \text{ЛПВЩ})$ Жінки: $\text{ІВО (VAI)} = (\text{ОТ} / 36,58 + (1,89 \times \text{ІМТ})) \times (\text{ТГ} / 0,81) \times (1,52 / \text{ЛПВЩ})$ $\text{VAI} = 1$ для здорових пацієнтів з нормальним ІМТ, розподілом жирової маси, рівнями ЛПВП і ТГ. Вікові показники ІВО, при перевищенні яких серцево-судинний ризик різко зростає: <30 років-2,52; 30-42 років-2,23; 42-52 роки-1,92; 52-66 років-1,93> 66 і років-2,00 [40].

За рекомендаціями Європейського товариства ендокринології (European Society of Endocrinology — ESE) 2020, які стосуються

менеджменту пацієнтів з ожирінням, для рутинної діагностики ожиріння достатньо визначення ІМТ >30 кг/м². Рекомендовано вимірювання окружності талії як додатковий діагностичний тест, особливо якщо ІМТ <30 кг/м² [43, 44]. Згідно цих рекомендацій доцільним є дослідження функції гонад у жінок з ожирінням, порушенням менструального циклу та ановуляцією/безпліддям. При встановленні домінування пропонується виключити інші можливі діагнози, такі як гіперплазія надниркових залоз, інсулінорезистентність, дисфункція надниркових залоз та ятрогенні фактори, а за наявності порушень менструального циклу або безпліддя — оцінка повинна включати гіперпролактинемію, дисфункцію щитовидної залози та гіперкортицизм.

Рекомендованим тестом для оцінки функції гонад у жінок є визначення ЛГ, ФСГ, загального тестостерону (Тз); глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ); андростендіону (АН), естрадіолу (Е2), прогестерону (Пр), 17-гідропрогестерону (17-ОП) та пролактину (Прл). Визначення гормонів проводити у ранній фолікулярній фазі менструального циклу (1–5-й день менструального циклу). За наявності аменореї та непередбачуваних менструальних циклів визначення можна проводити в будь-який час. Для діагностики ановуляції рекомендовано визначення ЛГ, ФСГ, Е2, прогестерону (Пр) та Прл. Цінність цих досліджень пояснюється можливістю відрізнити первинну недостатність яєчників від центрального гіпогонадізму. Доцільно при СПЯ проводити визначення глюкози натще та глюкозотолерантний тест усім пацієнтам з ожирінням, оскільки ОЖ часто асоціюється з інсулінорезистентністю та підвищеним ризиком розвитку ЦД2. Рекомендації ESE [34] не вважають потрібним пацієнтам з ожирінням проведення рутинного скринінгу на інсуліноподібний фактор росту-1 та соматотропний

гормон (+000). При підозрі на гіпопітуїтаризм рекомендовано визначення інсуліноподібного фактора росту-1 та соматотропного гормону (+000). Не рекомендовано проводити рутинне тестування на грелін та лептин. Пацієнтам з ожирінням не рекомендовано проводити рутинний тест на дефіцит вітаміну D (+000), оскільки дефіцит вітаміну D є частою (55–97%) супутньою проблемою у пацієнтів з ожирінням і на сьогодні бракує переконливих доказів, які підтверджують, що оптимізація рівнів вітаміну D здатна запобігти цим ускладненням.

Зважаючи на значення надлишкової маси тіла в генезі багатьох захворювань, пошуки своєчасних діагностичних методик ожиріння із прогнозованим ризиком майбутніх захворювань викликають інтерес науковців [45].

У цьому аспекті цікавими є визначення топографічних особливостей відкладання жирової тканини. При різних захворюваннях склад тіла змінюється. Тому саме аналіз складу тіла, а не ІМТ, вважається більш перспективним щодо прогнозування ускладнень ожиріння [46].

До сучасних методик визначення ступеня жировідкладення використовують методи оцінки компонентного складу тіла [47], які класифікують:

- 1) за принципами будови тіла (антропометричні, фізичні, біофізичні);
- 2) за умовами застосування (польові, амбулаторні, клінічні та ті, що обслуговують фундаментальні дослідження);
- 3) за вимірюваними показниками (денситометрія, волюмінометрія, гідрометрія тощо) [48].

Із сучасних діагностичних методів метод комп'ютерної томографії вважається найбільш інформативним методом

дослідження ступеня та топографії жирових відкладень. Недоліком є вартість, радіаційне навантаження. Тому його не можна рекомендувати для рутинного скринінгу. Відтак на сьогодні найбільш поширеним методом визначення складу тіла людини є біоімпедансний аналіз (БІА). За простотою виконання досліджень, комфортністю і доступністю БІА можна порівняти з кардіографічним дослідженням, за інформативністю – з рентгенівською денситометрією, комп'ютерною томографією та морфологічними дослідженнями)[48]. Метод набув широкого поширення у світі наприкінці 1970-х років, а на сьогодні метод БІА за частотою застосування перевищив усі відомі методики оцінки складу тіла. з Метод оснований на вимірюванні електричного опору різних тканин людського тіла з огляду на різний уміст у них рідини та електролітів.

Субстратом активного опору є біологічні рідини (поза- і внутрішньоклітинна), що мають іонний механізм провідності. Субстратом реактивного опору є клітинні мембрани. Для оцінки загальної рідини організму (ЗРО) і безжирової маси (БЖМ) тіла використовують значення активного опору на частоті 50 кГц. За величиною реактивної складової імпедансу обчислюють значення ОО та активної клітинної маси (АКМ). Для розрахунку параметрів складу тіла використовують формули з коефіцієнтами, значення яких визначають і уточнюють шляхом зіставлення результатів БІА з даними оцінки параметрів складу тіла за допомогою еталонних методів. Вихідні протоколи програми сучасних БІА містять оцінки таких параметрів складу тіла:

- 1) МТ;
- 2) ІМТ;
- 3) ЖМ;
- 4)% ЖМ;

5) БЖМ тіла (МТ за винятком жирової тканини, яка в нормі становить близько 2/3 усієї МТ);

6) АКМ (маса всіх клітин, у яких відбуваються метаболічні процеси);

7) відсотковий вміст АКМ у БЖМ (% АКМ).

На першому етапі під час БіА складу тіла оцінюють кількість рідини в біооб'єкті – визначають загальну рідину організму (ЗРО). Далі розраховують значення БЖМ тіла. Встановлено, що значення ЗРО і БЖМ тісно пов'язані. Численні дослідження [20] продемонстрували, що гідратація БЖМ, тобто частка рідини в БЖМ, підтримується в організмі людини практично постійною. З огляду на це значення БЖМ можна обчислити за допомогою величини ЗРО за формулою:

$$\text{БЖМ} = \text{ЗРО} / \text{гідратація БЖМ}, \text{ де гідратація БЖМ} \approx 0,737 \pm 0,036.$$

Далі за допомогою значення МТ и БЖМ знаходять ЖМ:

$$\text{ЖМ} = \text{МТ} - \text{БЖМ}.$$

Насамкінець, припускаючи сталість середньої гідратації клітин в організмі, можна пов'язати величину клітинної рідини з клітинною МТ співвідношенням:

$$\text{Клітинна МТ} = \text{клітинна рідина} / \text{гідратація клітинної маси},$$

де гідратація клітинної маси $\approx 0,7$ [49].

Таким чином, в сучасних умовах тривають пошуки ефективних та не дорого вартісних методів ранньої діагностики ожиріння, які були б інформативними при призначенні персоніфікованого та патогенетичноспрямованого лікування пацієнтів.

Стратегія лікування ожиріння у жінок репродуктивного віку.

Для жінок репродуктивного віку в аспекті збереження та відновлення здатності до зачаття, безпечності гравідарного процесу,

сьогодні розглядається стратегія нормалізація ваги тіла задовго до настання вагітності. Як стверджують автори [50], модифікація способу життя найбільш ефективна щодо розвитку подальших метаболічних порушень, у разі її початку у підлітковому віці. Саме цей час є ефективним, щоб запобігти надмірному набору ваги, та попередження розвитку ожиріння, яке, як вказують автри є тригером метаболічних розладів та психологічних захворювань у підлітків із СПКЯ. При цьому поетапно вирішуються наступні завдання: 1. Стабілізація ваги (немає наростання ІМТ)

2. Зниження ІМТ на тлі модифікації способу життя з метою знизити ризик розвитку ускладнень. Автори відзначають, що падіння ІМТ на 10% від початкової величини корелює зі зниженням факторів ризику [40].

3. Нормалізація маси тіла в даний час вважається найбільш безпечною і разом з тим ефективною при поступовому (0,5-1,0 кг на тиждень) зниженні ваги протягом 4-6 місяців і утриманні результатів протягом тривалого часу [51], при цьому втрата 5-15% від початкової маси тіла, відбувається за рахунок жирової тканини, а не за рахунок втрати м'язової маси, рідини або кісткової маси. За даними авторів, навіть незначна редукція маси тіла здатна зменшити прояви метаболічних порушень, покращити овуляторну функцію яєчників, позитивно впливати на настання вагітності [52].

Як рекомендують дієтологи, спочатку слід зменшувати кількість їжі, спожитої за один раз, тобто порції. Такий темп зниження ваги достатньо швидко досягається хворим, є безпечним і має мінімальний ризик рецидиву набору ваги. Більш інтенсивне зниження маси тіла рекомендовано хворим: з високим ризиком розвитку метаболічних ускладнень; - з морбідним ожирінням (ІМТ >

40) і синдромом апное; - перед проведенням планових хірургічних втручань[52].

Більшістю науковців із проблеми ожиріння відзначається роль харчових звичок та переїдання у формуванні цього захворювання. Саме на частку переїдання припадає 90% випадків, а порушення режиму харчування — 67% [53, 54,55].

Заслуговує уваги гіподинамія у осіб із ожирінням, що сприяє накопиченню енергії [56, 57, 58].

Як відзначає Вовк ІБ та співавт. (2017), важливим при використанні низькокалорійної дієти має бути її різноманітність. Стосовно вмісту вуглеводів - їх відсоток 50-55% денного раціону, білків – 20-25%, а жирів, переважно ненасичених, – 30% [59]. Автори відзначають,що задля зменшення маси тіла на 0,5-1 кг на тиждень, необхідно зменшити калорійність раціону на 500-1000 ккал залежно від енерговитрат, а для людини з ожирінням вона не має перевищувати 1500-1700 ккал [59]. Набір продуктів потрібно обмежувати поступово.

Та, не дивлячись на обнадійливі прогнози модифікації способу життя, та харчування, оптимальне зниження ваги тіла у дівчаток-підлітків відзначається лише у 4-6% пацієток [60, 61, 62, 63].

Методи медикаментозної корекції МС та ожиріння у жінок репродуктивного віку поєднують у собі два напрямки – метаболічний: контроль маси тіла, корекцію вуглеводного та ліпідного обмінів, показників згортання крові, та репродуктивний – акцентований на нормалізації біосинтезу та периферичних ефектів андрогенів, контроль циклічності менструальних кровотеч, нормалізацію структури та рецептивності ендометрія, покращення психологічного, емоційного станів та сексуального здоров'я жінок [64, 65].

Зупиняючись на метаболічній складовій порушень репродуктивного здоров'я при СПЯ, авторами відзначається позитивний вплив препаратів, які нормалізують вуглеводний обмін та покращують чутливість тканин до інсуліну [66]. Важливу роль у подоланні проблеми інсулінорезистентності і метаболічних зрушень, характерних для МС, відіграють препарати із контролючим впливом на обмін ліпідів і активність запального процесу [67]. Сучасними препаратами такого впливу є тiazолідиндіони – сенситизатори рецепторів інсуліну, антагоністи PPAR γ . Вони підвищують чутливість клітин до інсуліну, здійснюють протизапальний і антиоксидантний ефект та відзначаються перевагами перед метформіном [68]. У поєднанні із омега 3 жирними кислотами та ліпоєвою кислотою вони сприяють підвищенню рівня адипонектину і здійснюють кардіопротекторний вплив [69].

Із медикаментозних засобів для лікування МС і ЦД використовують метформіну гідрохлорид–препарат, який покращує чутливість тканин до інсуліну, знижує глюконеогенез, підвищує синтез глікогену, активує утилізацію глюкози периферичними тканинами і гальмує її всмоктування в тонкому кишечнику та знижує масу тіла. Саме завдяки цим ефектам, препарат рекомендовано для лікування СПКЯ [66]. Кайдашев ІП (2013) вказує на протизапальну дію метформіну через вплив на транскрипційний фактор NF- κ B, що призводить до зниження рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 і TNF- α та концентрації С-пептида в сироватці [70].

Метформін гідрохлорид в добовій дозі 1700 мг впродовж 6 місяців призводить до нормалізації вуглеводного обміну у 33,3% осіб, що мають його ранні порушення [71]. За даними мета-аналізу, який включав чотири рандомізовані контрольовані дослідження

визначено, що метформін у дозі 1700–2000 мг на добу асоціюється із поліпшенням ІМТ у порівнянні із КОК [72].

Іншими авторами відзначається позитивний вплив засобів, які знижують активність кишечник ферментів, зокрема ліпаз, на всмоктування жирів. Прикладом препаратів із вказаними властивостями є орлістат [73]. Як вказують клінічні рекомендації з лікування ожиріння 2021 [74], рекомендується пацієнтам з ІМТ ≥ 30 кг / м² або ІМТ ≥ 27 кг / м² при наявності коморбідних захворювань в дозі 120 мг 3 рази на добу. Тривалість лікування становить 4 роки. Препарат рекомендовано у використанні FDA [75].

Фармакотерапію ожиріння можна проводити препаратом Сибутрамін, чи його поєднанням із метформіном [76, 77]. Сибутрамін – це препарат центральної дії, рекомендовано при ІМТ: ≥ 30 кг/м² чи ІМТ ≥ 27 кг/м² при поєднанні із коморбідними захворюваннями [74]. Та зважаючи на його гіпертензивний вплив, у жінок з невиконаною репродуктивною функцією використовується рідко.

Препаратом, що активно використовується у лікуванні ожиріння в умовах сьогодення є ліраглутид. Дія препарату заснована на регуляції апетиту за допомогою посилення почуття наповнення шлунку і насичення, зменшенні відчуття голоду. У дозі 3,0 мг забезпечує ефективну і стійку втрату маси тіла, позитивно впливає на динаміку кардіометаболічних факторів ризику на тлі зниження маси тіла [78, 79, 80, 81, 82].

Та, не зважаючи на обнадійливі результати щодо зниження маси тіла, фармакологічні препарати мають багато побічних ефектів, зокрема диспепсичні розлади. Деякі мають протипоказання з боку захворювань шлунка, підшлункової та щитоподібної залоз, а ліраглутид не дозволяється при медулярному раці щитоподібної залози [74].

Корнацька АГ. та співавт (2015), для покращення ліпідного профіля пацієток із МС рекомендують окрім дієти, використання нікотинової кислоти, риб'ячого жиру та фізичних тренування [83]. А Зыкова ТА та співавт.(2012) зазначають на використанні таурину, як засобу первинної профілактики гестаційного ЦД і пре еклампсії [84]. Доцільним у схему лікування МС Воронина ТА. (2012), вважає включати мексидол, за його антиоксидантні властивості [85]. Препарат модулює функціонування рецепторів і мембранозв'язаних ферментів, відновлює нейромедіаторний та енергетичний баланс, відновлює резистентність організму до стресу, гіпоксії, інтоксикації.

Широко застосовуються у лікуванні ожиріння у підлітків, молодих жінок, вагітних препарати фосфоліпідів, та вітаміно-терапія, препарати α -ліпоєвої кислоти [86]. Особливо важливу роль надається використанню α -ліпоєвої кислоти у жінок із патологією щитоподібної залози, діабетичною нейропатією [87, 88]. Вона є найбільш ефективною ловушкою вільних радикалів та препаратом лікування, а не профілактичної дії [89], має гіполіпідемічну дію та здійснює антиоксидантний вплив. Для корекції окиснювального стресу, якому відводять суттєву роль в патогенезі судинних ускладнень при ЦД, також рекомендують α -ліпоєву кислоту [90].

В умовах сьогодення широко досліджуються можливості використання інозитолів при інсулінорезистентності. Як відзначають Калугіна ЛВ та співавт.(2018), резистентність до інсуліну є селективною при СПЯ, та може зумовлюватися недостатністю інозитолфосфатної системи [91]. Sujana Thalamati (2020) повідомляє про результати проспективного рандомізованого порівняльного дослідження, що включало 200 пацієток із непліддям, ожирінням та ПКЯ, яким у лікувальні схеми було включено інозитол та метформін. Оцінювалися: регулярність менструального циклу,

показник гірсутизму (за шкалою Феррімана-Голлвея), рівень глюкози та інсуліну натще і постпрандіальний рівень, рівень дегідроепіандростерону в сироватці крові, рівень тестостерону в сироватці крові та співвідношення лютеїнізуючий/фолікуло-стимулюючий гормон у сироватці крові. Метою дослідження було зрівняння ефектів інозитолів (D-хіро-інозиту та міо-інозиту) та метформіну. За результатами дослідження відзначено в обох групах достовірне поліпшення всіх досліджуваних параметрів, однак у групі з комбінацією міо-інозиту та D-хіро-інозиту було статистично значуще поліпшення порівняно з групою метформіну. З цього автор приходить до висновку, що поєднання міо-інозиту і D-хіро-інозиту та застосування метформіну значно покращили чутливість до інсуліну в жінок з СПКЯ. Додатково поєднання міо-інозиту та D-хіро-інозиту було ефективним у покращенні гормонального профілю (співвідношення лютеїнізуючий/фолікуло-стимулюючий гормон, вільний тестостерон) у порівнянні з метформіном [92]. Тому інозитолі широко використовуються у терапевтичній тактиці жінок репродуктивного віку із ожирінням [93, 94, 95].

Патогенетично доцільним, з огляду на роль ендотеліальної дисфункції у механізмі розвитку проатерогенних змін при ожирінні, вважається призначення препаратів із ендотеліопротекторним ефектом (інгібітори АПФ, статини, омега-3 ПНЖК) [96]. Зважаючи на світовий досвід вивчення ефектів омега-3 ПНЖК на когнітивний потенціал і деякі психічні розлади, доцільним є вживання омега-3 ПНЖК при ожирінні та порушенні репродукції у жінок із СКЯ [97]. Споживання омега-3 ПНЖК вносить унікальний вклад в зниження ризику розвитку патології печінки та має протизапальні ефекти, адже при ожирінні продукції ТНФ-α підсилюється [98, 99]. Авторами відзначається, що омега-3 ПНЖК здійснюють гіполіпідемічний,

антиагрегаційний, протизапальний, імуномодулюючий, чинить антиоксидантний та антикоагуляцій впливи на організм [99, 100, 101, 102, 103]. Експериментально доведено, що високожирова дієта матері під час вагітності, негативно впливає на внутрішньоутробний розвитку плода та метаболізм глюкози і ліпідівдитини після народження за рахунок модифікації генів адипонектина і лептина [104]. Вживання матір'ю омега-3 ПНЖК позитивно впливає на індекс НОМА-IR та стан печінки її нащадків [105].

У молодих жінок та підлітків рекомендовано широке використання рослинних препаратів для контролю гормонів-стресу, як тригерів ожиріння та менструальних розладів[106].

Використання харчових волокон, зокрема насіння *Cyatopsis tetragonolobus*, добре зарекомендували себе в контролі маси тіла при ожирінні поєднаному з іншими коморбідними патологічними станами [107, 108, 109]. За даними авторів, гуарова смола подовжує час звільнення шлунка, сприяє покращенню кишкової мікробіоти, покращує абсорбцію вуглеводів [107, 110, 111].

На сьогодні широко обговорюється науковцями можливість використання хірургічних методів лікування жінок із ожирінням [112, 113, 114]. При цьому наголошується, що цей метод лікування може використовуватися при нефективності раніше проведених консервативних заходів (недостатнє зниження маси тіла, повторний набір маси тіла після лікування, недостатня компенсація супутньої патології) у осіб у віці 18-60 років [74]:

- ІМТ > 40 кг / м² (незалежно від наявності супутніх захворювань);
- ІМТ > 35 кг / м² і наявність важких захворювань, на протягом яких можна впливати шляхом зниження маси тіла. Наявність супутніх захворювань не є протипоказанням до бариатричної хірургії.

Однак стан хворого має бути стабілізованим, та він повинен отримувати адекватне лікування до операції.

Стосовно світових напрямів подолання ожиріння, то акцент у цій проблемі ставиться на широкому впровадженні в медичні структури, дитячі освітні установи державних програм із навчання здоровому способу життя.

ВООЗ розроблений «Глобальний план дій з профілактики неінфекційних захворювань та боротьби з ними на 2013-2020 роки» [115], яким передбачається, що його реалізація сприятиме досягненню 2025 р низки глобальних цілей в області боротьби з неінфекційними захворюваннями, включаючи скорочення передчасної смертності від них на 25% і стабілізацію глобальних показників по ожиріння на рівні 2010 р [116].

Для цього доцільно широке використання сучасних інформаційних технологій. Як відзначає Леженко ГО. (2016), інформаційні ресурси стануть персональним помічником пацієнтам у боротьбі із зайвою вагою [117]. Результати дослідження, проведеного 2010р. з оцінки веб-сайтів розроблених спеціально для хворих на ожиріння, продемонстрували їх здатність забезпечити кращий контроль зниження і тривале підтримання ваги на заданому рівні [214]. Та автори сходяться на думці, що для повної оцінки значення інтернет-технологій в подоланні ожиріння, потрібні додаткові дослідження з розробки та просування веб-додатків, спрямованих на досягнення стійких довгострокових результатів [215].

Таким чином, ожиріння є однією з найбільш серйозних та актуальних проблем сучасної медицини, яка тісно пов'язана із репродуктивним здоров'ям жіночого населення [107, 109, 110, 207].

1.2 Значення ожиріння в формуванні порушень менструальної функції та репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку.

На сьогодні ожиріння вважається хронічним захворюванням, яке розвивається внаслідок порушення обміну речовин і харчової поведінки, має рецидивний характер і характеризується накопиченням жирової тканини в організмі [118]. Тим не менш, А. Л. Загайко та співавтор (2017), відзначають супроводжується рядом патологічних проявів, таких як інсулінорезистентність, гіпертригліцеридемія, підвищений кров'яний тиск, порушення водно-сольового та ендокринного обмінів [119]. Ендокринна дисфункція при ожирінні пов'язана з порушенням гомеостазу статевих стероїдних гормонів (андрогенів, естрогенів, прогестерону), статевого гормон-зв'язуючого глобуліну, глюкокортикостероїдів, глюкози та інсуліну, та пептидних гормонів гіпофіза: фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), пролактину (Прл). Саме на тлі розладів регуляції статевих гормонів у пацієнтів з ожирінням часто виникають коморбідні патологічні стани, пов'язані з фолікулярним стероїдогенезом [120, 121]. До таких станів у першу чергу, відноситься інсулінорезистентність. У хворих з надмірною масою тіла та ожирінням підвищується рівень інсуліну, який стимулює синтез андрогенів в яєчниках. Через високий відсоток жирової тканини андрогени ароматизуються в естрогени, а це в свою чергу за принципом негативного зворотного зв'язку впливає на виробництво гонадотропінів [122, 123]. Це проявляється менструальною і овуляторною дисфункціями. Гіперінсулінемія є ланкою патогенезу синдрому полікістозних яєчників (СПЯ). Ожиріння сприяє зниженню чутливості тканин до інсуліну і посилює

симптоми СПЯ, маніфестуючи більш важчим фенотипом. При гіперандрогенії посилюється накопичення вісцерального жиру, що проявляється резистентністю до інсуліну і гіперінсулінемією, тим самим активізуючи виробництво оваріальних і надниркових андрогенів і замикається хибне коло патологічних змін [123, 124].

Широко досліджуваним в умовах сьогодення є визначення генів сприяння ожирінню. Серед них - мутації генів PPAR (рецепторів, які активуються проліфератором пероксисом, peroxisome proliferator-activated receptors). Білки PPAR відносяться до суперсімейства ядерних гормональних рецепторів, а також до факторів, які беруть участь в регуляції транскрипції ряду генів при активації їх лігандами. На сьогодні досліджено три ізоформи PPAR-білків: PPAR α (PPARA), PPAR γ (PPARG) і PPAR δ (PPARD). Білки PPAR здатні зв'язуватися з різними лігандами, включаючи жирні кислоти, лікарські засоби (фібрати, тiazолідиндіони) [123, 125, 126].

Ген PPARG складається з 9 екзонів і 8 інтронів, розташовується на хромосомі 3p25. Виділяють 2 ізоформи білка PPARG: PPARG1 і PPARG2, які розрізняються між собою наявністю 28-амінокислотного ділянки на N-кінці PPARG2. Експресується PPARG1 практично у всіх тканинах організму, а PPARG2 - більшою мірою в жировій тканині. Відомо, що активація PPARG збільшує адіпогенез і диференціювання адипоцитів. У макрофагах PPARG бере участь в придушенні продукції прозапальних цитокінів і підвищення сприйнятливості тканин до інсуліну, а в печінці і скелетних м'язах - в метаболізмі глюкози та ліпідів. Більш поширеною мутацією гена PPARG вважається однонуклеотидний поліморфізм заміни цитозину на гуанін в 12 кодоні (екзоні B) (rs1801282), внаслідок чого відбувається заміна проліну на аланін (Pro12Ala) в білку PPARG2, що призводить до зменшення транскрипційної активності генів-мішеней,

в тому числі лептину, пептидного гормону, що регулює енергетичний обмін, резистину - гормону жирової тканини, контролюючого чутливість клітин до інсуліну, та інгібітора активації плазміногену 1 [125].

Були проведені дослідження взаємозв'язку між генотипом PPARG2 і зниженням маси тіла. Носії аллеля Ala12 були більш успішними в зниженні маси тіла, ніж пацієнти з іншими генотипами [127, 128]. Але дослідження результатів тривалого підтримки ваги на одному рівні показали істотно різні частоти розподілу генотипів PPARG2 [129].

Яроцький М.Є. та співавт (2016) при вивченні генетичного тла гіперандрогенних розладів репродуктивного здоров'я жінок, відзначили роль гену CYP11A, що кодує фермент P450_{scc}, та сприяє перетворенню холестерину в прогестерон, тому розглядається в якості гена-кандидата щодо формування гіперандрогенемії при ожирінні та СПЯ [130]. Аналіз літературних джерел демонструє важливу роль 5 α -редуктази в генезі СПЯ при ожирінні. Дослідження, проведеному за участю 287 жінок виявило корелятивний зв'язок між поліморфізмом генів, які кодують ізоформи 5 α -редуктази (SRD5A1 і SRD5A2) і сприйнятливостю до розвитку СПЯ [131, 132]. Поліморфізм гена рецептора інсуліну (INSR) науковцями визнається у якості маркера, що веде до розвитку СПКЯ і інсулінорезистентності (ІР), ожиріння. Поліморфізм в області тирозинкінази INSR (екзон 17-21) представляє особливий інтерес, тому що мутації у цій ділянці пов'язані з помірною гіперінсулінемією і ІР [133, 134]. Калпаїн-10 є критичною цистеїн-протеазою інсуліну. Виявлено, що комбінація гаплотипів (112 і 121), що складаються з трьох поліморфізмів (UCSNP-43, -19 і -63), збільшує ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу у гетерозиготних носіїв [135]. У 2003 році А. Gonzalez і

Е. Abril першими виявили наявність зв'язку між СПЯ, а також гаплотипами калпаїна-10 та іншими фенотиповими характеристиками СПЯ (в тому числі гіперхолестеринемією і гірсутизмом) у іспанських жінок [136].

Дослідження Baghaei F., та співавт(2003) показало, що наявність коротких мікросателітних (ТТТА)_n повторів в четвертому інтроні гена СYP19 пов'язана з підвищенням рівня андрогенів і абдомінальним ожирінням серед жінок [137]. Роль даного поліморфізму в формуванні фенотипу СПКЯ була продемонстрована також у дослідженні, проведеному N. Xita і L. Lazaros [138]. Авторами виявлено, що жінки з СПЯ, як правило, мають більш короткі (ТТТА)_n повтори (9 або меншу кількість повторів), ніж здорові жінки контрольної групи (33,1% проти 29,5%), не дивлячись на відсутність статистичної значущості. Проте, пацієнтки з більш високим рівнем тестостерону в крові частіше мали ожиріння в порівнянні з контрольною групою (59,1% проти 42,1%) [139].

Таким чином, науковці не ставлять під сумнів роль генетичного тла у формуванні ожиріння, завдяки чому стає важливим пошук маркерів, які могли б допомогти не тільки виявляти пацієнтів, які входять до груп ризику розвитку ожиріння, а й спрогнозувати ті чи інші відхилення у гормональній складовій репродуктивного потенціалу жінок.

Незважаючи на значне число робіт, присвячених вивченню взаємозв'язку розладів жирового обміну та репродуктивного здоров'я жінок, чіткості у розумінні питань зв'язку порушень вуглеводного, жирового та стероїдного метаболізму при формуванні ановуляторності оваріального циклу у жінок репродуктивного віку не отримано [140].

Зміни метаболічних процесів вуглеводного обміну в умовах ожиріння, призводять до формування ІР, яка, за даними авторів, слугує тлом для формування синдрому полікістозних яєчників [141]. Клінічно СПЯ характеризується збільшенням маси тіла, олігоменореєю, гіперандрогенією [142]. В експериментах на тваринах отримано дані про негативний вплив ожиріння на всі ланки гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи [143].

Ожирінню відводиться одна із провідних ролей при формуванні гормонально-імунової дисфункції в жіночому організмі. Це пояснюється тим, що у жировій тканині синтезується велика кількість різноманітних пептидних продуктів (адипокінів), одні з яких виробляються в адипоцитах, інші - в стромальних клітинах жирової тканини або в макрофагах, та мігрують до жирової тканини при ожирінні [144]. Адипокіни за своїм складом відносяться до цитокінів. Такі цитокіни, як чинник некрозу пухлини- α , інтерлейкін-6 та інгібітор активатора плазміногену, також локалізуються в жировій тканині. За даними Lim SS і співавт (2012), функціонують як паракрінні або аутокрінні регулятори цитокінового профілю організму жінки [144].

Лептин (від грецького «leptos» - м'ясо) – гормон білої жирової тканини, має молекулярну масу 16 кДа. Він складається із 146 амінокислот, та відноситься до неглікозильованих пептидів, кодується геном ob [145]. Окрім жирової тканини експресується в гіпоталамусі, гіпофізі, плаценті, епітелії шлунка, молочних і статевих залоз. Секреція лептину залежить від маси жирової тканини в організмі. Лептину відводиться головна роль в регуляції апетиту, маси тіла і енергетичного метаболізму організму [146]. Гормон виступає в якості індикатора нутриційного балансу, оскільки роль лептину в організмі полягає в запобіганні зниження кількості

жирової тканини, необхідної для активації осі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, овуляції, зачаття і успішності гестації [147], тобто сприяє забезпеченню організму енергією, яка задовольняє потреби репродуктивного циклу.

Так, ефекти лептину на репродуктивну вісь були вперше вивчені на моделях мишей з виключенням відповідного гена. У дослідженні, проведеному Jr.J. Donato і R.M. Cravo (2011), було продемонстровано, що екзогенне введення лептину індукує статеве дозрівання, розвиток гонад, нормалізує секрецію гонадотропінів і відновлює фертильність [148]. Аналогічні дані отримані при введенні лептину жінкам із його дефіцитом. Santos ED та співавт (2012) відзначають, що секреція лютеїнізуючого гормону (ЛГ) залежить від рівня лептину та знижується при тривалому голодуванні [149]. Експресія лептину відбувається у клітинах теки, гранульози, маткової труби і ендометрія. Автори вказують на здатність лептину посилювати ефекти гонадотропінів, інсуліну та інсуліноподібний фактор росту-1 на стероїдогенез в тканинах яєчника, сприяти дозріванню ооцитів [150].

За умови ожиріння рівень лептину підвищується [151], порушується інсуліноподібний шлях сигнальної трансдукції на текальні тканини [151]. Sharma A і співавт. (2015) відзначають, що хронічне підвищення рівня лептину призводить до лептинорезистентності і, відповідно, до ризику деактивації системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, порушення менструального циклу і ановуляції [152]. Автори відзначають, що порушення стероїдогенезу в гранульозних і текальних яєчників при гіперлептинемії, може порушувати фолікулогенез і дозрівання ооцита в яєчнику [152].

Таким чином, на сьогодні, жирова тканина розглядається не тільки інертним енергетичним джерелом, а й активним ендокринним

органом, який здатний виконувати ряд ендокринних, паракринних і аутокринних функцій. Костіцька ІО. (2010) відзначає особливу роль адипоцитів у синтезі естрогенів, ангіотензиногену, простагландинів, ЧНП- α , інтерлейкіну (ІЛ)-6, лептину, резистину, адипонектину, вісфатину, васпіну, інсуліноподібного фактору росту (ІПФР)-1, інгібітора - активатора плазміногену (ІАП)-1, апеліну -, оментину, ретинолзв'язувального протеїну (РЗП)-4 та інших хемокінів (MCP-1, RANTES) [153].

Адипонектин є колагеноподібним білком, який містить 244 амінокислотних залишки, і синтезується виключно в адипоцитах жирової тканини [154]. Його молекула містить 4 домени, з яких С-кінцевий відповідає за такі ефекти, як зниження рівня глюкози у крові та підвищення процесів окиснення вільних жирних кислот (ВЖК) у м'язах. Механізм дії цього ліпоцитокіну пов'язаний з його здатністю стимулювати аденозинмонофосфаткіназу (АМФК) із подальшою інгібіцією ацетил-КоА карбоксилази. У м'язах АМФК стимулює окиснення ВЖК, утворення глюкози та лактату. При ожирінні його рівень нижче, ніж у людей з нормальною масою тіла, тому відбувається схильність до ІР за рахунок зростання вмісту тригліцеридів у клітинах, адже знижується чутливість інсулінових рецепторів гепатоцитів і м'язової тканини до глюкози [139]. Виявлено, що адипонектин регулює вироблення гормонів і експресію генів в соматотрофах і гонадотрофах гіпофіза, інгібуючи секрецію ЛГ, але не впливає на концентрацію ФСГ [149, 153].

Чинник некрозу пухлини- α (ЧНП- α) - мономер молекулярною масою 26 кДа, належить до цитокінів, які відіграють провідну роль в ініціації імунозапальних реакцій. Він продукується багатьма типами клітин: макрофагами, лімфоцитами, адипоцитами, що секретується адипоцитами, фагоцитами, серцевим і скелетними м'язами [154, 155,

156]. Зв'язується із плазматичною мембраною за допомогою рецепторів. Дисфункція адипоцитів викликається плеiotропною дією цього цитокіну, а він сам, за даними дослідників, має пряме відношення до розвитку ІР на адипоцитарному рівні та системно — в інших тканинах та органах організму, зокрема у печінці і м'язах [157]. Показано, що цей гормон здатен впливати на інсулінові рецептори і транспортери глюкози, спричиняючи формування метаболічного синдрому. Але патогенетичні механізми взаємозв'язків ЧНП- α та ІР залишаються не до кінця вивченими, хоча автори відзначають, що зростання рівня макрофагів при ожирінні, створює передумови для зростання рівня ЧНП- α [158]. Крім того, показано, що статеві стероїди можуть впливати на синтез ЧНП- α [159].

Резистин – синтезовано у 2001р, являє собою поліпептид, до його складу входить 114 амінокислотних залишків. Він продукується в основному преадіпоцитами, макрофагами та ендокринними клітинами шлунково - кишкового тракту, та в меншій мірі зрілими адипоцитами абдомінальної локалізації [160, 162]. Експресія мРНК резистину була виявлена в гіпофізі і гіпоталамусі, його концентрації в гіпофізі дуже низькі при народженні і збільшуються в період статевого дозрівання, тоді як експресія клітинами гіпоталамуса практично постійна протягом життя. Незважаючи на велику кількість проведених досліджень, статистично значущих змін концентрації резистину у жінок з ожирінням і порушенням репродуктивної функції до теперішнього часу виявлено не було [161, 163].

У своєму дослідженні Christian Obirikorang та співавт (2019), прийшли висновку, що жінки з ожирінням та СПЯ мають найбільш змінені рівні адипокінів порівняно з жінками без ожиріння, та здоровими жінками. Співвідношення адипонектин: лептин є

найкращим предиктором СПЯ порівняно з окремими адипокінами [164].

В останні роки активно вивчається вплив греліну на репродуктивну функцію жінок [165]. Цей гормон являє собою пептид з 28 амінокислот, що секретується в шлунку і в значній мірі контролює харчову поведінку і енергетичний гомеостаз. У дослідженні рівнів лептину та греліну, проведеному у 2018р серед 252 жінок (30 жінок із СПЯ (діагноз встановлений згідно з Роттердамським консенсусом про СПЯ / ASRM, 2003) та 122 нормо-овуляторних жінок- група контролю), істотних відмінностей у рівнях греліну ($P = 0,1830$) та лептину ($P = 0,8329$) не виявлено між СПЯ та контрольними групами. Однак рівень греліну був значно нижчим; і рівні лептину були значно вищими у пацієнтів із СПКЯ із ожирінням у порівнянні з худими пацієнтами ($P = 0,0001$ для обох). У групі СПЯ існували значні кореляційні зв'язки між рівнями греліну та лептину з індексом маси тіла (ІМТ), співвідношенням талії та стегна, загальним холестерином, тригліцидами, ЛПВЩ, ЛПНЩ та рівнем інсуліну. Багаторазовий регресійний аналіз показав, що інсулін був основним фактором, що визначає рівень греліну ($R^2 = 0,316$) та лептину ($R^2 = 0,352$) ($P = 0,0001$ для обох). Автори прийшли висновку: що рівень греліну та лептину в сироватці крові є нормальним у жінок із СПКЯ; проте існує взаємозв'язок, можливо пов'язаний із ожирінням, гіперінсулінемією та резистентністю до інсуліну [166]. Роботами інших дослідників вказується на роль греліну в регуляції функцій жіночої репродуктивної системи і його вплив на синтез і секрецію статевих гормонів гіпоталамуса і гіпофіза [167, 168]. Ghantous SM та співавт.(2015) відзначають інгібуючий вплив греліну на секрецію інсуліноподібний фактор росту-1 і простагландину F клітинами

гранульози та антиапоптотичну і пролиферативну дію греліну на тканини яєчника [169].

Багатьма дослідниками сьогодення вказується, що зростання прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-6 при ожирінні, призводить до розвитку хронічного низькоінтенсивного запального процесу, та IP [170, 171, 172, 173].

Цікавими є повідомлення щодо ретинол-зв'язувального білок-4 (РЗБ-4), який синтезується у надлишковій кількості адипоцитами і гепатоцитами у хворих з ожирінням. Лие Яіа та співавт у 2014 р, повідомляють про мета-аналіз, проведений у Кокрановській бібліотеці, MEDLINE, ISI Web of Science та EMBASE для виявлення всіх досліджень, які вивчали взаємозв'язок між рівнем циркулюючого RBP4 та СПЯ [174]. Стандартні середні значення різниці (SMD) та 95% довірчий інтервал (CI) були оцінені та об'єднані за допомогою методології мета аналізу. Всього в мета аналізі було залучено сім досліджень, які включали загалом 636 суб'єктів (260 контрольних та 376 пацієнтів із СПЯ). Рівень RBP4 був вищим у пацієнтів із СПЯ, ніж у пацієнтів, які не хворіли на СПЯ (випадкові ефекти MD (95% ДІ) = 0,69, [0,20; 1,18], P = 0,006). Розмір ефекту показав, що рівень RBP4 був вищим у пацієнтів із надмірною вагою або ожирінням СПЯ, ніж у пацієнтів із нормальною вагою (фіксовані ефекти MD (95% ДІ) = 7,95, [5,96; 9,93], P <0,05). У аналізі підгруп за регіонами рівень RBP4 був вищим у хворих на СПЯ в Азії, ніж у контрольних груп (випадкові ефекти MD (95% ДІ) = 0,85, [0,54; 1,15], P <0,05), але не у європейських пацієнтів із СПЯ порівняно з контролем (випадкові ефекти MD (95% ДІ) = 0,34, [-1,12; 1,80], P = 0,65). Результати мета-аналізу показали, що RBP4 може бути корисним інструментом для ідентифікації жінок СПЯ [174].

Інсулінорезистентність і асоційована з нею гіперінсулінемія є ще однією особливістю ожиріння, особливо при СПЯ [175, 176, 177]. Інсулінорезистентність асоціюється з компенсаторною гіперінсулінемією, яка, в свою чергу, може призводити до недостатності репродуктивної функції [178].

Крім прямої та опосередкованої дії гормонів жирової тканини на репродуктивну функцію, жирова тканина виступає однією із головних місць продукції та метаболізму стероїдних гормонів. Це зумовлюється активністю ароматаз, які перетворюють фракції циркулюючих андрогенів (андростендіону і тестостерону) в естрогени; та про андрогенну дію ферменту 17β -гідроксистероїддегідрогенази в адипоцитах, яка забезпечує перетворення андростендіону в активний андроген тестостерон і ферменту 5α -редуктаза, яка перетворює тестостерон у більш активний андроген 5α -дигідротестостерон [179, 180].

Одним з основних наслідків ожиріння є гіперандрогенія, яка формується в результаті порушення овуляторних процесів у яєчниках [178]. ГІ має про андрогенну дію як безпосередньо, так і опосередковано. З одного боку відбувається стимуляція стероїдогенезу в гранульозних і текальних клітинах, з іншого - збільшується чутливість клітин-гонадотрофів гіпофіза до гонадотропін-релізинг-гормону гіпоталамуса, що опосередковано активізує стероїдогенез в яєчниках [181]. Крім гіперандрогенії, що бере свій початок в яєчниках, гіперінсулінемія здатна пригнічувати синтез глобуліну, що зв'язує статеві гормони в печінці, тим самим сприяючи зростанню рівня вільних андрогенів [182, 183], що, в свою чергу, здатне активізувати синтез андрогенів в наднирниках [178, 180]. Домінування андрогенів сприяє активації апоптозу клітин фолікулярної гранульози. А периферична конверсія надлишку

андрогенів в естрогени в жировій тканині обумовлює розвиток гіперестрогенії, що призводить до пригнічення нормальної секреції гонадотропінів і, як наслідок, порушення регуляції овуляторної функції яєчників, формування гіперпластичного синдрому [184]. Dokras A. (2012) вказує на зміну співвідношення естрон / естрадіол при ожирінні в сторону естрону. Це супроводжується порушенням нормального функціонування механізму зворотного зв'язку, сенсibiliзацією гонадотрофів гіпофіза до гонадотропін-рилізінг-гормону, зниженням порогового рівня овариального естрадіолу, необхідного для початку овуляторного підйому ЛГ; кістозним переродженням яєчників, накопиченням «шкідливих» метаболітів естрогенів у жіночому організмі, та аномальними матковими кровотечами [185].

Серед множинних ефектів впливу ожиріння на організм жінки є порушення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі, відсутність овуляції, розлади менструального циклу [186].

У своєму дослідженні Mourad W Seif та співавтор(2014), вказують на значну кількість порушень менструального циклу та аномальних маткових кровотеч у жінок із ожирінням [187].

В перехресному дослідженні з 266 жінок з ожирінням і збереженою фертильністю у 64,3% відзначався регулярний менструальний цикл, у 21,4% - олігоменорея і у 14,3% - гіперменорея і / або поліменорея. Виявлено, що пацієнтки з олігоменореєю мали найбільшу окружність талії, індекс маси тіла і концентрації інсуліну в крові в порівнянні з жінками з нормальним менструальним циклом [188].

Відсутність овуляції при ожирінні може бути причиною розвитку гіперпластичних процесів ендометрія, аномальних маткових кровотеч, лейоміоми матки, ендометріозу, мастопатії [189, 190]. За

даними Шурпак С.О. (2018), тривале домінування естрогенів за відсутності адекватного впливу прогестерону, призводить до гіперпластичних процесів в ендометрії, а подальшому до кровотеч [191]. Автор вказує, що відносний ризик розвитку зовнішнього геніального ендометріозу, лейоміоми матки і патології ендометрія за наявності ожиріння сягає 8,944 (95% ДІ: 3,506-22,819, NNT 1,322), при цьому відзначається синтропічна коморбідність [192]. Надлишок кожних 10-ти кг ваги призводить до зростання ризику формування ЛМ на 21% [193]. Dabelea D та співавт.(2011), відзначають, що причиною пухлинного росту при ожирінні є підсилення синтезу естрогенів із наднирникових андрогенів [194]. О.О. Коритко (2016) підкреслює, що зростання рівня андрогенів при ожирінні часто призводить до формування СПЯ [195]. Коморбідне тло гіперпластичного синдрому при ожирінні може свідчити про існування єдиних етіопатогенетичних моментів у виникненні глибоких ендокринно-метаболічних порушень у жінок, що підтверджується даними літератури [196, 197, 198]. Зокрема науковцями встановлено, що у жінок з ожирінням спостерігається зниження амплітуди пульсової секреції лютеїнізуючого гормону, а також знижена екскреція метаболітів прогестерону [199]. Крім ановуляції, зміна патерну секреції лютеїнізуючого гормону веде до порушення стероїдогенезу в яєчниках, функціонування жовтого тіла в секреторну фазу менструального циклу, що сприяє затримці дозрівання та якості ооцитів, порушення гравідарних можливостей ендометрія [200]. Все вище вказане призводить до безпліддя, ранніх імплантаційних втрат, та сприяє формуванню не виношування вагітності у жінок із ожирінням [201, 202, 2013]. Крім того, виявлено, що ожиріння пов'язане з більш низькими концентраціями антімюллерова гормону [204]. Антімюллерів гормон секретується

клітинами гранульози яєчника і в даний час використовується в якості основного індикатора зниження оваріального резерву [205]. У жінок з ожирінням спостерігається збільшення концентрації С-реактивного білка в фолікулярній рідині, що вказує на те, що метаболічна середовище організму має прямий вплив на процеси фолікулогенезу [206]. Автори вказують на збільшення цього маркера запалення і оксидативного стресу в фолікулярній рідині, що має достовірний зв'язок зі зниженням потенціалу розвитку ооцитів [207]. Існують повідомлення, що наявність метаболічного синдрому, ожиріння призводять до зниження якості ооцитів та розвитку аномалій ембріонального розвитку [208, 209]. У дослідженні Chen C-P.(2012), *in vitro* було продемонстровано аномальну ембріональну експресію рецептора IGF-1, який відповідає за сигналізацію інсуліну в тканинах ембріона, після передімплантаційної обробки ембріонів надлишковими кількостями пальмітинової кислоти, яка визначається в матці і маткових трубах при ожирінні. Вагітність таким плодом супроводжується затримкою росту плода, а також формуванням у майбутньому метаболічного синдрому у потомства [210].

Різноманіття порушень з боку роботи репродуктивної системи у пацієток з ожирінням поєднується із депресивним синдромом, що сприяє стресорній гіперпролактинемії і відбивається на нормальному зростанні і дозріванні преовуляторного фолікула [211, 212, 213]. Це зумовлює каскад патологічних змін, які стосуються овуляції, процесу дозрівання жовтого тіла, неадекватної передімплантаційної перебудови ендометрія з його прозапальним цитокіновим потенціалом, локальної активації протромбінази і як результат - обмеження інвазивних можливостей трофобласта, інфаркту трофобласта, його відшарування і, в кінцевому підсумку, раннього викидня [213].

Таким чином, ожиріння та надлишкова вага значною мірою пов'язані не тільки з репродуктивними розладами, а й становленням менструального циклу у підлітковому віці та включають цілий континуум патологічних процесів жіночого організму, подолання яких потребує згуртованої роботи мультидисциплінарної команди науковців та медиків.

Розмаїття чинників, що беруть участь в патогенезі ожиріння та одночасно впливають на продукцію оваріальних стероїдів, процесів овуляції, імплантації та безпечності перебігу гестаційного процесу, надає проблемі мультисистемності. Тому для досягнення ефективності лікування ожиріння необхідний комплексний, мультидисциплінарний підхід, основу якого складатимуть сполучення модифікації способу життя, дієтотерапії, фармакологічна підтримка та всебічний лікарський контроль, самоконтроль над надлишковою масою тіла, залучення сучасних інформаційних технологій в процес контролю ваги тіла, що в кінцевому результаті забезпечить зниження рівня інсулінорезистентності – ключового механізму розвитку ожиріння та сприятиме профілактиці вторинних ендокринопатій.

З огляду на демографічну ситуацію яка склалася, незадовільний приріст населення, особливо актуальною є профілактика порушень репродуктивного потенціалу молодих жінок, як основного резерву підвищення народжуваності в країні. Незважаючи на значне число робіт, присвячених вивченню взаємозв'язку ожиріння і порушень менструального циклу у молодих жінок, дана проблема залишається актуальною як у медичному, так і в соціальному планах. Питання ведення хворих з порушеннями репродуктивного здоров'я залишається відкритим для подальших досліджень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження

Для вирішення поставленої мети нами проведено проспективне відкрите суцільне клінічне контрольоване порівняльне дослідження.

У дослідженні брали участь 90 жінок раннього репродуктивного віку (від 18 до 25 років (середній вік $21,7 \pm 2,1$ року), що звернулися до гінеколога по приводу порушень менструальної функції (ПМФ), з яких 60 з порушеннями жирового обміну (1 основна група) і 30 пацієток без ожиріння (2 група порівняння).

Критеріями включення в основну групу з'явилися:

1. Вік від 18 до 25 років.
2. Надмірна маса тіла (НМТ) (індекс маси тіла (ІМТ) $> 30 \text{ кг/м}^2$);
3. ПМФ та репродуктивної функції (безпліддя):
4. Інформована згода на участь в дослідженні.

Критеріями виключення з'явилися:

1. Нормальна маса тіла (ІМТ $18,5-24,9 \text{ кг/м}^2$).
2. ПМФ, пов'язані із структурними причинами (субмукозна міома матки, аденоміоз тощо).
3. Захворювання, пов'язані з порушенням статевого диференціювання і безповоротними природженими формами гіпогонадізму.
4. Цукровий діабет 1 і 2 типу.
5. Вторинне ожиріння при ендокринопатіях (синдром Кушинга, акромегалія).

6. Вживання лікарських засобів і біологічно активних добавок до їжі, здатних вплинути на метаболічні параметри.

7. Незгода брати участь в дослідженні.

Дослідження проводилося в 2 етапи: на першому етапі проводився аналіз чинників ризику для виникнення ожиріння з ПМФ. З цією метою була створена 2 група порівняння, до складу якої були включені дівчата аналогічного віку з ПМФ, але без ожиріння і що мали ІМТ 18,5-24,9 кг/м².

На другому етапі після проведеного поглибленого спеціального обстеження пацієток основної групи розподілено на дві підгрупи 1.1 і 1.2 залежно від рівня вираженості гіперандрогенії (ГА). У підгрупі 1.1 – 30 жінок з виявленими симптомами ГА, в підгрупу 1.2 - 30 дівчат без ознак ГА. Всі дослідження проводилися тричі: спочатку дослідження, через 3 і 6 місяців після лікування.

Результати досліджень зберігалися у вигляді електронних баз даних у форматі Microsoft Access.

Дизайн досліджень представлено на рис. 2.1.

2.2. Методи дослідження

Загальноклінічне обстеження включало: збір анамнезу, загальний і гінекологічний огляд, консультацію суміжних фахівців у зв'язку з наявністю екстрагенітальної патології. Всі відомості заносилися в анкети з наступним виявленням чинників ризику розвитку даної патології. Анкетування проводилося за наступними основними пунктами.

З метою з'ясування спадкової обтяженої уточнювали вік і соматичну патологію батьків, особливу увагу звертали на

нейроендокринну патологію родичів першої лінії: мати, батько, сестри.

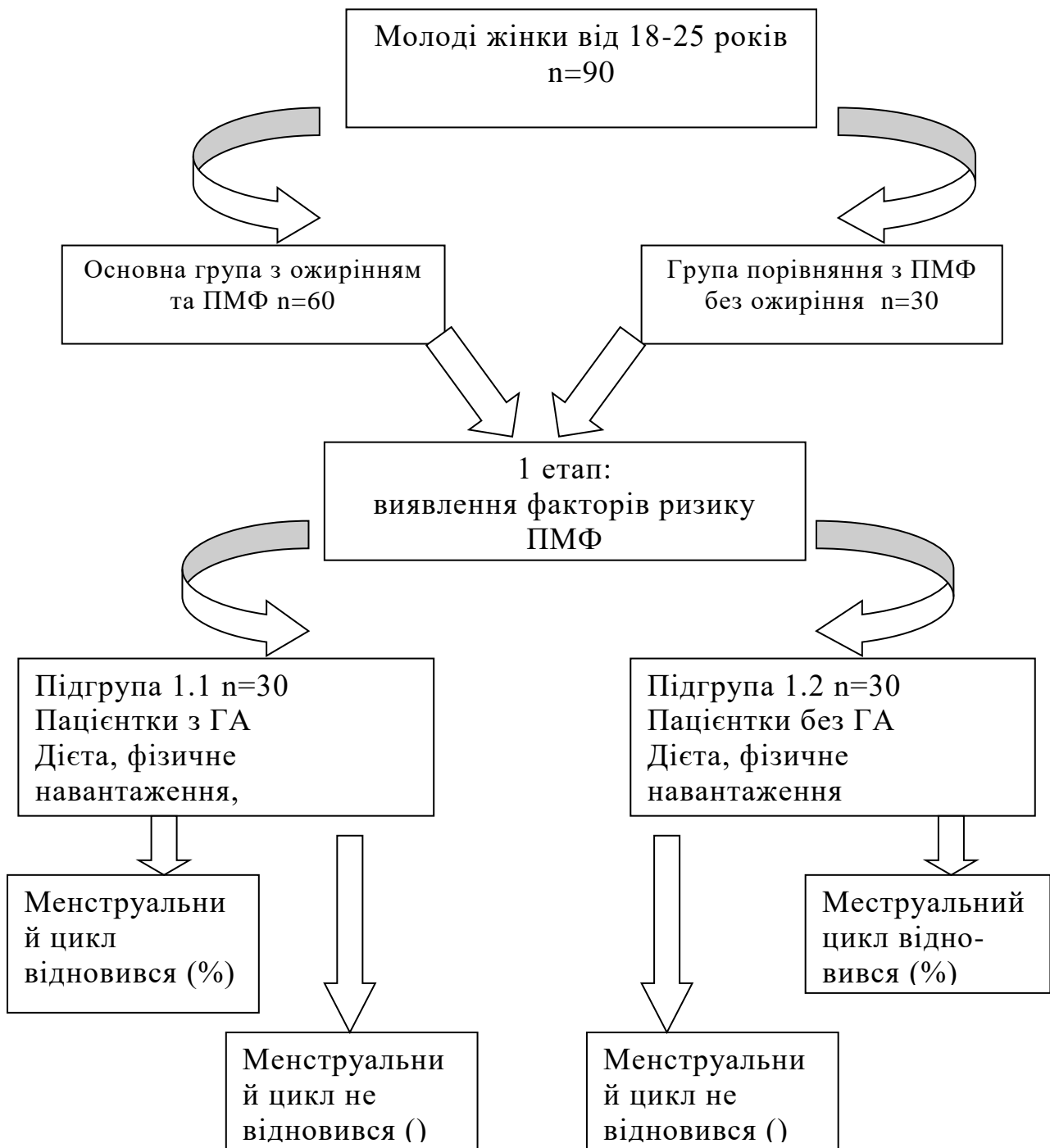


Рис. 2.1 Дизайн досліджень.

Дані антенатального розвитку досліджуваних дівчат, ускладнення вагітності і пологів; дівчаток по основних періодах статевого розвитку: період новонародженості (до 28 днів після народження), нейтральний або період інертного дитинства (до 7 років), препубертатний (від 7 років до менархе), пубертатний (від менархе до 15 років) і юнацький (від 15 до 18 років).

Отримані результати ми аналізували з метою виявлення чинників, які могли несприятливо впливати на формування репродуктивної системи обстежуваних дівчат обох груп.

Обробивши отримані дані за допомогою математичної формули зважених чинників, розроблений алгоритм виявлення чинників ризику для виникнення ожиріння і ПМФ (таблиця 2.1).

Таблиця 2.1

Алгоритм прогнозування ПМФ у дівчат з ожирінням по періодам статевого розвитку (у балах)

1 період фетальний

Показник	ступінь ризику (бали)
спадковість (нейроендокринні захворювання)	- легкий ступінь – до 3 балів - середній ступінь – до 7 балів - тяжкий ступінь - > 7 балів
у матері – 2	
у батька – 2	
у сестри – 1	
ожиріння:	
у матері – 2	
у батька – 1	
перинатальні фактори:	
- ранній токсикоз – 1	
- загроза мимовільного аборту – 1	
- прееклампсія: середня форма – 1	

тяжка форма – 3	
- гестаційний діабет – 3	
пологи в тазовому передлежанні - 1	
маса тіла при народженні > 4000 гр	

2 період: період становлення репродуктивної функції

Показник	ступінь ризику (бали)
- часті інфекції: ГРВІ, тонзиліт (5-7 років) - 1	Ступінь ризику по 1 та 2 періоду сумується: - легкий ступінь – до 6 балів - середній ступінь – до 10 балів - тяжкий ступінь - > 10 балів
- часті інфекції: ГРВІ, тонзиліт (7-12 років) - 2	
- інфекційний гепатит (7-12 років) – 2	
- тонзилектомія і апендектомія (5-7 років) - 1	
- тонзилектомія і апендектомія (7-12 років) - 2	
- психотравмуючі ситуації (12-15 років) - 2	
- психотравмуючі ситуації (15-17 років) - 3	
- швидка прибавка ваги (12-15 років) – 3	
- ожиріння – 4	

З моменту досягнення репродуктивного віку виявляли наступні параметри:

- соціально-біологічні чинники: вік, місце проживання, місце роботи, професійні шкідливості, шкідливі звички, психоемоційне навантаження, сімейний стан, житлові умови.
- акушерсько-гінекологічний анамнез: менструальна функція, статева функція, репродуктивна функція, гінекологічний анамнез.
- екстрагенітальні захворювання.
- об'єктивний статус: зріст, конституціональний тип ІМТ, індекс об'єм талії (ОТ)/ об'єм стегон (ОС).
- гінекологічний статус.

ІМТ розраховувався по загальноприйнятій формулі [74]: $ІМТ = m \text{ (кг)} / zріст \text{ (м}^2\text{)}$

Нормальним вважався ІМТ, рівний 18.5-24.9 кг/м². Значення в межах 25,0-29,9 кг/м² розцінювалися, як малий ступінь метаболічних порушень, 30.0-34.9 кг/м² – як 1 ступінь ожиріння, 35.0-40.0 кг/м² – як 2 ступінь ожиріння, понад 40 кг/м² – як 3 ступінь конституційно-аліментарного ожиріння.

Діагностика конституціонального типу ожиріння ґрунтувалася на вимірі співвідношення ОТ/ОС. Для абдомінального ожиріння у жінок характерне збільшення ОТ більше 80 см і збільшення індексу ОТ/ОС більше 0.8. Вісцелярному ожирінню відповідає індекс менше 0.8. У дослідження включені жінки з абдомінальним типом ожиріння.

Обстеження виконувалося згідно єдиному протоколу і включало окрім загально клінічного обстеження спеціальні методи дослідження.

При об'єктивному обстеженні звертали увагу на: температуру тіла, АТ, частоту серцевих скорочень (ЧСС), частоту дихальних рухів. При загальному огляді оцінювали стан шкірних покривів: тургор і колір шкіри, акне, стрії (їх колір, локалізація), набряки. Ступінь вираженості гірсутизму проводили по характеру обволосіння і шляхом обчислення гірсутного числа (ГЧ) за загальноприйнятою шкалою [74]. Розрахунок проводили, підсумовуючи бали обволосіння характерних областей, підсумовуючи бали обволосіння інших областей тіла; (норма – не менше 12, в середньому $4,5 \pm 0,1$ балу [74]). Шкала охоплює 11 областей тіла: верхня губа, підборіддя, груди, лопатки (між ними), крижі, верхня половина живота, нижня половина живота, плече, стегно, передпліччя, гомілка. Інтенсивність зростання волосся в балах: відсутня - 0; слабо виражена - 1; помірно виражена - 2; досить виражена - 3; різко виражена - 4. від 0 до 4 балів в

досліджуваних зонах тіла. Вираженість гірсутизму визначали по бальній системі: 0-7 балів – нормальний показник гірсутного числа; 8- 12 балів – межовий; 13 і більш – підвищений.

Обов'язково проводили пальпацію щитовидної залози і молочних залоз. При обстеженні молочних залоз звертали увагу на їх будову, розміри, визначали відсутність або наявність відокремлюваного з сосків, його кількість і характер.

З метою вивчення характеру розподілу жирової тканини оцінювали такі антропометричні показники як вага, зріст і ОТ, які вимірювали по стандартних методиках. Значення $ОТ/ОС > 0,8$ підтверджувало наявність надлишку жирової тканини в абдомінальній області, що давало можливість побічно встановити наявність надлишку вісцелярного жиру.

При необхідності направляли пацієнок на консультацію до профільного фахівця.

Спеціалізоване гінекологічне обстеження було проведене відповідно до загальноприйнятих рекомендацій [59, 83].

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого тазу здійснювали на ультрасонографі «**назва апарата**» (країна).

Ехографічне дослідження трансабдомінальним доступом проводили у дівчат, що не живуть статевим життям, з наповненим сечовим міхуром, у решти пацієнок з використанням вагінального датчика. Обстеження починали з виключення об'ємної патології малого тазу і на першому етапі виконували трансабдомінальне сканування по загальноприйнятій методиці з наповненим сечовим міхуром, потім здійснювали трансвагінальну ехографію конвексним датчиком з частотою 6,5 МГц із застосуванням режиму колірною, енергетичного картирування і імпульсної доплерографії [216, 217].

Визначали положення матки в порожнині малого тазу, оцінювали форму, структуру міометрія, величину матки, яєчників, товщину ендометрія, структуру яєчників, розміри і розташування фолікулів – дифузне або периферичне по відношенню до строми, кровотік в судинах матки.

УЗД проводили у менструючих дівчат в I фазу циклу – на 5-7 день, у дівчат із затримкою менструації – спонтанно. Оцінювали відповідність розмірів матки і яєчників обстежуваних дівчат 1 і 2 груп. Об'єм яєчників обчислювали за формулою: $V \text{ (см}^3\text{)} = Д \times Т \times Ш \times 0,5$

де Д – довжина, Т – товщина, Ш – ширина яєчника (у см, 0,5 – коефіцієнт).

Ехо-камера-ознаками мультифолікулярних змін яєчників (МЯ) вважали наявність в ехографічному зрізі до 10 фолікулів діаметром до 9 мм, дифузно розташованих в стромі із слабким ехо-сигналом, при відсутності збільшення об'єму строми, потовщення капсули і при об'ємі яєчників не більше 8 см³ [216].

Ехо-камера-ознакою полікістозних яєчників (ПКЯ) вважали наявність в ехографічному зрізі кожного яєчника не менше 12 фолікулів діаметром від 2 до 9 мм, розташованих у вигляді намиста під капсулою, крім того ознаками СПКЯ вважали гіперплазію строми і об'єм яєчників більше 10 см³ [217].

Лабораторні методи дослідження включали визначення вмісту в крові ряду показників вуглеводного та жирового обміну, а також гормональних показників. Забір крові для біохімічного дослідження проводили натщесерце з 8 до 9 годин ранку після 12-годинного голодування в об'ємі 10 мл з кубітальної вени.

Рівень глюкози натщесерце крові визначали референтним методом [218]. Після визначення глюкози натщесерце виконували

оральний глюкозотолерантний тест (ОГТТ). Через 2 години після прийому 75 г сухої глюкози, розчиненої в 250-300 мл води, визначали рівень глюкози в крові [218]. Нормальним результатом вважали концентрацію глюкози менше 7,8 ммоль/л через дві години після прийому 75 г глюкози. Стан, при якому у пацієнтів виявлявся нормальний результат ОГТТ, менше 7,8 ммоль/л, але при цьому був початково підвищений рівень глікемії натщесерце до початку проведення тесту, від 5,6 до 6,1 ммоль/л, розцінювали як порушена глікемія натщесерце (ПГН). При концентрації глюкози від 7,8 до 11,1 ммоль/л після навантаження глюкозою стан досліджуваного розцінювали як ПГН. З визначенням рівня глікемії натщесерце одночасно визначали рівень імунореактивного інсуліну [218]. Для визначення інсулінорезистентності використовувався Індекс НОМА-іг, який розраховувався по загальноприйнятій формулі [218]:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза крові (ммоль/л)} \times \text{інсулін крові (мкОд/мл)}}{22,5}$$

Нормальним вважали показник індексу НОМА-IR = норма 3,3-3,8. Вищі значення інтерпретували як інсулінорезистентність.

Можливі порушення функції ендокринних залоз оцінювали по рівням пептидних і стероїдних гормонів в плазмі крові. Дослідження проводили на 3-5 день спонтанної або індукованої гестагенами менструальної кровотечі., а при аменореї в довільно вибраній день. У пацієток з відновленим менструальним циклом проводили дослідження рівня прогестерону на 19-22 день менструального циклу.

Забір крові виконували натщесерце в уранішні години з 9.00 до 10.00, з виключенням фізичного навантаження, статевих контактів напередодні і в день забору крові, гінекологічного огляду і пальпації молочних залоз. Вміст лютеїнізуючого гормону (ЛГ),

фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), пролактину, дегідроепіандростендіона сульфату (ДГЕА-с), тестостерону, естрадіолу, прогестерону, глобулін зв'язуючого статеві гормони (ГЗСС), тиреотропного гормону (ТТГ) в плазмі крові оцінювали за загальноприйнятою методикою [218]

Концентрацію лептину оцінювали імуноферментним методом за допомогою тест-систем LEPTINELISA [218].

Референсні значення вмісту гормонів в плазмі крові здорових жінок репродуктивного віку з регулярним менструальним циклом приведені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Референсні значення концентрації гормонів

Гормон	референсні значення	одиниці виміру
ЛГ	1,9-12,5	мМО/мл
ФСГ	2,5-10,2	мМО/мл
Пролактин	59-619	мкМО/мл
Естрадіол	150-480	пмоль/л
Тестостерон	0,-2,6	нмоль/л
ДГЕА-с	1,0-11,7	мкмоль/л
ГЗСС	18-144	нмоль/л
прогестерон (лютеїнова фаза)	16,2-85,9	нмоль/л
ТТГ	1,0-3,5	мкМО/мл
Інсулін	2,7-10,4	мкМО/мл
Лептин	3,7-11,1	нг/мл

Результати клінічних і біохімічних досліджень оброблялися за допомогою спеціалізованого пакету статистичних програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA). Для статистичної обробки отриманих даних

використовували методи непараметричної статистики. Мірою центральної тенденції даних служило вибіркове середнє (M), мірою розсіяння – середнє квадратичне відхилення (s). Для визначення достовірності відмінностей між якісними величинами використовувався аналіз хі-квадрат (χ^2) Пірсона, між кількісними даними – U-критерій Манна-Уїтні. Відмінності між групами отриманих даних вважали статистично значимими при $p \leq 0,05$ і високозначимими при $p < 0,01$ (p – рівень статистичної значущості відмінностей (вірогідність помилкового відхилення нульової гіпотези про відсутність відмінностей [219]).

Аналітична статистика виконувалася з використанням двобічного критерія Стюдента для кількісних даних з нормальним розподілом. Результати розцінювалися як достовірні при рівні $p < 0,05$.

З метою визначення взаємозв'язку ІМТ і гормональним статусом пацієнток проведений кореляційний аналіз по методах Пірсона і Спірмана. Дані кореляційного аналізу інтерпретувалися таким чином: $< 0,2$ - дуже слабка кореляція; $0,2-0,5$ слабка кореляція; $0,5-0,7$ – середня кореляція; $0,7-0,9$ - сильна кореляція; більше $0,9$ - дуже сильна кореляція [219].

2.3. Методи лікування.

Лікування проводили в 2 етапи. Виходячи з патогенезу, на 1 етапі терапевтичні заходи в першу чергу були направлені на зниження маси тіла, оскільки це необхідно для нормалізації менструальної функції у жінок з ожирінням [3, 5], а також позитивно позначається на загальносоматичному здоров'ї. Для відновлення регулярної менструальної функції і овуляції в більшості випадків

достатньо знизити масу тіла на 10—15% від початкової, або зменшити ІМТ на 2–5 кг/м² від початкових параметрів [9, 74]. Пацієнтам рекомендувалася спільно з ендокринологом стандартна дієта №8 і щоденне фізичне навантаження (ходьба, плавання тощо).

Окрім режиму харчування і способу життя проводилося медикаментозне лікування у відповідності від виду нейроендокринних порушень в групах.

З метою підвищення ефективності лікування ПМФ у молодих жінок із ожирінням необхідно враховувати рівень ГА:

- при наявності ГА необхідно додатково призначати препарат Метформін у дозуванні – 850 мг 2 рази на добу протягом 3-6 міс.
- при відсутності ГА необхідно додатково призначати препарат Орлістат по 120 мг (2 таб) для пацієнтів з ожирінням або 60 мг (1 таб) для пацієнтів з надлишковою вагою. Тривалість прийому 3-6 міс.

РОЗДІЛ 3

ПОРУШЕННЯ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ В МОЛОДИХ ЖІНОК ІЗ ОЖИРІННЯМ

3.1 Медико-соціальні фактори ризику.

На сучасному етапі не викликає сумніву факт, що формування репродуктивної системи відбувається під впливом як генетичних, так і епігенетичних факторів. З огляду на це нами проведений аналіз медико-соціальних особливостей формування репродуктивної системи.

Вивчення спадкової схильності проведене нами у 90 пацієнок з порушенням менструального циклу, 60 з них були з ожирінням, а 30 дівчат, але з аналогічними скаргами ПМФ. Аналіз захворюваності батьків і сестер (родичі першої лінії) пацієнок виявив у них наявність наступних нейроендокринних захворювань (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Нейроендокринні захворювання у близьких родичів обстежених дівчат з ожирінням (%)

захворювання	мати (n=60)	батько (n=37)	сестра (n=31)	пробанд- пацієнтка (n=60)
нейро-циркуляторна дистонія	33,3	12,2	16,3	36,7
гіпертонічна хвороба	23,3	7,2	5,7	10,0
ожиріння	> 80 кг 70,0	> 90 кг 33,3	> 80 кг 20,7	100,0
патологія щитовидної залози	10,0	-	4,2	-
ПМФ	26,7	-	23,5	100,0
пухлини матки	26,7	-	9,2	-

Аналіз даних опиту виявив виражені нейроендокринні порушення в матерів обстежуваних хворих. Так, ожиріння мало місце в 70,0%, вегето-судинні порушення - 56,7%, гіперпластичні процеси в репродуктивних органах - 26,7%. Аналіз отриманих відомостей про батьків пробандів виявив вегето-судинну патологію у них 20,0%, і ожиріння - в 33,3 %.

Близькими родичами по спадковій схильності і однаковим соціально-побутовим умовам розвитку нами вибрані сестри наших пацієнток. З анкетованих хворих 27 мали 31 сестру в репродуктивному періоді. Серед них виявлена висока частота ПМФ - 23,5%, пухлин матки в 9,2%, ожиріння в 20,7%, а в 2 групі дані порушення виявлялися значно рідше. Так, нейроциркуляторна дистонія і гіпертонічна хвороба в матерів пацієнток з ПМФ, але без ожиріння, зустрічалися в 2 рази рідше. Ожиріння в матерів пацієнтів 2 групи були в 13,3%, що в 5 разів рідше, ніж в 1 групі (таблиця 3.1), а у батьків в 1,5 разу рідше.

Оскільки, основними ознаками пошкодження гіпоталамічної регуляції є вегето-судинні, нейроендокринні і обмінні порушення [19, 91,189], результати наших досліджень можуть свідчити про неспроможність гіпоталамо-гіпофізарної регуляції у близьких родичів дівчат з ожирінням. Отже, нейроендокринна патологія батьків, особливо матері, може служити чинником ризику розвитку порушення репродуктивного здоров'я дівчат з ожирінням, оскільки нами виявлена значна обтяжена родоводів ендокринними дисфункціями і захворюваннями на відміну від аналогічних показників в 2 групі (таблиця 3.2).

Даний факт підтверджується вищим відсотком (26,3%) гормонально-залежних захворювань репродуктивних органів в матерів пацієнток 1 групи, чим в групі порівняння (3,3%). Аналогічні

співвідношення виявлені і у сестер наших пацієнок відповідно: 9,2% проти 6,7%.

Таблиця 3.2

Нейроендокринні захворювання у близьких родичів 2 групи (%)

захворювання	мати (n=8)	батько (n=21)	сестра (n=13)	пробанд- пацієнтка (n=30)
нейро-циркуляторна дистонія	14,6	9,9	6,7	2,
гіпертонічна хвороба	13,3	9,9	6,7	3,3
ожиріння	> 80 кг 13,3	> 90 кг 23,3	> 80 кг 9,9	немає
ПМФ	26,0	-	23,3	1,0
пухлини матки	13,3	-	6,7	-

Наступним чинником, який розглядається як найбільш істотний ризик для генетичних порушень, є вік батьків (особливо матері) у момент зачаття. Ще в 70-і роки [24, 32] висловили гіпотезу, згідно якої генетична програма послідовності розвитку різних популяцій премордіальних фолікулів здійснюється ще в ембріогенезі. Ця послідовність зберігається протягом всього репродуктивного періоду жінки, то якщо у молодому віці зростають ті фолікули, які сформувалися в зародковому яєчнику, то у міру старіння, починають вступати у фазу зростання ті фолікули, які сформувалися пізніше. У цих фолікулах оцити неповноцінні, у них частіше відбувається порушення формування хіазм і, внаслідок цього, порушення хромосом. Крім того, з віком відбуваються порушення роботи імунної системи, прогресує гормональна дисфункція, яка може бути

причиною перезрівання яйцеклітини (внутрішньофолікулярне старіння яйцеклітини) [41, 94].

У дівчат з ожирінням середній вік матері склав 23,5 року (при 95% ДІ 19 - 29), а батька - 25,5 (ДІ 20-32). Достовірних відмінностей з даними в 2 групі ми не отримали. Тобто, в наших дослідженнях вік батьків не був чинником, що посилює ризик ПМФ та ожирінням.

3.2. Особливості формування та стану репродуктивної системи.

Формування жіночого організму від народження до дозрівання прийнято розділяти на окремі періоди, які характеризуються певними морфологічними і функціональними особливостями. Прийнято розрізняти наступні періоди дозрівання репродуктивної системи: фетальний, період новонародженості (до 28 днів після народження), нейтральний або період інертного дитинства (до 7 років), препубертатний (від 7 років до менархе), пубертатний (від менархе до 15 років) і юнацький (від 15 до 18 років) [44, 59].

У зв'язку з цим, ми аналізували особливості перебігу цих періодів з метою виявлення чинників, які могли несприятливо впливати на формування репродуктивної системи і провокувати ожиріння.

У антенатальному періоді формування репродуктивної системи відбувається під впливом як генетичних, так і епігенетичних чинників [66].

Епігенетичні чинники підрозділяються на внутрішні (ферментні системи, індуктори генома, гормони) і зовнішні (дія доквілля, фізичні, хімічні, інфекційні тощо). Дослідження деяких авторів [3, 66] довели, що несприятливі умови в цей період можуть надавати ушкоджувальну дію, що позначається в подальшому на стані

репродуктивної системи, так званий «перинатальний слід». В умовах патологічного перебігу вагітності ступінь морфологічних і функціональних змін залежить від тривалості дії ушкоджувального чинника, його сили і віку плода [76, 130].

З наших пацієнок (90) лише 84 мали інформацію про перебіг вагітності і пологи в їх матерів. Першою дитиною в сім'ї були 48% пацієнок, другою - 36%, третьою - 6%. У 87% матерів вагітність і пологи протікали з ускладненнями (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3

Перебіг вагітності та пологів у матерів обстежених пацієнок (%)

ускладнення вагітності та пологів	1 група	2 група
блювота вагітних	18,2	13,3
загроза переривання в I половині вагітності	22,8	10,0
загроза передчасних пологів	8,2	6,7
набряки вагітних	48,6	13,3
гіпертензивний синдром	24,2	10,0
протеїнурія	12,8	10,0
передчасні пологи	4,5	6,7
тазове передлежання плода	11,3	13,3
запізнені пологи	2,7	3,3
кесарів розтин	24,3	16,7
пологи крупним плодом	22,5	10,0
пологи маловагомим плодом	14,8	6,7

Перша половина антенатального розвитку пацієнок з ожирінням більше ніж в 2 рази, чим в 2 групі, ускладнювалася раннім токсикозом (18,2%) і загрозою переривання вагітності (22,8%), що

може свідчити також і про неповноцінність нейроендокринного статусу матері.

Найменш сприятливими чинниками в антенатальному періоді дівчат з ожирінням були: різного ступеня вираженості прееклампсія в матері, свідчить про внутрішньоутробну гіпоксію з пошкодженням ЦНС в плода, що могло з'явитися ушкоджувальним чинником гіпоталамо-гіпофізарної системи. Дане ускладнення вагітності в 2 групі виявлялося в 2 рази рідше, що достовірно доводить несприятливість цього факту.

У 1 групі кожна п'ята (22,5%) дівчинка народилася великою, що було більш ніж в два рази частіше, чим в 2 групі (6,7%). Несприятливий вплив надлишкової маси при народженні на становлення репродуктивної функції виявлений і в інших дослідженнях [98, 189].

Отже, висока частота (87%) ускладнень перебігу вагітності і пологів, особливо прееклампсії, крупним плодом, внутрішньоутробної гіпоксії в плодів жіночої статі можуть бути несприятливими чинниками для формування репродуктивної системи і повинні складати групу ризику щодо розвитку ПМФ. Вони повинні ретельно обстежуватися дитячим неврологом і гінекологом і знаходитися під спеціальним диспансерним спостереженням з метою профілактики і своєчасного виявлення гіпоталамічних розладів.

У дівчат з ожирінням не виявлене будь-яких анамнестичних даних, що свідчать про порушення статевих ознак у наших пацієнок. Пацієнтки вказали на наступні ускладнення перебігу періоду новонародженості: «пупочний» сепсис в 5 хворих, пневмонія - в 3, що достовірно не відрізняється від популяції [3, 127].

На штучному вигодовуванні в 1 групі були 35,8% дівчаток, що було майже в 1,5 разу частіше, ніж в 2 групі – 20,0%, що може

служити обтяжуючим чинником для виникнення ожиріння в подальшому, але даний факт не має доказу.

В результаті досліджень виявлене, що період новонародженості наших пацієнок не мав достовірно несприятливого впливу на формування у них репродуктивної системи, проте штучне вигодовування могло закласти негативні звички харчової поведінки.

За даними літератури [59, 128] встановлено, що формування взаємозв'язків в ланцюзі гіпоталамус-гіпофіз-гонади закінчується до півтора - двох років. У дитини 2-7 років рівень гонадотропінів і статевих стероїдів зберігається низьким на фоні надзвичайно високої чутливості гонадостату [156]. У цей період діти виявляються схильними до різних інфекційних і інших видів захворювань, які можуть негативно впливати на функціональне диференціювання центральних вегетативних структур.

При аналізі анамнестичних даних наших пацієнок найбільша захворюваність в періоді дитинства зустрічалася переважно у віці від 5 до 7 років (таблиця 3.4). Так, частота гострого тонзиліту була в три рази вище від 5 до 7 років, чим в перші чотири роки життя. Частота пневмоній, кору, гострих респіраторних захворювань, інфекційного гепатиту і інших інфекцій в два рази перевищувала частоту їх в пізніший вік. Інфекційний індекс виріс до 2,3 з 5 до 7 років проти 1,2 - в перші чотири роки.

У дитинстві в жінок з ПМФ і ожирінням спостерігалось вища частота інфекційно-вірусних захворювань в період від 5 до 7 років. Особливо в цьому віці виявлено почастищення кору (12,0%), скарлатини (14,6%), інфекційного гепатиту (6,0%). Оскільки період життя дівчинки від 5 до 7 років передуює активізації становлення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, віддалені несприятливі його

Таблиця 3.4

Захворювання у обстежених дівчат по періодам формування репродуктивної системи (%)

захворювання	всього в дитячому віці	у препубертатному періоді	у пубертатному періоді	у юнацькому віці	в 1 групі	в 2 групі
гострий тонзиліт	19,7	14,5	5,7	4,5	43,3	23,3
хронічний тонзиліт	8,2	17,5	9,6	4,2	50,0	30,0
апендектомія	-	8,9	9,5	7,7	23,3	13,3
тонзилектомія і видалення аденоїдів носоглотки	-	10,2	4,8	3,8	20,0	10,0
ожиріння	3,0	25,6	16,0	12,2	56,7	6,7
психотравмуючі ситуації	-	14,5	18,5	23,0	66,7	20,0

наслідки можуть впливати на становлення репродуктивної функції в цілому.

У цих перехідних від дитинства до статевої зрілості періоди відбувається функціональна активація статевих залоз, що обумовлює швидкий соматичний і статевий розвиток дівчинки.

Відносно впливу різних ендогенних і екзогенних чинників на цей вік є багато суперечних даних [74, 172].

У цій фазі життя спостерігалось нами збільшення частоти хронічних тонзилітів в 1,5 разу (17,5%), інфекційного гепатиту до 10,8%. Інфекційний індекс продовжував наростати і склав на даний період життя (4,2). Несприятливим чинником в цьому віці з'явилася також значна кількість апендектомій і тонзилектомій. Так, зі всіх пацієнток, що перенесли апендектомію, 15,8% оперовані в препубертаті. У анамнезі дівчаток з 15 тонзилектомією, 8 (53,3%) операцій були виконано в цей же період. Несприятливий вплив цих операцій на становлення репродуктивної функції привертав увагу багатьох авторів [3, 59, 83, 181].

На особливу увагу заслуговує вік настання менархе – ознака закінчення препубертату. Доведено, що стрес має особливе значення в появі терміну менархе [91, 187]. Посилююче значення набуває в цьому періоді зростання психотравмуючих ситуацій у обстежених пацієнток (таблиця 3.5). Прийнято вважати, що психофізіологічна реакція на різні стресові дії стереотипна, але розвиток порушень при дії стресу визначається по Selye теорією «слабкої ланки» або «слабого органу». Доведено, що ефект стресу залежить не від сили впливу, а від сприйняття його людиною. Ця обставина набуває особливого значення для підлітка. У даних обставинах незначні, на думку дорослих людей події у підлітків можуть набувати сили стресу. Відомо, що підлітки порівняно з дорослими легше переносять

катастрофи і стихійні лиха і дуже сильно реагують на конфліктні ситуації, осіб, що стосуються їх, втрату близьких, розлучення батьків тощо. З огляду на це особливе місце в підлітковій психіатрії займають психогенні чинники в мікросоціальному середовищі [119].

Таблиця 3.5

**Психогенні фактори мікросоціального середовища
обстежених дівчат**

соціальні фактори	1 група n=60		2 група n=30	
	абс.	%	абс.	%
серйозні сімейні сварки, конфлікти	14	23,3*	2	6,7
смерть найближчого родича	4	6,7	1	3,3
розлучення батьків	6	10,0*	1	3,3
вступ до нового учбового закладу	10	16,7	4	13,3
змагання, олімпіади тощо	16	26,7*	3	10,0
«відмінниці»	12	20,0*	2	6,7
комп'ютерне навантаження більше 2 годин в день	20	33,3*	5	16,7

Примітка: * p – достовірність $p < 0,05$ відносно 2 групи

Вже в цей період життя у наших пацієнток характеризувався появою обмінно-ендокринних порушень у вигляді ожиріння в 25,6%, яке продовжувало прогресувати і до закінчення статевого дозрівання ожиріння уже було у 56,7% дівчаток в 1 групі.

Проте час настання менархе в 1 групі був в межах від 12 до 14 років, що відповідає звичайним термінам, а в 2 групі більш ніж в половини хворих (53,3%) настання першої менструації

запізнювалося, менархе починалася після 14 років, що було в 5 разів частіше, ніж в 1 групі (таблиця 3.6).

Таблиця 3.6

Вік настання менархе

вік менархе	1 група n=60		2 група n=30	
	абс.	%	абс.	%
10-12 років	6	10,0	2	6,7
12-14 років	44	73,3	11	36,7
14-16 років	6	10,0	16	53,3
пізніше 16 років	4	6,7	1	3,3

У подальші роки препубертатного періоду продовжує наростати інфекційно-токсичне пошкодження і психоемоційне перевантаження, що виявляється порушеннями в емоційно-психологічному статусі, ендокринними розладами у вигляді ожиріння і ПМФ. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що препубертатний період є найуразливішим для становлення репродуктивної функції у жінок з ожирінням.

Найважливішим етапом статевого розвитку дівчинки є пубертат. У цей період статевого розвитку відбувається складна багатоетапна перебудова гіпоталамо-гіпофізарних взаємин, вона завершується репродуктивною зрілістю організму.

У міру розвитку пубертату чутливість гіпоталамуса до статевих стероїдів знижується, що призводить до підвищення і рівня гонадотропних гормонів, відмічено значне переважання рівня ФСГ, який сприяє зростанню і розвитку фолікулів в яєчнику, підвищенню чутливості гонад до ЛГ, збільшенню секреції статевих гормонів [141, 205].

До кінця пубертатного періоду в популяції клінічно здорові дівчата мають стійкий регулярний менструальний цикл 80%, а овуляторний лише 30% [94, 209].

У обстежених нами пацієнок в цьому періоді виявлені значні порушення менструальної функції. Так, в 56,7 % хворих цикл залишався нестійким з менархе, а в 33,3 % порушення його настали в пубертатному періоді у вигляді ювенільних кровотеч в 6,7% і виниклої вторинної аменореї - в 23,3%. Цей період життя обстежених пацієнок посилювався виявленим високим відсотком психотравмуючих ситуацій в 53,3%.

Аналіз анамнестичних даних показав, що у дівчат 1 групи наголошувався ускладнений антенатальний період. Це узгоджується з думкою про те, що в I половині вагітності несприятливі дії викликають дисфункцію гонад, аж до гіпогонадізму, а несприятлива дія в III триместрі вагітності може викликати ПМФ в підлітковому віці [59]. Затримці становлення овуляторного циклу може сприяти вплив різних стресових чинників, як тригера у зв'язку з блокуючою дією опіатоподібних речовин. При недостатньому рівні естрогену наголошується зниження вироблення пролактину (естроген підсилює як синтез, так і секрецію пролактину, що обумовлене прямою стимулюючою дією на ядерні рецептори лакотрофних клітин і естроген володіють антидофаміною дією, яка значно знижує здатність дофаміну гальмувати секрецію пролактину. Дефіцит прогестерону, що виникає унаслідок ановуляції, сприяє пролонгованій продукції ЛГ, тестостерону, розвитку ранніх ознак гіперандрогенії, що ми і спостерігаємо у дівчат з ожирінням в 1 групі.

Аналізуючи отримані анамнестичні дані, можна передбачити, що в період пубертату наші пацієнтки вступили з вже порушеною

нейроендокринною регуляцією. Це виявилось відповідною клінікою у кожної третьої пацієнтки (33,3%) (ожиріння, ПМ, гірсутизм). Високий відсоток стресових ситуацій в даному віці міг явитися пусковим механізмом для виникнення гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції ще у 20,0% дівчат у вигляді ожиріння, ПМФ, вегето-судинної дистонії.

Отже, репродуктивна система в дитячому і юнацькому віці в процесі функціонального диференціювання опиняється високочутливою до впливу ушкоджувальних зовнішніх і внутрішніх дій. В результаті цього до настання періоду репродуктивної зрілості вона виявляється пошкодженою у значної більшості молодих жінок з ожирінням.

3.3. Клініко-лабораторні та ехографічні особливості.

Середній вік складав $21,5 \pm 0,5$ року в 1 групі і $21,2 \pm 0,9$ – в 2 групі. Групи були ідентичні по віковому параметру, оскільки коефіцієнт кореляції (КК) склав 0,91.

ПМФ класифікували таким чином [59]:

- олігоменорея - тривалість міжменструальних проміжків більше 38 днів;
- аменорея - відсутність менструації протягом 3-х місяців при початковому регулярному менструальному циклі або відсутність менструації 6 і більше місяців при початковій олігоменореї;
- аномальні маткові кровотечі - підвищення частоти кровотеч або збільшення тривалості менструацій і інтенсивності крововтрати при регулярних кровотечах, а також поява непередбачуваних кровотеч.

Основні скарги обстежені пацієнтки пред'являли на ПМФ (таблиця 3.7).

При об'єктивному огляді звертали увагу на шкірні симптоми ендокринної дисфункції (багрові, рожеві і білі стрії на шкірі живота, плечей, молочних залоз, стегон, негроїдність в специфічних областях). Стрії різного ступеня вираженості, як ознаку перенесеного раніше або поточного юнацького гіперкортицизму виявлені в 20,0% 1 групи і лише в 6,7% 2 групи.

Таблиця 3.7

Основні скарги обстежених пацієнок

скарги	1 група n=60		2 група n=30	
	абс.	%	абс.	%
нерегулярний менструальний цикл	60	100	30	100
затримка менструації від 35 днів до 6 міс.	60	100	30	100
гіпоплазія молочних залоз	32	53,3*	5	16,7
помірний гірсутизм (ГЧ 12-18 бал.)	16	26,7*	2	6,7
виражений гірсутизм (ГЧ 12-18 бал.)	10	16,7	-	-
стрії на молочних залозах	12	20,0*	2	6,7
вугревий сип різного ступеня тяжкості	22	36,7*	3	10,0
головний біль	32	53,3*	5	16,7
хворобливі менструації	4	6,7	5	16,7

Клінічні ознаки ГА були виявлені у 50,0% жінок 1 групи. Симптоми ГА виявлялися аспе vulgaris і жирною себореєю в 36,7%, гірсутизмом у 43,3% пацієнок. Гірсутизм був переважно у дівчат 1 групи і виявлявся в різному ступені вираженості в 43,3%, що було майже в 7 разів частіше, ніж в 2 групі (6,7%). Причому гірсутизм

вираженого ступеня (ГЧ $19,6 \pm 1,8$ балу) був в 16,7% з 1 групи, а в 2 групі не виявлений ні в одній.

Скарги на головні болі в три рази частіше пред'являли пацієнтки 1 групи (53,3%), чим пацієнтки 2 групи. Не хворобливі менструації у них були значно рідше, пояснити це не представлялось можливим, оскільки морфо-анатомічних змін в органах малого тазу не виявлено.

Враховуючи, що на надбавку маси впливають звички харчової поведінки та фізична активність, пацієнтки інтерв'ювали по даних питань (таблиця 3.8). При оцінці харчової поведінки виявлено, що пацієнтки з ожирінням частіше харчувалися нерегулярно порівняно з жінками з нормальним ІМТ, зі всієї їжі найбільш калорійною у них була вечеря, виявлені значимі відмінності порівняно з пацієнтками 2 групи. Їжу поєднували з іншою діяльністю (читання, робота, перегляд телевізора). Це відмічено з однаковою частотою в обох групах, проте фізична активність була набагато нижче в групі дівчат з НМТ (табл. 3.9).

Таблиця 3.8

Порівняльні дані ІМТ

Характеристика	1 група n=60	2 група n=30
ІМТ	$34,7 \pm 4,2$	$26,3 \pm 2,1^*$
ОТ	$102,3 \pm 9,6$ см	$76,3 \pm 4,6^*$ см
ожиріння I ст. (n, %)	36 (60,0%)*	0
ожиріння II ст. (n, %)	16 (26,7%)*	0
ожиріння III ст. (n, %)	8 (13,3%)*	0

Примітка: * $p < 0,05$ – відмінності між групами достовірні

Виявлено, що пацієнтки з ожирінням, на відміну від жінок 2 групи, нерегулярно харчуються в 3 рази частіше і в 2 рази частіше у них найбільш калорійна їжа доводиться на вечерю, а фізична активність у них майже в 2 рази нижче, ніж в 2 групі, дані чинники також є патогенетичними механізми ожиріння у наших пацієнток.

Таблиця 3.9

Особливості харчової поведінки та фізична активність

характер харчування	1 група n=60		2 група n=30	
	абс.	%	абс.	%
нерегулярне харчування	36	60,0	6	20,0
вечеря – найбільш калорійний прийом їжі	26	43,3	7	23,3
суміщення прийом їжі та іншої діяльності	20	33,3	10	33,3
низька фізична активність	40	66,7	11	36,7

Крім того, як описано раніше, що у жінок з ожирінням частіше спостерігається раніше і своєчасне менархе, тоді як у жінок з нормальним ІМТ і ПМФ в 53,3% більш пізніше початок менструальної функції (таблиця 3.10).

Таблиця 3.10

Структура ПМФ

варіант порушення	1 група n=60		2 група n=30	
	абс.	%	абс.	%
Аменорея	24	40,0	7	23,3
Олігоменорея	28	46,7	11	36,7
аномальні маткові кровотечі	4	6,7	5	16,7
постпонуєчий цикл	4	6,7	8	23,3
безпліддя первинне	10	16,7	5	16,7

Але досягши статевої зрілості (після 18 років) у дівчат з ожирінням значно частіше менструальний цикл порушений за типом аменореї і олігоменореї, чим у жінок без ожиріння. Але анормальні маткові кровотечі виявлені в 2 рази частіше в групі пацієнок з ожирінням.

В результаті даних об'єктивних і клінічних симптомів серед пацієнок 1 групи (60 молодих жінок з ожирінням) виділені дві підгрупи: 1.1 з вираженими ознаками ГА (30 пацієнок) і 1.2 (32) – без клінічних проявів ГА (табл.3.11).

Таблиця 3.11

Клінічні прояви ГА у підгрупах 1.1 та 1.2

варіант порушення	підгрупа 1.1 n=30		підгрупа 1.2 n=30	
	абс.	%	абс.	%
Гірсутизм	21	73,3	1	3,3
помірний гірсутизм (ГЧ=12-18 бал.)	17	56,7	2	6,7
виражений гірсутизм (ГЧ=18-22 бали)	5	16,7	-	-
вугревий висип різного ступеня тяжкості	16	53,3	4	13,3
Себорея	4	13,3	1	3,3
стрії на шкірі молочних залоз	12	40,0	3	10,0

Клінічні ознаки ГА були виявлені у 30 (50,0%) жінок 1 групи. Симптоми ГА виявлялися аспе vulgaris і жирною себореєю в 40,0% і гірсутизмом у 43,3% пацієнок. Гірсутизм також був переважно у дівчат підгрупи 1.1 та виявлявся різного ступеня вираженості в 43,3%. Причому гірсутизм вираженого ступеня (ГЧ $19,6 \pm 1,8$ балу) був в 16,7% з 1.1 підгрупи, а в підгрупі 1.2 ні в жодній.

Дані клінічних симптомів ГА були закономірно підтверджені лабораторними даними (табл.3.12).

У пацієнок підгрупи 1.1 рівень тестостерону був вищий за норму на 2,3 нмоль/л, що склало 88,4% від максимальної межі норми і достовірно ($p < 0,05$) перевищував аналогічний показник в підгрупі

Таблиця 3.12

**Дані гормонального статусу пацієнок підгруп 1.1 та 1.2
(M±m)**

показник	підгрупа 1.1 n=30	підгрупа 1.2 n=30	референсні значення
ЛГ, МО/л	18,2±0,2*	8,0±0,51	1,9-2,5
ФСГ, МО/л	6,4±0,2	5,8±0,6	2,5-10,2
ЛГ/ФСГ	2,8±0,3	1,7±0,2	не більше 2,5
пролактин, мк/МОл	242,8±11,2*	421,2±18,5	59-619
тестостерон, нмоль/л	4,9±0,2*	2,2±0,2	0,5-2,6
ДГЕА-с, мкмоль/л	8,3±0,8	5,2±0,1	1,0-11,7
ТТГ, мкМО/л	1,4±0,1	2,2±0,2	1,0-3,5
естрадіол, пмоль/л	229,6±12,1	196,4±16,7	150-480
інсулін (натщесерце) мкОд/мл	14,2±0,2*	6,3±0,1	2,7-10,4

Примітка: * - достовірність відмінностей між 1.1 та 1.2 підгрупами ($p^{1-2} < 0,05$)

1.2 майже в 2 рази. При дослідженні ж ДГЕА-с виявлено, що він і був дещо вище, ніж в підгрупі без ГА, але залишався в рамках референсних значень, що свідчило про переважання яєчникового генезу виявлених гіперандрогенних симптомів у пацієнок 1.1 груп. Крім того, при аналізі співвідношення ЛГ/ФСГ виявлено, що даний показник достовірно був вищий в підгрупі пацієнок з ГА, чим в підгрупі 1.2. Не дивлячись на те, що останнім часом багатьма ученими [91, 191, 213] заперечується ця діагностична ознака СПКЯ,

даний факт може свідчити на користь ПКЯ, що формуються у жінок з ГА з підгрупи 1.1. Що було підтверджене і даними ультразвукового дослідження розмірів і об'єму яєчників в підгрупах.

Так, у пацієток з підгрупи 1.1 розмір і об'єм яєчників був достовірно більше: $18,3 \pm 0,5$ см³ правого і $14,5 \pm 0,5$ см³ лівого яєчника проти $11,8 \pm 0,5$ см³ і $9,8 \pm 0,5$ см³ відповідно (таблиця 3.13).

Таблиця 3.13

Дані УЗД яєчників (M±m)

Показник		підгрупа 1.1 n=30	підгрупа 1.2 n=30
правий яєчник	довжина, см	$3,7 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,2^*$
	товщина, см	$2,6 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1^*$
	ширина, см	$2,1 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$
	об'єм, см ³	$18,3 \pm 0,5$	$11,8 \pm 0,5^*$
лівий яєчник	довжина, см	$3,2 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,2$
	товщина, см	$2,5 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1^*$
	ширина, см	$2,1 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,1^*$
	об'єм, см ³	$14,5 \pm 0,5$	$9,8 \pm 0,5^*$

Примітка: * - достовірність відмінностей між 1.1 та 1.2 підгрупами ($p < 0,05$)

Ехографічна картина яєчників також свідчила про хронічну ановуляцію в обох підгрупах, але зміни в яєчниках розрізнялися достовірно, так нормальні розміри і об'єм їх в підгрупі з ГА (1.1) був в 7 разів рідше, ніж в підгрупі 1.2. А ознаки полікістозу виявлені значно частіше (76,7%) в підгрупі 1.1, чим в підгрупі 1.2, де аналогічні ознаки зустрілися лише у однієї пацієнтки (3,3%). Проте в

43,3% в цій підгрупі на УЗД виявлена картина мультифолікулярних яєчників, що є доведеним фактом хронічної ановуляції (табл.3.14).

Всім пацієнткам з підозрінням на гіперплазію ендометрія була виконана гістероскопія з роздільним діагностичним вишкрібанням порожнини матки і цервікального каналу з подальшим гістологічним дослідженням. За даними гістологічного висновку у всіх спостереженнях була виявлена проста гіперплазія без атипії.

Таблиця 3.14

Ехографічні зміни в яєчниках

Результат УЗД	підгрупа 1.1 n=30		підгрупа 1.2 n=30	
	абс.	%	абс.	%
Норма	2	6,7*	13	43,3
ПКЯ	23	76,7*	1	3,3
дрібнокістозні зміни	4	13,3*	13	43,3
функціональні кісти яєчників	1	3,3*	3	10,0
гіперплазія ендометрія	4	14,2	2	6,7

Крім того, звертає на себе увагу дещо підвищений вміст пролактину, рівень якого в плазмі крові виявилося достовірно вище в підгрупі 1.2, проте воно не виходило за межі норми. Мабуть, це було обумовлено рівнем гормону, що виходить за межі референсних значень, яке спостерігалось у 30,0% пацієнток і відповідало помірною гіперпролактинемією. Зважаючи на відсутність даних за ушкодження гіпофіза у них і незначне підвищення концентрації пролактину, даний симптом інтерпретувався як транзиторна гіперпролактинемія у даних пацієнток.

Враховуючи, що одним з механізмів патогенезу СПКЯ є інсулінорезистентність, ми досліджували у наших пацієнток рівень

інсуліну натщесерце, рівень глюкози в крові пацієток обох підгруп та індекс НОМА (таблиця 3.15).

Враховуючи різнорідність підгрупи по вираженості ожиріння, пацієтки підгруп 1.1 і 1.2 для діагностики метаболічних порушень, а надалі для оцінки ефективності лікування були розділені по мірі ожиріння по ІМТ.

Таблиця 3.15

Дані обстеження вуглеводного обміну

показник	підгрупа 1.1 n=30		підгрупа 1.2 n=30		критерій Pearson
	абс.	%	абс.	%	
норма глюкози в крові	23	76,7	29	96,7	0,0129*
порушення толерантності до глюкози	7	23,3	1	3,3	0,0412*
гіперінсулінемія	8	26,7	-	-	0,0513*
індекс НОМАА в нормі (норма 3,3-3,8)	22	73,3	29	96,7	0,8479

Примітка: * - статистично значима відмінність ($p < 0,05$); χ^2 , Pearson – критерій χ^2 Пірсона

При визначенні лептину було достовірно виявлено різницю його рівня і між підгрупами, і залежно від ступеня ожиріння (таблиця 3.16). Рівень лептину збільшується відповідно до тяжкості ожиріння в обох підгрупах. Але в підгрупі 1.2 він достовірно вище при всіх ступенях ожиріння, досягаючи концентрації $43,1 \pm 2,3$ при ожирінні III ст.

Відкриття такого гормону, як лептин, представило можливий механізм, за допомогою якого метаболічні сигнали про харчовий статус і відсоток жирового компонента можуть передаватися

Таблиця 3.16

Рівень лептину залежно від ІМТ

ІМТ	підгрупа 1.1 n=30	підгрупа 1.2 n=30
норма (1,1-27,6 нг/мл)		
ожиріння I ст.	32,4±1,2	35,7±2,5
ожиріння II ст.	35,1±1,1	39,2±3,2
ожиріння III ст.	38,1±1,7	43,1±2,3

репродуктивній осі. Вважається, що лептин є "медіатором пубертату". Синтез і секреція гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ), формування чутливості гонадотрофів до ГнРГ і вивільнення ЛГ та ФСГ, стероїдогенез, проліферація клітинних елементів ендометрія, а також забезпечення запрограмованої загибелі клітин – перелік процесів, залежних від рівня лептину [74].

Є доведеним факт, що обмеження в харчовій поведінці призводить до зниження рівня лептину в плазмі крові таких пацієнок, оскільки нормолептинемія є обов'язковою умовою збалансованої діяльності всієї репродуктивної системи [94].

Отже, гіперлептинемія виявлена у жінок обох підгруп, але більш вираженою була у пацієнок без ГА і при ожирінні III ст., що можливо з'явилося основним патогенетичним механізмом ожиріння в підгрупі 1.2.

Аналізуючи отримані клінічні і лабораторні дані, у молодих жінок з ожирінням виявлені чіткі відмінності у вираженості гіперандрогенних порушень вуглеводного обміну та інсулінорезистентності.

Отже, отримані результати необхідно враховувати при розробці алгоритму лікувально-профілактичних заходів в жінок із ПМФ та ожирінням із урахування наявності ГА.

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ УДОСКОНАЛЕНОГО АЛГОРИТМУ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ

4.1 Результати I етапу лікування.

На I етапі пацієнткам підгрупи 1.1, в яких і клінічно і поданим об'єктивного дослідження виявлені ознаки ГА і явища незначної інсулінорезистентності, окрім не медикаментозної терапії, призначали удосконалений нами алгоритм.

В результаті проведеного лікування у всіх пацієток підгрупи 1.1. знизився ІМТ, але достовірно при ожирінні II і III ступеня, що свідчить про високу ефективність проведеного комплексного лікування (рис.4.1).

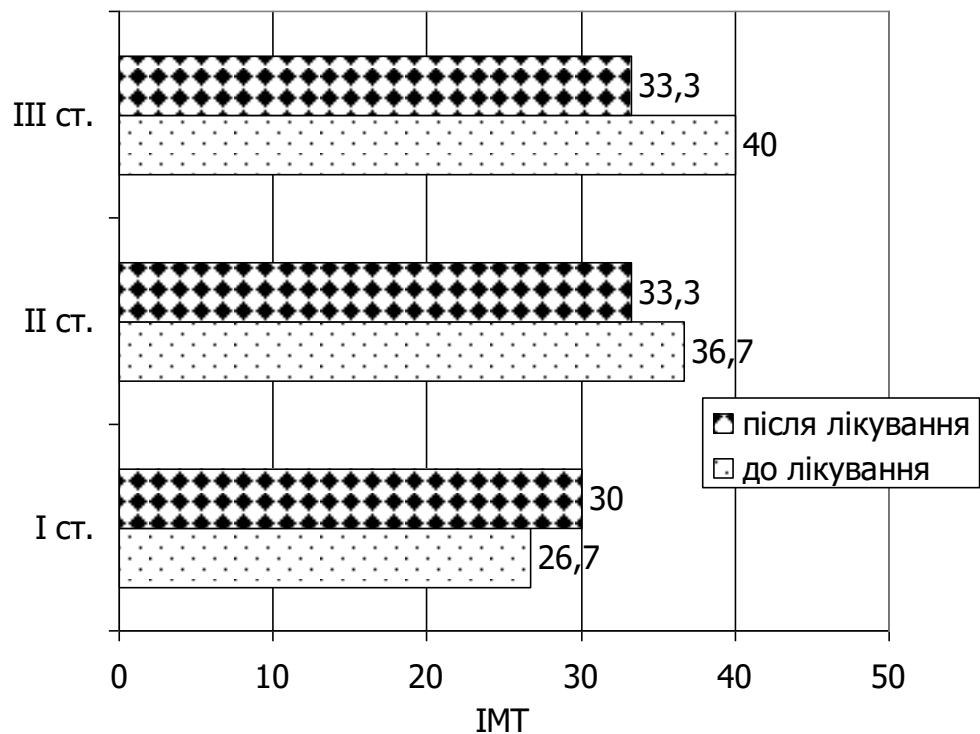


Рис. 4.1. Зниження маси тіла у пацієток підгрупи 1.1 після 1 етапу лікування.

Змінився і коефіцієнт ОТ/ОС у бік зниження у всіх досліджуваних підгрупах, але при ожирінні III ступеня він достовірно знизився до $1,0 \pm 0,1$, що свідчить про значне зменшення вісцелярного жиру на передній черевній стінці.

Позитивні зміни клініки підтверджені і поліпшенням лабораторних показників (таблиця 4.1).

Призначення удосконаленого нами алгоритму пацієнткам даної підгрупи виявилось патогенетично обгрунтованим, оскільки після лікування виявлена раніше інсулінорезистентність значно знизилася у всіх підгрупах, але максимально достовірно у підгрупах із ожирінням II і III ступеня і стала практично в межах норми $21,5 \pm 1,1$ і $24,3 \pm 1,9$ ($p \leq 0,05$) відповідно.

Дані зміни інсулінорезистентності позитивно позначилися і на вуглеводному обміні, так рівень глюкози в крові знизився у пацієток при всіх ступенях ожиріння, але достовірно при II ступені з $4,9 \pm 0,2$ ммоль/л до $4,7 \pm 0,1$ ммоль/л і при III з $5,8 \pm 0,1$ ммоль/л до $4,9 \pm 0,2$ ммоль/л.

Крім того, рівень лептину знизився трохи у всіх підгрупах.

Після I етапу лікування позитивні зміни виявлені і в підгрупі 1.2. ІМТ знизився при всіх ступенях ожиріння, але більш виражені при ожирінні II і III ступеня. Але особливо активно і достовірно знизилася маса тіла у жінок з II ступенем ожиріння (рис.4.2).

Зниження маси тіла переконливо підтверджене і зменшенням індексу відношення ОТ/ОС, але достовірно він знизився саме в підгрупі з II ступенем ожиріння і склав $0,9 \pm 0,1$ (таблиця 4.2).

У процесі дослідження виявлено, що лише у пацієток підгрупи 1.2 є виражене підвищення рівня лептину при всіх стадіях ожиріння. Можливо, що ожиріння без клінічних ознак ГА у жінок із ПМФ обумовлене саме високим рівнем лептину. Так, у наших пацієток він

Таблиця 4.1

Результати лабораторного обстеження пацієток підгрупи 1.1 після I етапу лікування

досліджуваний показник (норма, одиниці виміру)	I ступінь ожиріння		II ступінь ожиріння		III ступінь ожиріння	
	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.
ІМТ	28,7±1,0	27,5±1,4	35,6±1,3*	32,6±1,5	40,4±1,0	34,2±1,3*
ОТ/ОС	0,9±0,1	0,9±0,3	1,0±0,2	0,9±0,1	1,2±0,1	1,0±0,2*
лептин (1,1-27,6 нг/мл)	24,1±1,1	21,5±1,4	29,9±1,1	23,1±2,3	32,1±2,8	29,2±1,7
глюкоза (3,3-5,5 ммоль/л)	4,6±0,5	4,3±0,3	4,9±0,1*	4,7±0,4	5,8±0,1	4,9±0,1*
ГТТ з 75 г глюкози	5,3±0,3	5,03±0,7	5,5±0,2	4,5±0,2*	5,2±0,3	4,6±0,4*
через 1 годину	6,6±0,4	6,1±0,5	8,81±1,4	7,6±0,4*	9,0±0,9	7,9±0,7*
інсулін (6-27 мкОд/мл)	19,8±0,7	19,4±1,4	24,6±1,1	21,5±1,1*	28,4±1,1	24,3±1,9*

Примітка: *- $p \leq 0,05$ – відмінність показників до і після лікування достовірна

Таблиця 4.1

Результати лабораторного обстеження пацієток підгрупи 1.2 після I етапу лікування

досліджуваний показник (норма, одиниці виміру)	I ступінь ожиріння		II ступінь ожиріння		III ступінь ожиріння	
	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.
ІМТ	29,8±1,1	27,3±1,7	34,8±1,8	29,3±1,5*	39,8±1,04	33,2±1,2
ОТ/ОС	0,9±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1*	1,3±0,1	1,0±0,1*
лептин (1,1-27,6 нг/мл)	35,8±2,4	26,5±1,2*	39,2±3,1	27,1±2,3*	41,1±2,2	29,6±1,4*
глюкоза (3,3-5,5 ммоль/л)	4,2±0,3	4,1±0,4	4,6±0,4	4,5±0,1	5,6±0,1	4,6±0,2*
ГТТ з 75 г глюкози	4,3±0,3	4,0±0,3	5,1±0,2	4,4±0,2	5,2±0,1	4,5±0,4*
через 1 годину	6,1±0,4	6,0±0,4	7,5±0,6	7,3±0,6	7,8±0,7	7,5±0,5
інсулін (6-27 мкОд/мл)	17,8±0,8	16,8±1,4	19,4±1,1	16,7±1,2	19,7±1,1	17,3±1,2

Примітка: *- $p \leq 0,05$ – відмінність показників до і після лікування достовірна

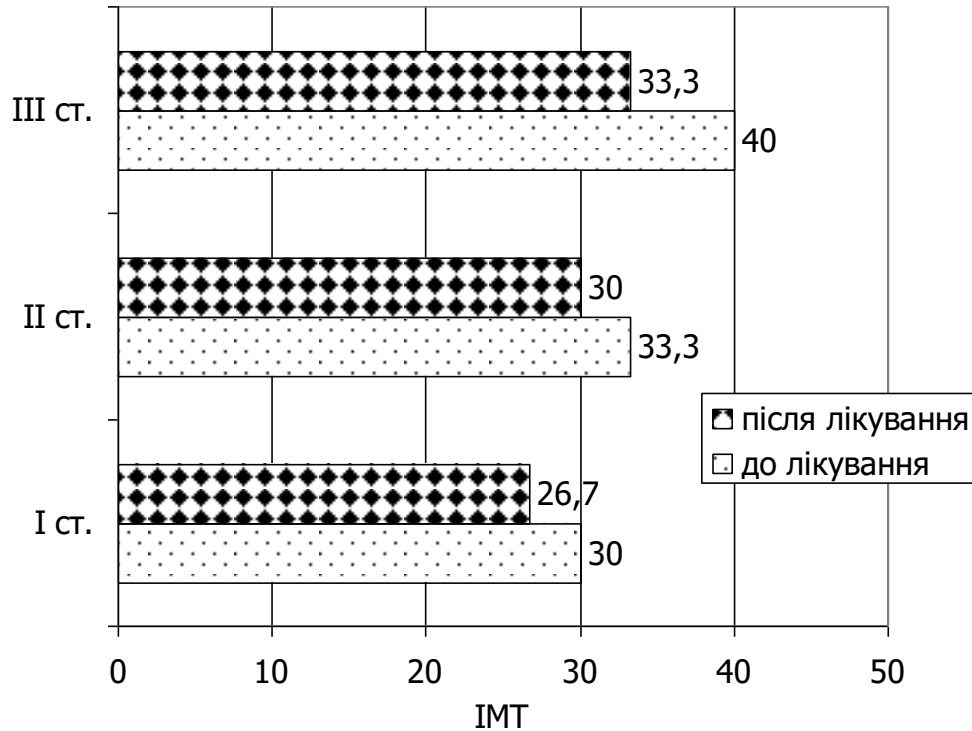


Рис. 4.2. Зниження маси тіла у пацієток підгрупи 1.2 після I етапу лікування.

досягає рівня $41,1 \pm 2,2$ нг/мл при III ступені ожиріння. Але після проведення удосконаленої терапії рівень лептину достовірно знижується при всіх ступенях ожиріння.

Отже, удосконалене лікування в цій підгрупі є патогенетичним, оскільки ефективність досягається за рахунок зниження рівня лептину, який володіє ефектом «підсилювача» апетиту. Клінічна ефективність його виявилася в зниженні маси тіла у всіх пацієнтів і в поліпшенні лабораторних показників.

Після першого курсу лікування з'явилася позитивна динаміка і в результатах вмісту гонадотропінів і статевих гормонів (таблиця 4.3). Так, у пацієток 1.1 підгрупи не дивлячись на те, що не застосовувалися антиандрогенні препарати, не достовірно, але знизився рівень тестостерону з $4,9 \pm 0,2$ нмоль/л до $4,5 \pm 0,1$ нмоль/л.

Таблиця 4.3

**Зміни гормонального статусу після лікування у
пацієток в 1.1 підгрупі (M±m)**

показник	до лікування	після лікування
ЛГ, МО/л	12,1±0,2	7,4±0,5*
ФСГ, МО/л	4,3±0,2	4,7±0,4
ЛГ/ФСГ	2,8±0,3	2,1±0,2
прогестерон, нмоль/л	0,3±0,08	5,4±0,5*
пролактин, мМО/л	192,9±2,1	112,1±4,8*
тестостерон, нмоль/л	4,9±0,2	4,5±0,1
E2, пмоль/л	229,5±12,1	340,3±10,3*

Примітка: *- $p \leq 0,05$ – відмінність показників до і після лікування достовірна

Даний факт, мабуть, пов'язаний зі зниженням концентрації ЛГ з 12,1±0,2 МО/л до 7,4±0,5 МО/л і з відновленням фолікулогенезу, підтвердженням цього з'явилося достовірне підвищення рівня естрогену з 229,5±12,1 пмоль/л до 340,3±0,3 пмоль/л ($p \leq 0,05$).

Необхідно відзначити, що достовірно в цій підгрупі пацієток підвищився рівень прогестерону з 0,3±0,03 нмоль/л до 5,4±0,5 нмоль/л і це може свідчити про овуляцію у них і утворення жовтого тіла. При аналізі карт обстеження виявлено, що з 10 жінок, в яких відновився менструальний цикл, в 5 (50%) на УЗД зареєстрована овуляція.

Позитивна динаміка гормонального статусу виявлена і у пацієток у підгрупі 1.2 (таблиця 4.4) Після 1 етапу лікування в підгрупі 1.2 достовірно підвищився прогестерон з 2,9±0,1 до 9,4±0,8,

що свідчить про відновлення овуляторних циклів в частини пацієнток.

Таблиця 4.4

Зміни гормонального статусу після лікування у пацієнток в 1.2 підгрупі (M±m)

показник	до лікування	після лікування
ЛГ, МО/л	7,1±0,1	7,4±0,5
ФСГ, МО/л	4,1±0,1	4,3±0,4
ЛГ/ФСГ	1,8±0,2	1,7±0,1
прогестерон, нмоль/л	2,9±0,1	9,4±0,8
пролактин, мМО/л	421,1±18,6	112,1±4,5*
тестостерон, нмоль/л	2,2±0,2	1,8±0,2
E2, пмоль/л	196,3±16,8	78,3±1,7

Примітка: *- $p \leq 0,05$ – відмінність показників до і після лікування достовірна

Гормональний профіль дівчат після удосконаленої терапії свідчить про поліпшення показників репродуктивної системи. Для підтвердження формування другої фази менструального циклу визначали значення прогестерону після проведеної терапії. Було виявлено, що рівні прогестерону, визначувані на 22-24 день від початку менструації, у пацієнток з відновленим циклом склали, в середньому, 5,4±0,4 в 1.1 і 9,4±0,8 у 1.2 підгрупі, що свідчить про відновлення овуляції у наших пацієнток і підтвердилося настанням спонтанної вагітності у однієї пацієнтки з підгрупи 1.1 і в двох з 1.2 підгрупи.

При оцінці характеру менструального циклу були виявлені позитивні зміни у жінок обох підгруп: у жінок, що мали вихідну

олігоменорею, тривалість менструального циклу до кінця першого етапу терапії скоротилася до 31-38 днів.

Слід зазначити, що відновлення регулярності менструального циклу у пацієнок, включених в дослідження, відбувалося в прямій залежності від зниження маси тіла і починало реалізовуватися вже на 4-му місяці удосконаленої терапії, що обґрунтовує вживання комплексного медикаментозного лікування у жінок з ПМФ і ПМФ протягом 6 місяців.

Особливо демонстративно змінився менструальний цикл, який став регулярним у 23,3% дівчат 1.1 підгрупи, і у кожної третьої - 33,3% підгрупи 1.2. Сприятливим ефектом лікування на 1 етапі з'явилося припинення маткових кровотеч і настання вагітності в процесі лікування у однієї пацієнтки 1.1 підгрупи і в двох з підгрупи 1.2 (таблиця 4.5).

Таблиця 4.5

**Динаміка відновлення менструальної функції
після I етапу лікування**

форма порушень репродуктивної функції	підгрупа 1.1				підгрупа 1.2			
	До		після		до		після	
	п	%	п	%	п	%	п	%
регулярний менструальний цикл	-	-	7	23,3	-	-	10	33,3
олігоменорея	22	76,7	17	56,7	17	56,7	15	50,0
вторинна аменорея	6	20,0	5	16,7	10	33,3	5	16,7
АМК	1	3,3	-	-	4	13,3	-	-
первинне безпліддя	2	6,7	1	3,3	6	20,0	4	13,3
вагітність	-	-	1	3,3	-	-	2	6,7

Серед пацієнток обох підгруп була проведена оцінка частоти побічних ефектів при використанні удосконаленого алгоритму. У пацієнток 1.1 підгрупи побічних явищ не виникало. У підгрупі 1.2 виявлені незначні побічні реакції протягом перших двох тижнів терапії, які виражалися у вигляді сухості в роті (13,3%), перепадів настрою (6,7%), нудоти (3,3%). Вираженість побічних явищ була незначною і не зажадала відміни препарату.

Отже, у жінок з ПМФ і ожирінням терапія повинна проводитися у декілька етапів. На I етапі терапія має бути направлена на зниження ваги, що дозволило відновити менструальний цикл у 23,3% пацієнток в підгрупі 1.1 і в 33,3% з підгрупи 1.2. Особливо сприятливим даної тактики з'явився факт настання у них вагітності без гормональної корекції: в однієї з 1.1 підгрупи і в двох з підгрупи 1.2. Доведеним з'явилося, що дана терапія повинна проводитися не менше 6 місяців, оскільки активне зниження ваги і відновлення менструального циклу починається з 4 місяця лікування, а настання вагітності припало на 5 і 6 місяць терапії, що проводилася.

4.2. Результати II етапу лікування.

На другому етапі проводилася гормональна терапія тим жінкам, в яких не відновився менструальний цикл і не було повноцінної овуляції у пацієнток, зацікавлених у вагітності (6 жінок (20,0%) в 1.1 підгрупі і 5 (16,%) – в підгрупі 1.2).

З цією метою в групі 1.1 у пацієнток з ГА при не відновленому менструальному циклі для продовження лікування був вибраний препарат з антиандрогенним впливом, гестаген якого позбавлений можливості дії на метаболічні процеси.

Пацієнткам з менструальним циклом, що відновився, для підтримки досягнутого ефекту рекомендований прийом дідрогестерону. З огляду на те, що він не є похідним тестостерону, він не володіє побічними ефектами, характерними для більшості синтетичних прогестагенів, так званих "андрогенних" прогестагенів. Дідрогестерон не має естрогенної, андрогенної, анаболічної, глюкокортикоїдної та термогенної активності. Він показаний у всіх випадках ендогенної недостатності прогестерону, що і виявлене у 7 (23,3%) пацієнток з цієї підгрупи після першого курсу лікування. Крім того, дідрогестерон не має контрацептивної дії і створює умови для настання і збереження вагітності під час лікування. Режим прийому по 10 міліграм два рази в день з 12 дня менструального циклу, всього 14 днів. Загальна тривалість гормональної терапії склала 6 місяців.

У підгрупі 1.2 жінкам, у яких не виявлена ГА і не відновився цикл в 22 (66,7%) після першого етапу лікування, для відновлення менструального циклу і підтримки досягнутого ефекту рекомендований прийом також дідрогестерону, у зв'язку з відсутністю в даного гестагену впливу на метаболічні процеси. Пацієнтки приймали дідрогестерон з 12 дня циклу по 10 міліграм двічі в день 14 днів.

У результаті проведеного другого етапу лікування циклічність менструацій відновлена у всіх пацієнток, а на третьому місяці лікування ще у двох пацієнток (6,7%) підгрупи 1.2 настала вагітність.

У пацієнток з ГА підгрупи 1.1, вагітність настала ще тільки в однієї (3,3%) на 5 місяці другого етапу лікування.

Не дивлячись на те, що на другому етапі всі жінки продовжували дотримуватися терапії по зниженню ваги, але лише не медикаментозно (гіпокалорійна дієта і фізичне навантаження) ІМТ у

них поступово знижувався (рис. 4.3). Проте виявлено, що вагітність наставала лише у тих пацієнток, які і ефективно знижували вагу.

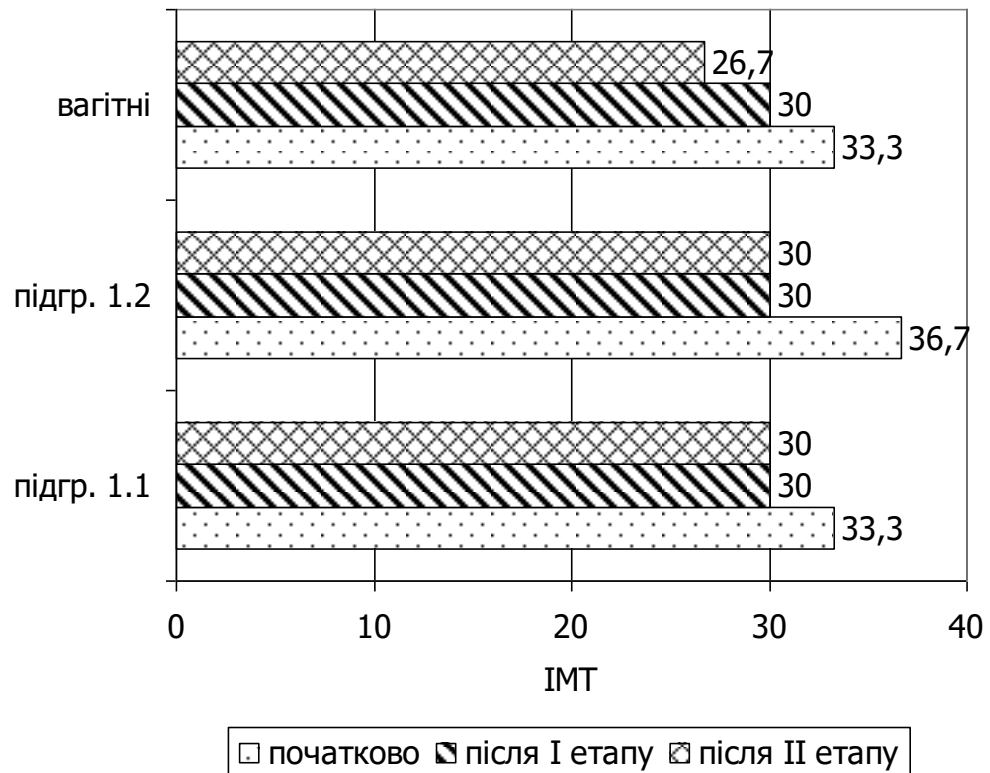


Рис. 4.3. Динаміка зниження ваги у пацієнток з ПМТ в процесі лікування.

У пацієнток, які були зацікавлені у вагітності (6 жінок (20,0%) в підгрупі 1.1 і 5 (16,7%) – в підгрупі 1.2) після першого етапу лікування вагітність спонтанно настала ще в 1 з 6 жінок у підгрупі 1.1 і в 2 з 5 – в підгрупі 1.2.

На другому етапі лікування у жінок з відновленим ритмом менструацій і отримуючих дідрогестерон, настала вагітність в підгрупі 1.1 в 1 на 4 місяці прийому препарату, а у підгрупі 1.2 на другому циклі прийому.

По закінченню другого етапу лікування в підгрупі 1.1 залишилися 4 жінки з безпліддям, а в підгрупі 1.2 - 2 пацієнтки. Даним пацієнткам після другого етапу лікування на тлі відновленої

регулярності менструального циклу була проведена індукція овуляції за загальноприйнятою схемою, що дозволило отримати вагітність у 2 жінок з підгрупи 1.1, що склало в результаті 66,7% (4 з 6) і ще в 1 з підгрупи 1.2, ефективність склала 80% (у 4 із 5 жінок, що страждали безпліддям). Настільки високий ефект ми пояснюємо, по-перше, малим числом вибірки; по-друге, молодим віком пацієнток і первинним безпліддям у них; по-третє, і головне, тривалим етапним патогенетичним лікуванням, що послідовно впливає на всі рівні нейроендокринної регуляції репродуктивної системи.

Отже, при порушенні репродуктивної системи у молодих жінок з ожирінням відновлення менструального циклу і фертильності має бути етапним: на першому етапі терапія, спрямована на зниження ІМТ, на другому етапі на відновлення менструального циклу і тільки тоді на індукцію овуляції.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

На сучасному етапі не викликає сумніву факт, що формування репродуктивної системи відбувається під впливом як генетичних, так і епігенетичних факторів [3, 59, 213]. З огляду на це нами проведений аналіз медико-соціальних особливостей формування репродуктивної системи.

Оскільки, основними ознаками пошкодження гіпоталамічної регуляції є вегето-судинні, нейроендокринні і обмінні порушення [5, 74], результати наших досліджень можуть свідчити про неспроможність гіпоталамо-гіпофізарної регуляції у близьких родичів дівчат з ожирінням. Отже, нейроендокринна патологія батьків, особливо матері, може служити чинником ризику розвитку порушення репродуктивного здоров'я дівчат з ожирінням, оскільки нами виявлена значна обтяжена родоводів ендокринними дисфункціями і захворюваннями на відміну від аналогічних показників в 2 групі.

Даний факт підтверджується вищим відсотком (26,7%) гормонально-залежних захворювань репродуктивних органів в матерів пацієток 1 групи, чим в групі порівняння (3,3%). Аналогічні співвідношення виявлені і у сестер наших пацієток відповідно: 9,2% проти 6,7%.

Формування жіночого організму від народження до дозрівання прийнято розділяти на окремі періоди, які характеризуються певними морфологічними і функціональними особливостями. Прийнято розрізняти наступні періоди дозрівання репродуктивної системи: фетальний, період новонародженості (до 28 днів після народження), нейтральний або період інертного дитинства (до 7 років),

препубертатний (від 7 років до менархе), пубертатний (від менархе до 15 років) і юнацький (від 15 до 18 років) [9, 59].

Епігенетичні чинники підрозділяються на внутрішні (ферментні системи, індуктори генома, гормони) і зовнішні (дія довкілля, фізичні, хімічні, інфекційні тощо). Дослідження деяких авторів [19, 91] довели, що несприятливі умови в цей період можуть надавати ушкоджувальну дію, що позначається в подальшому на стані репродуктивної системи, так званій «перинатальний слід». В умовах патологічного перебігу вагітності ступінь морфологічних і функціональних змін залежить від тривалості дії ушкоджувального чинника, його сили і віку плода [24, 130].

В результаті досліджень виявлене, що період новонародженості наших пацієнок не мав достовірно несприятливого впливу на формування у них репродуктивної системи, проте штучне вигодовування могло закласти негативні звички харчової поведінки.

За даними літератури [32, 119] встановлено, що формування взаємозв'язків в ланцюзі гіпоталамус-гіпофіз-гонади закінчується до півтора - двох років. У дитини 2-7 років рівень гонадотропінів і статевих стероїдів зберігається низьким на фоні надзвичайно високої чутливості гонадостату [41, 141]. У цей період діти виявляються схильними до різних інфекційних і інших видів захворювань, які можуть негативно впливати на функціональне диференціювання центральних вегетативних структур.

При аналізі анамнестичних даних наших пацієнок найбільша захворюваність в періоді дитинства зустрічалася переважно у віці від 5 до 7 років. Так, частота гострого тонзиліту була в три рази вище від 5 до 7 років, чим в перші чотири роки життя. Частота пневмоній, кору, гострих респіраторних захворювань, інфекційного гепатиту і інших інфекцій в два рази перевищувала частоту їх в пізніший вік.

Інфекційний індекс виріс до 2,3 з 5 до 7 років проти 1,2 - в перші чотири роки.

У дитинстві в жінок з ПМФ і ожирінням спостерігалось вища частота інфекційно-вірусних захворювань в період від 5 до 7 років. Особливо в цьому віці виявлено почастішання кору (12,0%), скарлатини (14,6%), інфекційного гепатиту (6,0%). Оскільки період життя дівчинки від 5 до 7 років передуює активізації становлення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, віддалені несприятливі його наслідки можуть впливати на становлення репродуктивної функції в цілому.

У ці перехідні від дитинства до статевої зрілості періоди відбувається функціональна активація статевих залоз, що обумовлює швидкий соматичний і статевий розвиток дівчинки.

Відносно впливу різних ендогенних і екзогенних чинників на цей вік є багато суперечних даних [42, 74].

У цій фазі життя спостерігалось нами збільшення частоти хронічних тонзилітів в 1,5 разу (17,5%), інфекційного гепатиту до 10,8%. Інфекційний індекс продовжував наростати і склав на даний період життя (4,2). Несприятливим чинником в цьому віці з'явилася також значна кількість апендектомій і тонзилектомій. Так, зі всіх пацієнток, що перенесли апендектомію, 15,8% оперовані в препубертаті. В анамнезі дівчаток з 15 тонзилектомій, 8 (53,3%) операцій були виконано в цей же період. Несприятливий вплив цих операцій на становлення репродуктивної функції привертав увагу багатьох авторів [44, 83].

На особливу увагу заслуговує вік настання менархе – ознака закінчення препубертату. Доведено, що стрес має особливе значення в появі терміну менархе [59, 66]. Посилююче значення набуває в цьому періоді зростання психотравмуючих ситуацій у обстежених

пацієток. Прийнято вважати, що психофізіологічна реакція на різні стресові дії стереотипна, але розвиток порушень при дії стресу визначається по Selye теорією «слабкої ланки» або «слабого органу». Доведено, що ефект стресу залежить не від сили впливу, а від сприйняття його людиною. Ця обставина набуває особливого значення для підлітка. У даних обставинах незначні, на думку дорослих людей, події у підлітків можуть набувати сили стресу. Відомо, що підлітки порівняно з дорослими легше переносять катастрофи і стихійні лиха і дуже сильно реагують на конфліктні ситуації, осіб, що стосуються їх, втрату близьких, розлучення батьків тощо. З огляду на це особливе місце в підлітковій психіатрії займають психогенні чинники в мікросоціальному середовищі [74, 76].

Вже в цей період життя у наших пацієток характеризувався появою обмінно-ендокринних порушень у вигляді ожиріння в 25,6%, яке продовжувало прогресувати і до закінчення статевого дозрівання ожиріння уже було у 56,7% дівчаток в 1 групі.

Проте час настання менархе в 1 групі був в межах від 12 до 14 років, що відповідає звичайним термінам, а в 2 групі більш ніж в половини хворих (53,3%) настання першої менструації запізнювалося, менархе починалася після 14 років, що було в 5 разів частіше, ніж в 1 групі.

У подальші роки препубертатного періоду продовжує наростати інфекційно-токсичне пошкодження і психоемоційне перевантаження, що виявляється порушеннями в емоційно-психологічному статусі, ендокринними розладами у вигляді ожиріння і ПМФ. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що препубертатний період є найуразливішим для становлення репродуктивної функції у жінок з ожирінням.

Найважливішим етапом статевого розвитку дівчинки є пубертат. У цей період статевого розвитку відбувається складна багатоетапна перебудова гіпоталамо-гіпофізарних взаємин, вона завершується репродуктивною зрілістю організму. У міру розвитку пубертату чутливість гіпоталамуса до статевих стероїдів знижується, що призводить до підвищення і рівня гонадотропних гормонів, відмічено значне переважання рівня ФСГ, який сприяє зростанню і розвитку фолікулів в яєчнику, підвищенню чутливості гонад до ЛГ, збільшенню секреції статевих гормонів [94, 98].

До кінця пубертатного періоду в популяції клінічно здорові дівчата мають стійкий регулярний менструальний цикл 80%, а овуляторний лише 30% [59, 127].

У обстежених нами пацієток в цьому періоді виявлені значні ПМФ. Так, в 56,7 % хворих цикл залишався нестійким з менархе, а в 33,3% порушення його настали в пубертатному періоді у вигляді ювенільних кровотеч в 6,7% і виниклої вторинної аменореї - в 23,3%. Цей період життя обстежених пацієток посилювався виявленим високим відсотком психотравмуючих ситуацій в 53,3%.

Аналіз анамнестичних даних показав, що у дівчат 1 групи наголошувався ускладнений антенатальний період. Це узгоджується з думкою про те, що в I половині вагітності несприятливі дії викликають дисфункцію гонад, аж до гіпогонадізму, а несприятлива дія в III триместрі вагітності може викликати ПМФ в підлітковому віці [83, 128]. Затримці становлення овуляторного циклу може сприяти вплив різних стресових чинників, як тригера у зв'язку з блокуючою дією опіатоподібних речовин. При недостатньому рівні естрогену наголошується зниження вироблення пролактину (естроген підсилює як синтез, так і секрецію пролактину, що обумовлене прямою стимулюючою дією на ядерні рецептори лактоτροφних

клітин і естроген володіють антидофаміновою дією, яка значно знижує здатність дофаміну гальмувати секрецію пролактину. Дефіцит прогестерону, що виникає унаслідок ановуляції, сприяє пролонгованій продукції ЛГ, тестостерону, розвитку ранніх ознак гіперандрогенії, що ми і спостерігаємо у дівчат з ожирінням в 1 групі.

Провідними причинами ПМФ у молодих жінок із ожирінням є:

- наявність гормонально-залежних захворювань репродуктивної системи у матерів (26,7%);
- перенесені інфекційно-вірусні захворювання (36,9%) та хронічний тонзиліт (53,3%);
- патологічне становлення менархе (56,7%);
- порушення харчової поведінки (70,0%);
- психотравмуючі ситуації (53,3%);
- низька фізична активність (66,7%).

Отже, репродуктивна система в дитячому і юнацькому віці в процесі функціонального диференціювання опиняється високочутливою до впливу ушкоджувальних зовнішніх і внутрішніх дій. В результаті цього до настання періоду репродуктивної зрілості вона виявляється пошкодженою у значної більшості молодих жінок з ожирінням.

На момент обстеження, середній вік складав $21,5 \pm 0,5$ року в 1 групі і $21,2 \pm 0,9$ – в 2 групі. Групи були ідентичні по віковому параметру, оскільки коефіцієнт кореляції (КК) склав 0,91. ПМФ класифікували таким чином [59]:

- олігоменорея - тривалість міжменструальних проміжків більше 38 днів;

- аменорея - відсутність менструації протягом 3-х місяців при початковому регулярному менструальному циклі або відсутність менструації 6 і більше місяців при початковій олігоменореї;
- аномальні маткові кровотечі - підвищення частоти кровотеч або збільшення тривалості менструацій і інтенсивності крововтрати при регулярних кровотечах, а також поява непередбачуваних кровотеч.

При об'єктивному огляді звертали увагу на шкірні симптоми ендокринної дисфункції (багрові, рожеві і білі стрії на шкірі живота, плечей, молочних залоз, стегон, негродність в специфічних областях). Стрії різного ступеня вираженості, як ознаку перенесеного раніше або поточного юнацького гіперкортицизму виявлені в 20,0% 1 групи і лише в 6,7% 2 групи.

Клінічні ознаки ГА були виявлені у 50,0% жінок 1 групи. Симптоми ГА виявлялися аспе vulgaris і жирною себореею в 36,7%, гірсутизмом у 43,3% пацієток. Гірсутизм був переважно у дівчат 1 групи і виявлявся в різному ступені вираженості в 43,3%, що було майже в 7 разів частіше, ніж в 2 групі (6,7%). Причому гірсутизм вираженого ступеня (ГЧ $19,6 \pm 1,8$ балу) був в 16,7% з 1 групи, а в 2 групі не виявлений ні в жодній.

Скарги на головні болі в три рази частіше пред'являли пацієнтки 1 групи (53,3%), чим пацієнтки 2 групи (16,7%). Не хворобливі менструації у них були значно рідше, пояснити це не представлялось можливим, оскільки морфо-анатомічних змін в органах малого тазу не виявлено.

Враховуючи, що на надбавку маси впливають звички харчової поведінки та фізична активність, пацієнтки інтерв'ювали по даних питаннях. При оцінці харчової поведінки виявлено, що пацієнтки з ожирінням частіше харчувалися нерегулярно порівняно з жінками з нормальним ІМТ, зі всієї їжі найбільш калорійною у них була вечеря,

виявлені значимі відмінності порівняно з пацієнтками 2 групи. Їжу поєднували з іншою діяльністю (читання, робота, перегляд телевізора). Це відмічено з однаковою частотою в обох групах, проте фізична активність була набагато нижче в групі дівчат з ожирінням.

Виявлено, що пацієнтки з ожирінням, на відміну від жінок 2 групи, нерегулярно харчуються в 3 рази частіше і в 2 рази частіше у них найбільш калорійна їжа доводиться на вечерю, а фізична активність у них майже в 2 рази нижче, ніж в 2 групі, дані чинники також є патогенетичними механізми ожиріння у наших пацієнток.

Крім того, як описано раніше, що у жінок з ожирінням частіше спостерігається раніше і своєчасне менархе, тоді як у жінок з нормальним ІМТ і ПМФ в 53,3% більш пізній початок менструальної функції.

Але досягши статевої зрілості (після 18 років) у дівчат з ожирінням значно частіше менструальний цикл порушений за типом аменореї і олігоменореї, чим у жінок без ожиріння. Але аномальні маткові кровотечі виявлені в 2 рази частіше в групі пацієнток з ожирінням.

В результаті даних об'єктивних і клінічних симптомів серед пацієнток 1 групи виділені дві підгрупи: 1.1 з вираженими ознаками ГА (30 пацієнток) і 1.2 (32) – без клінічних проявів ГА.

Клінічні ознаки ГА були виявлені у 30 (50,0%) жінок 1 групи. Симптоми ГА виявлялися *аспе vulgaris* і жирною себореєю в 40,0% і гірсутизмом у 43,3% пацієнток. Гірсутизм також був переважно у дівчат підгрупи 1.1 та виявлявся різного ступеня вираженості в 43,3%. Причому гірсутизм вираженого ступеня (ГЧ $19,6 \pm 1,8$ балу) був в 16,7% тільки у 1.1 підгрупи.

За даними сучасної літератури [128, 189] клінічні симптоми ГА повинні бути підтверджені лабораторними показниками.

Так, у пацієток підгрупи 1.1 рівень тестостерону був вищий за норму на $2,3$ нмоль/л, що склало $88,4\%$ від максимальної межі норми і достовірно ($p < 0,05$) перевищував аналогічний показник в підгрупі 1.2 майже в 2 рази. При дослідженні ж ДГЕА-С виявлено, що він і був дещо вище, ніж в підгрупі без ГА, але залишався в рамках референсних значень, що свідчило про переважання яєчникового генезу виявлених гіперандрогенних симптомів у пацієток 1.1 груп. Крім того, при аналізі співвідношення ЛГ/ ФСГ виявлено, що даний показник достовірно був вищий в підгрупі пацієток з ГА, чим в підгрупі 1.2. Не дивлячись на те, що останнім часом багатьма ученими [156, 191, 213] заперечується ця діагностична ознака СПКЯ, даний факт може свідчити на користь ПКЯ, що формуються у жінок з ГА з підгрупи 1.1. Це було підтверджене і даними ультразвукового дослідження розмірів і об'єму яєчників в підгрупах.

Так, у пацієток з підгрупи 1.1 розмір і об'єм яєчників був достовірно більше: $18,3 \pm 0,5$ см³ правого і $14,5 \pm 0,5$ см³ лівого яєчника проти $11,8 \pm 0,5$ см³ і $9,8 \pm 0,5$ см³ відповідно.

Ехографічна картина яєчників також свідчила про хронічну ановуляцію в обох підгрупах, але зміни в яєчниках розрізнялися достовірно, так нормальні розміри і об'єм їх в підгрупі з ГА (1.1) був в 7 разів рідше, ніж в підгрупі 1.2, а ознаки полікістозу виявлені значно частіше ($76,7\%$) в підгрупі 1.1, чим в підгрупі 1.2, де аналогічні ознаки зустрілися лише у однієї пацієнтки ($3,3\%$). Проте в $43,3\%$ в цій підгрупі на УЗД виявлена картина мультифолікулярних яєчників, що є доведеним фактом хронічної ановуляції.

Всім пацієткам з підозрінням на гіперплазію ендометрія була виконана гістероскопія з роздільним діагностичним вишкрібанням порожнини матки і цервікального каналу з подальшим гістологічним

дослідженням. Так, за даними гістологічного висновку у всіх спостереженнях була виявлена проста гіперплазія без атипії.

Крім того, звертає на себе увагу дещо підвищений вміст пролактину, рівень якого в плазмі крові виявилося достовірно вище в підгрупі 1.2, проте воно не виходило за межі норми. Мабуть, це було обумовлено рівнем гормону, що виходить за межі референсних значень, яке спостерігалось у 30,0% пацієток і відповідало помірною гіперпролактинемією. Зважаючи на відсутність даних за ушкодження гіпофіза у них і незначне підвищення концентрації пролактину, даний симптом інтерпретувався як транзиторна гіперпролактинемія у даних пацієток.

Враховуючи, що одним з механізмів патогенезу СПКЯ є інсулінорезистентність, ми досліджували у наших пацієток рівень інсуліну натщесерце, рівень глюкози в крові пацієток обох підгруп та індекс НОМА [218].

Враховуючи різнорідність підгрупи по вираженості ожиріння, пацієтки підгруп 1.1 і 1.2 для діагностики метаболічних порушень, а надалі для оцінки ефективності лікування були розділені по стню ожиріння по ІМТ.

При визначенні лептину було достовірно виявлено різницю його рівня і між підгрупами, і залежно від ступеня ожиріння. Так, рівень лептину збільшується відповідно до тяжкості ожиріння в обох підгрупах. Але в підгрупі 1.2 він достовірно вище при всіх ступенях ожиріння, досягаючи концентрації $43,1 \pm 2,3$ при ожирінні III ст.

Відкриття такого гормону, як лептин, представило можливий механізм, за допомогою якого метаболічні сигнали про харчовий статус і відсоток жирового компонента можуть передаватися репродуктивній осі. Вважається, що лептин є "медіатором пубертату". Синтез і секреція гонадотропін-рилізінг гормону (ГнРГ),

формування чутливості гонадотрофів до ГнРГ і вивільнення ЛГ та ФСГ, стероїдогенез, проліферація клітинних елементів ендометрія, а також забезпечення запрограмованої загибелі клітин – перелік процесів, залежних від рівня лептину [218].

Є доведеним факт, що обмеження в харчовій поведінці призводить до зниження рівня лептину в плазмі крові таких пацієнок, оскільки нормолептинемія є обов'язковою умовою збалансованої діяльності всієї репродуктивної системи [74, 172].

Отже, гіперлептинемія виявлена у жінок обох підгруп, але більш вираженою була у пацієнок без ГА і при ожирінні III ст., що можливо з'явилося основним патогенетичним механізмом ожиріння в підгрупі 1.2.

Аналізуючи отримані клінічні і лабораторні дані у молодих жінок з ожирінням виявлені чіткі відмінності у вираженості гіперандрогенних порушень вуглеводного обміну та інсулінорезистентності.

Отже, отримані результати необхідно враховувати при розробці алгоритму лікувально-профілактичних заходів в жінок із ПМФ та НМТ із урахування наявності ГА.

На I етапі проведення лікувально-профілактичних заходів пацієнткам підгрупи 1.1, в яких і клінічно і поданим об'єктивного дослідження виявлені ознаки ГА і явища незначної інсулінорезистентності, окрім немедикаментозної терапії призначали удосконалений нами алгоритм.

В результаті проведеного лікування у всіх пацієнок підгрупи 1.1 знизився ІМТ, але достовірно при ожирінні II і III ступеня, що свідчить про високу ефективність проведеного комплексного лікування.

Змінився і коефіцієнт ОТ/ОС у бік зниження у всіх досліджуваних підгрупах, але при ожирінні III ступеня він достовірно знизився до $1,0 \pm 0,1$, що свідчить про значне зменшення вісцелярного жиру на передній черевній стінці.

Позитивні зміни клініки підтверджені і поліпшенням лабораторних показників. Так, призначення удосконаленого нами алгоритму пацієнткам даної підгрупи виявилось патогенетично обгрунтованим, оскільки після лікування виявлена раніше інсулінорезистентність значно знизилася у всіх підгрупах, але максимально достовірно у підгрупах із ожирінням II і III ступеня і стала практично в межах норми $21,5 \pm 1,1$ і $24,3 \pm 1,9$ ($p \leq 0,05$) відповідно.

Дані зміни інсулінорезистентності позитивно позначилися і на вуглеводному обміні. Так, рівень глюкози в крові знизився у пацієток при всіх ступенях ожиріння, але достовірно при II ступені з $4,9 \pm 0,2$ ммоль/л до $4,7 \pm 0,1$ ммоль/л і при III з $5,8 \pm 0,1$ ммоль/л до $4,9 \pm 0,2$ ммоль/л. Крім того, рівень лептину знизився у всіх підгрупах.

Після I етапу лікування позитивні зміни виявлені і в підгрупі 1.2. При цьому, ІМТ знизився при всіх ступенях ожиріння, але більш виражено при ожирінні II і III ступеня. Особливо активно і достовірно знизилася маса тіла у жінок з II ступенем ожиріння.

Зниження маси тіла переконливо підтверджене і зменшенням індексу відношення ОТ/ОС, але достовірно він знизився саме в підгрупі з II ступенем ожиріння і склав $0,9 \pm 0,1$.

У процесі дослідження виявлено, що лише у пацієток підгрупи 1.2 є виражене підвищення рівня лептину при всіх стадіях ожиріння. Можливо, що ожиріння без клінічних ознак ГА у жінок із ПМФ обумовлене саме високим рівнем лептину. Так, у наших пацієток він

досягає рівня $41,1 \pm 2,2$ нг/мл при III ступені ожиріння. Але після проведення удосконаленої терапії рівень лептину достовірно знижується при всіх ступенях ожиріння.

Отже, удосконалене лікування в цій підгрупі є патогенетичним, оскільки ефективність досягається за рахунок зниження рівня лептину, який володіє ефектом «підсилювача» апетиту. Клінічна ефективність його виявилася в зниженні маси тіла у всіх пацієнтів і в поліпшенні лабораторних показників.

Після першого курсу лікування з'явилася позитивна динаміка і в результатах вмісту гонадотропінів і статевих гормонів. Так, у пацієток 1.1 підгрупи не дивлячись на те, що не застосовувалися антиандрогенні препарати, знизився рівень тестостерону з $4,9 \pm 0,2$ нмоль/л до $4,5 \pm 0,1$ нмоль/л.

Даний факт, мабуть, пов'язаний зі зниженням концентрації ЛГ з $12,1 \pm 0,2$ МО/л до $7,4 \pm 0,5$ МО/л і з відновленням фолікулогенезу, підтвердженням цього з'явилося достовірне підвищення рівня естрогену з $229,5 \pm 12,1$ пмоль/л до $340,3 \pm 0,3$ пмоль/л ($p \leq 0,05$).

Необхідно відзначити, що достовірно в цій підгрупі пацієток підвищився рівень прогестерону з $0,3 \pm 0,03$ нмоль/л до $5,4 \pm 0,5$ нмоль/л і це може свідчити про овуляцію у них і утворення жовтого тіла. При аналізі карт обстеження виявлено, що з 10 жінок, в яких відновився менструальний цикл, у 5 (50%) на УЗД зареєстрована овуляція.

Позитивна динаміка гормонального статусу виявлена і у пацієток у підгрупі 1.2. Так, після 1 етапу лікування в підгрупі 1.2 достовірно підвищився прогестерон з $2,9 \pm 0,1$ до $9,4 \pm 0,8$, що свідчить про відновлення овуляторних циклів.

При оцінці характеру менструального циклу були виявлені позитивні зміни у жінок обох підгруп: у жінок, що мали вихідну

олігоменорею, тривалість менструального циклу до кінця першого етапу терапії скоротилася до 31-38 днів.

Слід зазначити, що відновлення регулярності менструального циклу у пацієнок, включених в дослідження, відбувалося в прямій залежності від зниження маси тіла і починало реалізовуватися вже на 4-му місяці удосконаленої терапії, що обґрунтовує застосування комплексного медикаментозного лікування у жінок з ПМФ і ПМФ протягом 6 місяців.

Особливо демонстративно змінився менструальний цикл, який став регулярним у 23,3% дівчат 1.1 підгрупи, і у кожної третьої - 33,3% підгрупи 1.2. Сприятливим ефектом лікування на 1 етапі з'явилося припинення маткових кровотеч і настання вагітності в процесі лікування у однієї пацієнтки 1.1 підгрупи і в двох з підгрупи 1.2.

Серед пацієнок обох підгруп була проведена оцінка частоти побічних ефектів при використанні удосконаленого алгоритму. Так, у пацієнок 1.1 підгрупи побічних явищ не виникало. У підгрупі 1.2 виявлені незначні побічні реакції протягом перших двох тижнів терапії, які виражалися у вигляді сухості в роті (13,3%), перепадів настрою (6,7%), нудоти (3,3%). Вираженість побічних явищ була незначною і не зажадала відміни препарату.

Отже, у жінок з ПМФ і ожирінням терапія повинна проводитися у декілька етапів. На I етапі терапія має бути направлена на зниження ваги, що дозволило відновити менструальний цикл у 23,3% пацієнок в підгрупі 1.1 і в 33,3% з підгрупи 1.2. Особливо сприятливим даної тактики з'явився факт настання у них вагітності без гормональної корекції: в однієї з 1.1 підгрупи і в двох з підгрупи 1.2. Доведеним з'явилося, що удосконалена терапія повинна проводитися не менше 6 місяців, оскільки активне зниження ваги і відновлення

менструального циклу починається з 4 місяця лікування, а настання вагітності припало на 5 і 6 місяць терапії, що проводилася.

На другому етапі проводилася гормональна терапія тим жінкам, в яких не відновився менструальний цикл і не було повноцінної овуляції у пацієнок, зацікавлених у вагітності (6 жінок (20,0%) в 1.1 підгрупі і 5 (16,1%) – в підгрупі 1.2).

З цією метою в групі 1.1 у пацієнок з ГА при не відновленому менструальному циклі для продовження лікування був вибраний препарат з антиандрогенним впливом, гестаген якого позбавлений можливості дії на метаболічні процеси.

Пацієнткам з менструальним циклом, що відновився, для підтримки досягнутого ефекту рекомендований прийом дідрогестерону. З огляду на те, що він не є похідним тестостерону, він не володіє побічними ефектами, характерними для більшості синтетичних прогестагенів, так званих "андрогенних" прогестагенів. Дідрогестерон не має естрогенної, андрогенної, анаболічної, глюкокортикоїдної та термогенної активності. Він показаний у всіх випадках ендогенної недостатності прогестерону, що і виявлене у 7 (23,3%) пацієнок з цієї підгрупи після першого курсу лікування. Крім того, дідрогестерон не має контрацептивної дії і створює умови для настання і збереження вагітності під час лікування.

У підгрупі 1.2 жінкам, у яких не виявлена ГА і не відновився цикл в 22 (66,7%) після першого етапу лікування, для відновлення менструального циклу і підтримки досягнутого ефекту рекомендований прийом також дідрогестерону, у зв'язку з відсутністю в даного гестагену впливу на метаболічні процеси.

У результаті проведеного другого етапу лікування циклічність менструацій відновлена у всіх пацієнок, а на третьому місяці лікування ще у двох пацієнок (6,7%) підгрупи 1.2 настала вагітність.

У пацієнок з ГА підгрупи 1.1, вагітність настала ще тільки в однієї (3,3%) на 5 місяці другого етапу лікування.

Не дивлячись на те, що на другому етапі всі жінки продовжували дотримуватися терапії по зниженню ваги, але лише не медикаментозно (гіпокалорійна дієта і фізичне навантаження) ІМТ у них поступово знижувався. Проте виявлено, що вагітність наставала лише у тих пацієнок, які ефективно знижували вагу.

У пацієнок, які були зацікавлені у вагітності (6 жінок (20,0%) в підгрупі 1.1 і 5 (16,7%) – в підгрупі 1.2) після першого етапу лікування вагітність спонтанно настала ще в 1 з 6 жінок у підгрупі 1.1 і в 2 з 5 – в підгрупі 1.2.

На другому етапі лікування у жінок з відновленим ритмом менструацій і отримуючих дідрогестерон, настала вагітність в підгрупі 1.1 в 1 на 4 місяці прийому препарату, а у підгрупі 1.2 на другому циклі прийому.

По закінченню другого етапу лікування в підгрупі 1.1 залишилися 4 жінки з безпліддям, а в підгрупі 1.2 - 2 пацієнтки. Даним пацієнткам після другого етапу лікування на тлі відновленої регулярності менструального циклу була проведена індукція овуляції за загальноприйнятою схемою [83], що дозволило отримати вагітність у 2 жінок з підгрупи 1.1, що склало в результаті 66,7% (4 з 6) і ще в 1 з підгрупи 1.2, ефективність склала 80% (у 4 із 5 жінок, що страждали безпліддям). Настільки високий ефект ми пояснюємо, по-перше, малим числом вибірки; по-друге, молодим віком пацієнок і первинним безпліддям у них; по-третє, і головне, тривалим етапним патогенетичним лікуванням, що послідовно впливає на всі рівні нейроендокринної регуляції репродуктивної системи.

Використання удосконаленого нами алгоритму лікувально-профілактичних заходів дозволяє підвищити ефективність лікування

ПМФ у молодих жінок із ожирінням на фоні ГА на 43,3%, а без ГА – на 56,7% при одночасній нормалізації ендокринологічних показників та стану метаболізму.

Отже, при порушенні репродуктивної системи у молодих жінок з ожирінням відновлення менструального циклу і фертильності має бути етапним: на першому етапі терапія, спрямована на зниження ІМТ, на другому етапі на відновлення менструального циклу і тільки тоді на індукцію овуляції.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і дано нове вирішення актуального наукового завдання сучасної гінекології щодо підвищення ефективності лікування порушень менструальної функції у молодих жінок із ожирінням на підставі вивчення клініко-ехографічних та ендокринологічних особливостей, а також удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

1. Дані сучасної літератури свідчать про високу частоту порушень менструальної функції у молодих жінок із ожирінням, а також недостатню ефективність використовуваних діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

2. Провідними причинами порушення менструальної функції у молодих жінок із ожирінням є:

- наявність гормонально-залежних захворювань репродуктивної системи у матерів (26,7%);
- перенесені інфекційно-вірусні захворювання (36,%) та хронічний тонзиліт (53,3%);
- патологічне становлення менархе (56,7%);
- порушення харчової поведінки (70,0%);
- психотравмуючі ситуації (53,3%);
- низька фізична активність (66,7%).

3. В структурі порушення менструальної функції у молодих жінок із ожирінням аменорея складає 40,0%; олігоменорея – 46,7%; аномальні маткові кровотечі – 6,7% та постпонууючий цикл – 6,7% відповідно.

4. Соматичними проявами порушення менструальної функції у молодих жінок із ожирінням є головні болі (53,3%) та гіпоплазія молочних залоз (53,3%). Частота гіперандрогенії складає 50,0%, а її клінічними

ознаками є гірсутизм (73,3%); угрові висипання (53,3%); себорея (13,3%) та стрії на шкірі – 40,0%.

5. У жінок із порушенням менструальної функції в структурі надмірної маси тіла ожиріння I ст. складає 60,0%; II ст. – 26,7% та III ст. – 13,3% відповідно.

6. Частота ехографічних змін органів малого тазу у молодих жінок із порушенням менструальної функції та ожирінням залежить від наявності гіперандрогенії, при якій рівень полікістозних яєчників складає 76,7%, а гіперплазії ендометрія – 13,3%. При відсутності гіперандрогенії ці показники значно менше – 16,7% та 3,3% відповідно.

7. У молодих жінок порушення менструальної функції на фоні ожиріння відбуваються на фоні гіперлептінемії, але найбільш виражені зміни мають місце у пацієток без гіперандрогенії, особливо при ожирінні III ступеня.

8. Використання удосконаленого нами алгоритму лікувально-профілактичних та прогностичних заходів дозволяє підвищити ефективність лікування порушення менструальної функції у молодих жінок із ожирінням на фоні гіперандрогенії на 43,3%, а без гіперандрогенії – на 56,7% при одночасній нормалізації ендокринологічних показників та стану метаболізму.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ:

- Для прогнозування ПМФ у жінок із ожирінням необхідно використовувати удосконалений алгоритм виявлення чинників ризику.

Алгоритм прогнозування ПМФ у дівчат з ожирінням по періодам статевого розвитку (у балах)

1 період фетальний

Показник	ступінь ризику (бали)
спадковість (нейроендокринні захворювання)	- легкий ступінь – до 3 балів - середній ступінь – до 7 балів - тяжкий ступінь - > 7 балів
у матері – 2	
у батька – 2	
у сестри – 1	
ожиріння:	
у матері – 2	
у батька – 1	
перинатальні фактори:	
- ранній токсикоз – 1	
- загроза мимовільного аборту – 1	
- прееклампсія: середня форма – 1 тяжка форма – 3	
- гестаційний діабет – 3	
пологи в тазовому передлежанні - 1	
маса тіла при народженні > 4000 гр	

2 період: період становлення репродуктивної функції

Показник	ступінь ризику (бали)
- часті інфекції: ГРВІ, тонзиліт (5-7 років) - 1	Ступінь ризику по

- часті інфекції: ГРВІ, тонзиліт (7-12 років) - 2	1 та 2 періоду сумується: - легкий ступінь – до 6 балів - середній ступінь – до 10 балів - тяжкий ступінь - > 10 балів
- інфекційний гепатит (7-12 років) – 2	
- тонзилектомія і апендектомія (5-7 років) - 1	
- тонзилектомія і апендектомія (7-12 років) - 2	
- психотравмуючі ситуації (12-15 років) - 2	
- психотравмуючі ситуації (15-17 років) - 3	
- швидка прибавка ваги (12-15 років) – 3	
- ожиріння – 4	

2. З метою підвищення ефективності лікування ПМФ у молодих жінок із ожирінням необхідно враховувати рівень ГА:

- при наявності ГА необхідно додатково призначати препарат Метформін у дозуванні – 850 мг 2 рази на добу протягом 3-6 міс.
- при відсутності ГА необхідно додатково призначати препарат Орлістат по 120 мг (2 таб) для пацієнтів з ожирінням або 60 мг (1 таб) для пацієнтів з надлишковою вагою. Тривалість прийому 3-6 міс.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Белодед ОА. Синдром поликистозных яичников. Управление рисками, или риск-менеджмент. *Жіночий лікар*. 2018;4(78):8–15.
2. Богатырева ЕМ, Новик ГА, Кутушева ГФ. Гиперандрогения пубертатного возраста как фактор снижения фертильности. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(1):14–21
3. Паєнок ОС, Костів МО. Особливості порушень менструального циклу в жінок із ожирінням та шляхи їх корекції із використанням орлістату. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2014; 5(61):107-10
4. Щербина МО, Динник ОО, Мамєшина СВ. Клінічний перебіг пубертатних маткових кровотеч залежно від маси тіла. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2011;4: 226-230.
5. Fruzzetti F, Baldari F, Palla G, Fidecicchi T, Carmina E. Comparison of PCOS phenotypes in adolescent and young adult Mediterranean women with possible PCOS. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):995–1000,
6. Yajnik CS. Transmission of obesity-adiposity and related disorders from the mother to the baby. *Ann. Nutr. Metab*. 2014;64:8-17
7. Gokler ME, Unsal A, Arslantas D. The prevalence of infertility and loneliness among women aged 18-49 years who are living in semi-rural areas in Western Turkey. *Int. J. Fertil. Steril*. 2014;8(2):155-162
8. Fruzzetti F, Campagna AM, Perini D, Carmina E. Ovarian volume in normal and hyperandrogenic adolescent women. *Fertil Steril*. 2015;104(1):196–97
9. Hernandez MI, López P, Gaete X, Villarroel C, Cavada G, Avila A, et al. Hyperandrogenism in adolescent girls: relationship with the somatotrophic axis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(5):561–8

10. Коваленко ВМ, Талаєва ТВ, Козлюк АС. Метаболічний синдром: механізм розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування. Український кардіологічний журнал. 2013;5:80-87.
11. Rajjo T, Mohammed K, Alsawas M, et al. Treatment of pediatric obesity: an umbrella systematic review. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:763–75.
12. Лескова ИВ, Ершова ЕВ, Никитина ЕА, Красниковский ВЯ, Ершова ЮА, Адамская ЛВ. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем. Ожирение и метаболизм. 2019;16(1):20-26
13. Андреева ЕН, Абсатарова ЮС, Шереметьева ЕВ, Фурсенко ВА. Ожирение и репродуктивная функция у женщин: эпигенетические и сомато-психологические особенности. Ожирение и метаболизм. 2019;16(2):9–15.
14. Зелінка-Хобзей ММ, Тарасенко КВ. Ендотеліальна дисфункція, яка патогенетична основа акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням (Огляд літератури). Вісник проблем біології і медицини. 2019;2(149):36–40.
15. Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. Obesity and reproductive function. Obstet Gynecol Clinics of North America. 2012;39(4):479–93.
16. Jiao L, [de Gonzalez AB](#), Hartge [P](#), Pfeiffer [RM](#), Park [Y](#), Freedman [DM](#), Gail [MH](#), Alavanja [MCR](#), et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. Cancer Causes & Control. 2010;21(8):1305–14.
17. Martínez-Costa C, Núñez F, Montal A, Brines J. Relationship between childhood obesity cut-offs and metabolic and vascular comorbidities: comparative analysis of three growth standards. J Hum Nutr Diet.

2014;2:75–8.

18. Ligibel JA, Alfano [CM](#), Courneya [KS](#), Demark-Wahnefried [W](#), Burger [RA](#), Chlebowski [RT](#), Fabian [CJ](#), et al. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3568–74.

19. McInnes RJ, Gray CM. Obese women and quality of life. In: T. Mahmood & S. Arulkumaran (Eds.), *Obesity: A ticking time bomb for reproductive health.* 2020; p. 585–95.

20. Жаркий АФ, Вдовин СВ, Вдовина ТС. Гипоталамическая регуляция специфических функций организма женщины в норме и патологии. Волгоград, 2015. с. 39–49.

21. Беляков НА. *Метаболический синдром у женщин*: СПб: МАПО; 2015. 438 с.

22. Скорейко РС. Медіко-соціальні аспекти у жінок з передменструальним синдромом та порушеннями менструальної функції. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2017;28(3):134–7.

23. Стрижова НВ, Гавриленко АС, Саркисова АВ. Частота метаболического синдрома у женщин с ожирением. Особенности течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов. *Акушерство и гинекология.* 2014;6:27–31.

24. Rachoń D, Teede H. Ovarian function and obesity-Interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(2):172–9.

<https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.09.026>

25. Дука ЮМ. Патогенетичне обґрунтування діагностики, лікувальна тактика та профілактика виникнення системних порушень у вагітних жінок з надмірною масою тіла [автореферат]. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2016. 20 с.

26. Tan HC, Roberts J, Catov J. Mother's pre-pregnancy BMI is an important determinant of adverse cardiometabolic risk in childhood. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(6):419–26.
27. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 2017 Feb 8;356:j1.
28. Tailor VK. Clarification of RCOG advice on obese women in pregnancy. *BMJ*. 2017 Mar 31;356:j1630.
29. Spencer L, Rollo M, Hauck Y, MacDonald-Wicks L. The effect of weight management interventions that include a diet component on weight-related outcomes in pregnant and postpartum women: a systematic review protocol. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2015 Jan;13(1):88–98.
30. Новини та актуальна інформація ожиріння у дітей – визначення, лікування, профілактика: клінічні практичні настанови ендокринного товариства. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2018;2(62):83. Цитир: Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, Yanovski JA. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. March 2017; 102(3):709–757. doi: org/10.1210/jc.2016-2573.
31. Скорейко РС. Особливості клінічної характеристики жінок з метаболічним синдромом. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. Київ, 2018;31(ч. 2):132–7.
32. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(3):446–62. 10.1016/j.bbadis.2019.05.017.222.
33. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415–45. 10.1146/annurev-immunol-031210-

101322.223.

34. D'Archivio M, Scazzocchio B, Giammarioli S, Fiani ML, Vari R, Santangelo C. Omega3-PUFAs exert anti-inflammatory activity in visceral adipocytes from colorectal cancer patients. *PLoS One*. 2013;8(10):e77432. 10.1371/journal.pone.0077432.224.

35. Apostolopoulos V, de Courten MP, Stojanovska L, Blatch GL, Tangalakis K, de Courten B. The immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(1):43–57. 10.1002/mnfr.201500272.225.

36. Wensveen FM, Jelencic V, Valentic S, Sestan M, Wensveen TT, Theurich S. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance. *Nat Immunol*. 2015;16(4):376–85. 10.1038/ni.3120.226.

37. Deiuliis J, Shah Z, Shah N, Needleman B, Mikami D, Narula V. Visceral adipose inflammation in obesity is associated with critical alterations in regulatory cell numbers. *PLoS One*. 2011;6(1):e16376. 10.1371/journal.pone.0016376.227.

38. Pereira S, Teixeira L, Aguilar E, Oliveira M, Savassi-Rocha A, Pelaez JN. Modulation of adipose tissue inflammation by FOXP3+ Treg cells, IL-10, and TGF-beta in metabolically healthy class III obese individuals. *Nutrition*. 2014;30(7–8):784–90. 10.1016/j.nut.2013.11.023

39. Garvey WT, Garber AJ, Mechanik JI, Bray GA, Dagogo-Jack S, Einhorn D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the 2014 Advanced Framework for a New Diagnosis of Obesity as a Chronic Disease. *Endo-crine Practice*. 2014;20(9):977–89.

40. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург, 2017. 112 с.

41. Malik VS, Willett WC, Hu FB. From the Downey Obesity Report, February 28th, 2013. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nature Rev Endocrinol.* 2019;19(1):13–25.
42. Gallagher D, Heysfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *American J Clin Nutr.* 2020;72(3):694–701.
43. Хиць АР. Менеджмент пацієнтів з ожирінням: рекомендації Європейського товариства ендокринології (European Society of Endocrinology – ESE). *Український медичний часопис.* 2020;1:48–50.
44. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M., van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, Salvadoret J, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrin.* 2019;182(1):11–2.
45. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization. 2016. URL : <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912>
46. Горман К. Пять скрытых опасностей ожирения. *В мире науки.* 2012;10:82–3.
47. Николаев ДВ, Смирнов АВ, И.Г. Бобринская ИГ. Биоимпедансный анализ состава тела человека. Москва: Наука; 2009. 392 с.
48. Примаченко ВІ. Ожиріння як актуальна медична проблема ХХІ століття: сучасний погляд на хворобу людства. *Проблеми екології і медицини.* 2018;22(5-6):25–32.
49. Ткач СМ, Тимошенко ОС. Роль кишкової мік-робиоти у розвитку ожиріння та інсулінорезистентності. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2016;1(53):7–16.
50. Lanzo E, Monge M, Trent M. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Pediatr Ann.*

2015;44(9):e223–30.

51. Jensen MD, Ryan DH, Arovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, et al. AHA/ACC/TOS guideline for the management of obesity and obesity in adults. *Circulation*. 2013;129:102–13.

52. Хамошина МБ, Рябова ВА. Ожирение и коррекция метаболических нарушений в практике акушера-гинеколога. *Status Praesens*. 2018;12:85–95.

53. Griffiths M, Payne PR, Stunkard AI. Metabolic rate and physical development in children at risk of obesity. *Lancet*. 2016;336(8902);76–8.

54. Grottoli S, Procopio M, Maccario M. In obesity, glucose load loses its early inhibitory, but maintains its late stimulatory, effect on somatotrope secretion. *J Clin Endocr & Metab*. 2014;82(7):2261–5.

55. Hodgen GD. Neuroendocrinology of the normal menstrual cycle. *J Reprod Med*. 2015;34(1):68–77.

56. Мартинюк ГВ, Скорейко НТ, Скорейко РС, Скорейко СС. Метаболічний синдром – деякі особливості патогенезу та його вплив на розвиток артеріальної гіпертензії. *Буковинський медичний вісник*. 2016; 20(2);87–7. doi: org/10.24061/2413-0737.XX.2.78.2016.81

57. Heard MJ, Pierce A, Carson SA. Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2015;77:669–73.

58. Heiczman A, Tonh M. Effect of chlorpromazine on the synthesis of neutral lipids and phospholipids from [³H] glycerol in the primordial human placenta. *Placenta*. 2016;16(4):347–58.

59. Вовк ІБ, Зелінський ОО. Нейроендокринні гінекологічні синдроми. Особливості діагностики і лікування в дитячому і підлітковому віці. *Медичні аспекти здоров'я жінки*. 2017;7-8:18–24.

60. Бронфман СА. Разработка индивидуально-ориентированной

схемы восстановительного лечения женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей [Автореферат]. Москва; Мед. университет им. Склифасовского; 2011. 23 с.

61. Горбатенко НВ, Беженарь ВФ, Фишман МБ. Влияние бариатрической хирургии на репродуктивное здоровье женщины с ожирением. VIII межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь от рождения до старости. Возможности профилактики»: тезисы (Санкт-Петербург, 2-3 декабря 2016 г.). Санкт-Петербург, 2016. с. 145–47.

62. Савельева ГМ, Сухих ГТ, Серов ВН, Радзинский ВЕ, Манухин ИБ. Гинекология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР Медиа; 2017. 1008 с.

63. Хатипов СР, Страхова НВ. Исследование характера пищевого поведения пациентов с ожирением. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2016;66:264–8.

64. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:83–9.

65. Ollila MM, Piltonen T, Puukka K, Ruokonen A, Jarvelin MR, Tapanainen JS, et al. Weight gain and dyslipidemia in early adulthood associate with polycystic ovary syndrome: prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):739–47.

66. Otto-Buczowska E, Grzyb K, Jainta N. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the accompanying disorders of glucose homeostasis among girls at the time of puberty. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;24(1):40–4.

67. Лавренко АВ, Винник НИ, Расин СМ. Метформин и пиоглитазон

- как средства борьбы с системным воспалением низкой интенсивности. Проблемы экології та медицини. 2012;16(3/4):3–8.
68. Талаева ТВ, Вавілова ЛЛ, Братусь ВВ. Инсулинорезистентность: патогенетическая значимость и возможности фармакологической коррекции. Український кардіологічний журнал. 2009;1:64–82.
69. Ghantous SM, Azrak Z, Hanache S, Abou-Kheir W. Differential Role of Leptin and Adiponectin in Cardiovascular System. International Journal of Endocrinology. 2015;6:1–13.
70. Кайдашев ИП. Активация ядерного фактора NF-κB как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2013;3:65–72.
71. Древаль АВ, Мисникова ИВ, Триголосова ИВ, Тишенина РС. Влияние метформина на углеводный и липидный обмен у лиц с ранними нарушениями углеводного обмена. Сахарный диабет. 2010;13(2):63–7.
72. Шилин ДЕ. Синдром поликистозных яичников: международный диагностический консенсус и современная идеология терапии. Consilium Medicum. 2004;6(9):27–31.
73. Старкова НТ, Малігіна ЕВ, Мураковская ЕВ. Применение орлистата при гипоталамическом ожирении у лиц молодого возраста. Проблемы эндокринологии. 2002;48(3);27–9.
74. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Мельниченко ГА. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм. 2021;18(1):5–99.
75. Garvey WT, Mechanick JJ, Brett EM. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines For medical Care of Patients

with Obesity. *Endocr Pract.* 2016;22(3):1–203.

76. Dedov II, Melnichenko GA, Troshina EA, Mazurina NV, Galieva MO. Body Weight Reduction Associated with the Sibutramine Treatment: Overall Results of the PRIMAVERA Primary Health Care Trial. *Obes Facts.* 2018;11(4):335–43.

77. Varkevisser RDM, van Stralen MM, Kroeze W, Ket JCF, Steenhuis IHM. Determinants of weight loss maintenance: a systematic review. *Obes Rev.* 2019;20(2):171–81.

78. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015;373(1):11–22.

79. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;389(10077):1399–1409.

80. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden A, Claudius B, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(8):1310–9.

81. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, Aronne L. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: The SCALE Maintenance randomized study. *International. J Obes.* 2013;37:1443–51.

82. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–22.

83. Корнацька АГ, Даниленко АГ, Овчар ІВ. Прегравідарна підготовка жінок з ожирінням та синдромом полікістозних яєчників. Здоров'є жінки. 2019;1(97):44–6.

84. Зыкова ТА, Малейко НВ, Милавкина ИА. Возможно ли предупредить развитие гестационного диабета. *Акушерство и гинекология*. 2012;4(2):10–5.
85. Воронина ТА. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(12):86–90.
86. Прудникова ІВ. Функціональний стан антиоксидантної системи глутатіну у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з ожирінням. *Сучасна гастроентерологія*. 2011;5:32–5.
87. Чуканова ЕИ, Чуканова АС. Альфа-липоевая кислота в лечении диабетической полинейропатии. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018;1:103–9.
88. Kaczor T. Highlighting Alpha Lipoic Acid in Diabetes. A review of the literature on ALA. *Natur Med J*. May 2020;12(5):48–9.
89. Філіпова ОЮ. Принципи профілактичного та лікувального застосування альфа-ліпоевої кислоти та коензиму Q10 при коморбідних метаболічних станах. *Артеріальна гіпертензія*. 2010;13(4):19–27.
90. Agathos E, Tentolouris A, Eleftheriadou I. Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with pain-ful diabetic neuropathy. *Int Med Res*. 2018;46(5):1779–90.
91. Калугіна АВ, Татарчук ТФ. Нові можливості корекції метаболічних порушень у жінок із СПКЯ. *Репродуктивна ендокринологія*. 2018;1(39):27–30.
92. Thalamati S. A comparative study of combination of Myo-inositol and D-chiro-inositol versus Metformin in the management of polycystic ovary syndrome in obese women with infertility. *Reproductive endocrinology*. 2020;56:105–9. doi: org/10.18370/2309-4117.2020.56.96-99
93. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гришина ТР. Систематический анализ

молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. 2013;28:4–12.

94. Татарчук ТФ, Ганжій ІЮ, Педаченко НЮ, Капшук ІМ. Сучасні можливості негормонального лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з ожирінням. Репродуктивна ендокринологія. 2019;5(13):14–21.

95. Bevilacqua A, Bizzarri M. Physiological role and clinical utility of inositols in polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2016;37:129–30

96. Коркушко ОВ, Лишневская ВЮ. Эндотелиальная дисфункция. Кровообіг та гемостаз. 2003;2:4–15.

97. Торшин ІЮ, Гусев ЕИ, Громова ОА. Мировой опыт изучения эффектов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот: влияние на когнитивный потенциал и некоторые психические расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011;111(11):79–86.

98. Albracht-Schulte K, Sudheera Kalupahana N, Ramalingam L, Wang Shu, Rahman SM, Robert-McComb J, Moustaid-Moussa N. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. J Nutr Biochem. 2018 Aug;58:1–16:251–62.

99. Степанов ЮМ, Абатуров ОЄ, Завгородня ІЮ, Скирда ІЮ. Неалкогольна жирова хвороба печінки в дітей: сучасний погляд на можливості діагностики та лікування (І частина). Гастроентерологія. 2015;2(56):99–107.

100. Щербина НА, Выговская ЛА. Содержание меди и цинка в сыворотке крови матери и новорожденного при внутриутробном инфицировании. Здоровье женщины. 2015;4:177–80.

101. Коритко ЗІ, Онищук СВ. Вплив Омега-3 поліненасичених

жирних кислот на функціонально-метаболічний гомеостаз та працездатність кваліфікованих бігунів. Вісник проблем біології і медицини. 2011;3(89):150–6.

102. Martínez-Fernández L, Laiglesia LM, Huerta AE, Martínez JA, Moreno-Aliaga M. Omega-3 fatty acids and adipose tissue function in obesity and metabolic syndrome. *J. Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015 Sep;121(Pt A):24–41.

103. Сергієнко ВО, Сергієнко ОО, Єфімов АС. Довголанцюгові омега-3 поліненасичені вищі жирні кислоти: серцево-судинні захворювання і цукровий діабет. Журнал Національної академії медичних наук України. 2011;17(4):353–67.

104. Masuyama H, Mitsui T, Nobumoto E, Hiramatsu Y. The Effects of High-Fat Diet Exposure in Utero on the Obesogenic and Diabetogenic Traits Through Epigenetic Changes in Adiponectin and Leptin Gene Expression for Multiple Generations in Female Mice. *Endocrinology.* 2015;156(7):2482–91.

105. Shomonov-Wagner L, Raz A, Leikin-Frenkel A, Shomonov-Wagner L. Alpha linolenic acid in maternal diet halts the lipid disarray due to saturated fattyacids in the liver of mice offspring at weaning *Lipids. Health Dis.* 2015;14:14.

106. Momoeda M, Sasaki H, Tagashira E, Ogishima M, Takano Y, Ochiai K. Efficacy and safety of Vitex agnus-castus extract for treatment of premenstrual syndrome in Japanese patients: a prospective, open-label study. *Adv Ther.* 2014;31(3):362–73.

107. Кравчун НА. Использование пищевых волокон в комплексной терапии сахарного диабета 2-го типа. *Международный эндокринологический журнал.* 2014;6:62.

108. Митченко ЕИ, Романов ВЮ, Чулаевская ИВ, Сопко ЕВ. Лечение ожирения с использованием пищевых волокон у больных с

артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Семейная медицина. 2015;3:59.

109. Пасечко НВ, Лой ГЯ, Свистун П. Вплив препарату гуарем на масу тіла та основні показники ліпідного і вуглеводного обміну у пацієнтів із надмірною масою тіла чи ожирінням. Международный эндокринологический журнал. 2014;5:61.

110. Приходько ВЮ, Кононенко ЕА, Морева ДЮ, Волощук ТР, Приходько ВМ. Эффективность препарата Гуарем в комплексной терапии пациентов с избыточной массой тела и метаболическим синдромом. Семейная медицина. 2015;6:57.

111. Паньків ВІ. Влияние гуарема на состояние углеводного и липидного обмена веществ, антропометрические показатели у больных сахарным диабетом 2-го типа. Международный эндокринологический журнал. 2015;3:67.

112. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. Diabetes research and clinical practice. 2012;98(2):271–284.

113. Fried M et al. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. Obesity surgery. 2014;24(1):42–55.

114. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of obesity and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. J Am Coll Cardiol. 2013.

115. Who.int [Internet]. World Health Organisation Global Health Observatory data repository. Prevalence of obesity among adults, BMI \geq 30, age-standardized. Estimates by country. [updated 2017 Sep 22; cited 2019 Jan 28]. Available from:

<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A900A?lang=en>

116. Медведев ЖА. Питание и долголетие. Москва: Время, 2012; 528с
117. Леженко ГО, Гладун КВ. Особливості перебігу ожиріння у дітей підліткового віку. Частина II: Діагностичні та терапевтичні заходи щодо дітей, хворих на ожиріння. Дитячий лікар. 2017; 1 (52):5-12
118. Власенко МВ, Семенюк ІВ, Слободянюк ГГ. Цукровий діабет і ожиріння – епідемія ХХІ століття: сучасний підхід до проблеми. Український терапевтичний журнал. 2011;2:50–5.
119. Загайко АЛ, Литкін ДВ. Порухення обміну статевих гормонів при ожирінні. Український біофармацевтичний журнал. 2017;1(48):4-10.
120. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. Fertil Steril. 2017 Apr;107(4):840-7.
121. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. C R Biol. 2017 Feb;340(2):87–108.
122. Rachoń D, Teede H. Ovarian function and obesity-Interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. Mol Cell Endocrinol. 2010;316(2):172–9.
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.09.026>
123. Moran LJ, Norman RJ, Teede HJ. Metabolic risk in PCOS: phenotype and adiposity impact. Trends Endocrinol Metab. 2015;26(3):136–43.
124. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? Adv Nutr. 2019;1;10(suppl 1):4–9.
125. Albuquerque D, Stice E, Rodríguez-López R, Manco L, Nóbrega C. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. Mol Genet Genomics. 2015;290(4):1191–221.
126. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics,

epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Jun 1;130(12):943–86.

127. Namazi N., Alizadeh M, [Mirtaheri E](#), [Farajnia S](#). The Effect of Dried Glycyrrhiza Extract on Obesity Management with Regard to PPAR- γ 2 (Pro12Ala) Gene Polymorphism in Obese Subjects Following an Energy Restricted Diet. *Adv Pharm Bull*. 2017 Jun;7(2):221–8.

128. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Mar;6(3):223–36.

129. Stryjecki C, Peralta-Romero J, Alyass A. Association between PPAR- γ 2 Pro12Ala genotype and insulin resistance is modified by circulating lipids in Mexican children. *Sci Rep*. 2016 Apr 14;6:24472. doi: 10.1038/srep2447

130. Яроцький МЄ, Семенюк ЛМ. Генетичні фактори розвитку гіперандрогенії у жінок. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2016;4(56): 24–34.

131. Николаенков ИП, Потин ВВ, Тарасова МА. Активность овариальной ароматазы у больных синдромом поликистозных яичников. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2014;1:10–6.

132. Layman LC. The genetic basis of female reproductive disorders: etiology and clinical testing. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;370(1–2);138–48.

133. Ивашкин ВТ, Маевская МВ. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2010;20(1):4–13.

134. Mukherjee S, Shaikh N, Khavale S. Genetic variation in exon 17 of INSR is associated with insulin resistance and hyperandrogenemia among lean Indian women with polycystic ovary syndrome *Eur J Endocrinol*. 2009;160(5):855–6.

135. Lakkakula BV, Thangavelu M, Godla UR. Genetic variants associated with insulin signaling and glucose homeostasis in the pathogenesis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(7):883–95.
136. Gonzalez A, Abril E, Roca A, Aragón [MJ](#), Figueroa [MJ](#), Velarde [P](#), Ruiz [R](#), et al. Specific CAPN10 gene haplotypes influence the clinical profile of polycystic ovary patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5529–36.
137. Baghaei F, Rosmond R, Westberg L, Hellstrand [M](#), Eriksson [E](#), [Holm](#) G, Björntorp [P](#). The CYP19 gene and associations with androgens and abdominal obesity in premenopausal women. *Obes Res.* 2003;11(4):578–85.
138. Xita N, Lazaros L, Georgiou I, [Agathocles Tsatsoulis](#). CYP19 gene: a genetic modifier of polycystic ovary syndrome phenotype. *Fertil Steril.* 2010;94(1):250–4.
139. Hammoud AO, Griffin J, Meikle AW, Gibson M, Peterson CM, Carrell DT. Association of aromatase (TTTAn) repeat polymorphism length and the relationship between obesity and decreased sperm concentration. *Hum Reprod.* 2010 Dec;25(12):3146–51.
140. Махмуд Т. Ожирение как репродуктивный барьер. Готовы ли мы к этой проблеме? *Акушерство и гинекология.* 2015;7:21–5.
141. Горбатенко НВ, Беженарь ВФ, Фишман МБ. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(1):3–8.
142. Rak-Mardyla A. Ghrelin role in hypothalamus-pituitary-ovarian axis. *J Physiol Pharmacol.* 2013;64(6):695–704.
143. Crujeiras AB, Casanueva FF. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge. *Hum Reprod Update.* 2014;21(2):249–61.

144. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Obesity, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):618–63.
145. Wasim M, Awan FR, Najam SS, Khan AR, Khan HN. Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. *Biochem Genet*. 2016 Oct;54(5):565–72.
146. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Hompes [PGA](#), Burggraaff [JM](#), Oosterhuis [GJE](#), Dik J, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*. 2007;23(2):324–8.
147. Shah DK, Missmer SA, Berry KF, Racowsky C, Ginsburg ES. Effect of obesity on oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization. *Obstet Gynecol*. 2011;118(1):63–70.
148. Donato JJ, Cravo RM, Frazão R, Elias CF. Hypothalamic Sites of Leptin Action Linking Metabolism and Reproduction. *Neuroendocrinology*. 2011;93(1):9–18.
149. Santos ED, Pecquery R, Mazancourt Pd, Dieudonné M-N. Adiponectin and Reproduction. *Vitam Horm*. 2012;90:187–209.
150. Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, Tarlatzis [BC](#), Gouliset [DG](#). The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: A narrative review. *Metabolism*. 2013;62(4):457–78.
151. Myers MG, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2010;21(11):643–51.
152. Sharma A, Bahadursingh S, Ramsewak S, Teelucksingh S. Medical and surgical interventions to improve outcomes in obese women planning for pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2015;29(4):565–76.
153. Костіцька ІО. Патогенетична роль адипоцитокінів у розвитку

- неалкогольної жирової хвороби печінки (огляд літератури). Український медичний часопис. 2010;4(78):84–90.
154. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, Vande Casteele N, Zarrinpar A. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018 May 17;13(5):e0195123.
155. Pisto P, Ukkola O, Santaniemi M, Kesäniemi YA. Plasma adiponectin-an independent indicator of liver fat accumulation. Metabolism. 2011;60(11):1515–20.
156. Chylikova J, Dvorackova J, Tauber Z, Kamarad V. M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2018 Jun;162(2):79–82. doi: 10.5507/bp.2018.015.
157. de Wilde J, Smit E, Snepvangers F, de Wit [N](#), Mohren [R](#), Hulshof [M](#), Mariman [E](#). Adipophilin protein expression in muscle — a possible protective role against insulin resistance. FEBS J. 2010;77(3):761–73.
158. Odegaard AO, Jacobs DR, Steffen LM, [Van Horn](#) LS, Ludwig [DS](#), Pereira [MA](#). Breakfast Frequency and Development of Metabolic Risk. Diabetes Care. 2013;36(10):3100–6.
159. Meirhaeghe A, Cottel D, Amouyel P, Dallongeville J. Association Between Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Haplotypes and the Metabolic Syndrome in French Men and Women. Diabetes. 2005;54(10):3043–8.
160. Zhang J, Zhou L, Tang L, Xu L. The plasma level and gene expression of resistin in polycystic ovary syndrome. Gynecological Endocrinology. 2011;27(12):982–7.
161. Rodríguez-López CP, González-Torres MC, Cruz-Bautista I, Nájera-Medina O. Visceral obesity, skeletal muscle mass and resistin in metabolic syndrome development. Nutr Hosp. 2019 Mar 7;36(1):43–50.

162. Ковалева ЮВ. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин. Артериальная гипертензия. 2015;21(4):356–70.
163. Arikan Ş, Bahceci M, Tuzcu A, Kale E, Gökalp D. Serum resistin and adiponectin levels in young non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(3):161–6.
164. Obirikorang C, Owiredu W, Adu-Afram S, [Acheampong E](#), Asamoah [E](#), Antwi-Boasiakoh [E](#), Owiredu [E-W](#). Assessing the variability and predictability of adipokines (adiponectin, leptin, resistin and their ratios) in non-obese and obese women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *BMC Research Notes*. 2019;12:513.
165. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2017 Jan;40(1):1–8.
166. Daghestani MH, Daghestani M, Daghistani M, El-Mazny A. A study of ghrelin and leptin levels and their relationship to metabolic profiles in obese and lean Saudi women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Lipids Health Dis*. 2018 Aug 21;17(1):195.
167. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323(2):630–5.
168. Riestra P, Garcia-Anguita A, Ortega L, Garcés C. Relationship of adiponectin with sex hormone levels in adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(2):83–7.
169. Ghantous CM, Azrak Z, Hanache S, Abou-Kheir W, Zeidan A. Differential role of leptin and adiponectin in cardiovascular system. *Int J Endocrinol*. 2015;5:534320. <https://doi.org/10.1155/2015/534320>
170. Jeanes YM, Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological

challenges. *Nutr Res Rev.* 2017 Jun;30(1):97–105.

171. Glintborg D. Dan Endocrine and metabolic characteristics in polycystic ovary syndrome. *Med J.* 2016 Apr;63(4):B5232.

172. Alissa E, Algarni S, Khaffji A, Al Mansouri [N](#). Role of inflammatory markers in polycystic ovaries syndrome: In relation to insulin resistance. *J Obstet Gynaecol.* 2020 Nov;40(8):1133–7. doi: 10.1080/01443615.2019.1697219.

173. Aleidi S, Issa A, Bustanji H, Khalil M, Bustanji Y. Adiponectin serum levels correlate with insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Saudi Pharm J.* 2015;23(3):250–6.

174. Jia J, Bai J, Liu Y, Yang [P](#), Yu [S](#), Ye [J](#), Wang [D](#), et al. Association between retinol-binding protein 4 and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Endocr J.* 2014;61(10):995–1002.

175. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018 Sep;182:27–36.

176. Dahan MH, Reaven G. Relationship among obesity, insulin resistance, and hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2019 Jun;64(3):685–9.

177. Alissa EM, Algarni SA, Khaffji AJ, Mansoeturi NM. Impact of interleukin-6 on central obesity measures in women with polycystic ovarian syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2020 Nov;40(8):1133–7. doi: 10.1080/01443615.2019.1697219

178. Restall A, Taylor RS, Thompson JMD, [Flower](#) D, [Dekker](#) GA, Kenny [LC](#), [Poston](#) L, et al. Risk Factors for Excessive Gestational Weight Gain in a Healthy, Nulliparous Cohort. *J Obes.* 2014;2014:1–9

179. Luke B, Brown MB, Stern JE, Fujimoto [VY](#), [Leachet](#) R. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod.* 2011;26(1):245–52

180. Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Adrenal Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des.* 2016;22(36):5588–5602.
181. Zeng X, Xie Y-J, Liu Ya-T, Long [S-L](#), [Moet Z-C](#). Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020 Mar;502:214–21.
182. Zhu JL, Chen Z, Feng WJ, Long SL, Mo ZC. Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta.* 2019 Dec;499:142–6.
183. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, [Morgante G](#), [Petraglia F](#). Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016 Jul 16;14(1):38.
184. Shorakae S, Ranasinha S, Abell S, Lambert G, [Lambert E](#), [de Courten B](#), et al. Inter-related effects of insulin resistance, hyperandrogenism, sympathetic dysfunction and chronic inflammation in PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Nov;89(5):628–33.
185. Dokras A. Mood and anxiety disorders in women with PCOS. *Steroids.* 2012;77(4):338–41.
186. Hou M, Chu Z, Liu T, Liv [H](#), Sun [L](#), Wang [B](#), [Huang J](#), et al. A high-fat maternal diet decreases adiponectin receptor-1 expression in offspring. *J Matern Neonatal Med.* 2015;28(2):216–21.
187. Mourad W Seif, Kathryn Diamond, Mahshid Nickkho-Amiry. Obesity and menstrual disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 May;29(4):516–27.
188. Fan L, Lindsley SR, Comstock SM, Takahashi [DL](#), Evans [AE](#), He [G-W](#), [Thornburg KL](#), et al. Maternal high-fat diet impacts endothelial function in nonhuman primate offspring. *Int J Obes.* 2013;37(2):254–62.
189. Педаченко НЮ. Вплив надлишкової маси тіла на розвиток гіперпластичних процесів ендометрію в жінок пізнього

- репродуктивного віку. Здоров'я жінки. 2018;10(56):127–9.
190. Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal obesity and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. *Reprod Toxicol*. 2011;32(2):205–12.
191. Шурпяк СО. Реабілітація репродуктивного здоров'я жінок з дисгормональними змінами репродуктивних органів і коморбідною патологією [Автореферат]. Київ: НМАПО імені П. Л. Шупика; 2018. 35 с.
192. Шурпяк СО. Медико-соціальна характеристика жінок з поєднаною доброякісною патологією репродуктивних органів і коморбідними станами. Сбірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л.Шупика, 2018;31(1):163-70.
193. El-Balat A, de Wilde RL, Schmeil I, Tahmasbi-Rad M, Bogdanyova S, Fathi A, Becker S. Modern Myoma Treatment in the Last 20 Years: A Review of the Literature. *Biomed Res Int*. 2018; 2018:4593875.
194. Dabelea D, Crume T. Maternal Environment and the Transgenerational Cycle of Obesity and Diabetes. *Diabetes*. 2011;60(7):1849–55.
195. Коритко ОО. Вплив надмірної маси тіла та ожиріння на фертильність і виношування вагітності. *Международный эндокринологический журнал*. 2016;7(79):22–6.
196. Robker RL, Wu LL, Yang X. Inflammatory pathways linking obesity and ovarian dysfunction. *J Reprod Immunol*. 2011;88(2):142–8.
197. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017;124(10):1501–12.
198. Teng SW, Horng HC, Ho CH, Yen MS, Chao HT, Wang PH. Women with endometriosis have higher comorbidities: analysis of domestic data in Taiwan. *J Chin Med Assoc*. 2016;79:577–82.

199. Guenard F, Deshaies Y, Cianflone K, Kral [JG](#), Marceau [P](#), [Vohlet](#) M-C. Differential methylation in glucoregulatory genes of offspring born before vs. after maternal gastrointestinal bypass surgery. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110(28):11439–44.
200. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev*. 2015;16(8):621–38.
201. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 2017 Feb 8;356:j1. doi: 10.1136/bmj.j1.
202. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):840–7.
203. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, Gillman MW. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Dec;4(12):1025–36.
204. Legro RS. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. *Semin Reprod Med*. 2012 Dec;30(6):496–506.
205. Kurek Eken M, Sahin Ersoy G, Yayla Abide C, Sanverdi İ, Devranoglu B, Kutlu T, Çevik Ö. Association between circulating neuregulin 4 levels and metabolic, aterogenic, and AMH profile of polycystic ovary syndrome *J Obstet Gynaecol*. 2019 Oct;39(7):975–80.
206. Shen SH, Shen SY, Liou TH, Hsu MI, Chang YC, Cheng CY, Hsu CS, Tzeng CR. Obesity and inflammatory biomarkers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Sep;192:66–71.
207. Xu J, Ye J, Wu Y, Zhang [H](#), Luo [Q](#), Han [C](#), Ye [X](#), et al. Reduced Fetal Telomere Length in Gestational Diabetes. Frasn MG, ed. *PLoS One*. 2014;9(1):e86161.

208. Han L, Ren C, Li L, Li X, Ge J, Wang H, Miao YL, et al. Embryonic defects induced by maternal obesity in mice derive from Stella insufficiency in oocytes. *Nat Genet.* 2018 Mar;50(3):432–42.
209. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, Mo ZC. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020 Mar;502:214–21.
210. Chen C-P. Prenatal findings and the genetic diagnosis of fetal overgrowth disorders: Simpson-Golabi-Behmel syndrome, Sotos syndrome, and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012;51(2):186–91.
211. Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. *J Postgrad Med.* 2017 Jul-Sep;63(3):182–90.
212. Kołomańska D, Zarawski M, Mazur-Bialy A. Physical Activity and Depressive Disorders in Pregnant Women-A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2019 May 26;55(5):212.
213. Cooney LG, Milman LW, Hantsoo L, Kornfield S, Sammel MD, Allison KC, Epperson CN. Cognitive-behavioral therapy improves weight loss and quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2018 Jul 1;110(1):161-171e1.
214. Funk KL, Stevens VJ, Appel LJ. et al. Associations of internet website use with weight change in a long-term weight loss maintenance program. *J. Med. Internet Res.* 2010;12 (3): 29.
215. Демидова ТЮ, Прилепская ВВ. Современные возможности терапии ожирения [Электронная публикация]. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013. http://umedp.ru/articles/sovremennye_vozmozhno sti_terapii_ozhireniy.html
216. Бабкіна ТМ, Волік НК. Ехографічні та доплерометричні дослідження в акушерстві та гінекології. Здоровье женщины.

2017;3:56–62.

217. Бабкіна ТМ. Ехографічні методи дослідження в акушерстві та гінекології. Медицинский альманах. 2015;4:98–101.

218. Назаренко ГИ, Кишкун АА. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. Москва: Медицина; 2006. 540 с.

219. Минцер АП. Статистические методы исследования при проведении научных исследований. Практическая медицина. 2016;2(36):75–82.