

*На правах рукописи*

Хамад Наталья Павловна

**ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У МОЛОДЫХ  
ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ**

14.01.01. – акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

ВОЛГОГРАД 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения.

**Научный руководитель:**

**Ткаченко Людмила Владимировна**

Доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Овсянникова Тамара Викторовна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Кузнецова Ирина Всеволодовна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета Первого Московского Государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

**Ведущая организация:**

«Казанская государственная медицинская академия» филиал Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования» Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д.1)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России и на сайте <http://www.volgmed.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
Доктор медицинских наук, профессор

Марина Сергеевна Селихова

## ВВЕДЕНИЕ

Обоснование работы. Несмотря на высокие адаптационные возможности женского организма, по статистическим данным, в последнее десятилетие наблюдается неуклонный рост нарушений репродуктивной функции (Т.В. Овсянникова, 2004, 2010,2017; Э.К.Айламазян,2006; В.Н. Серов,2017; И.В.Кузнецова,2017,2018 и др.).

В последние годы накапливаются данные об участии расстройств жирового обмена в формировании нарушений женской репродуктивной функции и бесплодия (И. Б. Манухин с соав.,2006; В.О. Андреева, 2014, 2017; Н.В.Аганезова,2016; Е.Н. Андреева,2016; Е.В. Мишарина с соав.,2016 и др.) Однако, несмотря на наличие множества исследований взаимосвязи ожирения и расстройств женского репродуктивного здоровья, особенности этой связи до сих пор мало изучены. А ожирение становится одной из мировых проблем в социально-медицинском плане. Почти во всех странах мира наблюдается увеличение числа людей с избыточной массой тела и ожирением, но самое неблагоприятное то, что увеличение доли женщин, имеющих избыточный вес с 1980 по 2013 год, возросло с 29,8% до 38% (Т.В. Кузнецова,2016; В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.Н. Овсянникова, 2017).

По данным информационного бюллетеня ВОЗ (бюллетень ВОЗ № 311, январь 2015) более 1,9 миллиарда людей в возрасте 18 лет и старше страдают от избыточной массы тела, из них ожирением выявлено почти у 300 миллионов женщин. Неблагоприятным является то, что это в основном молодые женщины. Так по данным Aricha-Tamir В.с соавт. (2012), 30% женщин детородного возраста страдают ожирением и еще около 25% женщин данной группы имеют избыточную массу тела. И Россия входит в первую десятку по распространенности ожирения среди европейских стран. В России избыточным весом страдают 59.8% населения, ожирением 26.5% (исследование Европейского регионального бюро ВОЗ, 2013). Согласно данным статистических исследований, женщины более склонны к чрезмерному набору веса по сравнению с мужчинами, в связи с чем, к 2025 г. ожидается увеличение частоты ожирения среди женского населения до 50% (Е.Н. Андреева, 2011, 2012; В.Е. Радзинский с соавт. 2013,2016; Н.В.Аганезова, С.С.Аганезов ,2016;). При этом надо особо отметить, что избыточная масса тела и ожирение у женщин приводят к нарушению репродуктивного здоровья в виде патологии менструальной функции, бесплодия, осложнений беременности и родов, препятствия к использованию вспомогательных репродуктивных технологий (В.Н.Серов, В.Н. Прилепская, Т.В.Овсянникова ,2017 и др.).

Охрана репродуктивного здоровья является приоритетной задачей государства. Низкая рождаемость в России превратилась из социальной и медицинской проблемы в государственную. В последнее время наблюдается неуклонный рост различных вариантов нейроэндокринных нарушений у женщин, в частности, возросла частота ожирения среди молодых девушек (В.О.Андреева,2015; В.Н. Прилепская, 2016; Е.В. Уварова, 2017, и др.)

Функциональная состоятельность репродуктивной системы определяется, прежде всего, стабильностью менструального цикла, а её нарушения чаще всего свидетельствуют о разбалансированности нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции [Уварова, Е. В. ,2015г; И.В. Кузнецова, 2018; и др.).

В ряде исследований установлено, что ожирение в детстве — мощный прогностический фактор ожирения в зрелом возрасте, особенно, когда им страдает один или оба родителя [И.В. Кузнецова, 2014; Е.А. Богданова, А.В. Тулунц, 2002; Е.В. Уварова, 2012, 2015; И.В. Кузнецова, 2014; М.Jamieson, 2005). В подростковом возрасте репродуктивная система обладает значительной лабильностью и особо чувствительна к воздействию неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов, которые также способствуют нарушению обменных процессов (В.О. Андреева, 2014, 2017; Е.В. Уварова и соав., 2015, 2016).

Однако, несмотря на наличие множества исследований, взаимосвязи ожирения и расстройств женского репродуктивного здоровья, механизмы этой связи до сих пор мало известны (И.В.Кузнецова, 2017).

Кроме того, распространенность, факторы риска развития ожирения у молодых женщин в различных регионах России в отечественной литературе мало изучены (Т.С. Быстрицкая, 2014; В.Л. Грицинская и соав.,2017; Н.В. Артымук, 2018;).

В связи с этими данными необходимо выделить среди пациентов с избыточным весом особую категорию молодых женщин в возрасте 18-25 лет с ожирением, которые относятся к наиболее активному репродуктивному возрасту, и именно они должны обеспечивать репродуктивный потенциал будущего (О.Н. Ткачева, А.Ю. Галязутдинова, 2008; В.Е. Радзинский, 2009, 2014, 2017; Е.В. Уварова и соав., 2014, 2016).

Отдаленные результаты ликвидации нейроэндокринных нарушений малоутешительны и разноречивы. Клинические исследования свидетельствуют о том, что при подобном подходе к лечению у большинства пациенток сохраняются и даже могут прогрессировать бывшие до беременности нейроэндокринные изменения (В.Н. Серов, 2008, 2017; Т.В. Овсянникова и соав.,2010).

В связи с этим становится необходимым уточнение патогенетических механизмов нарушения репродуктивной функции у женщин с ожирением и поиска патогенетических и более оптимизированных методов восстановления утраченных функций в зависимости от особенностей клинической картины.

Вышеизложенное обосновывает актуальность исследования распространенности, факторов риска развития ожирения, его клинико-лабораторных особенностей и возможных лечебно-профилактических мероприятий среди женщин в возрасте 18-25 лет.

**Цель исследования:** Оптимизировать лечение и профилактику нарушений репродуктивной функции у молодых женщин с ожирением на основе выявленных факторов риска и видов нейроэндокринных нарушений.

#### **Задачи исследования**

1. Провести анализ анамнестических, наследственных, эпигенетических и соматических факторов риска репродуктивных нарушений у молодых женщин с ожирением в южных регионах России (Астраханская и Волгоградская область).
2. Провести сравнительный анализ выявленных факторов риска при нарушении репродуктивной функции у молодых женщин с ожирением.
3. На основе выявленных факторов риска разработать алгоритм прогнозирования нарушений репродуктивной функции у молодых женщин с ожирением.
4. Определить особенности клиники и состояние нейроэндокринной системы молодых женщин с ожирением в зависимости от степени ожирения, по данным обменно-эндокринного статуса и проявлений гиперандрогении.
5. На основании анализа динамики клинических, гормональных и обменно-эндокринных функциональных показателей выделить основные клинические формы нарушений репродуктивной функции у молодых женщин с ожирением.
6. Разработать дифференцированный подход к коррекции выявленных форм нарушений репродуктивной функции у молодых женщин с ожирением и провести клиническую апробацию предлагаемого метода.
7. Разработать методические рекомендации по дифференцированному подходу к коррекции выявленных форм нарушений репродуктивной функции у молодых женщин с ожирением и внедрить в практику здравоохранения.

**Научная новизна.** В работе впервые проведен ретроспективный многофакторный анализ факторов риска нарушения репродуктивной системы и ожирения у молодых женщин южных регионов России. Создана факторная модель и алгоритм прогнозирования нарушений репродуктивной системы при ожирении.

Впервые определены особенности нейроэндокринной системы молодых женщин с ожирением, по данным клинико-гормонального обследования, и выявлены две основные клинические формы проявления нарушений репродуктивной функции: с преобладанием гиперандрогении и без нее. Разработан и обоснован алгоритм этапного восстановления нейрообменных и эндокринных нарушений у молодых женщин с нарушением репродуктивной функции.

Предложен дифференцированный метод коррекции выявленных форм обменно-эндокринных нарушений репродуктивной функции у молодых женщин с ожирением, позволивший снизить ИМТ и восстановить их менструальную и фертильную функцию. Впервые у молодых женщин с гиперандрогенией и ожирением для снижения ИМТ предложен лекарственный препарат Таурин, положительно повлиявший на клинико-лабораторные показатели у этой категории пациенток.

**Научно-практическая значимость работы.** Разработан алгоритм прогнозирования нарушений репродуктивной функции при ожирении и их профилактики.

Предложенный поэтапный метод восстановления репродуктивной функции у молодых женщин с ожирением, в зависимости от выявленных клинико-лабораторных особенностей, позволил на первом этапе снизить ИМТ у всех пациенток в среднем на 18-20%, и на втором он продолжал иметь позитивную тенденцию еще у 85% пациенток.

Снижение веса после первого этапа лечения позволило восстановить регулярный менструальный цикл у 29.6% пациенток и способствовало наступлению спонтанной беременности у 2 из 11 пациенток, страдавших бесплодием.

Предложенный препарат Таурин на первом этапе лечения позволил снизить ИМТ у 96% пациенток с инсулинорезистентностью и восстановить овуляторный регулярный менструальный цикл у 24% из них.

После второго этапа лечения восстановление менструального цикла наступило у всех пациенток, фертильность достигнута у 8 из 11 пациенток заинтересованных в беременности.

Полученные положительные результаты и накопившийся клинический материал позволили вынести на защиту следующие основные положения:

1. Девочки, родившиеся от родителей с высокой частотой нарушений нейроэндокринной системы и подвергавшиеся в антенатальном периоде длительному воздействию неблагоприятных факторов, имеют неблагоприятный фон для возникновения ожирения с последующим нарушением репродуктивной функции, а непосредственными и провоцирующими данные нарушения явились инфекционные интоксикации и психотравмирующие ситуации у 72.6% пациенток.
2. У молодых пациенток с ожирением выявлено две основные клинические формы нарушения репродуктивной функции: с выраженными проявлениями гиперандрогении в 58.9% и без явлений гиперандрогении в 41.1%.
3. При нарушении репродуктивной системы у молодых женщин с ожирением восстановление менструального цикла и фертильности должно быть поэтапным: вначале должна быть терапия, направленная на снижение ИМТ, на втором этапе - на восстановление менструального цикла и только затем - на индукцию овуляции.

**Апробация работы.** По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, 3 из которых в журналах, рецензируемых ВАК. Основные материалы диссертации представлены и обсуждены:

на Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика:

+диагностика, лечение, профилактика» (Москва,2017); общероссийский семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии» (Сочи ,2017,2018); на межрегиональных научно-практических конференциях «Актуальные проблемы сохранения репродуктивного здоровья женщин» (Волгоград,2016,2017,), межрегиональной научно-практической конференции «Репродуктивная эндокринология» (Волгоград, 2017, 2018).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета и кафедры акушерства и гинекологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета 21 января 2019 протокол №2

Результаты диссертационного исследования опубликованы в методических рекомендациях и используются в работе женских консультаций города Волгограда, а также в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии Факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. Автором лично проведено обследование пациенток по установленному плану исследования. Самостоятельно выполнен сбор, обработка и анализ полученного материала, определена формулировка основных положений и выводов диссертационной работы.

### **Объем и структура работы**

Материалы диссертации изложены на 127 страницах машинописного текста и включают обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главу собственных исследований, главу обсуждения полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 100 отечественных и 105 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 3 рисунками, 23 таблицами и 2 схемами.

### **Материал и методы исследования**

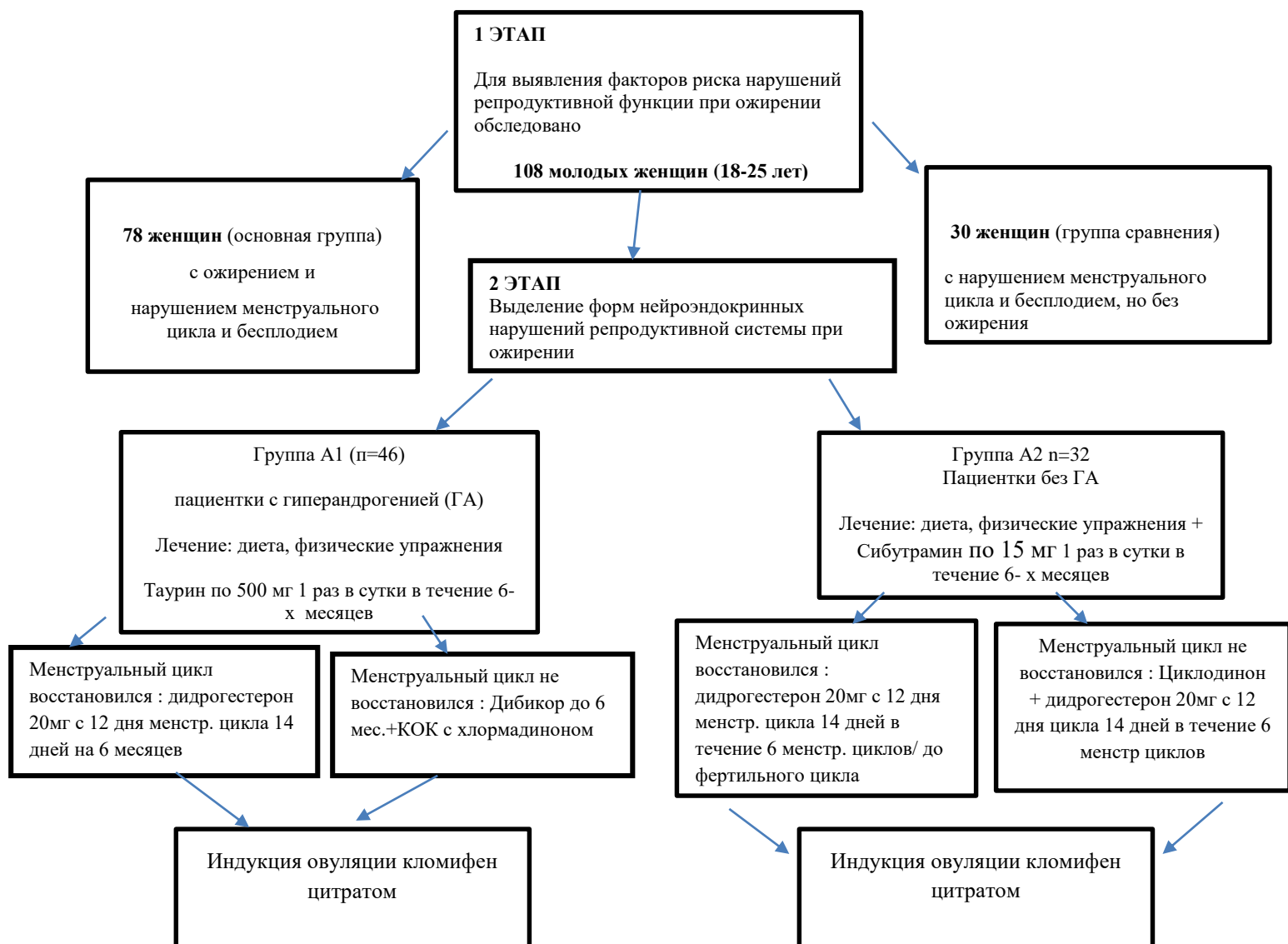
Проведено проспективное открытое сплошное клиническое контролируемое сравнительное исследование. Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом Волгоградского государственного медицинского университета. В период с 2015 по 2018 гг. проведены одномоментное и проспективное исследования на базе клиники № 1 Волгоградского государственного медицинского университета, Областного клинического перинатального центра №2 и женской консультации поликлиники III Интернационала г. Астрахани. В исследовании принимали участие 108 молодых женщин в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст  $21 \pm 2,5$  года), обратившиеся к гинекологу по поводу нарушения менструального цикла, из которых 78 с нарушениями жирового обмена (основная группа) и 30 пациенток без ожирения (группа сравнения).

**Критериями включения** в основную группу исследования явились: возраст 18-25 лет, ожирение (ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>), нарушение репродуктивной функции (нерегулярный менструальный цикл, бесплодие), отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии, информированное согласие на участие в исследовании.

**Критериями исключения** явились: нормальная масса тела (ИМТ 18,5-24.9кг/м<sup>2</sup>); нарушения менструального цикла, связанные со структурными причинами (субмукозная миома матки, аденомиоз, синдром Ашермана и др.); заболевания, связанные с нарушениями половой дифференцировки и необратимыми врожденными формами гипогонадизма; сахарный диабет I и II типа; вторичное ожирение при эндокринопатиях (синдром Кушинга, акромегалия); применение лекарственных средств и биологически активных добавок к пище, способных повлиять на метаболические параметры; несогласие участвовать в исследовании.

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе проводился анализ факторов риска развития ожирения с нарушением репродуктивной функции. С этой целью создана группа сравнения, в которую были включены молодые женщины аналогичного возраста с нарушениями репродуктивной функции, но без ожирения и имевших нормальную массу тела. (ИМТ 18,5-24,9). На втором этапе проведенного углубленного специального исследования пациенты основной группы были разделены на две подгруппы А1 и А2 в зависимости от выраженности гиперандрогении. В подгруппу А1 вошли 46 девушек с выраженными симптомами гиперандрогении, в подгруппу А2 вошли 32 девушки без признаков гиперандрогении.

### Дизайн исследования



Проводилось общеклиническое обследование, включающее в себя сбор анамнеза, общий осмотр с оценкой степени выраженности гирсутизма, изучением характера распределения жировой ткани, состояния щитовидной железы и молочных желез, специализированное гинекологическое исследование в соответствии с приказом МЗ РФ № 572 н и стандартами первичной медико-санитарной помощи при олиго- и аменорее, при необходимости консультация профильных специалистов. Методом опроса и анкетирования проводили анализ особенностей антенатального развития обследуемых молодых женщин, осложнения беременности и родов в период их антенатального формирования, а также особенности развития по основным периодам полового развития. С целью выяснения наследственной отягощенности уточняли возраст и соматическую патологию родителей, особое внимание обращали на нейроэндокринную патологию родственников первой линии: мать, отец, сестры.

Лабораторное исследование включало определение показателей углеводного и жирового обмена, исследование гормонов крови на 3-5 день спонтанного или индуцированного гестагенами менструального кровотечения, при аменорее - в произвольно выбранный день. У пациенток с восстановленным циклом определяли уровень прогестерона на 19-22 день менструального цикла. Проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза на сонографе ALOKA SSD 650 Япония трансабдоминальным доступом с наполненным мочевым пузырем у молодых женщин не живущих половой жизнью и с использованием трансвагинального датчика у остальных. Определяли положение матки, форму, структуру миометрия, размеры яичников, толщину эндометрия, структуру яичников, размеры фолликулов, кровотоков в сосудах матки.

Лечение проводилось в 2 этапа. На первом этапе проводились мероприятия по снижению массы тела диетой и физической нагрузкой в обеих подгруппах. В качестве медикаментозного лечения в А1 подгруппе с клинико-лабораторными признаками гиперандрогении, назначали Дибикор по 500 мг 2 раза в день на 6 месяцев, в А2 подгруппе (без гиперандрогении) назначался Редуксин по 15 мг 1 раз в день на 6 месяцев. На втором этапе проводилась гормональная терапия. В подгруппе А1 использовался КОК, в состав которого входит Этинилэстрадиол+Хлормадион, на 6 месяцев или до фертильного цикла. В подгруппе А2 назначали Дидрогестерон по 10 мг 2 раза в день с 12 дня менструального цикла в течение 14 дней на 6 месяцев.

Эффективность лечения оценивалась по восстановлению менструального цикла, по снижению ИМТ, уровня лептина, инсулинорезистентности, уровня глюкозы. Общая продолжительность терапии составила 6 месяцев. У женщин, планировавших беременность, эффективность оценивалась наступлением беременности.

Методы статистической обработки данных. Результаты клинических и биохимических исследований обрабатывались с помощью специализированного пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Для статистической обработки полученных данных использованы методы непараметрической статистики. Мерой центральной тенденции данных служило выборочное среднее (M), мерой рассеяния – среднее квадратичное отклонение (s). Для определения достоверности различий между качественными величинами использовался анализ квадрат Пирсона, между количественными данными – U-критерий Манна-Уитни. Различия между группами полученных данных считали статистически значимыми при  $p \leq 0.05$  и высокозначимыми при  $p \leq 0.01$  (p-уровень статистической значимости различий).

### **Основное содержание работы**

Формирование репродуктивной системы происходит под влиянием генетических и эпигенетических факторов. В связи с этим проведено изучение наследственной предрасположенности у 108 пациенток с нарушениями менструального цикла, 78 из которых были с ожирением, 30 - без ожирения. Анализ заболеваемости родителей и сестер пациенток выявил наличие у них эндокринных заболеваний. Из 78 пациенток основной группы сведения о матери имели 74 пациентки, анализ данных выявил выраженные нейроэндокринные нарушения у матерей обследуемых больных. Ожирение выявлено у 68.5% пациенток, вегетососудистые нарушения - у 56.7%, гиперпластические процессы репродуктивных органов - у 25.3%. Анализ полученных данных о 37 отцах пробандов выявил вегетососудистую патологию у 19,4% мужчин, ожирение - у 33%. Из 27 пациенток 27 имели 31 сестру в репродуктивном возрасте. Среди них выявлено нарушение менструального цикла у 23.5%, опухоли матки - у 9.2% и ожирение- у 20.7%. (таблица 1).



Таблица 1. Нейроэндокринные заболевания у близких родственников обследованных девушек с ожирением (основная группа)

Заболевание	Мать (74 чел.)	Отец (37 чел.)	Сестра (31 чел.)	Пробанд-пациент (78 чел.)
Нейроциркуляторная дистония	32.7%	12.2%	16.3%	37.6%
Гипертоническая болезнь	24%	7.2%	5.7%	9.2%
ожирение	Более 80 кг - 68.5%	Более 90кг - 33%	Более 80 кг - 20.7%	100%
Патология щитовидной железы	9.2%	-	4.2%	
Нарушение менструальной функции	26.3%	-	23.5%	100%
Опухоли матки	25.3%		9.2%	-

В группе сравнения эти нарушения встречались значительно реже. Так вегетососудистые нарушения у матерей группы сравнения встречались в 2 раза реже. Ожирение у матерей пациенток этой группы было у 13.3%, что в 5 раз ниже, чем в основной группе, а у отцов - в 1.5 раза реже (таблица 2). Результаты наших исследований могут свидетельствовать о несостоятельности гипоталамо-гипофизарной регуляции у близких родственников молодых женщин с ожирением. Таким образом, нейроэндокринная патология родителей может служить фактором риска развития нарушений репродуктивного здоровья у пациенток с ожирением. Данный факт подтверждается более высоким процентом гормонально-зависимых заболеваний репродуктивных органов у матерей пациенток основной группы (25.3%), чем в группе сравнения (13.3%). Такие же соотношения выявлены у сестер пациенток: - 9.2% против 6.6% в группе сравнения (таблицы 1,2).

Таблица 2. Нейроэндокринные заболевания у близких родственников группы сравнения

Заболевание	Мать (28 чел.)	Отец (21 чел.)	Сестра (13 чел.)	Пробанд-пациент (30 чел.)
Нейроциркуляторная дистония	14.6 %	9.9 %	16.6 %	20 %
Гипертоническая болезнь	13.3 %	9.9%	6.6 %	3.3 %
ожирение	Более 80 кг - 13.3 %	Более 90кг - 23.3 %	Более 80 кг - 9.9 %	Нет
Нарушение менструальной функции	26 %	-	23 %	100%
Опухоли матки	13.3%		6.6 %	-

Следующим фактором является возраст родителей в момент зачатия. Средний возраст матерей пациенток с ожирением составил 23.6 года (при 95% ДИ 19-29), отца - 25.4 года (ДИ 20-32). Достоверных различий показателей между группами не выявлено. Таким образом, возраст

родителей не являлся фактором, усугубляющим риск развития ожирения и нарушения репродуктивной функции.

Проанализированы данные об антенатальном периоде пациенток обеих групп. Из 108 пациенток только 84 имели информацию о течении беременности и родов у их матерей. Первым ребенком в семье были 48% пациенток, вторым - 36%, третьим - 6%. У 87% матерей беременность и роды протекали с осложнениями. Первая половина антенатального развития пациенток с ожирением чаще (18.2%), чем в группе сравнения (13.3%) осложнялась ранним токсикозом и более чем в 2 раза угрозой прерывания беременности -22.8% и 9.9% соответственно. Это свидетельствует о неполноценности нейроэндокринного статуса матери. Наиболее неблагоприятным осложнением было развитие разной степени выраженности преэклампсии, что свидетельствует о внутриутробной гипоксии с повреждением ЦНС у плода и может явиться повреждающим фактором гипоталамо- гипофизарной системы у пациенток с ожирением. Осложненное течение беременности и родов матерей пациенток основной группы наблюдалось в 2 раза чаще, чем в группе сравнения. В целом, высокая частота (87%) осложнений беременности и родов, особенно преэклампсией и крупным плодом (в основной группе каждая пятая девочка родилась крупной - 22.5%), внутриутробной гипоксией у плодов женского пола могут являться неблагоприятными факторами для формирования репродуктивной системы. Такие женщины должны составить группу риска по нарушению репродуктивной функции.

В период новорожденности не выявлено каких-либо негативных факторов. Тем не менее, в основной группе 28 девочек (35.8%) были на искусственном вскармливании, что в 1.5 раза чаще, чем в группе сравнения -6(20%) и может быть отягощающим фактором нарушения репродуктивной функции. Но данный факт не имеет доказательств.

При анализе анамнестических данных пациенток наибольший уровень заболеваемости у них выявлен в возрасте от 5 до 7 лет. В этом возрасте у женщин с нарушенной репродуктивной функцией и ожирением наблюдалась высокая частота инфекционных заболеваний, в частности кори (12%), скарлатины (14.6%), инфекционного гепатита (6%). Так как этот возраст предшествует активизации становления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, то негативные последствия для становления репродуктивной функции могут проявиться в будущем. В препубертате и пубертатном возрасте происходит функциональная активация половых желез, обуславливающая быстрое соматическое и половое развитие девочки. В этом периоде выявлено увеличение по сравнению с детским возрастом частоты хронических тонзиллитов с 8.2% до 17.5% и инфекционного гепатита - с 6% до 10.75% . Неблагоприятным фактором явилось также проведенные тонзиллэктомии и аппендэктомии. Из всех пациенток, перенесших аппендэктомию, 12 (15.8%) прооперированы в препубертате. Выявлено, что из 15 пациенток основной группы у 8 (53.3%) тонзилэктомия проведена в этот же период. Особого внимания заслуживает возраст наступления менархе, т.е. признак окончания препубертата. Доказано, что стресс влияет на срок появления менархе. Усугубляющее значение приобретает возрастание психотравмирующих ситуаций у обследованных пациенток. Известно, что подростки очень сильно реагируют на конфликтные ситуации, касающиеся их личности, потерю близких, развод родителей и т.д. В связи с этим психогенные факторы в микросоциальной среде занимают особое место в подростковой психиатрии. Выявлен высокий процент психотравмирующих стрессорных факторов у обследованных пациенток, что, по – видимому, послужило провоцирующим моментом для манифестации метаболических и эндокринных нарушений у 64% из них (таблица 3).

Таблица 3. Психогенные факторы микросоциальной среды обследованных пациенток

Социальные факторы	Основная группа (n=78 чел.)		Группа сравнения (n=30 чел.)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
<b>Серьезные семейные ссоры. Конфликты</b>	19	24.3%	2	6.6%
Смерть ближайшего родственника	4	5.1%	1	3.3%
<b>Развод родителей</b>	9	11.5%	1	3.3%
Поступление в новые учебные заведения	12	15.3%	4	13.3%
<b>Соревнования, олимпиады</b>	22	28.6%	3	9.9%
«Отличницы»	17	21.7%	2	6.6%
<b>Компьютерная нагрузка более 2 часов в день</b>	26	33.3%	5	16.5%

Время наступления менархе в основной группе было в пределах 12-14 лет, что соответствует обычным срокам, а в группе сравнения у 53.3% пациенток менархе наступало позднее. Оно начиналось после 14 лет, что было в 5 раз чаще, чем в основной группе.

Средний возраст пациенток составил  $21.4 \pm 0.6$  года в основной группе и  $21.1 \pm 0.8$  года в группе сравнения. Группы были идентичны по возрастному параметру, т.к. коэффициент корреляции (КК) составил 0.91. Основные жалобы, обследуемые предъявляли на нарушение менструального цикла. При объективном осмотре обращали внимание на кожные симптомы эндокринной дисфункции (багровые, розовые, белые стрии на коже живота, плеч, молочных желез, бедер, негроидный акантоз). Стрии, как признак ранее текущего или перенесенного гиперкортицизма, выявлены у 15 человек (18.9%) основной группы и только у 2 женщин (6.6%) группы сравнения. Клинические признаки гиперандрогении выявлены у 46 (58.9%) пациенток основной группы. Симптомы гиперандрогении проявлялись в виде аспе vulgaris и жирной себореей у 28 человек (38.5%), гирсутизмом - у 34 (43.5%), преимущественно у пациенток основной группы. Гирсутизм в группе сравнения выявлялся в 7 раз реже (6.6%). Гирсутизм выраженной степени (ГЧ  $19.6 \pm 1.8$  балла) выявлен у 12 (15.8%) пациенток основной группы. В группе сравнения данного симптома у пациенток не было. Жалобы на головные боли были у 42 (53.7%) пациенток основной группы. (таблица 4).

Таблица 4. Основные жалобы обследованных пациенток

Жалобы	Основная группа (n=78 чел.)		Группа сравнения (n=30 чел.)	
	абс число	%	абс число	%
Нерегулярный менструальный цикл	78	100	30	100
Задержка менструации от 35 дней до 6 месяцев	78	100	30	100
Гипоплазия молочных желез	42	53.8	5	16.6
Умеренный гирсутизм (ГЧ 12-18 балла)	22	26.9	2	6.6
Выраженный гирсутизм (ГЧ 18-22 балла)	12	15.8	0	0
Стрии на молочных железах	15	18.9	2	6.6
Угревая сыпь различной степени тяжести	28	35.8	3	9.9
Головные боли	42	53.7	5	16.6
Болезненные менструации	6	7.6	5	16.6

Были проанализированы данные массы тела, ИМТ у пациенток в обеих группах (таблица 5). Выявлено достоверно выраженное ожирение у пациенток основной группы, причем у каждой восьмой (12,8%) - ожирение III степени.

Таблица 5. Сравнительные данные ИМТ, ОТ/ОБ, степень ожирения у пациенток в обеих группах.

Характеристика	Основная группа (n=78 чел.)	Группа сравнения (n=30 чел.)
ИМТ	34,7±4/2*	26,3±2/1*
ОТ/ОБ	1,1±0,02*	7,6±0,01*
Избыточная масса тела(п,%)	0	5(16/6%)
Ожирение I степени (п,%)	46(58.9)	0
Ожирение II степени (п,%)	22(26.9)	0
Ожирение III степени (п,%)	10(12.8)	0

При анализе пищевого поведения обследованных, выявлено, что пациентки с ожирением питались нерегулярно, самым калорийным был ужин, приём пищи совмещали с чтением, просмотром телевизора и т.п. Сочетание нерегулярности питания (58,9% пациенток) и низкой физической активностью (65% пациенток) является отягчающим фактором возникновения ожирения (таблица 6).

Таблица 6. Особенности пищевого поведения и физическая активность обследованных

Характер питания	Группа I (n=78 чел.)	Группа II (n=30 чел.)
Нерегулярное питание	46 (58,9%)	6 (20,0%)
Ужин - наиболее калорийный прием пищи	34 (43,5%)	7 (23,3,0%)
Совмещение приема пищи и другой деятельности	17 (34,0%)	10 (33,3%)
Низкая физическая активность	51(65,3%)	11(36,6%)

При анализе нарушений менструальной функции у пациенток с ожирением, несмотря на своевременное менархе, по достижении половой зрелости (после 18 лет) чаще происходит нарушение менструального цикла по типу аменореи и олигоменореи. У девушек с нормальным ИМТ выявлено более позднее менархе в 53.3% случаев и в 2 раза чаще у них встречались аномальные маточные кровотечения (таблица 7).

Таблица 7. Характер и частота нарушений репродуктивной функции у обследованных

Вариант нарушения	Основная группа (n=78 чел.)	Группа сравнения (n=30 чел.)
Аменорея	32(41.02%)	7(23.3%)
Олигоменорея	38(48.7%)	11(36.6%)
Аномальные маточные кровотечения	6(7.6%)	5(16.6%)
Постпонирующий цикл (30-34 дня)	2(5.6%)	7(8.9%)
Бесплодие	12(15.8%)	5(16.6%)

При дальнейшем анализе клинических и лабораторных исследований в основной группе выделены две подгруппы: А1 с выраженными признаками гиперандрогении (46 пациенток) и А2 (32 пациентки) без клинических проявлений гиперандрогении. (рис. 1)

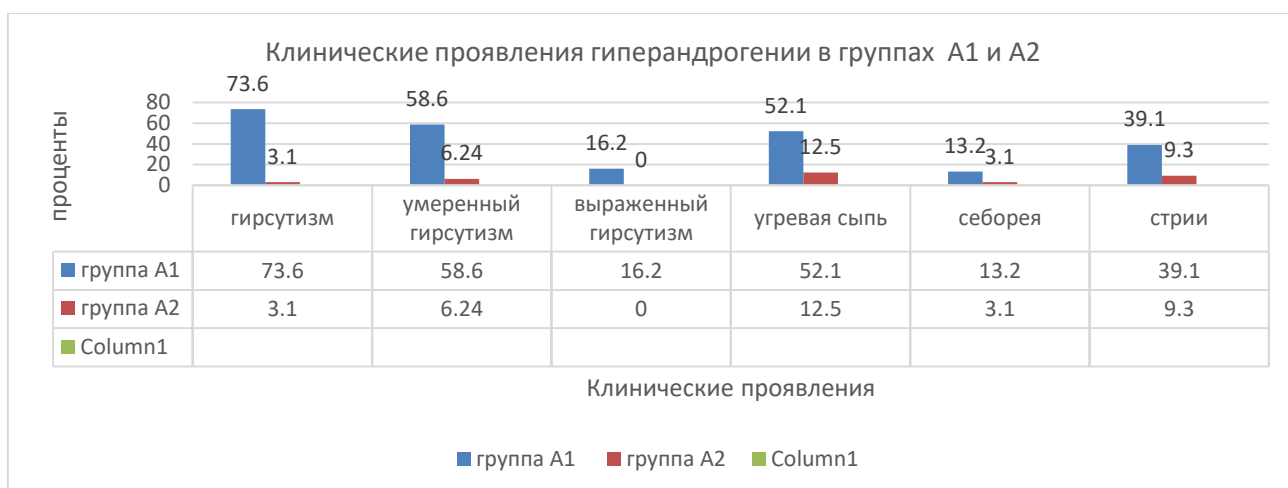


Рисунок 1. Клинические проявления гиперандрогении у пациенток в группах А1 и А2

Достоверно все клинические проявления гиперандрогенизма (гирсутизм, угревая сыпь, себорея) выявлены у пациенток подгруппы А1. Данный факт подтверждался и лабораторными данными. У пациенток подгруппы А1 уровень тестостерона был выше нормы на 2.3нмоль/л, что составило 88.4% от максимальной границы нормы, и он достоверно превышал аналогичный показатель в группе А2 (почти в 2 раза,  $p \leq 0.05$ ). Соотношение ЛГ/ФСГ было выше у пациенток А1 подгруппы, что может свидетельствовать в пользу формирования у них поликистозных яичников (таблица 8).

Таблица 8. Показатели гормонального статуса у пациенток групп А1 и А2

Показатель	Группа А1 (n=46 чел.) (M ± m)	Группа А2 (n=32 чел.) (M ± m)	Референсные значения лаборатории клиники №1
ЛГ, МЕ/л	18.1±0.22*	8.0±0.51*	1.9-12.5
ФСГ, МЕ/л	6.3±0.16	5.7±0.7*	2.5-10.2
ЛГ/ФСГ	2.8±0.6*	1.7±0.8*	Не более 2.5
Пролактин, мк МЕ/л	242.9±11.14	421.1±18.6	59-619
Тестостерон, нмоль/л	4.9±0.19*	2.2±0.7*	0.5-2.6
Дегидроэпиандростендион судьфат мкмоль/л	8.2±0.9*	5.1±0.08*	1.0-11.7
ТТГ мк МЕ/л	1.4±0.08	2.1±8.7	1.0-3.5
Эстрадиол, пмоль/л	229.5±12.09	196.3±16.8	150-480
Инсулин тощаковый мкЕд/мл	14.1±0.08*	6.2±0.07	2.7-10.4±

Примечание: \* – достоверность различий между 1 и 2 группами ( $p^{1-2} < 0,05$ ).

Так у пациенток группы А1, по данным УЗИ, объем яичников был достоверно больше: 18.32±0.48 см<sup>3</sup> правого и 14.52±0.48 см<sup>3</sup> левого яичника против 11.77±0.53 см<sup>3</sup> правого и 9.82±0.52 см<sup>3</sup> пациенток подгруппы А2 ( $p \leq 0.05$ ). Морфологическая картина яичников также свидетельствовала о хронической ановуляции в обеих группах, но изменения в яичниках различались. Нормальные размеры и объем их в группе А1 были в 7 раз реже, чем в группе А2, а признаки поликистоза выявлялись значительно чаще (76%) в группе А1, в то время как в группе А2 они выявлены только у одной пациентки. Однако хроническая ановуляция выявлена у 43.7% пациенток в группе А2 в виде мультифолликулярных яичников (таблица 9).

Таблица 9. Морфологические изменения в яичниках у молодых женщин с ожирением

Результаты УЗИ	A1 группа (n=46 чел.)	A2 группа (n=32 чел.)
НОРМА	3 (6,5%)	14 (43,7%)
ПКЯ	35 (76%)	1 (1,32%)
Мелкокистозные изменения яичников	6 (14, 2%)	14 (43,7%)
Функциональные кисты яичников	2 (4,2%)	3 (9,3%)
Гиперплазия эндометрия	6 (14,2%)	2 (6,24%)

Для исключения инсулинорезистентности нарушений углеводного обмена у пациенток обеих подгрупп исследовали уровень инсулина натощак, уровень глюкозы и индекс НОМА (таблица 10).

Таблица 10. Данные обследования углеводного обмена у женщин с ожирением

Показатель	Группа A1 (n=46 чел.)	Группа A2 (n=32 чел.)	критерий
Норма глюкозы крови	35(76%)	31(96.8%)	0.0129*
Нарушение толерантности к глюкозе	11(23.9%)	1(3.12%)	0.0412*
Гиперинсулинемия	12(26%)	0	0.0513*
Индекс НОМА в норме(норма 3.3-3.8)	34(73.9%)	31(96.8%)	0.8479*

\*, - статистически достоверное различие ( $p < 0.05$ );  $\chi^2$ , Pearson – критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Выявлено, что у каждой четвертой пациентки с гиперандрогенией достоверно чаще наблюдалась относительная инсулинорезистентность, чем у пациенток подгруппы A2 ( $p < 0.05$ ). А при определении лептина достоверно выше его уровень был в подгруппе A2 ( $p < 0.05$ ). при определении лептина были выявлены различные его уровни в зависимости от степени ожирения (таблица 11).

Таблица 11. Уровень лептина в зависимости от индекса массы тела обследованных пациенток

ИМТ	Лептин (нг/мл) Группа A1	Лептин (нг/мл) Группа A2
Норма(1,1-27,6 нг/мл)		
Ожирение I ст.	24.36±1.1	35,8±2,4
Ожирение II ст.	29.86±1.13	39,23±3,1
Ожирение III ст.	32.14±1.8	43,14±2,2

Уровень лептина увеличивался в соответствии с тяжестью ожирения в обеих группах. Но в группе A2 он был достоверно выше при всех степенях ожирения ( $p < 0.05$ ), достигая концентрации 43.14±2.2 нг/мл при ожирении III степени.

Учитывая выявленные патогенетические особенности ожирения в подгруппах, соответственно было назначено дифференцированное лечение. На первом этапе пациентам обеих подгрупп рекомендовались совместно с эндокринологом стандартная диета №8 и ежедневная физическая нагрузка (ходьба, плавание и др.). Также было рекомендовано соблюдать гипокалорийную диету и повысить уровень физической активности. Все женщины получили рекомендации по правильному питанию и выработке мотивации по изменению пищевого поведения, образа жизни и долговременному поддержанию достигнутого результата.

Кроме режима питания и образа жизни, проводилось медикаментозное лечение в зависимости от вида нейроэндокринных нарушений в группах обследования. В группе A1, учитывая у них незначительную инсулинорезистентность по сравнению с пациентами группы A2, у которых она

не выявлялась, назначали препарат Дибикор. Основное действующее вещество Дибикора – таурин, который является естественным продуктом метаболизма аминокислот, содержащих в своем составе серу (метионин, цистеин, цистеамин). Таурин обладает осморегуляторным и мембранопротекторным свойствами, положительно влияет на фосфолипидный состав мембран клеток, нормализует обмен ионов кальция и калия в клетках. У таурина выявлены свойства тормозного нейромедиатора, он обладает антистрессорным действием, может регулировать высвобождение ГАМК, адреналина, пролактина и других гормонов, а также регулировать ответы на них. Участвуя в синтезе белков дыхательной цепи в митохондриях, таурин регулирует окислительные процессы и проявляет антиоксидантные свойства; влияет на ферменты, такие, как цитохромы, ответственные за метаболизм различных ксенобиотиков. При ожирении и сахарном диабете таурин нормализует обмен углеводов в организме, способствует снижению уровня сахара и триглицеридов в крови.

Пациентки из группы лечения таурином принимали препарат Таурин(Дибикор) в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 6 месяцев.

Пациенткам группы А2, учитывая отсутствие у них инсулинорезистентности, назначали Редуксин, который состоит из Сибутрамина и микрокристаллической целлюлозы. Эффективность и безопасность данного препарата были оценены в многоцентровых наблюдательных программах «Весна» и «ПримаВера», которые проходили на базе ведущих медицинских учреждений во всех регионах РФ. Сибутрамин – препарат центрального действия, зарекомендовавший себя как эффективное медикаментозное средство при лечении ожирения. Уникальная эффективность препарата Редуксин достигается благодаря двум веществам, входящим в его состав: сибутрамина, который регулирует пищевое поведение, и микрокристаллической целлюлозы – энтеросорбента, который повышает профиль безопасности препарата. Пациентки в данном исследовании принимали Редуксин по 15 мг один раз в сутки в течении 6 месяцев, согласно инструкции.

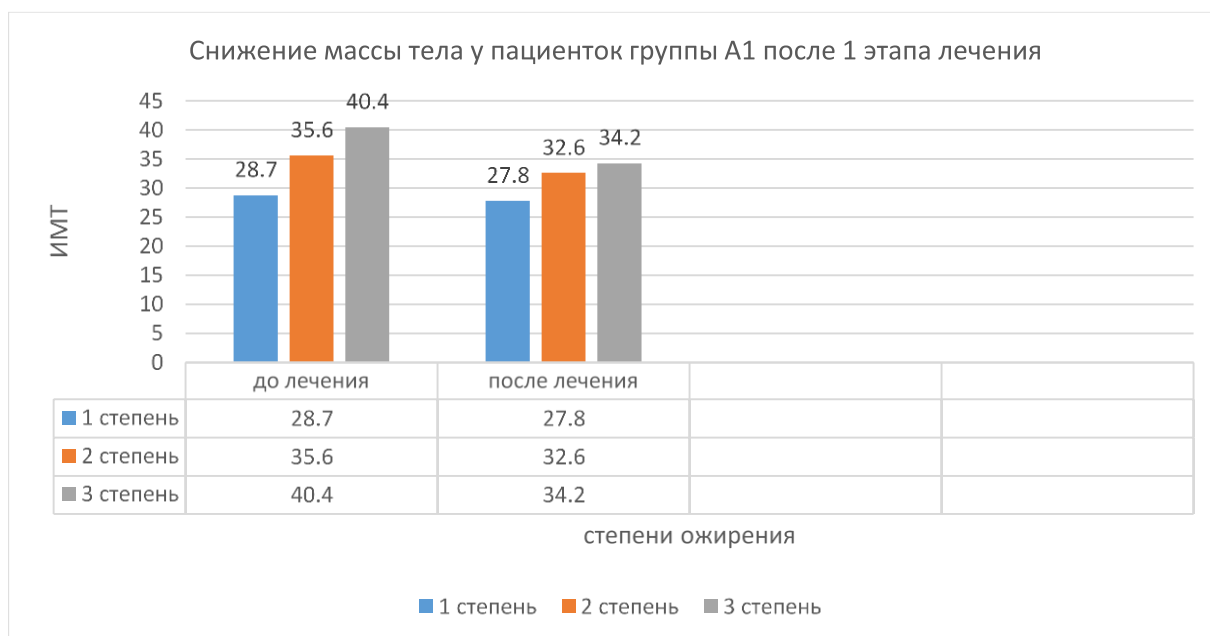


Рис.2 Снижение массы тела у пациенток группы А1 после 1 этапа лечения в зависимости от степени ожирения

В подгруппе А1 ИМТ снизился достоверно при ожирении II и III степени ( $p < 0.05$ ). Назначение Дибикора было патогенетически обоснованным, т.к. инсулинорезистентность снизилась во всех группах (таблица 12).

Таблица 12 Результаты лабораторного обследования пациенток группы А1 после первого этапа лечения

Исследуемый показатель(норма, единицы измерения)	Ожирение I степени		Ожирение II степени		Ожирение III степени	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИМТ	28.7 ±1.03	27.5±1.4	35.61±1.3*	32.6±1.5	40.4±1.04	34.2±1.3*
ОТ/ОБ	0.89±0.11	0.87±0.3	0.95±0.17	0.91±0.4	1.24±0.1	0.99±0.2*
Лептин(1.1-27.6 нг/мл)	24.36 ±1.1	21.53±1.4	29.86±1.13	23.12±5.3	32.14±4.8	29.21±1.7
Глюкоза (3.3-5.5ммоль/л)	4.61±0.5	4.29±0.6	4.86±0.43*	4.65±1.1	5.81±0.12	4.93±0.7*
ГТТ с 75г глюкозы через 1 час	5.25±0.31	5.03±0.7	5.49±0.16	4.47±0.2*	5.23±0.31	4.56±0.9
Инсулин (6-27) мкЕд/мл	19.81±0.7	19.35±1.4	24.6±1.13	21.48±1.1*	28.44±1.1	24.28±1.9

Примечание: \* -  $p \leq 0,05$  – разница показателей до и после лечения достоверна

После первого этапа лечения положительная динамика выявлена и у пациенток А2 группы (рис.2). У них ИМТ снизился при всех степенях ожирения, но более выраженные изменение наблюдались при второй и третьей степени.

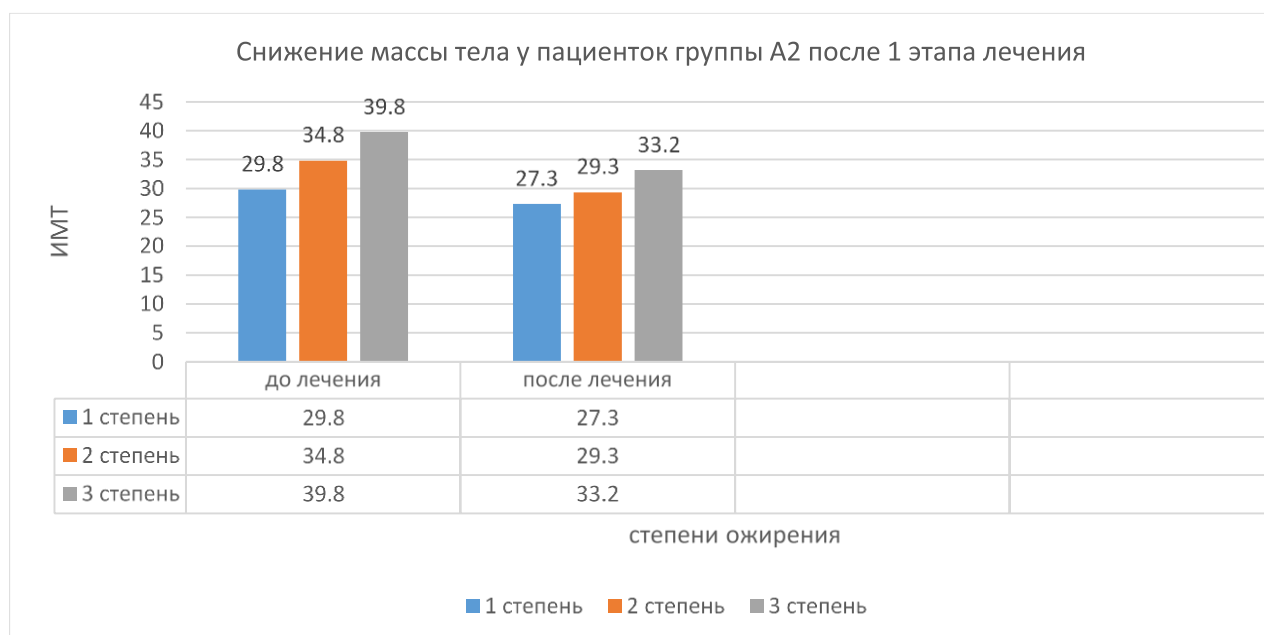


Рис. 2 Снижение массы тела у пациенток группы А2 после 1 этапа лечения в зависимости от степени ожирения

Показательным явилось достоверное снижение уровня лептина после проведения терапии Редуксином при всех степенях ожирения. (таблица 13). Данный факт доказывает обоснованность дифференцированного подхода к терапии ожирения в зависимости от уровня лептина.



Таблица 13. Результаты лабораторного обследования пациенток группы А2 после первого этапа лечения

Исследуемый показатель(норма, единицы измерения)	Ожирение I степени		Ожирение II степени		Ожирение III степени	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ИМТ	29.8 ±1.14	27.3±1.7	34.81±1.8	29.3±1.5*	39.8±1.04	33.2±1.2
ОТ/ОБ	0.91±0.11	0.88±0.2	0.96±0.14	0.91±0.4*	1.26±0.1	0.98±0.12*
Лептин(1.1-27.6 нг/мл)	35.8±2.4	26.54±1.2	39.23±3.1	27.12±4.3*	43.14±2.2	29.61±1.4
Глюкоза (3.3-5.5ммоль/л)	4.22±0.31	4.06±0.4	4.56±0.73*	4.46±0.1	5.63±0.14	4.63±0.2*
ГТТ с 75г глюкозы через 1 час	4.25±0.31	4.03±0.3	5.09±0.16	4.38±0.2*	5.21±0.1	4.53±0.9
	6.07±0.4	6.04±0.4	7.51±1.6	7.27±0.8*	7.84±1.1	7.46±0.7
Инсулин (6-27) мкЕд/мл	17.81±0.8	19.4±1.1	19.4±1.1	16.68±1.2*	19.7±1.1	17.28±1.2

Уже после первого этапа лечения появилась положительная динамика в показателях гонадотропинов и половых гормонов (таблица 14) У пациенток снизился уровень тестостерона с  $4.9 \pm 0.29$  нмоль/л до  $4.5 \pm 0.2$  нмоль/, снижение концентрации ЛГ с  $12.1 \pm 0.22$  МЕ/л до  $7.4 \pm 0.51$  МЕ/л с восстановлением фолликулогенеза, так как достоверно повысился уровень эстрогенов с  $229.5 \pm 12.09$  пмоль/л до  $340.3 \pm 0.32$  пмоль/л ( $p \leq 0.05$ ), также достоверно повысился уровень прогестерона с  $0.3 \pm 0.08$  нмоль/л до  $5.4 \pm 0.6$  нмоль/л, это может свидетельствовать об овуляции и образовании желтого тела, что и зарегистрировано на УЗИ мониторинге у 11 женщин с восстановленным циклом, а у 5 зарегистрирована овуляция(табл. 14).

Таблица 14. Изменения гормонального статуса после первого этапа лечения у пациенток в А1 группе

Показатель (M±m)	До лечения	После лечения
ЛГ,МЕ/л	12.1±0.22	7.4±0.51
ФСГ, МЕ/л	4.3±0.16	4.7±0.7
ЛГ/ФСГ	2.8±0.6	2.1±0.4
Прогестерон,нмоль/л	0.3±0.08*	5.4±0.6*
Полоактин, мМЕ/л	192.9±2.14	112.1±4.9
Тестостерон/нмоль/л	4.9±0.29	4.5±0.2
Э2нг/мл	229.5±12.09	340.3±0.32

Примечание: \* -  $p \leq 0,05$  – разница показателей до и после лечения достоверна

Положительная динамика гормонального статуса выявлена и у пациенток в группе А2. (таблица 15) После 1 этапа лечения в группе А2 достоверно повысился прогестерон с  $2,9 \pm 0,1$  до  $9,4 \pm 0,9$  нмоль/л ( $p < 0.05$ ), что свидетельствует о восстановлении овуляторных циклов у некоторых пациенток.

Таблица 15. Изменения гормонального статуса после первого этапа лечения у пациенток в А2 группе

Показатель (M±m)	До лечения	После лечения
ЛГ, МЕ/л	7.1±0.12	7.4±0.51
ФСГ, МЕ/л	4.1±0.14	4.3±0.7
ЛГ/ФСГ	1.8±0.2	1.7±0.1
Прогестерон, нмоль/л	2.9±0.14*	9.4±0.9*
Пролактин, мМЕ/л	421.1±18.6*	112.1±4.5*
Тестостерон/нмоль/л	2.2±0.7	1.8±0.2
Э2нг/мл	196.3±16.8	178.3±1.7

Примечание: \* -  $p \leq 0,05$  – разница показателей до и после лечения достоверна

В обеих группах у пациенток с восстановленным циклом уровень прогестерона на 22-24 день составил  $5.40 \pm 0.6$  в подгруппе А1 и  $9.4 \pm 0.9$  в подгруппе А2, что свидетельствует о восстановлении овуляции у наших пациенток. У одной пациентки из группы А1 и у двух женщин из группы А2 наступила спонтанная беременность. У женщин, имевших исходную олигоменорею, продолжительность менструального цикла к концу первого этапа сократилась до 31-38 дней. Менструальный цикл стал регулярным у 11 (23.9%) пациенток из А1 группы и у 10 женщин (31.2%) из А2. (таблица 16).

Таблица 16. Динамика восстановления менструальной функции после первого этапа лечения у пациенток групп А1 и А2

Форма нарушений репродуктивной функции	Группа А1		Группа А2	
	До п (%)	После п (%)	До п (%)	После п (%)
Регулярный менструальный цикл	-	11(23.9%)	-	10 (31.2%)
Олигоменорея	35(76.6%)	27(58.6%)	18(56.2%)	16 (50%)
Вторичная аменорея	9(19.5%)	7(15.2%)	10(31.2%)	6(18.7%)
АМК	2(4.2%)	-	4(12.5%)	-
Бесплодие I	3(6.5%)	2(4.2%)	6(18.7%)	4(12.5%)
Беременность		1(2.17%)		2(6.24%)

Восстановление цикла начинало реализовываться на 4 месяце терапии, что обосновывает применение медикаментозного лечения в течение 6 месяцев. На втором этапе проводилась гормональная терапия. В группе А1 выбран препарат с антиандрогенным влиянием, гестаген которого лишен возможности воздействия на метаболические процессы. Таким гестагеном является хлормадинон ацетат (ХМА), входящий в состав препарата «Белара». Его действие основывается на способности замещать андрогены на специфических рецепторах, исключая и ослабляя эффект эндогенных и экзогенных андрогенов. Принимали пациенты этот препарат по контрацептивной схеме в течение 6 месяцев или длительно - до наступления фертильного цикла.

В подгруппе А2 пациентам рекомендован дидрогестерон с 12 дня менструального цикла (спонтанного или индуцированного) по 10мг дважды в сутки в течение 14 дней, длительностью 6 месяцев. Патогенетическая обоснованность нами выбора дидрогестерона обусловлена тем, что он не является производным тестостерона и не обладает побочными эффектами, характерными для большинства синтетических прогестагенов, так называемых "андрогенных" прогестагенов. Он не оказывает отрицательного влияния на метаболизм углеводов и функцию печени. Дидрогестерон не имеет контрацептивного действия. При лечении дидрогестероном терапевтический эффект достигается без подавления овуляции или нарушения менструальной функции. Он делает возможным наступление зачатия и сохранение беременности во время лечения.

На втором этапе продолжалось соблюдение пациентами диеты и физической нагрузки, что привело к наступлению беременности у тех женщин, которые эффективно снижали вес (рис. 3).

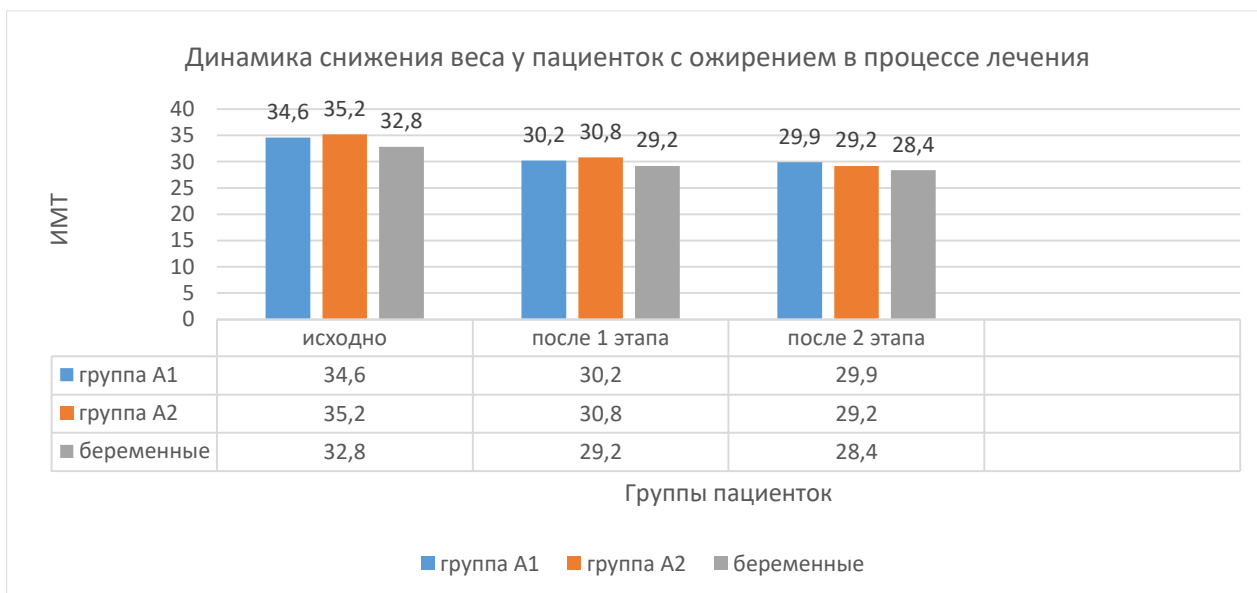


Рис. 3 Динамика снижения веса у пациенток с ожирением в процессе лечения

У пациенток, заинтересованных в беременности (6 женщин в группе A1 и 5 – в группе A2) после второго этапа лечения беременность спонтанно наступила еще у одной пациентки из подгруппы A1 и у двух из подгруппы A2. Полученные данные свидетельствуют о положительном эффекте поэтапной терапии с целью восстановления репродуктивной функции, так как спонтанная беременность наступила у 2 из 6 пациенток подгруппы A1 заинтересованных в беременности и у 4 из 5 пациенток подгруппы A2

Данным пациенткам после второго этапа лечения, на фоне восстановленной регулярности менструального цикла была проведена индукция овуляции кломифен цитратом по общепринятой схеме. Индукция овуляции кломифен цитратом позволила получить беременность у 2 женщин из подгруппы A1, что составило в итоге 66% (4 из 6) и еще у одной пациентки из подгруппы A2, что составило 80% (4 из 5). Столь высокий эффект мы объясняем, во-первых, малым числом выборки; во-вторых, молодым возрастом пациенток и первичным бесплодием у них; в-третьих, и главным, длительным поэтапным патогенетическим лечением, последовательно воздействующим на все уровни нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы.

Таким образом, при нарушении репродуктивной системы у молодых женщин с ожирением восстановление менструального цикла и фертильности должно быть поэтапным: на первом этапе терапия, направленная на снижение ИМТ, на втором этапе - на восстановление менструального цикла и только затем - на индукцию овуляции.

## Выводы

1. Девочки, родившиеся от родителей с высокой частотой нарушений нейроэндокринной системы (вегетососудистые – 24%, ожирение - 32%, гормонозависимые опухоли репродуктивной системы - 22%) и подвергавшиеся в антенатальном периоде длительному воздействию неблагоприятных факторов (угроза прерывания беременности - 23%, преэклампсия разной степени тяжести - 46%), а также родившиеся с большой массой тела, должны составлять группу риска развития ожирения и последующего нарушения репродуктивной функции.
2. В препубертатном и пубертатном возрасте неблагоприятным фоном для становления репродуктивной функции и возникновения ожирения явился, выявленный высокий инфекционный индекс (4,2), а непосредственными и провоцирующими факторами была инфекционная интоксикация (хронический тонзиллит в 23,4% случаев, инфекционный гепатит - в 10,5% случаев) и психотравмирующие ситуации ( в 72,6% случаев).

3. Установлено, что в период полового созревания каждая третья пациентка (32,05%) вступила с гипоталамическим синдромом периода полового созревания (ГСППС), проявившимся ожирением у 46,6%, нарушением менструального цикла у 74% и гирсутизмом у 32% обследованных.
4. Определена очень сильная корреляционная зависимость ( $IK=0,9$ ) выраженности ожирения от возраста его возникновения: чем раньше оно выявлялось, тем более высоким ИМТ проявлялось в репродуктивном периоде.
5. Анализ клинических и лабораторных данных у молодых пациенток с ожирением выявил две основные формы нарушения репродуктивной функции: с выраженными проявлениями гиперандрогении в 58,9% случаев (у 46 женщин) и без явлений гиперандрогении - в 41,1% случаев (у 32 женщин).
6. При обследовании гормонального фона у пациенток с гиперандрогенией, кроме повышения уровня тестостерона, выявлены нарушения углеводного обмена (у 32% женщин) и инсулинорезистентность (у 28% человек), что явилось патогенетическим обоснованием применения у них препарата Дибикор. Это позволило добиться восстановления нейроэндокринной и менструальной функции у 82,6% молодых женщин с ожирением.
7. У молодых женщин с ожирением и нарушением репродуктивной функции без гиперандрогении, учитывая повышенный уровень лептина (до  $41,14 \pm 2,2$  нг/мл) патогенетически обоснованным для снижения массы тела является препарат Редуксин, учитывая его воздействие на пищевые центры. Это позволило снизить ИМТ на 22% у таких пациентов.
8. При нарушении репродуктивной системы у молодых женщин с ожирением восстановление менструального цикла и фертильности должно быть поэтапным: вначале назначается терапия, направленная на снижение ИМТ, на втором этапе - на восстановление менструального цикла и только затем - на индукцию овуляции. Данный алгоритм позволил снизить ИМТ на 27,5% и восстановить менструальный цикл у 82,6% пациенток.

### **Практические рекомендации**

1. Рекомендовать создание единой обязательной федеральной (региональной) программы: «Сохранение репродуктивного потенциала молодежи», в которой были бы освещены, в первую очередь, медико-социальные аспекты этой проблемы, но также должны быть включены вопросы воспитательного значения и, в частности, принципы здорового образа жизни.

Эта программа должна быть создана на основе разработанного алгоритма данного исследования факторов риска и включать следующие поэтапные мероприятия:

**1 этап:** акушеры –гинекологи и неонатологи, зная течение беременности и родов у матери, ее анамнез и наследственность, должны оценить степень риска возникновения нарушений репродуктивной системы у ребенка (первая часть алгоритма факторов риска) и передать сигнальную карту педиатру.

**2 этап:** педиатр совместно с детскими невропатологом, эндокринологом, гинекологом разрабатывают систему лечебных и реабилитационных мероприятий по периодам жизни ребенка, учитывая наиболее уязвимые из них (вторая часть алгоритма факторов риска) и осуществляют позитивную связь с родителями, обеспечивая их необходимыми знаниями о закаливании, здоровом образе жизни их ребенка, о необходимости психологического комфорта в семье.

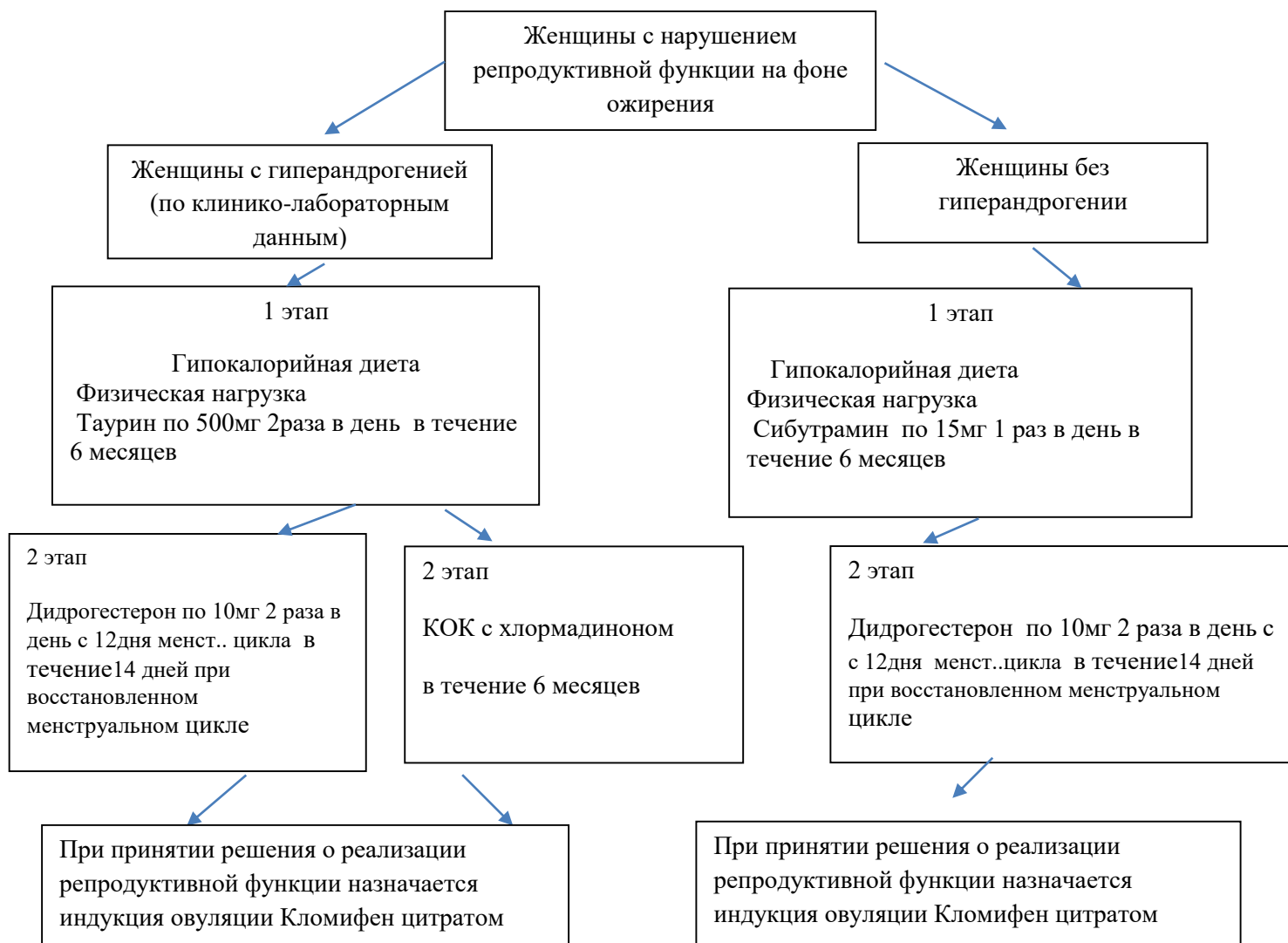
**3 этап:** в препубертатный и пубертатный периодах развития девочки осуществляется четкий контроль за становлением менструальной функции и своевременная коррекция ее нарушений.

**4 этап:** по достижении юношеского возраста (15 лет) все сведения о девочке из группы риска по возможному нарушению репродуктивного здоровья передаются детским гинекологом (педиатром) в женскую консультацию участковому акушеру-гинекологу.

**5 этап:** участковый акушер-гинеколог, имея списочный состав девочек, угрожаемых по нарушению репродуктивного здоровья, должен адекватно провести планирование и подготовку к будущей их беременности.

2. Рекомендовать при обследовании и лечении молодых женщин с нарушенной репродуктивной функцией и ожирением использовать разработанный алгоритм по восстановлению менструального цикла и фертильности: вначале терапия должна быть направлена на снижение ИМТ, на втором этапе - на восстановление менструального цикла и только затем - на индукцию овуляции. Данный алгоритм позволяет снизить ИМТ на 27,5% и восстановить менструальный цикл у 82,6% пациенток.

Алгоритм восстановления репродуктивной функции у молодых женщин с ожирением



**Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Хамад Н.П Особенности клиники предменструального синдрома у молодых женщин / Л.В. Ткаченко, Н.П. Хамад, М.А. Яхонтова//Научно-практический журнал «Репродуктивное здоровье детей и подростков» №3, 2016. - С.54-55.

2. Хамад Н.П. К проблеме реабилитации пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода/ Л.В. Ткаченко Н.П. Хамад, М.А. Яхонтова//Научно-практический журнал «Репродуктивное здоровье детей и подростков» №3, 2016. - С. 53-54.
3. Хамад Н.П. Реабилитация репродуктивной системы молодых женщин, перенесших апоплексию яичника / Н.П. Хамад, Л.В. Ткаченко, .И.А. Гриценко // Сборник трудов конференции: Актуальные вопросы современной медицины материалы международной конференции прикаспийских государств. 2016 издательство: Астраханский государственный медицинский университет (Астрахань). - С.75-76.
4. Хамад Н.П. Состояние антиноцицептивной системы у девушек с ожирением, страдающих альгодисменореей / Н.П. Хамад, Л.В. Ткаченко, О.В. Курушина., И.А. Гриценко //Сборник трудов конференции: Актуальные вопросы современной медицины материалы международной конференции прикаспийских государств. 2016 издательство: Астраханский государственный медицинский университет (Астрахань). - С.218.
5. Хамад Н.П. Особенности репродуктивного здоровья девушек с ожирением/ Л.В. Ткаченко, М.В. Андреева, Н.П. Хамад / Сборник трудов Международной научно-практической конференции «Иммунологические, тромбофилические и гематологические аспекты развития акушерской и перинатальной патологии» 25-26 Мая 2017 г. Астрахань. - С. 49-52.
6. Хамад Н.П.. Современные способы восстановления репродуктивной функции у девушек с ожирением / Л.В. Ткаченко, Н.П. Хамад, Л.Н. Богатырева ///Научно-практический рецензируемый журнал «Медицинский алфавит» 23(230)2017. - С.16-20.

#### Список сокращений

АМК	- аномальные маточные кровотечения
ГТТ	- глюкозо толерантный тест
ГЧ	- гирсутное число
ИК	-индекс корреляции
ИМТ	- индекс массы тела
ЛГ	- лютеинизирующий гормон
ОТ	- окружность талии
ОТ/ОБ	- отношение окружности талии к окружности бедер
СПКЯ	-синдром поликистозных яичников
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФСГ	-фолликулостимулирующий гормон
Э2	-эстрадиол