

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ

Хамад Наталья Павловна

ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У МОЛОДЫХ  
ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

14.01.01. – акушерство и гинекология

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Л. В. Ткаченко

ВОЛГОГРАД – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	9
1.1 Влияние ожирения на репродуктивную систему женщины: современное состояние проблемы .....	10
1.2 Роль биологически активных веществ в развитии нарушений репродуктивной функции у женщин ожирением .....	12
1.3 Влияние ожирения на репродуктивную функцию женщин .....	19
1.4 Методы лечения нарушений репродуктивной функции у женщин с ожирением. ....	23
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	27
Характеристика клинического исследования .....	27
2.1. Методы исследования .....	30
2.1.1 Общеклинические методы .....	30
2.1.2 Специальные методы исследования .....	33
2.1.3 Лабораторные методы исследования .....	35
2.2. Методы лечения .....	38
2.3. Методы статистической обработки результатов исследования .....	41
ГЛАВА III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	43
3.1 Наследственно-средовые факторы риска повреждения функции гипоталамо-гипофизарной системы .....	43
3.2 Оценка особенностей развития пациенток по периодам полового созревания. ....	46
3.2.1 Фетальный период .....	47
3.2.2 Период новорожденности .....	49
3.2.3 Особенности нейтрального периода (до 7 лет) у обследованных женщин. ....	49
3.2.4 Препубертатный и пубертатный период .....	52
3.2.5 Особенности пубертатного и юношеского периода становления репродуктивной функции. ....	54
3.3 Данные клинического обследования женщин с нарушением репродуктивной функции на фоне ожирения .....	56
3.4 Характеристика менструальной функции у обследованных женщин .....	61
3.4.1 Обоснование разделения основной группы на 2 группы: А1 и А2 .....	62
3.5 Обоснование методов лечения в группах А1 и А2 в зависимости от выявленных патогенетических особенностей. ....	68
3.6 Оценка клинической эффективности проведенной терапии нарушенной репродуктивной функцией у молодых женщин с ожирением. ....	72
ГЛАВА IV ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	85
ВЫВОДЫ .....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	99
ПРИЛОЖЕНИЯ К ПРАКТИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ .....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	104

## **ВВЕДЕНИЕ**

**Обоснование работы.** Несмотря на высокие адаптационные возможности женского организма, по статистическим данным в последнее десятилетие наблюдается неуклонный рост нарушений репродуктивной функции [4,37,38,39,59,58,59,70]

В последние годы накапливаются данные об участии расстройств жирового обмена в формировании нарушений женской репродуктивной функции и бесплодия [1,5,6,7,46,52] 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% [40,70].

По данным информационного бюллетеня ВОЗ (бюллетень ВОЗ № 311, январь 2015) более 1,9 миллиарда людей в возрасте 18 лет и старше страдают от избыточной МТ, из них ожирением выявлено почти у 300 миллионов женщин. Неблагоприятным является то, что это в основном молодые женщины, так 30% женщин детородного возраста страдают ожирением и еще около 25% женщин данной группы имеют избыточную массу тела [103]. И Россия входит в первую десятку по распространенности ожирения европейских стран. В России избыточным весом страдают 54% населения, ожирением-30%. 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% [1,7]. 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 [70].

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 [5,6, 64, 84,85,86,87,88]

Функциональная состоятельность репродуктивной системы определяется, прежде всего, стабильностью менструального цикла, а её нарушения чаще всего свидетельствуют о разбалансированности нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции [37,38,39,84,85,86,87,88]

В ряде исследований установлено, что ожирение в детстве — мощный прогностический фактор ожирения в зрелом возрасте, особенно, когда им страдает один или оба родителя [13,37,38,39,84,85,86,87,88,145]. В подростковом возрасте репродуктивная система обладает значительной лабильностью и особо чувствительна к воздействию неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов, которые также способствуют нарушению обменных процессов (5,6, 84,85,86,87,88).

Однако, несмотря на наличие множества исследований взаимосвязи ожирения и расстройств женского репродуктивного здоровья, механизмы этой связи до сих пор малоизвестны [37,38,39].

Кроме того, распространенность, факторы риска развития ожирения у молодых женщин в различных регионах России в отечественной литературе мало изучены [15,22,10].

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 (78,84,85,86,87,88).

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 [70,59].

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 девушек 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 южных регионов России (Астраханская и Волгоградская область).
2. Разработать алгоритм факторов риска нарушений репродуктивной функции при ожирении и их прогнозирования.
3. Определить состояние нейроэндокринной системы девушек с ожирением по данным гормонального обследования.
4. На основании анализа динамики клинических, гормональных и обменно-эндокринных функциональных показателей выделить

основные клинические формы нарушений репродуктивной функции у девушек с ожирением.

5. Разработать дифференцированный подход к коррекции выявленных форм нарушений репродуктивной функции у девушек с ожирением и провести клиническую апробацию предлагаемого метода.
6. Разработать методические рекомендации по дифференцированному подходу к коррекции выявленных форм нарушений репродуктивной функции у девушек 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 (в Астраханской и Волгоградской областях). На основании полученных данных создана факторная модель и алгоритм прогнозирования нарушений репродуктивной системы при ожирении.

Впервые определены особенности нейроэндокринной системы девушек с ожирением по данным клинико-гормонального обследования и выявлены основные клинические формы нарушений репродуктивной функции. Обоснован и разработан алгоритм этапного метода восстановления нейрообменных и эндокринных нарушений репродуктивной функции у молодых женщин с ожирением.

Впервые у молодых женщин с гиперандрогенией и ожирением для снижения ИМТ использован с положительной эффективностью лекарственный препарат Дибикор, выразившейся в положительном влиянии на клинико-лабораторные показатели у этой категории пациенток.

Предложен дифференцированный метод коррекции выявленных форм обменно-эндокринных нарушений репродуктивной функции у девушек с ожирением, позволивший снизить ИМТ и восстановить менструальную и фертильную функцию.

**Научно- практическая значимость работы.**

Результаты исследования позволили разработать алгоритм прогнозирования нарушений репродуктивной функции при ожирении и их профилактики.

На основе выявленных факторов риска разработана программа «Сохранение репродуктивного потенциала молодежи»,

Предложенный этапный 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 86% пациенток.

**Разработан и внедрен** алгоритм поэтапного восстановления репродуктивной функции у молодых женщин с ожирением.

Применение впервые лекарственного препарата Дибикор позволяет у молодых женщин с ожирением снизить ИМТ у 96% пациенток и восстановить менструальный цикл у 23,9%.

Восстановление репродуктивной функции четко коррелировало со снижением веса и позволило иметь регулярный менструальный цикл уже после первого этапа у 29,6% пациенток и наступление спонтанной беременности у 2 из 11 женщин с бесплодием.

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

1. Девочки, родившихся 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 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 этапным: вначале терапия, направленная на снижение ИМТ, на втором этапе на восстановление менструального цикла и только затем на индукцию овуляции.

### **Апробация работы.**

Основные материалы диссертации представлены и обсуждены: на Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: диагностика, лечение, профилактика» (Москва, 2017); общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2017); межрегиональных научно-практических конференциях «Актуальные проблемы сохранения репродуктивного здоровья женщин» (Волгоград, 2016, 2017, 2018);

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, 3 из которых в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в методических рекомендациях и используются в работе женских консультаций города Волгограда и в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии Факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО ВолГМУ МЗ РФ.

Автором лично проведено обследование пациенток по установленному плану исследования. Самостоятельно выполнен сбор, обработка и анализ полученного материала, формулировка основных положений и выводов диссертационной работы.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета и кафедры акушерства и



гинекологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета ?? марта 2019 протокол №?

### **Объем и структура работы**

Материалы диссертации изложены на 138 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 2 схемами и 23 таблицами.

## **ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1 Влияние ожирения на репродуктивную систему женщины: современное состояние проблемы**

Несмотря на достаточно устойчивую нейроэндокринную систему человека вообще, а женщины особенно, обусловленную генетическим программированием на воспроизводство, репродуктивные нарушения в последние десятилетия неуклонно увеличиваются. [4, 12, 64, 53, 76, 121, 117]. Проблема оптимального состояния репродуктивной системы женщин в различные возрастные периоды является чрезвычайно актуальной как в медико-биологическом, так и в медико-социальном плане. К настоящему времени накоплен обширный банк информации по основным положениям физиологии, патологии, терапии и профилактики различных нарушений репродуктивной функции. Это создало возможность для управляемой коррекции и реализации оптимального функционирования системы репродукции у женщин [1, 16, 34, 74].

Однако остается еще много нерешенных вопросов научного и практического плана, в первую очередь касающихся соматогенных и нейроэндокринных нарушений в организме женщин. При этом, как правило, расстройства репродуктивной функции сочетаются с изменениями нейроэндокринной регуляции углеводного и жирового обменов в виде различных вариантов нейроэндокринных нарушений у женщин с метаболическими нарушениями, чаще в виде ожирения [1,7,9,18, 20, 29, 123, 187].

Во всем мире ожирение признано одной из важнейших проблем современного здравоохранения ввиду высокой распространенности и участия в развитии различных, в том числе смертельных заболеваний. Ожирение называют новой неинфекционной эпидемией XXI века. Неинфекционные заболевания, в том числе ожирение, остаются основной причиной смерти женщин в глобальных масштабах. Так, в 2015 г. по этой

причине произошло 18,9 миллионов случаев смертей в мире [32,57, 90, 98]. Согласно данным ВОЗ (2015 г.), с 1980 года по 2013 год число во всем мире, страдающих ожирением, возросло более чем в два раза, при этом отмечено увеличение доли женщин, имеющих индекс массы тела (ИМТ) выше  $25 \text{ кг/м}^2$ , с 29,8% до 38%. Установлено, что каждые 10 лет число лиц с избыточной массой тела увеличивается на 10%. 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%. Более 1,9 млрд. жителей планеты в возрасте старше 18 лет имеют избыточную массу тела, из них свыше 600 млн. страдают от ожирения. В США от 33 до 50 % женщин репродуктивного возраста имеют ожирение, 8 % - экстремальное ожирение (ИМТ более 40) [24, 32, 49, 122, 125, 133, 137]. Согласно полученным данным, Россия входит в число одной из самых неблагоприятных по распространенности ожирения европейских стран. В России частота встречаемости избыточной массы тела достигает 54%, в то время как ожирением страдает 30% населения, при этом нарушения жирового обмена отмечаются чаще у женщин, чем у мужчин. Так, частота висцерального ожирения у женщин значимо выше, чем у мужчин, что составляет 75,8% и 55,7% соответственно [40, 57, 59, 65, 89, 90].

Ожирение можно рассматривать как экстремальный фактор, влияющий на репродуктивную функцию женщин. Ожирение - индикатор повреждающего действия различных заболеваний на женский организм, плод и новорожденных. Феномен хронического стресса с пубертатного периода - один из этиологических факторов и формирования СПКЯ и эндокринного бесплодия. Резников А.Г. и др. (2000) обнаружили у таких больных гормонально-нейротрансмиттерный дисбаланс, детерминирующий нарушения катехоламиновой регуляции и метаболизма андрогенов.

Ожирение представляет собой избыточное накопление в организме жировой ткани, приводящее к увеличению массы тела на 20% и более. Основным

условием увеличения массы тела является длительное превышение поступления извне энергии, требуемой организму для поддержания основного обмена. В норме количество жира в организме женщины составляет 20-30% от массы. Увеличение его содержания до 31-33% является пограничным состоянием [59, 62, 66].

Несмотря на то, что ожирение определяется как избыток жировой ткани в организме, оно является комплексным состоянием, которое клиницисты расценивают в настоящее время как хроническое заболевание, связанное с нарушением функции сердечно-сосудистой системы и целым рядом других патологических изменений. Факторы развития ожирения многочисленны и могут воздействовать как совместно, так и обособленно. Наиболее распространенными из них являются: генетическая предрасположенность, особенности образа жизни (переедание, гиподинамия), нарушения функции эндокринной системы, окружающая среда [70,72, 77, 91, 109].

### **1.2 Роль биологически активных веществ в развитии нарушений репродуктивной функции у женщин ожирением**

В последние годы, учитывая высокий уровень ожирения среди населения, неблагоприятно сказывающийся на соматическое здоровье, накапливаются данные и об участии расстройств жирового обмена в формировании нарушений репродуктивной функции. В связи с этим большое внимание уделяется изучению роли биологически активных веществ (адипонектина, лептина, резистина, фактора некроза опухоли альфа- TNF- $\alpha$ ) в развитии данных нарушений. Имеются данные, что в формировании ожирения существенную роль играет наследственная дисфункция церебральных систем, которые регулируют прием пищи. Одна из них серотонинэргическая , где дефицит серотонина играет важную роль в развитии ожирения. Непосредственная роль принадлежит медиаторам энергетического обмена, таким как лептин, грелин, гормон роста. [33, 35, 60, 61, 69, 103, 111, 161].

Для обеспечения энергетического равновесия потребление энергии должно быть равно ее затратам. Основной причиной роста распространенности ожирения является энергетический дисбаланс между избытком поступления энергии в организм с продуктами питания и объемом ее расходования. Чрезмерное поступление энергии в организм приводит к гипергликемии, гипертриглицеридемии и инсулинорезистентности (ИР). ИР – это снижение биологических эффектов экзогенного или эндогенного инсулина. Именно ИР является пусковым моментом развития ожирения и связанных с ним осложнений (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет (СД) 2 типа, холелитиаз, варикозная болезнь, полиостеоартроз, подагра, бронхиальная астма, рак матки, молочной железы и других онкологических заболеваний) [1, 25, 26, 49, 135, 143, 147].

В последние годы было обращено внимание на высокий уровень инсулина в крови ряда девочек и женщин с ожирением и гиперандрогенией. Установлено, что ГИ связана со снижением числа или активности рецепторов инсулина. Полагают, что это состояние возникает из-за мутаций в гене инсулиновых рецепторов, которые, как ни странно, обнаружены и в яичниках женщин [3, 13, 18, 72, 129, 146].

Жировая ткань – разновидность соединительной ткани, но она выполняет не только депонирующую функцию, но и продуцирует значительное количество различных пептидов (адипокинов), оказывающих влияние на гемопоэз, иммунную систему, выработку гормонов и гомеостаз в целом.

Последние десятилетия ознаменовались неуклонным ростом различных вариантов нейроэндокринных нарушений у женщин с избыточной массой тела и ожирением [1, 5, 16, 40, 45, 34, 52].

Повышение внутрифолликулярного содержания андрогенов нарушает рост фолликулов, способствует развитию хронической гиперандрогенной ановуляции и патологии эндометрия. Абдоминальный тип ожирения у женщин репродуктивного возраста, по мнению ряда авторов, приводит к овариальной гиперандрогении и метаболическому синдрому.

По данным Гилязутдиновой З.Ш. и Гилязутдинова И.А. (1998), наличие ожирения с детства часто способствует наступлению более ранней менопаузы. В возрасте 35-39 лет у них наблюдается повышенная экскреция гонадотропинов, свидетельствующая о ранней перестройке гипоталамуса по типу возрастных изменений климактерического периода.

По мнению Григорян О.Р., Анциферова М.Б. (2000), основной причиной нарушений в репродуктивной системе при ожирении является воздействие инсулина на яичники. Инсулин, будучи синергистом ЛГ, способствует активизации функции клеток теки и гормон-продуцирующей стромы. Повышение внутрифолликулярного содержания андрогенов нарушает рост фолликулов, способствует развитию гиперандрогенной ановуляции и гиперплазии эндометрия. Инсулинорезистентность проявляется у женщин ановуляцией, СПКЯ, вирилизацией и гиперпластическими процессами в гормонозависимых органах и тканях [3, 21, 27, 31].

Повышение в результате гиперинсулинемии внутрифолликулярного содержания андрогенов приводит также к нарушению роста фолликулов, процесса овуляции, функции желтого тела. Одним из наиболее распространенных последствий ановуляции при метаболическом синдроме является железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (ГПЭ) [37, 93, 99, 128].

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, связанные с ожирением, приводят к снижению образования в печени ГСПГ и повышению биологической активности тестостерона. Низкий уровень ГСПГ наряду с увеличением периферической ароматизации андрогенов в жировой ткани влекут за собой повышение уровней свободных эстрогенов, сенсibiliзирующее гипоталамо-гипофизарную систему. В результате наблюдается повышение уровня ГнРГ и частоты выделения ЛГ, а также снижение секреции ФСГ, что затрудняет рекрутирование фолликулов и овуляцию [11, 46, 96, 105].

Снижение печеночного синтеза ГСПГ, приводит к повышению концентрации свободного тестостерона и избыточному влиянию андрогенов на ткани-мишени. Повышение под действием инсулина ЛГ-опосредованного стероидогенеза в тека-клетках яичников влечет за собой увеличение продукции яичниковых андрогенов. Локальная гиперандрогения увеличивает апоптоз клеток гранулезы, и это нарушает баланс взаимодействия клеток теки и гранулезы, что, в свою очередь, приводит к дисбалансу между андрогенами и эстрогенами. Одновременно экстрагонадная конверсия андрогенов в эстрогены, характерная для ожирения, влечет за собой сенсбилизацию гипофиза к действию гонадолиберина и предрасполагает к повышению секреции ЛГ. Таким образом занижается патологическая система «порочного курса», который усугубляет имеющиеся гормональный и метаболический дисбаланс. Дополнительным фактором гиперандрогемии в условиях гиперинсулинемии служит связывание инсулина не только с собственным рецептором, но и с рецептором инсулиноподобного фактора 1 (IGF-1), что способствует пролиферации тека-клеток, тормозит фолликулогенез и формирует характерную поликистозную картину [112, 116, 118, 132, 136, 141].

Поликистозные яичники обладают повышенной чувствительностью к инсулину, наличие СПКЯ способствует нарушению внутриклеточной передачи сигнала инсулина, а ожирение, в свою очередь, усугубляет снижение тканевой чувствительности к инсулину. При этом инсулинорезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия рассматриваются многими авторами как один из ключевых факторов патогенеза хронической ановуляции [144, 153, 156, 163, 185].

Исследования, выполненные за последние годы, позволили идентифицировать наличие в жировой ткани инсулинзависимого лептина, динамика которого в значительной степени коррелирует с частотой и тяжестью ожирения у женщин [60, 61, 72, 92, 181, 182].

Лептин наиболее изученный пептид, состоящий из 146 аминокислот, секретирующийся не только в результате экспрессии гена *OB* адипоцитами, но и клетками гипофиза, гипоталамуса, плаценты и эпителия желудка, молочных и половых желез [61, 127, 140, 131].

У лиц, страдающих ожирением, очень часто обнаруживается гиперлептинемия, т.е. в большинстве наблюдений ожирение обусловлено наличием резистентности к лептину. Резистентность к лептину может быть последствием: а) нарушения синтеза белка, связывающего лептин в сыворотке крови; б) патологии ЛР или в) секреции биологически неактивного лептина. Не исключено также, что нарушен транспорт лептина через гематоэнцефалический барьер. Резистентность к лептину может быть обусловлена наличием инсулинорезистентности (ИР). Гиперинсулинемия (ГИ) увеличивает содержание лептина посредством пониженной регуляции количества рецепторов к лептину в гипоталамусе. Известно [139], что ожирение сочетается с умеренным повышением уровня кортизола, который как контррегулярный гормон также способствует развитию резистентности к лептину. Роль лептина в патогенезе ИР также не вызывает сомнения, поскольку имеются экспериментальные подтверждения ухудшения чувствительности к инсулину при введении в организм лептина.

В проведенных исследованиях выявлено, что лептин модулирует чувствительность гонадотрофов к ГнРГ, стимулирует высвобождение питуицитами ЛГ и ФСГ и является важнейшим компонентом инициации полового созревания. Однако остается не выясненным факт, почему у женщин на фоне ожирения он всегда повышен и какого его влияние на репродуктивную функцию. Возможно, влияние лептина на секрецию ФСГ бифазно, в малых концентрациях отмечается стимуляция секреции ФСГ, в больших — подавление высвобождения этого гормона.

На сегодняшний день известно, что лептин не синтезируется яичниковой тканью, но рецепторы лептина в яичнике обнаружены и его содержание в фолликулярной жидкости такое же, как в сыворотке крови



В некоторых исследованиях выявлена определенная взаимосвязь количества данного протеина с некоторыми нарушениями репродуктивной системы у женщин. Нет также четких представлений влияния лептина на развитие поликистоза яичников, гиперплазии эндометрия.

К настоящему времени накоплен обширный банк информации по основным положениям физиологии, патологии, терапии и профилактики различных нарушений репродуктивной системы. Это создало возможность для управляемой коррекции и реализации ее оптимального функционирования у женщин [1, 59, 76, 85, 78, 163, 166].

Однако остается еще много нерешенных вопросов научного и практического плана, в первую очередь касающихся соматогенных и нейроэндокринных нарушений в организме женщин. При этом, как правило, расстройства репродуктивной функции и развитие пролиферативных изменений в репродуктивных органах сочетаются с изменениями нейроэндокринной регуляции углеводного и жирового обменов.

### **Ожирение и репродуктивная функция женщин**

Последние десятилетия ознаменовались неуклонным ростом различных вариантов нейроэндокринных нарушений у женщин с избыточной массой тела и ожирением [1, 5, 7, 40, 48].

Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что основы репродуктивного здоровья женщин закладываются в раннем онтогенезе: в перинатальный период, в детстве и в подростковый период. В ряде исследований установлено, что ожирение в детстве — мощный прогностический фактор ожирения в зрелом возрасте, особенно, когда им страдает один или оба родителя [20, 23, 42, 43, 81, 83].

Несмотря на то, что в последние годы значительно возрос интерес к проблемам репродуктивного здоровья подростков, тем не менее большинство исследований направлено на выявление и лечение уже возникшей патологии. Но, как известно, нельзя победить катастрофу видя ее хвост. В связи с этим, особую актуальность в этих условиях представляет прогнозирование, т.е.

выявление и профилактика факторов риска для повреждения репродуктивной системы.

Есть исследования, свидетельствующие о высоком уровне инсулина в крови ряда девочек с ожирением и гиперандрогенией [2, 6, 13, 15, 18, 23, 79].

Полагают, что это состояние возникает из-за мутаций в гене инсулиновых рецепторов, которые, как ни странно, обнаружены и в яичниках женщин.

Но до настоящего времени не уточнен основной вопрос, что первично: ожирение ли приводит к нарушению репродуктивной функции или механизмы нарушения стероидогенеза являются пусковым фактором ожирения. Мнения исследователей разноречивы. По мнению ряда авторов, абдоминальный тип ожирения у женщин репродуктивного возраста, приводит к овариальной гиперандрогении и метаболическому синдрому. Так, по мнению Григорян О.Р., Анциферовой М.Б. (2000), основной причиной нарушений в репродуктивной системе при ожирении является воздействие инсулина на яичники. Инсулин, будучи синергистом ЛГ, способствует активизации функции клеток теки и гормонпродуцирующей стромы. Повышение внутрифолликулярного содержания андрогенов нарушает рост фолликулов, способствует развитию гиперандрогенной ановуляции и гиперплазии эндометрия [3, 7, 21].

Несмотря на значительное число работ, посвященных изучению взаимосвязи расстройств жирового обмена и нарушений репродуктивного здоровья, до сих пор остаются неполными ответы на вопросы о механизмах влияния метаболических аномалий на эндокринную регуляцию репродуктивной системы, вкладе собственно ожирения, инсулинорезистентности и дислипидемий в развитие гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции, зависимость эндокринных и метаболических расстройств друг от друга. Так, например, ожирение признается фактором риска нарушений менструальной и репродуктивной функции, но не фактором, провоцирующим СПКЯ. Однако, инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, свойственные ожирению, усугубляют метаболические нарушения, характерные для

большинства больных СПКЯ, особенно при наличии признаков гиперандрогенизма [47, 132, 142, 144, 172].

Разноречивы и данные, что именно, инсулинорезистентность проявляющаяся у женщин ановуляцией, СПКЯ, вирилизацией и гиперпластическими процессами в гормонозависимых органах и тканях, или повышение внутрифолликулярного содержания андрогенов приводит к гиперандрогении, а она к метаболическим изменениям в организме женщины, нарушению роста фолликулов, процесса овуляции. Одним из наиболее распространенных последствий ановуляции при ожирении является железисто-кистозная гиперплазия эндометрия [128, 183].

Выявлена зависимость уровня выработки ЛГ от величины секреции лептина, которая резко снижается при длительном голодании.

### **1.3 Влияние ожирения на репродуктивную функцию женщин**

Избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с различными нарушениями репродуктивного здоровья, среди которых ановуляция и нарушения менструального цикла, бесплодие, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и гиперпластические процессы эндометрия [1, 3, 6, 9, 16, 18, 53]. Нарушения считаются вторичными по отношению к ИР, сопровождающей ожирение.

Нарушение функции половых желез наблюдается у 46-96% женщин с ожирением. Это нарушение более выражено при нейроэндокринной форме ожирения. Причем ускорение темпов полового созревания не соответствует темпам развития генитального аппарата (гипоплазия матки, поликистоз яичников, гипофункция половых желез, гипотрофия наружных половых органов) вследствие вторичного поражения диэнцефальных структур. У каждой пятой женщины, имеющей андроидный морфотип, отмечается бесплодие, у каждой 4-й - невынашивание беременности [1, 13, 40, 56].

Известно, что у женщин с избыточным весом статистически значимо чаще, по сравнению с женщинами, имеющими нормальную массу тела,

наблюдается нерегулярные менструальные циклы. По данным De Pergola G, и соавт. (2009, у 64,3% пациенток с ожирением отмечался регулярный менструальный цикл, у 21,4% встречалась олигомерное и аменорея, у 14,3% - аномальные маточные кровотечения. При прогрессировании ожирения частота нарушений менструальной функции растет в 6,1 раза; это обусловлено изменением экстрагландулярного образования эстрогена из андрогенов и ингибирования циклической секреции ЛГ. Возможно, ожирение более всего затрагивает центральные механизмы регуляции репродукции [62, 66, 70, 72].

При длительном ожирении гиперпродукция ФСГ вызывает кровотечения и гиперпластические процессы эндометрия, а снижение уровня ФСГ способствует развитию гипоменструального синдрома и аменореи [174].

Ожирение ассоциировано с низкой концентрацией антимюллера гормона, который секретируется клетками гранулезы преантральных и малых антральных фолликулов яичника. Установлено, что средний уровень АМГ у пациенток с ожирением на 65% ниже, чем у женщин с нормальной массой тела [66, 174, 192].

Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте – одна из наиболее частых причин нарушения менструальной и репродуктивной функции, оказывающая значимое влияние на кардиометаболические риски [28, 198].

Частота данной патологии составляет 6-18% среди женщин репродуктивного возраста; в структуре эндокринного бесплодия – около 70%; у пациенток с гирсутизмом СПКЯ выявляется в 65-70% случаев [189].

По данным Дзенис И.Г. и др. (1997), сочетание нарушений менструальной функции с симптомом стертой вирилизации является основой для формирования поликистозных яичников. При этом наблюдается стойкая ановуляция, монотонная секреция эстрогенов и яичниковая гиперандрогения. В тоже время Серов В.Н. и др. (1995) Вейнберг М.Э. (1998) указывают, что

нередко наблюдается нейроэндокринный синдром, при котором, кроме ожирения, формируются «вторичные» поликистозные яичники [200, 183].

В последние десятилетия интерес исследователей привлекают метаболические изменения, приводящие к ИР, и как следствие, к ГИ, однако в последнее время изменен взгляд на патогенез СПКЯ. Установлено, что ожирение в периоде адrenaрхе является главным фактором риска СПКЯ, поскольку периферическое превращение андрогенов в эстрогены происходит преимущественно в жировой ткани [11, 27, 154, 172, 176]. У большинства пациенток СПКЯ проявляется в подростковом периоде нерегулярными менструациями, гирсутизмом и акне. У 60% пациенток с ожирением СПКЯ развивается в возрасте 20-30 лет. Нерегулярные менструальные циклы, хроническая ановуляция при СПКЯ приводят к бесплодию, а относительная или абсолютная гиперэстрогения увеличивает риск гиперплазии эндометрия и даже рака эндометрия. Доказанным является факт, что у женщин с СПКЯ в 2,7 раза выше риск рака эндометрия. [5, 13, 37, 95, 96, 165, 186].

У женщин с ожирением и ановуляцией концентрация эстрона, эстрадиола значительно выше, чем в раннюю фолликулярную фазу у женщин с ожирением и сохраненной овуляцией, а также у женщин с нормальной массой тела. Исследования, показавшие одинаковую ароматазную активность у женщин с нормальным менструальным циклом и с олигоменореей, имевших сопоставимую массу тела, позволяют предполагать, что более высокие концентрации эстрогенов у тучных женщин с олигоменореей зависят от усиленной продукции андрогенов [121]. Вероятно, хроническое воздействие эстрогенов, которое наблюдается у пациенток с ожирением и олигоменореей, является основным фактором развития СПКЯ. Тоническое повышение уровня эстрогенов, образующихся в результате периферической конверсии андрогенов, по механизму положительной обратной связи, воздействует на гипофиз и вызывает повышенное высвобождение биологически активного лютеинизирующего гормона, что в свою очередь ведет к стимуляции продукции андрогенов стромой яичников.

Таким образом, образуется и замыкается «порочный круг» в котором различить что первично, а что вторично довольно сложно. Кроме того, образующиеся в повышенных концентрациях андрогены, являются дополнительными предшественниками эстрогенов, которые в процесс ароматизации образуются в адипоцитах, таким образом замыкается еще один «порочный круг», усугубляющий нейроэндокринные нарушения в репродуктивной системе женщины с ожирением. Кроме того, убедительно доказан тот факт, что адипоциты способны захватывать половые гормоны из плазмы, а стромальные клетки жировой ткани участвуют в неконтролируемой гонадотропинами ароматизации андростендиона плазмы в эстрон [27, 37, 59, 62, 68, 96, 114].

Эксперты ESHRE [130] отметили взаимосвязь СПКЯ с сердечно-сосудистыми заболеваниями, с ожирением, артериальной гипертензией и цереброваскулярными нарушениями. Заключение, по которым достигнуто согласие: 1) ожирение часто встречается у пациенток с СПКЯ и оказывает значимое влияние на фенотип (*уровень B*); 2) увеличение индекса массы тела коррелирует с риском повышения частоты нарушений менструального цикла, ИР, гиперандрогении, и гирсутизма (*уровень B*); 3) изменение стиля жизни связано со снижением веса и улучшает показатели суррогатных маркеров метаболических расстройств / МС (*уровень B*); 4) метаболические расстройства, связанные с СПКЯ, являются главными предикторами предиабета, диабета и МС у женщин репродуктивного возраста; 5) не все женщины с фенотипом СПКЯ имеют сходный метаболический риск; комбинация гиперандрогении и олигоменореи характерна для группы наивысшего риска в плане метаболических нарушений (*уровень B*).

В исследованиях Г.Е. Чернуха и М.Р. Думановской (2013) приводятся данные, согласно которым при ожирении снижается синтез в печени половые стероиды, связывающего глобулина (ПССГ), и протеинов, связывающих инсулиноподобные факторы роста (ИФРСР), что влечет за собой повышение биодоступности эстрадиола и инсулиноподобных факторов роста (ИФР).

Исследования Erpplein M., Reed S., и соавт. (2008) позволили сформулировать концепцию, согласно которой вероятность развития гиперплазии эндометрия, как и ракового поражения, возрастает с увеличением степени выраженности ожирения. Так, при I степени ожирения риск гиперплазии эндометрия возрастает в 2-3 раза, тогда как при более тяжелой степени ожирения – в 13 и даже в 20 раз. [128].

Кроме того, есть исследования, свидетельствующие о том, что наличие ожирения может оказывать прямое влияние на качество ооцитов: у таких больных наблюдается увеличение концентрации С-реактивного белка в фолликулярной жидкости, которое статистически значимо связано с ухудшением качества ооцитов [121].

Таким образом, наличие наследственно-детерминированных факторов, метаболических нарушений у женщин с ожирением, относительно избыточная стимуляция яичникового стероидогенеза ЛГ приводят к комплексу клинических, биохимических и гормональных нарушений, которые вызывают поломку регуляции репродуктивной системы женщины, что и является причиной нарушения менструального цикла с ановуляцией и бесплодия.

#### **1.4 Методы лечения нарушений репродуктивной функции у женщин с ожирением.**

Снижение массы тела при ее избытке – одно из ключевых направлений терапии независимо от репродуктивных задач женщин с ожирением. Изменение стиля жизни - рекомендации по питанию, наличие физических нагрузок – являются начальными и важнейшими компонентами лечения ожирения у пациенток, однако для эффективного результата нередко требуется назначение и медикаментозной терапии [14, 19, 51, 65, 67, 90].

К терапии первой линии относят коррекцию образа жизни, причем, даже небольшие изменения диеты и физической активности позволяют уменьшить выраженность метаболических нарушений, улучшить овуляторную функцию

и, как следствие, фертильность [90]. Методы медикаментозного лечения направлены на коррекцию метаболизма, снижение биосинтеза и периферических эффектов андрогенов, контроль менструального цикла и эндометрия, улучшение психологического и эмоционального состояния, восстановление фертильности. Вовлеченность метаболических нарушений в патогенез СПКЯ позволяет применять при данном заболевании препараты, положительно воздействующие на углеводный обмен и улучшающие чувствительность тканей к инсулину. Наиболее часто назначаемый среди данной группы лекарственных средств препарат - Метформин, одобренный для лечения СД 2-го типа, а в некоторых странах имеющий среди показаний к назначению СПКЯ [3,7, 27, 50, 89]. В Российской Федерации также существует практика назначения Метформина пациентам с СПКЯ, несмотря на отсутствие заявленного в инструкции показания к применению у данной категории больных. Метформин подавляет глюконеогенез в печени и улучшает периферическую чувствительность к инсулину, что позитивно влияет на углеводный обмен и предотвращает развитие НТГ и СД 2-го типа у пациентов группы высокого риска. Метформин благоприятно влияет на массу тела и уровень инсулина у женщин с СПКЯ даже при отсутствии ожирения. Результаты систематического обзора и мета-анализа опубликованных исследований указывают на то, что комбинация изменения образа жизни и Метформина позволяет добиться снижения ИМТ у женщин с СПКЯ в большей степени, чем только при изменении образа жизни.

Препаратом для снижения веса при ожирении В РФ зарегистрирован препарат Редуксин (Промомед» Россия). Редуксин 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 в основном пищевое поведение, и микрокристаллической целлюлозы – энтеросорбента, который повышает профиль безопасности препарата [1, 7, 21, 65].

В отечественных исследованиях он чаще используется в виде комбинированного препарата Редуксин-мет, т.е. в сочетании с Метформином.

Учитывая действия Метформина, данная комбинация чаще использовалась при СПКЯ. Отдельных исследований использования чистого Редуксина с целью регуляции пищевого поведения и снижения веса у женщин с нарушением репродуктивной функции на фоне ожирения мы не встречали.

### **Резюме**

Таким образом, ожирение является одной из наиболее серьезных и актуальных проблем медицины, которая значимо отражается и на репродуктивном здоровье женщины. В последние десятилетия выявлено множество факторов, участвующих в патогенезе ожирения и одновременно негативно влияющих на продукцию овариальных стероидов, процесс овуляции, имплантации и другие основополагающие моменты фертильности женщин репродуктивного возраста.

В данном аспекте особенно актуальным является профилактика нарушений репродуктивного здоровья молодых женщин, как основного резерва повышения рождаемости в стране.

Таким образом, несмотря на значительное число работ, посвященных изучению взаимосвязи ожирения и нарушений данная проблема остается актуальной и в медицинском и в социальном плане.

На сегодняшний день является доказанным факт неблагоприятного влияния ожирения на репродуктивную функцию, однако остаются не изученными пути формирования разных типов нарушений овуляторной функции и вторичных эндокринных изменений, ассоциированных с ожирением. Вопросы ведения больных с нарушениями менструальной и репродуктивной

функции на фоне ожирения остаются очень актуальными, поскольку нарушения жирового обмена ограничивают возможность гормональной терапии и снижают ее эффективность.

Все выше изложенное диктует необходимость дальнейшего изучения и поиска новых возможностей восстановления репродуктивной функции у молодых женщин с ожирением.

## **ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Характеристика клинического 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  $21,8 \pm 2,5$  лет), обратившихся 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 явились:

1. Возраст от 18 до 25 лет.
2. Ожирение ( $ИМТ > 30 \text{ кг/м}^2$ );
3. Нарушение репродуктивной функции (нерегулярный менструальный цикл, бесплодие):
4. Информированное согласие на участие в исследовании.

**Критериями исключения** явились:

1. Нормальная масса тела ( $ИМТ 18,5-24,9 \text{ кг/м}^2$ );
2. Нарушения менструального цикла, связанные со структурными причинами (субмукозная миома матки, аденомиоз, синдром Ашермана и т. п.);
3. Заболевания, связанные с нарушением половой дифференцировки и необратимыми врожденными формами гипогонадизма;
4. Сахарный диабет 1 и 2 типа.

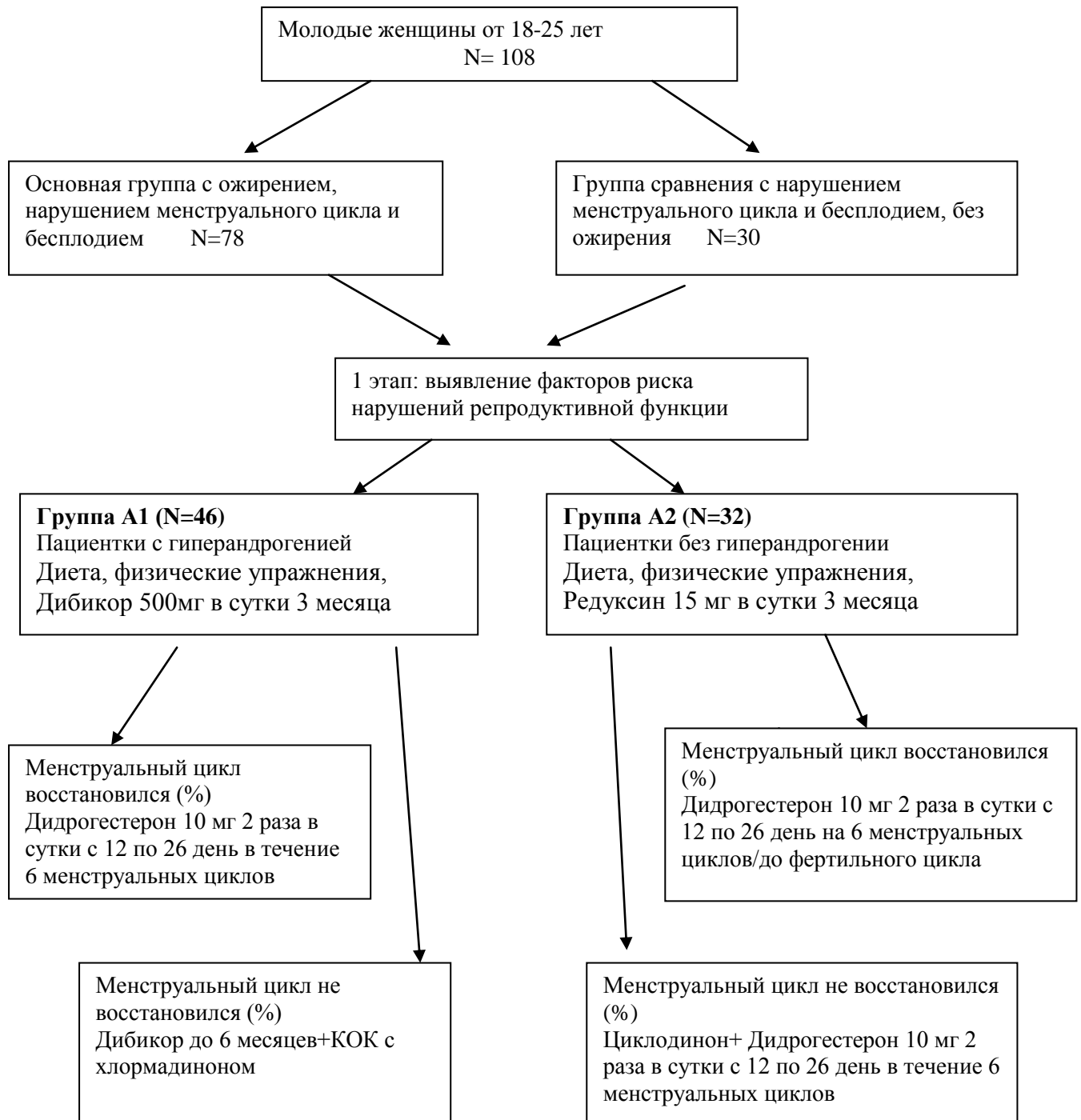
5. Вторичное ожирение при эндокринопатиях (синдром Кушинга, акромегалия);
6. Применение лекарственных средств и биологически активных добавок к пище, способных повлиять на метаболические параметры;
7. Несогласие участвовать в исследовании.

Исследование проводилось в 2 этапа: на первом этапе проводился анализ факторов риска для возникновения ожирения с нарушением репродуктивной функции. С этой целью была создана группа сравнения, в которую были включены девушки аналогичного возраста с нарушением репродуктивной функции, но без ожирения и имевших нормальную массу тела (ИМТ 18,5-24,9 кг/м).

На втором этапе после проведенного углубленного специального обследования пациенты основной группы разделены на две подгруппы А1 и А2 в зависимости от уровня выраженности гиперандрогении. В подгруппе А1 -46 человек с выявленными симптомами гиперандрогении, в подгруппу - 32 девушек без признаков гиперандрогении. Все исследования проводились трижды: вначале исследования, через 3 и 6 месяцев после лечения.

Результаты исследований сохранялись в виде электронных баз данных в формате Microsoft Access.

### СХЕМА №1 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ



## **2.1. Методы исследования**

### **2.1.1 Общеклинические методы**

Общеклиническое обследование включало в себя: сбор анамнеза, общий и гинекологический осмотр, консультацию смежных специалистов в связи с наличием экстрагенитальной патологии. Все сведения заносились в анкеты, с последующим выявлением факторов риска развития данной патологии. Анкетирование проводилось по следующим основным пунктам:

С целью выяснения наследственной отягощенности уточняли возраст и соматическую патологию родителей, особое внимание обращали на нейроэндокринную патологию родственников первой линии: мать, отец, сестры.

Данные антенатального развития исследуемых девушек, осложнения беременности и родов;

девочек по основным периодам полового развития: период новорожденности (до 28 дней после рождения), нейтральный или период инертного детства (до 7 лет), препубертатный (от 7 лет до менархе), пубертатный (от менархе до 15 лет) и юношеский (от 15 до 18 лет).

Полученные результаты мы анализировали с целью выявления факторов, которые могли оказать неблагоприятное влияние на формирование репродуктивной системы обследуемых девушек обеих групп.

Обработав полученные данные с помощью математической формулы взвешенных факторов, разработан алгоритм выявления факторов риска для возникновения ожирения и нарушения репродуктивной функции. (схема2)

**Схема №2.**

Алгоритм прогнозирования нарушений репродуктивной функции у девушек с ожирением по периодам полового развития (в баллах).

1 период фетальный

<p>Наследственность (нейроэндокринные заболевания):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- у матери - 2</li> <li>- у отца - 2</li> <li>- у сестры - 1</li> <li>- Ожирение:</li> <li>- У матери - 2</li> <li>- У отца - 1</li> </ul> <p>Перинатальные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ранний токсикоз - 1</li> <li>- угроза самопроизвольного аборта - 1</li> <li>- Преэклампсия:</li> <li>средняя форма - 1</li> <li>тяжелая форма -3</li> <li>- гестационный диабет -3</li> <li>- роды в тазовом предлежании - 1</li> <li>- масса тела при рождении:</li> <li>&gt; 4000 г - 2</li> </ul>	<p><u>Степень риска по 1 периоду:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- легкая степень - до 3 баллов</li> <li>- средняя степень - до 7 баллов</li> <li>- тяжелая степень - &gt; 7 баллов</li> </ul>
---	--

2 период: период становления репродуктивной функции.

- частые инфекции: ОРВИ, тонзиллит (5-7 лет) - 1	<u>Степень риска по 1 и 2 периоду суммируются:</u> легкая степень - до 6 баллов средняя степень - до 10 баллов тяжелая степень - > 10 баллов
- частые инфекции: ОРВИ, тонзиллит (7-12 лет) - 2	
- инфекционный гепатит (7-12 лет) - 2	
- тонзиллэктомия и аппендэктомия (5-7 лет) - 1	
- тонзиллэктомия и аппендэктомия (7-12 лет) - 3	
- психотравмирующие ситуации (15-17 лет) - 3	
- психотравмирующие ситуации (12-15 лет) - 2	
- быстрая прибавка веса (12-15 лет) - 3	
- ожирение -4	

С момента достижения репродуктивного возраста выявляли следующие параметры:

- Социально-биологические факторы: возраст, место жительства, место работы, профессиональные вредности, вредные привычки, психоэмоциональные нагрузки, семейное положение, жилищные условия.
- Акушерско-гинекологический анамнез: менструальная функция, половая функция, репродуктивная функция, гинекологический анамнез.
- Экстрагенитальные заболевания.
- Объективный статус: рост, конституциональный тип, ИМТ, индекс ОТ/ОБ.
- Гинекологический статус.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле (Brey G., 1978):



$$\text{ИМТ} = m \text{ (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}$$

Нормальным считался ИМТ, равный 18.5-24.9 кг/м<sup>2</sup>. Значения в пределах 25.0-29.9 кг/м<sup>2</sup> расценивались, как малая степень метаболических нарушений, 30.0-34.9 кг/м<sup>2</sup> – как 1-я степень ожирения, 35.0-40.0 кг/м<sup>2</sup> – как 2-я степень ожирения, свыше 40 кг/м<sup>2</sup> – как 3-я степень конституционально-алиментарного ожирения.

Диагностика конституционального типа ожирения основывалась на измерении соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Для абдоминального ожирения у женщин характерно увеличение ОТ более 80 см и увеличение индекса ОТ/ОБ более 0.8. Висцеральному ожирению соответствует индекс менее 0.8. В исследование включены женщины с абдоминальным типом ожирения.

Обследование выполнялось согласно единому протоколу и включало в себя помимо общеклинического обследования специальные методы исследования.

### **2.1.2 Специальные методы исследования**

При объективном обследовании обращали внимание на: температуру тела, АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), частоту дыхательных движений. При общем осмотре оценивали состояние кожных покровов: тургор и цвет кожи, акне, стрии (их цвет, локализация), отеки. Степень выраженности гирсутизма проводили по характеру оволосения и путем вычисления гирсутного числа (ГЧ) по шкале Ферримана- Голлвея (Ferriman D.M., Gallwey J.D., 1961). Расчет проводили, суммируя баллы оволосения) характерных областей, суммируя баллы оволосения других областей тела; (норма – не менее 12, в среднем 4,5± 0,1 балла (Ю.А. Гуркин, 2009)). Шкала охватывает 11 областей тела: верхняя губа, подбородок, грудь, лопатки (между ними), крестец, верхняя половина живота, нижняя половина живота, плечо, бедро, предплечье, голень. Интенсивность роста волос в баллах: отсутствует - 0; слабо выражен -1; умеренно выражен -2; достаточно выражен -3; резко выражен -4. от 0 до 4 баллов в исследуемых зонах тела. Выраженность

гирсутизма определялась по бальной системе: 0-7 баллов – нормальный показатель гирсутного числа; 8- 12 баллов – пограничный; 13 и более – повышенный.

Обязательно проводили пальпацию щитовидной железы и молочных желез. При обследовании молочных желез обращали внимание на их строение, размеры, определяли отсутствие или наличие отделяемого из сосков, его количество и характер.

С целью изучения характера распределения жировой ткани оценивали такие антропометрические показатели как вес, рост и окружность талии (ОТ), которые измеряли по стандартным методикам. Значение  $ОТ/ОБ >0,8$  подтверждало наличие избытка жировой ткани в абдоминальной области, что давало возможность косвенно установить наличие избытка висцерального жира.

При необходимости направляли пациенток на консультацию к профильному специалисту.

Специализированное гинекологическое обследование было проведено в соответствии с приказом МЗ РФ №572н и стандартами первичной медико-санитарной помощи при олиго- и аменорее (приложения к приказу МЗ РФ от 20 декабря 2012 г. № 1272н, от 20 декабря 2012 г. № 1075н, от 24 декабря 2012 г. № 1424н).

### **Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза**

Эхографическое исследование матки и яичников Ультразвуковое исследование органов малого таза осуществлялось на ультрасонографах ALOKA SSD 650 (Япония).

Эхографическое исследование трансабдоминальным доступом проводили у девушек, не живущих половой жизнью, с наполненным мочевым пузырем, у остальных пациенток с использованием вагинального датчика. Обследование начинали с исключения объемной патологии малого таза и на первом этапе выполнялось трансабдоминальное сканирование по общепринятой методике с наполненным мочевым пузырем, затем осуществляли трансвагинальную

эхографию конвексным датчиком с частотой 6,5 МГц с применением режима цветового, энергетического картирования и импульсной доплерографии. Определяли положение матки в полости малого таза, оценивали форму, структуру миометрия, величину матки, яичников, толщину эндометрия, структуру яичников, размеры и расположение фолликулов – диффузное или периферическое по отношению к строме, кровоток в сосудах матки.

УЗИ проводили у менструирующих девушек в I фазу цикла – на 5-7 день, у девушек с задержкой менструации – спонтанно. Оценивали соответствие размеров матки и яичников обследуемых девушек 1 и 2 групп. Объем яичников вычисляли по формуле:  $V (\text{см}^3) = Д \times Т \times Ш \times 0,5$ ,

где Д – длина, Т – толщина, Ш – ширина яичника (в см, 0,5 – коэффициент).

Эхо-признаками мультифолликулярных изменений яичников (МЯ) считали наличие в эхографическом срезе до 10 фолликулов диаметром до 9 мм, диффузно расположенных в строме со слабым эхосигналом, при отсутствии увеличения объема стромы, утолщения капсулы и при объеме яичников не более 8 см<sup>3</sup>.

Эхо-признаком поликистозных яичников (СПКЯ) считали наличие в эхографическом срезе каждого яичника не менее 12 фолликулов диаметром от 2 до 9 мм, расположенных в виде ожерелья под капсулой, кроме того признаками СПКЯ считали гиперплазию стромы и объем яичников более 10 см<sup>3</sup>.

### **2.1.3 Лабораторные методы исследования**

включали определение содержания в крови ряда показателей углеводного и жирового обмена, а также гормональных показателей. Забор крови для биохимического исследования проводили натощак с 8 до 9 часов утра после 12-часового голодания в объёме 10 мл из кубитальной вены. Исследования выполнялись в Клинической биохимической лаборатории Клиники №1 Волгоградского государственного медицинского университета (Главный врач клиники №1 д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ Е.Н. Зюбина).

## 1. Исследование углеводного обмена.

Уровень тощаковой глюкозы крови определяли референтным методом с помощью глюкозооксидантного теста на автоматическом селективном биохимическом анализаторе «Konelab 60/60i» с использованием реактивов фирмы «Thermo Electron Corporation» Konelab ТМ. После определения тощаковой глюкозы выполняли оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). Через 2 часа после приема 75 г сухой глюкозы, растворенной в 250-300 мл воды, определяли уровень глюкозы в крови [6]. Нормальным результатом считали концентрацию глюкозы менее 7,8 ммоль/л через два часа после приема 75 г глюкозы. Состояние, при котором у пациентов выявлялся нормальный результат ОГТТ, менее 7,8 ммоль/л, но при этом был исходно повышенный уровень гликемии натощак до начала проведения теста, от 5,6 до 6,1 ммоль/л, расценивалось как нарушенная гликемия натощак (НГН). При концентрации глюкозы от 7,8 до 11,1 ммоль/л после нагрузки глюкозой состояние исследуемого расценивали как НТГ. С определением уровня гликемии натощак одновременно определяли уровень иммунореактивного инсулина (автоматическая система IMMULITE® 2000 фирмы «DPC», США). Для определения инсулинорезистентности использовался Индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).

Индекс НОМА рассчитывался по формуле, предложенную D.R. Matthews et al. (1985):

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза крови (ммоль/л)} \times \text{инсулин крови (мкЕд/мл)} / 22.5$$

Нормальным считали показатель индекса НОМА-IR = норма 3,3- 3,8. Более высокие значения интерпретировали как инсулинорезистентность.

## 2. Исследование гормонов крови у обследованных пациенток.

Возможные нарушения функции эндокринных желёз оценивали по уровням пептидных и стероидных гормонов в плазме крови. Исследования проводили на 3-5 день спонтанного или индуцированного гестагенами менструального кровотечения., а при аменорее в произвольно выбранный день. У пациенток

с восстановленным менструальным циклом проводилось исследования уровня прогестерона на 19-22 день менструального цикла.

Забор крови выполняли натощак в утренние часы с 9.00 до 10.00, с исключением физической нагрузки, половых контактов накануне и в день забора крови, гинекологического осмотра и пальпации молочных желез. Содержание ЛГ, ФСГ, пролактина, дегидроэпиандростендиона сульфата (ДГЭА-С), тестостерона, эстрадиола, прогестерона, ГСПГ, тиреотропного гормона (ТТГ) в плазме крови оценивали иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе ADVIA Centaur® фирмы «Bayer Diagnostics», США и с помощью автоматической системы ГММ<sup>^</sup>ПЕ® 2000 фирмы «ОРС», США. Концентрацию лептина оценивали иммуноферментным методом при помощи тест-систем LEPTINELISA, Diagnostics Biochem Canada Inc., Исследования выполнялись в клинико-диагностической лаборатории клиники №1 Волгоградского государственного медицинского университета. Референсные значения содержания гормонов в плазме крови здоровых женщин репродуктивного возраста регулярного менструального цикла приведены в таблице 1.

Таблица 1

Референсные значения концентраций гормонов по данным клинико-диагностической лаборатории клиники №1 Волгоградского государственного медицинского университета

Гормон	Референсные значения	Единицы измерения
Лютеинизирующий гормон	1,9 - 12,5	мМЕ/мл
Фолликулостимулирующий гормон	2,5 - 10,2	мМЕ/мл
Пролактин	59 - 619	мкМЕ/мл
Эстрадиол	150 - 480	пмоль/л
Тестостерон	0,5 - 2,6	нмоль/л
Дегидроэпиандростендион сульфат	1,0 - 11,7	мкмоль/л
Глобулин связывающий половые гормоны	18 - 144	нмоль/л
Прогестерон (лютеиновая фаза)	16,2 - 85,9	нмоль/л
Тиреотропный гормон	1,0 - 3,5	мкМЕ/мл
Инсулин	2,7 - 10,4	мкЕд/мл
Лептин	3,7 - 11,1	нг/мл

## **2.2. Методы лечения.**

Лечение проводилось в 2 этапа. Исходя из патогенеза, на 1 этапе терапевтические мероприятия в первую очередь были направлены на снижение массы тела., т.к. это необходимо для оптимизации репродуктивной функции у женщин с ожирением [1,7], а также положительно сказывается и на общесоматическом здоровье. Для восстановления регулярной менструальной функции и овуляции в большинстве случаев достаточно снизить массу тела на 10—15% от исходной, или уменьшить ИМТ на 2–5

кг/м<sup>2</sup> от начальных параметров [6,7,18]. Пациентам рекомендовалась совместно с эндокринологом стандартная диета №8 и ежедневная физическая нагрузка (ходьба, плавание и др.)

Кроме режима питания и образа жизни проводилось медикаментозное лечение в соответствии от вида нейроэндокринных нарушений в группах.

В группе А1, учитывая у них незначительную инсулинорезистентность по сравнению с пациентами группы А2, у которых она не выявлялась назначали препарат ДИБИКОР.

Дибикор® (Dibicorum) относится к группе метаболитических препаратов, действующим веществом является таурин (Taurine). Препарат Дибикор производится Российской фармацевтической компанией ООО «ПИК-ФАРМА». Номер регистрации -PN 001698/01.

Основное действующее вещество Дибикора - таурин является естественным продуктом метаболизма аминокислот, которые в своем составе содержат серу (метионин, цистеин, цистеамин). Таурин оказывает несколько биологических эффектов, к которым относятся:

- Защита мембран клеток от разрушения (мембранопротекторное действие) за счет улучшения фосфолипидного состава мембран.
- Регуляция осмотического давления внутри и снаружи клетки (осморегулятивное действие).
- Нормализация обмена ионов калия и кальция в клетке.
- Антистрессовое действие за счет регуляции освобождения некоторых нейромедиаторов (ГАМК – гамма-аминомасляная кислота) и гормонов (адреналин, пролактин).
- Улучшение кровотока в тканях.
- Регуляция окислительно-восстановительных процессов в клетке с помощью изменения уровня ферментов цитохромов.
- Стимуляция внутриклеточного обезвреживания чужеродных или токсических соединений.

- Снижение интенсивности процессов цитолиза (повреждение и разрушение клеток) при различных патологических процессах.

**Таурин** является естественным продуктом обмена серосодержащих аминокислот: цистеина, цистеамина, метионина. 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.

За счет таких биологических эффектов, Дибикор обладает способностью улучшать метаболизм клеток сердца, печени, головного мозга и других органов. При ожирении и сахарном диабете он нормализует обмен углеводов в организме, способствует снижению уровня сахара и триглицеридов (жиры) в крови. После приема таблетки Дибикор внутрь, таурин достаточно быстро (в течение 20-30 минут) всасывается в системный кровоток, максимальная его концентрация в крови достигается через 1,5 часа. Действующее вещество метаболизируется во всех клетках организма человека, полностью выводится в течение суток с мочой. Пациентки из группы лечения таурином принимали препарат Дибикор в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 3 месяцев.

В группе А2, учитывая отсутствие инсулинорезистентности у них, 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. [1,7] 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 15 мг один раз в сутки в течении 3 месяцев, согласно инструкции.

### **2.3. Методы статистической обработки результатов исследования**

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 хи-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  $p < 0.01$  (p – уровень статистической значимости различий (вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы об отсутствии различий)).

Таблица 2.

Описательная статистика непрерывных количественных данных представлена в виде:

Нормальное распределение	Распределение, отличное от нормального
Среднее значение (M)	Медиана ( $\hat{e}$ )
Стандартное отклонение ( $\pm SD$ )	Значение верхнего (75%) и нижнего (25%) квартиля
Стандартная ошибка среднего значения (m)	

Аналитическая статистика выполнялась с использованием двустороннего критерия Стьюдента для количественных данных с нормальным распределением. Результаты расценивались как достоверные при уровне  $p < 0,05$ .

С целью определения взаимосвязи ИМТ и гормональным статусом пациенток проведен корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмана. Данные корреляционного анализа интерпретировались следующим образом:  $<0,2$  - очень слабая корреляция;  $0,2-0,5$  - слабая корреляция;  $0,5-0,7$  - средняя корреляция;  $0,7-0,9$  - сильная корреляция; более  $0,9$  - очень сильная корреляция.

## ГЛАВА III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### **3.1 Наследственно-средовые факторы риска повреждения функции гипоталамо-гипофизарной системы**

Не вызывает сомнения факт, что формирование репродуктивной системы происходит под воздействием как генетических, так и эпигенетических факторов [2, 11, 178]. В связи с чем нами проведен анализ особенностей формирования.

Изучение наследственной предрасположенности проведено нами у 108 пациенток с нарушением менструального цикла, 78 из них были с ожирением, а 30 девушек без ожирения, но с аналогичными жалобами на нарушение менструального цикла. Анализ заболеваемости родителей и сестер (родственники первой линии) пациенток выявил у них наличие следующих нейроэндокринных заболеваний (таблица 3).

Из 78 пациенток сведения о матери имели только 74. Анализ данных опроса выявил выраженные нейроэндокринные нарушения у матерей обследуемых больных. Так, ожирением страдали 68,5 %, вегетососудистыми нарушениями - 56,7%, гиперпластическими процессами в репродуктивных органах - 25,3%.

Анализ полученных сведений о 37 отцах пробандов, выявил вегетососудистую патологию у них 19,4%, и ожирение - у 33 %. (табл. 3)

Близкими родственниками по наследственной предрасположенности и одинаковым социально-бытовым условиям развития нами выбраны сестры наших пациенток. Из анкетированных больных 27 имели 31 сестру в репродуктивном периоде. Среди них выявлена высокая частота нарушений менструального цикла - 23,5%, опухолей матки у 9,2%, ожирения у -20,7%, а в группе сравнения данные нарушения выявлялись значительно реже. Так, нейроциркуляторная дистония и гипертоническая болезнь у матерей пациенток с нарушением менструального цикла, но без ожирения, встречались в 2 раза реже. Ожирение у матерей пациентов группы сравнения

было у 13,3%, что в 5 раз реже, чем в основной группе (табл. 4), а у отцов в 1,5 раза реже (табл. 4).

Таблица 3

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

Заболевание	Мать (74)	Отец (37)	Сестра (31)	Пробанд- Пациентка (78)
Нейро- циркуляторная дистония	32,7%	12,2%	16,3%	37,6 %
Гипертоническа я 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%	-

Так как, основными признаками повреждения гипоталамической регуляции являются вегето-сосудистые, нейроэндокринные и обменные нарушения [111], результаты наших исследований могут свидетельствовать о несостоятельности гипоталамо-гипофизарной регуляции у близких

родственников девушек с ожирением. Таким образом, нейроэндокринная патология родителей, особенно матери, может служить фактором риска развития нарушения репродуктивного здоровья девушек с ожирением, т.к. нами выявлена значительная отягощенность родословных эндокринными дисфункциями и заболеваниями в отличие от аналогичных показателей в группе сравнения (таблицы 3,4).

Таблица 4

Нейроэндокринные заболевания у близких родственников группы сравнения

Заболевание	Мать (28)	Отец (21)	Сестра (13)	Пробанд - Пациентка (30)
Нейро- циркуляторная дистония	14,6%	9,9%	16,6%	20 %
Гипертоническа я 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%	-	23,3%	100%
Опухоли матки	13,3%		6,6%	-

Данный факт подтверждается более высоким процентом (26,3%) гормонально-зависимых заболеваний репродуктивных органов у матерей пациенток основной группы, чем в группе сравнения (3,3%). Аналогичные соотношения выявлены и у сестер наших пациенток соответственно: 9,2% против 6,6% (таблицы 3,4).

Следующим фактором, который рассматривается как наиболее существенный риск для генетических нарушений, является возраст родителей (особенно матери) в момент зачатия. Еще в 1968 Henderson et Edwards высказали гипотезу, согласно которой генетическая программа последовательности развития разных популяций примордиальных фолликулов осуществляется еще в эмбриогенезе. Эта последовательность сохраняется в течение всего репродуктивного периода женщины, то если в молодом возрасте растут те фолликулы, которые сформировались в зародышевом яичнике, то по мере старения, начинают вступать в фазу роста те фолликулы, которые сформировались позже. В этих фолликулах ооциты неполноценны, у них чаще происходит нарушение формирования хиазм и, вследствие этого, нарушение хромосом. Кроме того, с возрастом происходят нарушения работы иммунной системы, прогрессирует гормональная дисфункция, которая может быть причиной перезревания яйцеклетки (внутрифолликулярное старение яйцеклетки) [2,13,53,197,218].

У девушек с ожирением средний возраст матери составил 23,6 года (при 95% ДИ 19 -29), а отца -25,4 (ДИ 20-32). Достоверных различий с данными в группе сравнения мы не получили. Таким образом, в наших исследованиях возраст родителей не являлся фактором, усугубляющим риск нарушения репродуктивной функции и ожирения.

### **3.2 Оценка особенностей развития пациенток по периодам полового созревания.**

Формирование женского организма от рождения до созревания принято разделять на отдельные периоды, которые характеризуются определенными морфологическими и функциональными особенностями. Принято различать следующие периоды созревания репродуктивной системы: фетальный, период новорожденности (до 28 дней после рождения), нейтральный или период инертного детства (до 7 лет), препубертатный (от 7 лет до менархе), пубертатный (от менархе до 15 лет) и юношеский (от 15 до 18 лет)

[105,119,120]. В связи с этим, мы анализировали особенности течения этих периодов с целью выявления факторов, которые могли оказать неблагоприятное влияние на формирование репродуктивной системы и провоцировать ожирение.

### **3.2.1 Фетальный период**

В антенатальном периоде формирование репродуктивной системы происходит под воздействием как генетических, так и эпигенетических факторов [2, 11, 119,178,215].

Эпигенетические факторы подразделяются на внутренние (ферментные системы, индукторы генома, гормоны) и внешние (воздействие окружающей среды, физические, химические, инфекционные и др.). Исследования Ю.А. Гуркина (2006) доказали неблагоприятные условия в этот период могут оказывать повреждающее воздействие, что сказывается в последующем на состоянии репродуктивной системы, так называемый «перинатальный след».

В условиях патологического течения беременности степень морфологических и функциональных изменений зависит от продолжительности действия повреждающего фактора, его силы и возраста плода [119 и др.].

Из наших пациенток (108) 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 (таблица 3.3).

Первая половина антенатального развития пациенток с ожирением более чем в 2 раза, чем в группе сравнения, осложнялась ранним токсикозом (18,2%) и угрозой прерывания беременности (22,8%), что может свидетельствовать также и о неполноценности нейроэндокринного статуса матери (таблица 5).

Таблица 5

Течение беременности и родов у матерей обследованных пациенток

Осложнения беременности и родов	Основная группа	Группа сравнения
Рвота беременных	18,2 %	13,3%
угроза прерывания в первой половине беременности	22,8%	9,9%
угроза преждевременных родов	8,2%	6,6%
отеки беременных	48,6%	13,3%
гипертензивный синдром	24,2%	9,9%
протеинурия	12,78%	9,9%
преждевременные роды	4,5%	6,6%
тазовое предлежание плода	11, 3%	13,3%
запоздалые роды	2,7%	3,3
кесарево сечение	24,3%	16,6%
Роды крупным плодом	22,5%	9,9%
роды маловесным плодом	14,8%	6,6%

Наиболее неблагоприятными факторами в антенатальном периоде девушек с ожирением были: разной степени выраженности преэклампсия у матери, свидетельствует о внутриутробной гипоксии с повреждением ЦНС у плода, что могло явиться повреждающим фактором гипоталамо-гипофизарной системы. Данное осложнение беременности в группе сравнения выявлялось в 2 раза реже, что достоверно доказывает не благоприятность этого факта.

В основной группе каждая пятая (22,5%) девочка родилась крупной, что было более чем в два раза чаще чем в группе сравнения (6,6%). Неблагоприятное влияние избыточной массы при рождении на становление репродуктивной функции выявлено и в других исследованиях [11].



Таким образом, высокая частота (87%) осложнений течения беременности и родов, особенно преэклампсией, крупным плодом, внутриутробной гипоксии у плодов женского пола могут являться неблагоприятными факторами для формирования репродуктивной системы и должны составлять группу риска по нарушению репродуктивной функции.

Они должны тщательно обследоваться детским неврологом и гинекологом и находиться под специальным диспансерным наблюдением с целью профилактики и своевременного выявления гипоталамических расстройств.

### **3.2.2 Период новорожденности**

У девушек с ожирением не выявлено каких-либо анамнестических данных, свидетельствующих о нарушении половых признаков у наших пациенток.

Пациентки указали на следующие осложнения течения периода новорожденности у них: -«пупочный» сепсис у 5 больных, пневмония - у 3, что достоверно не отличается от популяции.

На искусственном вскармливании в основной группе были 28 девочки (35,8%), что было почти в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения-6(20%), что может служить отягощающим фактором для возникновения ожирения в последующем, но данный факт не имеет доказательства.

В результате выявлено, что период новорожденности наших пациенток не имел достоверно неблагоприятного влияния на формирование у них репродуктивной системы, однако искусственное вскармливание могло заложить негативные привычки пищевого поведения.

### **3.2.3 Особенности нейтрального периода (до 7 лет) у обследованных женщин.**

Еще Hagen С., McNeili А. (1975) выявили, что формирование взаимосвязей в цепи гипоталамус-гипофиз-гонады заканчивается к полутора - двум годам. У ребенка 2-7 лет уровень гонадотропинов и половых стероидов сохраняется низким на фоне чрезвычайно высокой чувствительности гонадостата [105]. В

этот период дети оказываются подверженными различным инфекционным и другим видам заболеваний, которые могут оказать негативное влияние на функциональную дифференцировку центральных вегетативных структур.

При анализе анамнестических данных наших пациенток наибольшая заболеваемость в периоде детства встречалась преимущественно в возрасте от 5 до 7 лет (таблица 6). Так, частота острого тонзиллита была в три раза выше от 5 до 7 лет, чем в первые четыре года жизни. Частота пневмоний, кори, острых респираторных заболеваний, инфекционного гепатита и других инфекций в два раза превышала частоту их в более поздний возраст. Инфекционный индекс вырос до 2,3 с 5 до 7 лет против 1,2 - в первые четыре года.

В детстве у женщин с нарушенной репродуктивной функцией и ожирением наблюдалось более высокая частота инфекционно-вирусных заболеваний в период от 5 до 7 лет. Особенно в этом возрасте выявлено учащение кори (12%), скарлатины (14,6%), инфекционного гепатита (6%). Так как период жизни девочки от 5 до 7 лет предшествует активизации становления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (т.ж.), отдаленные неблагоприятные его последствия могут влиять на становление репродуктивной функции в целом.

Таблица 6.

Заболевания у обследованных девушек по периодам формирования репродуктивной системы

Заболевания	Всего в детском возрасте	В препубертатном периоде	В пубертатном периоде	В юношеском периоде	В основной группе	В группе сравнения
Острый тонзиллит	19,7%	14,5%	5,7%	4,5%	44,4%	23,3%
Хронический тонзиллит	8,2%	17,5%	9,6%	4,2%	49,2%	29,9%
аппендэктомия	0	8,9%	9,5%	7,7%	24,6%	13,3%
Тонзилэктомия и удаление аденоидов носоглотки	0	10,2%	4,75%	3,8%	18,78%	9,9%
ожирение	3%	25,6%	16%	12,2%	56,4%	6,6%
психотравмирующие ситуации	0%	14,5%	18,5%	23%	66%	20%(6)

### **3.2.4 Препубертатный и пубертатный период.**

В эти переходные от детства к половой зрелости периоды происходит функциональная активация половых желез, обуславливающая быстрое соматическое и половое развитие девочки.

Относительно влияния различных эндогенных и экзогенных факторов на этот возраст имеется много разноречивых данных [6,17,18,23, 46,74,87].

В этой фазе жизни наблюдалось нами увеличение частоты хронических тонзиллитов в 1,5 раза (17,5%), инфекционного гепатита до 10,75%. Инфекционный индекс продолжал нарастать и составил на данный период жизни (4,2). Неблагоприятным фактором в этом возрасте явилось также значительное количество аппендэктомий и тонзилэктомий. Так, из всех пациенток, перенесших аппендэктомию, 12 (15,8 %) оперированы в препубертате (таблица 6). В анамнезе девочек из 15 тонзилэктомий, 8 (53,3%) операции были произведены в этот же период. Неблагоприятное влияние этих операций на становление репродуктивной функции привлекало внимание многих авторов [129,132,152,154,164,167].

Особого внимания заслуживает возраст наступления менархе - признак окончания препубертата.

Доказано, что стресс имеет особое значение в появлении срока менархе [22,36,46,56,231]. Усугубляющее значение приобретает в этом периоде возрастание психотравмирующих ситуаций у обследованных пациенток (таблица 7) Принято считать, что психофизиологическая реакция на различные стрессорные воздействия стереотипна, но развитие нарушений при воздействии стресса определяется по Selye теорией «слабого звена» или «слабого органа». Доказано, что эффект стресса зависит не от силы воздействия, а от восприятия его человеком. Это обстоятельство приобретает особое значение для подростка. В данных обстоятельствах незначительные, по мнению взрослых людей события у подростков могут приобретать силу стресса. Известно, что подростки по сравнению с взрослыми легче переносят катастрофы и стихийные бедствия и очень сильно реагируют на

конфликтные ситуации, касающиеся их личности, потерю близких, развод родителей и т. д. В связи с этим особое место в подростковой психиатрии занимают психогенные факторы в микросоциальной среде [140 и др.] (таблица 7).

Уже в этот период жизни у наших пациенток характеризовался появлением обменно-эндокринных нарушений в виде ожирения у 20(25,6%), которое продолжало прогрессировать и к окончанию полового созревания ожирение уже было у 44 девочек в основной группе, что составило 56,4%., и в группе сравнения

Таблица 7.

Психогенные факторы микросоциальной среды обследованных девушек

социальные факторы	основная группа (n=78)		Группа сравнения (n=30)	
	абс.	%	абс.	%
Серьезные семейные ссоры, конфликты	19	24,3	2	6,6
Смерть ближайшего родственника	4	5,1	1	3,3
Развод родителей	9	11,5	1	3,3
Поступление в новые учебные заведения	12	15,3	4	13,3
Соревнования, олимпиады и т.д.	22	28,6	3	9,9 <sup>^</sup>
«Отличницы»	17	21,7	2	6,6 <sup>^</sup>
Компьютерная нагрузка более 2 часов в день	26	33,3	5	16,5 <sup>^</sup>

Примечание: p - значимость различий между группами  $p < 0,05$ ;

<sup>^</sup> - достоверность различий между 1 и 2 группами ( $p^{1-2} < 0,05$ );

Жирным шрифтом выделены стрессорные факторы.

Однако время наступления менархе в основной группе было в пределах от 12 до 14 лет, что соответствует обычным срокам., а в группе сравнения почти у половины больных (53,3%) наступление первой менструации запаздывало, менархе начиналась после 14 лет, что было в 5 раз чаще, чем в основной группе (таблица 8).

Таблица 8.

Время наступления менархе у молодых женщин с ожирением.

Возраст менархе	Основная группа n = 78	Группа сравнения n = 30
10 - 12 лет	9 (11,5%)	2 (6,6%)
12 - 14 лет	58 (74,3%)	11 (36,6%)
14 - 16 лет	8 (10,2%)	16 (53,3%)
позже 16 лет	1 (1,28%)	1 (3,3%)

В последующие годы препубертатного периода продолжает нарастать инфекционно-токсическое повреждение и психоэмоциональная перегрузка, что проявляется нарушениями в эмоционально-психологическом статусе, эндокринными расстройствами в виде ожирения и расстройствами становления менструального цикла.

Полученные данные позволяют сделать заключение, что препубертатный период является наиболее уязвимым для становления репродуктивной функции у женщин с ожирением.

### **3.2.5 Особенности пубертатного и юношеского периода становления репродуктивной функции.**

Важнейшим этапом полового развития девочки является пубертат. В этот период полового развития происходит сложная многоэтапная перестройка гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений, она завершается репродуктивной зрелостью организма.

По мере развития пубертата чувствительность гипоталамуса к половым стероидам снижается, что приводит к повышению и уровня гонадотропных гормонов, отмечено значительное преобладание уровня ФСГ, который способствует росту и развитию фолликулов в яичнике, повышению чувствительности гонад к ЛГ, увеличению секреции половых гормонов [23,38, 74,81,86, 165].

К концу пубертатного периода в популяции клинически здоровые девушки имеют устойчивый регулярный менструальный цикл 80%, а овуляторный только 30% [10, 23,38, 81,]. У обследованных нами пациенток в этом периоде выявлены значительные нарушения менструальной функции. Так, у 56,9 % больных цикл оставался неустойчивым с менархе, а у 31,3 % нарушения его наступили в пубертатном периоде в виде ювенильных кровотечений у 7% и возникшей вторичной аменореи - у 24,3%. Этот период жизни обследованных пациенток усугублялся выявленным высоким процентом психотравмирующих ситуаций у 42 (53,8%).

Анализ анамнестических данных показал, что у девушек основной группы отмечался осложненный антенатальный период. Это согласуется с мнением о том, что в первой половине беременности неблагоприятные воздействия вызывают дисфункцию гонад, вплоть до гипогонадизма, а неблагоприятное воздействие в третьем триместре беременности может вызвать менструальные расстройства в подростковом возрасте [41,180]. Задержке становления овуляторного цикла может содействовать влияние различных стрессовых факторов, как триггера в связи с блокирующим действием опиатоподобных веществ. При недостаточном уровне эстрогенов отмечается снижение выработки ПРЛ (эстрогены усиливают как синтез, так и секрецию ПРЛ, что обусловлено прямым стимулирующим действием на ядерные рецепторы лактотрофных клеток и эстрогены обладают антидофаминовым действием, которое значительно снижает способность дофамина тормозить секрецию ПРЛ). Дефицит прогестерона, возникающий вследствие ановуляции, способствует пролонгированной продукции ЛГ, тестостерона,

развитию ранних признаков гиперандрогении, что мы и наблюдаем у девушек с ожирением в основной группе [5, 9,87].

Анализируя полученные анамнестические данные, можно предположить, что в период пубертата наши пациентки вступили с уже нарушенной нейроэндокринной регуляцией. Это проявилось клиникой ГСППС у каждой третьей пациентки (35,2%) (ожирение, нарушение менструального цикла, гирсутизм). Высокий процент стрессовых ситуаций в данном возрасте мог явиться пусковым механизмом для возникновения гипоталамо-гипофизарной дисфункции еще у 15 (19,2%) девушек в виде ожирения, нарушения менструальной функции, вегетососудистой дистонии.

Таким образом, репродуктивная система в детском и юношеском возрасте в процессе функциональной дифференцировки оказывается высокочувствительной к влиянию повреждающих внешних и внутренних воздействий. В результате этого к наступлению периода репродуктивной зрелости она оказывается поврежденной у значительного большинства молодых женщин с ожирением.

### **3.3 Данные клинического обследования женщин с нарушением репродуктивной функции на фоне ожирения.**

Для решения поставленных задач больные были распределены на основную – 78 пациенток с нарушением репродуктивной функции и ожирением и 30 - группа сравнения с нарушением репродуктивной функции, но без ожирения.

Каждая группа обследована отдельно по всем тестам.

Средний возраст составлял  $21,4 \pm 0,6$  года в основной группе и  $21,1 \pm 0,8$  - в группе сравнения. Группы были идентичны по возрастному параметру, так как коэффициент корреляции (КК) составил 0,91.

Нарушения менструального цикла классифицировали следующим образом:

Олигоменорея - длительность межменструальных промежутков более 38 дней;



Аменорея - отсутствие менструации в течение 3-х месяцев при исходном регулярном менструальном цикле или отсутствие менструации 6 и более месяцев при исходной олигоменореи;

Аномальные маточных кровотечения - повышение частоты кровотечений, или увеличение продолжительности менструаций и/или интенсивности кровопотери при регулярных кровотечениях, а также появление непредсказуемых кровотечений.

Основные жалобы обследованные пациентки предъявляли на нарушение характера менструального цикла (таблица 9)

Таблица 9. Основные жалобы обследуемых девушек

Жалобы	Основная группа(п=78)		Группа сравнения(п=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
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 12-18баллов)	22	26.9	2	6.6
Выраженный гирсутизм (ГЧ 12-18баллов)	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

Примечание: р - значимость различий между группами установлена,  $p < 0,05$ ;

\* - достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ );

При объективном осмотре обращали внимание на кожные симптомы эндокринной дисфункции (багровые, розовые и белые стрии на коже живота, плеч, молочных желез, бедер, негроидность в специфических областях). Стрии разной степени выраженности, как признак перенесенного ранее или текущего юношеского гиперкортицизма выявлены у 15 (18,9%) основной группы и только у 2(6,6%) группы сравнения.

Клинические признаки гиперандрогении были выявлены у 46 (58,9%) женщин основной группы. Симптомы гиперандрогении проявлялись аспе vulgaris и жирной себореей у 28 (38,5%), гирсутизмом у 34(43,5%) пациенток. Гирсутизм был преимущественно у девушек основной группы и выявлялся в разной степени выраженности у 34 (43,5%), что было почти в 7 раз чаще, чем в группе сравнения (6,6%). Причем гирсутизм выраженной степени (ГЧ  $19,6 \pm 1,8$  баллов) был у 12 (15,8%) из основной группы, а в группе сравнения не выявлен ни у одной.

Жалобы на головные боли в три раза чаще предъявляли пациентки основной группы 42 (53,7 %), чем пациентки группы сравнения(табл.9). Но болезненные менструации у них были значительно реже, объяснить это не представлялось возможным, т.к. морфо-анатомических изменений в органах малого таза не выявлено.

#### **Данные по обследованию массы тела, ИМТ и пищевому поведению у девушек с ожирением.**

Учитывая, что на прибавку массы влияют привычки пищевого поведения и физическая активность, пациентки были интервьюированы по данным вопросам (табл. 11). При оценке пищевого поведения выявлено, что пациентки с ожирением чаще питались нерегулярно по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ, из всех приемов пищи наиболее калорийным у них был ужин, выявлены значимые различия по сравнению с пациентками группы сравнения. Прием пищи совмещали с другой деятельностью (чтение, работа, просмотр телевизора) отмечены с одинаковой частотой в обеих группах, однако физическая активность была значительно ниже в группе девушек с ожирением.

Таблица 10

Сравнительные данные массы тела, ИМТ у девушек в обеих группах.

Характеристика	Группа основная (n=78)	Группа сравнения
ИМТ	34,7±4,2	26,3±2,1*
ОТ	102,3±9,6 см	76,3±4,6 *см
Избыточная масса тела (n, %)	0	5 (16,6%)*
Ожирение I степени (n, %)	46 (58,9%)*	0
Ожирение II степени (n, %)	22 (26,9%)*	0
Ожирение III степени (n, %)	10 (12,8%)*	0

Примечание: \* -  $p < 0,05$  - различия между группами достоверны

Таблица 11

Особенности пищевого поведения и физическая активность обследованных молодых женщин

Характер питания	Группа I (n=78)	Группа II (n=30)
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%)

Выявлено, что пациентки с ожирением, в отличие от женщин группы сравнения, нерегулярно питаются в 3 раза чаще и в 2 раза чаще у них наиболее калорийный прием пищи приходится на ужин, а физическая активность у них почти в 2 раза ниже, чем в сравниваемой группе, данные

факторы также являются патогенетическими механизма ожирения у наших пациенток.

### **3.4 Характеристика менструальной функции у обследованных женщин**

Кроме того, как описано ранее (табл. 8), что у женщин с ожирением чаще наблюдается ранее и своевременное менархе, тогда как у женщин с нормальным ИМТ и нарушением репродуктивной функции в 53,3% более позднее начало менструальной функции.

Но при достижении половой зрелости (после 18 лет) у девушек с ожирением значительно чаще менструальный цикл нарушен по типу аменореи и олигоменореи, чем у женщин без ожирения. Но аномальные маточные кровотечения выявлены в 2 раза чаще в группе пациенток без ожирения (табл. 12).

Таблица 12

Структура нарушений репродуктивной функции у обследованных женщин

Вариант нарушения	Основная группа n = 78	Группа сравнения n = 30
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	2 (5,6%)	7 (8,9%)
Бесплодие первичное	12(15,8%)	5(16,6%)

### **3.4.1 Обоснование разделения основной группы на 2 группы: A1 и A2**

В результате данных объективных и клинических симптомов среди пациенток основной группы (78 молодых женщин с ожирением) выделены две группы: A1 с выраженными признаками гиперандрогении (46 пациенток) и A2 (32) – без клинических проявлений гиперандрогенизма. (табл.13)

Табл. 13

Клинические проявления гиперандрогении в группах A1 и A2

Признак	Группа A1 N=46	Группа A2 N=32
Гирсутизм	34 (73,6%)	1 (3,1%)
Умеренный гирсутизм (ГЧ = 12-18 баллов)	27 (58,6%)	2 (6,24%)
Выраженный гирсутизм (ГЧ = 18-22 балла)	7 (16,2%)	0
Угревая сыпь различной степени тяжести	24 (52,1%)	4 (12,5%)
Себорея	6 (13,2%)	1 (3,1%)
Стрии на коже молочных желез	12 (39,1%)	3 (9,3%)

Клинические признаки гиперандрогении были выявлены у 46 (58,9%) женщин основной группы. Симптомы гиперандрогении проявлялись аспе vulgaris и жирной себореей у 28 (38,5%) и гирсутизмом у 34(43,5%) пациенток. Гирсутизм также был преимущественно у девушек группы A и выявлялся в разной степени выраженности у 34 (43,5%). Причем гирсутизм выраженной степени (ГЧ  $19,6 \pm 1,8$  баллов) был у 12 (15,8%) из A1 группы, а в группе A2 ни у одной.

Данные клинических симптомов гиперандрогении были закономерно подтверждены лабораторными данными (табл.14).

Таблица 14

Данные гормонального статуса пациенток групп А1 и А2 ( $M \pm m$ )

показатель	Группа А1 (n=46)	Группа А2 (n=32)	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, мкМЕ/мл	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 сульфат, мкмоль/л	8,2±0,9	5,1±0,08	1,0 - 11,7
ТТГ, мкМЕ/мл	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 ( $p^{1-2} < 0,05$ ).

У пациенток группы А1 уровень тестостерона был выше нормы на 2,3 нмоль/л, что составило 88,4% от максимальной границы нормы и достоверно ( $p < 0,05$ ) превышал аналогичный показатель в группе А2 почти в 2 раза. При исследовании же дегидроэпиандростендион сульфата выявлено, что он и был несколько выше, чем в группе без гиперандрогении, но оставался в рамках референсных значений, что свидетельствовало о преобладании яичникового генеза выявленных гиперандрогенных симптомах у пациенток А1 группы. Кроме того, при анализе соотношения ЛГ/ФСГ обнаружено, что данный показатель достоверно был выше в группе

пациенток с гиперандрогенией, чем в группе А2. Несмотря на то, что в последнее время многими учеными оспаривается этот диагностический признак синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), данный факт может свидетельствовать в пользу формирующихся поликистозных яичников у женщин с гиперандрогенией из группы А1. Что было подтверждено и данными ультразвукового исследования морфологии, размеров и объема яичников в группах. Так у пациенток из группы А1 размер и объем яичников был достоверно больше:  $18,32 \pm 0,48$  см<sup>3</sup> правого и  $14,52 \pm 0,48$  см<sup>3</sup> левого яичника против  $11,77 \pm 0,53$  см<sup>3</sup> и  $9,82 \pm 0,52$  см<sup>3</sup> соответственно (табл. 15).

Таблица 15

Данные УЗИ яичников у обследованных девушек,  $M \pm m$

показатель		А1 группа (n=46)	А2 группа (n=32)
Правый яичник	длина, см	$3,65 \pm 0,15$	$3,14 \pm 0,16^*$
	толщина, см	$2,58 \pm 0,09$	$2,19 \pm 0,10^*$
	ширина, см	$2,08 \pm 0,1$	$2,28 \pm 0,11$
	объем, см <sup>3</sup>	$18,32 \pm 0,48$	$11,77 \pm 0,53^*$
левый яичник	длина, см	$3,24 \pm 0,12$	$2,91 \pm 0,16$
	толщина, см	$2,47 \pm 0,11$	$2,09 \pm 0,11^*$
	ширина, см	$2,08 \pm 0,10$	$1,61 \pm 0,11^*$
	объем, см <sup>3</sup>	$14,52 \pm 0,48$	$9,82 \pm 0,52^*$

Примечание: \* – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ );

Морфологическая картина яичников также свидетельствовала о хронической ановуляции в обеих группах, но изменения в яичниках различались достоверно, так нормальные размеры и объем их в группе с гиперандрогенией (А1) был в 7 раз реже, чем в группе А2. А признаки поликистоза выявлены значительно чаще (76%) в группе А1, чем в А2, где



аналогичные признаки встретились только у одной пациентки. Однако у 43,7% в этой группе на УЗИ выявлена картина мультифолликулярных яичников, что является доказанным фактом хронической ановуляции (табл.16).

Таблица 16

Морфологические изменения в яичниках у молодых женщин с ожирением.

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

Примечание: \* – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ );

Всем пациенткам с подозрением на гиперплазию эндометрия была выполнена гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала с последующим гистологическим исследованием. По данным гистологического заключения во всех наблюдениях была выявлена простая гиперплазия без атипии.

Обращает на себя внимание несколько повышенное содержание пролактина, уровень которого в плазме крови оказался достоверно выше в группе A2 исследования, однако оно не выходило за пределы нормы (табл. 3.12). По-видимому, это было обусловлено уровнем гормона, выходящим за пределы референсных значений, которое наблюдалось у 9 из 32 (28,1%) пациенток и соответствовало умеренной гиперпролактинемии. Ввиду отсутствия данных за поражение гипофиза у них и незначительное повышение концентрации пролактина, данный симптом интерпретировался как транзиторная гиперпролактинемия у данных пациенток.

Учитывая, что одним из механизмов патогенеза СПКЯ является инсулинорезистентность, мы исследовали у наших пациенток уровень

тощакового инсулина, уровень глюкозы в крови пациенток обеих групп и индекс НОМА (табл. 14, 17).

Таблица 17

Данные обследования углеводного обмена у женщин с ожирением

	Группа А1 (n=46)	Группа А2 (n=32)	Pearson 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.

Учитывая разнородность группы по выраженности ожирения, пациентки групп А1 и А2 для диагностики метаболических нарушений, а в последующем для оценки эффективности лечения были разделены по степени ожирения по ИМТ. (табл. 18)

При определении лептина было достоверно выявлена разница его уровня и между группами, и в зависимости от степени ожирения (табл. 18).

Таблица 18

Уровень лептина в зависимости от индекса массы тела обследованных пациенток

ИМТ	Лептин (нг/мл)	
	Группа А1	Группа А2
Норма(1,1-27,6 нг/мл)		
Ожирение I ст.	32,36 ±1,1	35,8±2,4
Ожирение II ст.	35,06±1,13	39,23±3,1
Ожирение III ст.	38,14±1,8	43,14±2,2

Уровень лептина увеличивается в соответствии с тяжестью ожирения в обеих группах. Но в группе А2 он достоверно выше при всех степенях ожирения, достигая концентрации 43,14±2,2 при ожирении III ст.

Открытие такого гормона, как лептин, представило возможный механизм, с помощью которого метаболические сигналы о пищевом статусе и проценте жирового компонента могут передаваться репродуктивной оси. Считается, что лептин является "медиатором пубертата". Синтез и секреция ГнРГ, формирование чувствительности гонадотрофов к ГнРГ и высвобождение ЛГ и ФСГ, стероидогенез, пролиферация клеточных элементов эндометрия, МЖ, а также обеспечение запрограммированной гибели клеток-перечень процессов, зависящих от уровня лептина [92,173,182, 189].

Является доказанным факт, что ограничение в пищевом поведении приводит к снижению уровня лептина в плазме крови таких пациенток, так как нормолептинемия является обязательным условием сбалансированной деятельности всей репродуктивной системы [1,61,7,92,].

Таким образом, гиперлептинемия выявлена у женщин обеих групп, но более выраженной была у пациенток без гиперандрогении и при ожирении III ст., что возможно явилось основным патогенетическим механизмом ожирения в группе А2.

Анализируя полученные клинические и лабораторные данные, у молодых женщин с ожирением выявлены четкие различия в выраженности гиперандрогенных нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности.

### **3.5 Обоснование методов лечения в группах А1 и А2 в зависимости от выявленных патогенетических особенностей.**

Несомненно, первым и самым важным этапом лечения данных пациенток является снижение массы тела, с этой целью проводилась немедикаментозная и медикаментозная терапия.

Лечение проводилось в 2 этапа. Исходя из патогенеза, на 1 этапе терапевтические мероприятия в первую очередь были направлены на снижение массы тела., т.к. это необходимо для оптимизации репродуктивной функции у женщин с ожирением [1,7], а также положительно сказывается и на общесоматическом здоровье. Для восстановления регулярной менструальной функции и овуляции в большинстве случаев достаточно снизить массу тела на 10—15% от исходной, или уменьшить ИМТ на 2–5 кг/м<sup>2</sup> от начальных параметров [6,7,18]. Пациентам рекомендовалась 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 соответствии от вида нейроэндокринных нарушений в группах.

В группе А1, учитывая у них незначительную инсулинорезистентность по сравнению с пациентами группы А2, у которых она не выявлялась, назначали препарат Дибикор.

Дибикор® (Dibicogum) относится к группе метаболических препаратов, действующим веществом является таурин (Taurine). Препарат Дибикор производится Российской фармацевтической компанией ООО «ПИК-ФАРМА». Номер регистрации -PN 001698/01.

Основное действующее вещество Дибикора - таурин является естественным продуктом метаболизма аминокислот, которые в своем составе содержат серу (метионин, цистеин, цистеамин). Таурин оказывает несколько биологических эффектов, к которым относятся:

- Защита мембран клеток от разрушения (мембранопротекторное действие) за счет улучшения фосфолипидного состава мембран.
- Регуляция осмотического давления внутри и снаружи клетки (осморегулятивное действие).
- Нормализация обмена ионов калия и кальция в клетке.
- Антистрессовое действие за счет регуляции освобождения некоторых нейромедиаторов (ГАМК – гамма-аминомасляная кислота) и гормонов (адреналин, пролактин).
- Улучшение кровотока в тканях.
- Регуляция окислительно-восстановительных процессов в клетке с помощью изменения уровня ферментов цитохромов.
- Стимуляция внутриклеточного обезвреживания чужеродных или токсических соединений.
- Снижение интенсивности процессов цитолиза (повреждение и разрушение клеток) при различных патологических процессах.

Таурин является естественным продуктом обмена серосодержащих аминокислот: цистеина, цистеамина, метионина. 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.

За счет таких биологических эффектов, Дибикор обладает способностью улучшать метаболизм клеток сердца, печени, головного мозга и других органов. При ожирении и сахарном диабете он нормализует обмен углеводов в организме, способствует снижению уровня сахара и триглицеридов (жиры) в крови. После приема таблетки Дибикор внутрь, таурин достаточно быстро (в течение 20-30 минут) всасывается в системный кровоток, максимальная его концентрация в крови достигается через 1,5 часа. Действующее вещество метаболизируется во всех клетках организма человека, полностью выводится в течение суток с мочой. Пациентки из группы лечения таурином принимали препарат Дибикор в дозе 500 мг 2 раза в день в течение 6 месяцев.

В группе А2, учитывая отсутствие инсулинорезистентности у них, 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. [1,7] 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 15 мг один раз в сутки в течении 6 месяцев, согласно инструкции.

На втором этапе проводилась гормональная терапия.

В группе А1 выбран препарат с антиандрогенным влиянием, гестоген которого лишен возможности воздействия на метаболические процессы.

Таким гестагеном является хлормадион ацетат (ХМА), входящий в состав препарата «Белара» (производство ГЕДЕОН, Венгрия).

Этинилэстрадиол + Хлормадион (Ethinylestradiol + Chlormadinone)

Входящий в состав препарата Белара<sup>®</sup> ХМА — гестаген, обладающий антиандрогенными свойствами. Его действие основывается на способности замещать андрогены на специфических рецепторах, исключая и ослабляя эффект эндогенных и экзогенных андрогенов. Селективный механизм действия ХМА позволяет избирательно блокировать 5 альфа-редуктазу 1 типа, уменьшая негативное влияние тестостерона. По мнению И.В. Кузнецовой [39] данный препарат должен быть рекомендован молодым женщинам с гиперандрогенией.

Препарат женщины принимали по инструкции не менее 6 месяцев или до фертильного цикла.

Пациентки с восстановившимся менструальным циклом рекомендован прием дидрогестерона, аналог природного прогестерона. Дидрогестерон по своей молекулярной структуре, химическим и фармакологическим свойствам весьма близок к природному прогестерону. В связи с тем, что дидрогестерон не является производным тестостерона, он не обладает побочными эффектами, характерными для большинства синтетических прогестагенов, так называемых "андрогенных" прогестагенов. Дидрогестерон не обладает эстрогенной, андрогенной, анаболической, глюкокортикоидной и термогенной активностью.

Не оказывает отрицательного влияния на метаболизм углеводов и функцию печени. Дидрогестерон при пероральном применении селективно воздействует на эндометрий, тем самым предотвращая повышенный риск развития гиперплазии эндометрия и/или карциногенеза в условиях избытка эстрогенов. Он показан во всех случаях эндогенной недостаточности прогестерона.

Дидрогестерон не имеет контрацептивного действия. При лечении дидрогестероном терапевтический эффект достигается без подавления

овуляции или нарушения менструальной функции. Дидрогестерон делает возможным зачатие и сохранение беременности во время лечения.

В группе А2 также был рекомендован дидрогестерон (схема 1.) В связи с этим разработан и апробирован алгоритм лечения пациенток с нарушением репродуктивной функции и ожирением.

Общая продолжительность терапии составила 6 месяцев.

### **3.6 Оценка клинической эффективности проведенной терапии нарушенной репродуктивной функцией у молодых женщин с ожирением.**

Первый этап лечения

На первом этапе пациенткам группы А1, у которых и клинически и по данным объективного исследования выявлены признаки гиперандрогении и явления незначительной инсулинорезистенции, кроме немедикаментозной терапии, (рекомендованной гипокалорийной диеты и повышения физической активности), назначали препарат Дибикор 500 мг 2раза в день в течение 6 месяцев.

В результате проведенного лечения у всех пациенток снизился ИМТ в группе А1, но достоверно при ожирении второй и третьей степени, что свидетельствует о высокой эффективности проведенного комплексного лечения (рис.3.2). Изменился и коэффициент ОТ/ОБ в сторону снижения во всех исследуемых группах, но при ожирении третьей степени он достоверно снизился  $0,99\pm 0,2$ , данный факт свидетельствует об значительном уменьшении висцерального жира на передней брюшной стенке. (рис. 1)

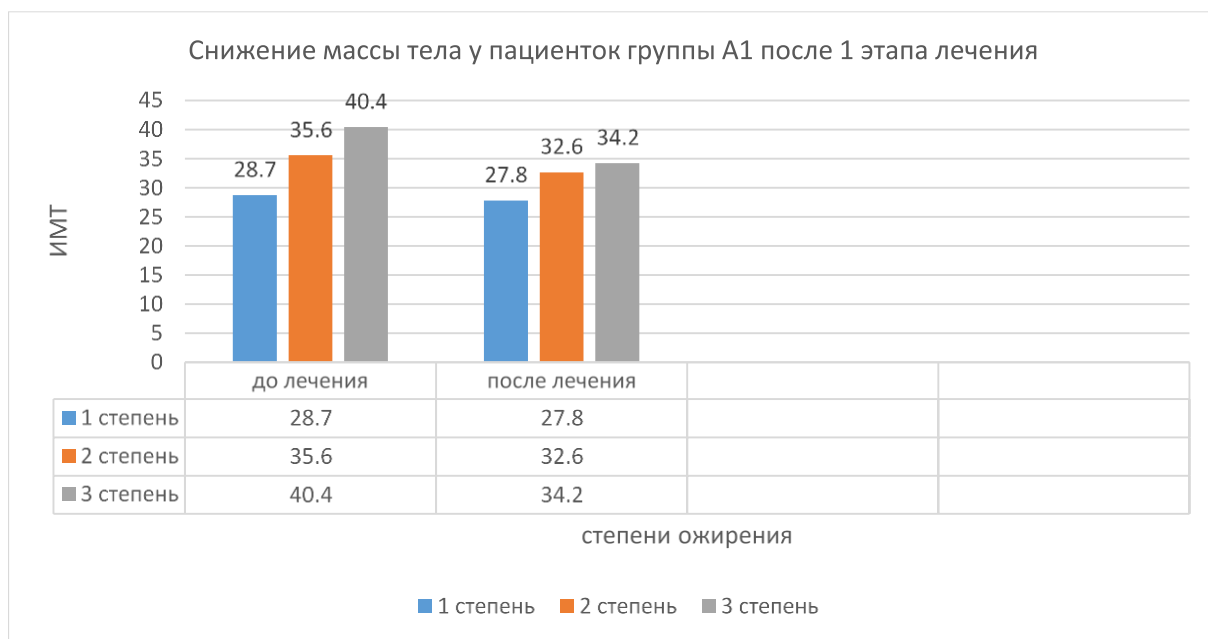
Позитивные изменения клиники подтверждены и улучшением лабораторных показателей (табл. 19)

Назначение Дибикора пациенткам данной группы оказалось патогенетически обоснованным, так как после лечения выявленная ранее инсулинорезистентность значительно снизилась во всех группах, но максимально и достоверно в группах с ожирением второй и третьей степени



и стала практически в пределах нормы  $21,48 \pm 1,1$  и  $24,28 \pm 1,9$  ( $p \leq 0,05$ ) соответственно (табл.19).

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



Данные изменения инсулинорезистентности положительно сказались и на углеводном обмене, так уровень глюкозы в крови снизился у пациенток при всех степенях ожирения, достоверно при второй степени с  $4,86 \pm 0,43$  ммоль/л до  $4,65 \pm 1,1$  ммоль/л и при третьей с  $5,81 \pm 0,12$  ммоль/л до  $4,93 \pm 0,7$  ммоль/л (табл. 19).

Таблица 19

Результаты лабораторного обследования пациенток группы А1 после первого этапа лечения.

Исследуемый показатель (норма, единицы измерения)	1-я степень ожирения		2-я степень ожирения		3-я степень ожирения	
	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 (3,3-5,5 ммоль/л)	4,61±0,51	4,29±0,6	4,86±0,43*	4,65±1,1	5,81±0,12	4,93±0,7*
ГТТ с 75 г глюкозы Через 1 час	5,25±0,31	5,03±0,7	5,49±0,16	4,47±0,2* 7,57±0,8*	5,23±0,31 9,04±1,1	4,56±0,9* 7,86±0,7*
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*

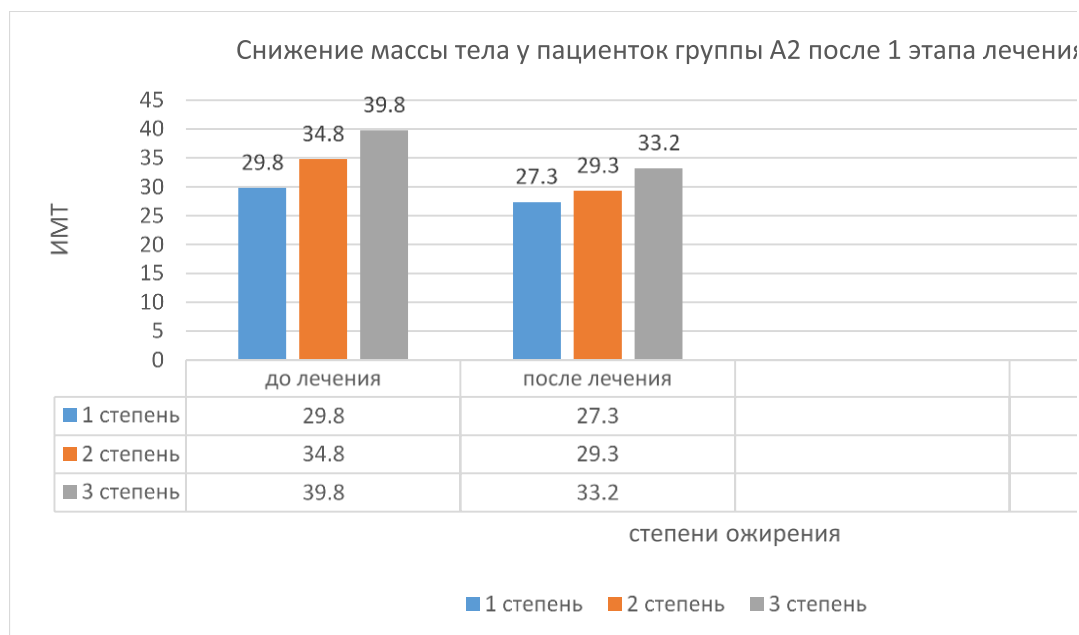
Примечание: \* -  $p \leq 0,05$  – разница показателей до и после лечения достоверна

Лептин снизился незначительно, но во всех группах.

После 1 этапа лечения позитивные изменения выявлены и в группе А2. ИМТ снизился при всех степенях ожирения, но более выраженные при ожирении второй и третьей степени. Но особенно активно и достоверно снизилась масса тела у женщин со второй степенью ожирения (рис.2)

Снижение массы тела убедительно подтверждено и уменьшением индекса отношения объема талии к объему бедер, но достоверно он снизился именно в группе со второй степенью ожирения и составил  $0,91 \pm 0,4$  (табл. 20).

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



В процессе исследования выявлено, что только у пациенток группы А2 имеется выраженное повышение уровня лептина при всех стадиях ожирения. Возможно, что ожирение без клинических признаков гиперандрогении у женщин с нарушением репродуктивной функции обусловлено именно высоким уровнем лептина. Так у наших пациенток он достигает уровня

41,14±2,2 нг/мл при третьей степени ожирения. Но после проведения терапии Редуксином уровень лептина достоверно снижается при всех степенях ожирения (табл.20).

Таким образом, лечение в этой группе Редуксином является патогенетическим, так как эффективность препарата Редуксин достигается входящим в его состав Сибутрамин, который регулирует пищевое поведение, и снижает уровень лептина, который обладает эффектом «усилителя» аппетита. А клиническая эффективность его проявилась в снижении массы тела у всех пациентов и в улучшении показателей лабораторных данных (табл. 20)

Таблица 20

Результаты лабораторного обследования пациенток группы А2 после первого этапа лечения.

Исследуемый показатель (норма, единицы измерения)	1-я степень ожирения		2-я степень ожирения		3-я степень ожирения	
	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*	41,14±2,2	29,61±1,4*
Глюкоза (3,3-5,5 ммоль/л)	4,22±0,31	4,06±0,4	4,56±0,73	4,46±0,1	5,62±0,14	4,63±0,2*
ГТТ с 75 г глюкозы Через 1 час	4,25±0,31 6,07±0,4	4,03±0,3 6,04±0,4	5,09±0,16 7,51±1,6	4,38±0,2* 7,27±0,8	5,21±0,1 7,84±1,1	4,53±0,9* 7,46±0,7
Инсулин (6-27 мкЕд/мл)	17,81±0,8	16,75±1,4	19,4±1,1	16,68±1,2	19,7±1,1	17,28±1,2

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

После первого курса лечения появилась положительная динамика и в результатах гонадотропинов и половых гормонов (табл. 21). Так у пациенток

А1 группы несмотря на то, что не применялись антиандрогенные препараты, не достоверно, но снизился уровень тестостерона с  $4,9 \pm 0,29$  нмоль/л до  $4,5 \pm 0,2$  нмоль/л. Данный факт, по видимому связан со снижением концентрации ЛГ с  $12,1 \pm 0,22$  МЕ/л до  $7,4 \pm 0,51$  МЕ/л и с восстановлением фолликулогенеза, подтверждением этого явилось достоверное повышение уровня эстрогенов с  $229,5 \pm 12,09$  пмоль/л до  $340,3 \pm 0,32$  пмоль/л ( $p \leq 0,05$ ). (табл. 21)

Необходимо отметить, что достоверно в этой группе пациенток повысился уровень прогестерона с  $0,3 \pm 0,08$  нмоль/л до  $5,4 \pm 0,6$  нмоль/л и это может свидетельствовать об овуляции у них и образовании желтого тела. При анализе карт обследования, выявлено, что из 11 женщин, у которых восстановился менструальный цикл, у 5 на УЗИ мониторинге зарегистрирована овуляция.

Таблица 21

Изменения гормонального статуса после лечения у пациенток в А1 группе,

Показатель ( $M \pm m$ )	до лечения	после лечения
ЛГ, МЕ/л	$12,1 \pm 0,22$	$7,4 \pm 0,51^*$
ФСГ, МЕ/л	$4,3 \pm 0,16$	$4,7 \pm 0,7$
ЛГ/ФСГ	$2,8 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,4$
Прогестерон, нмоль/л	$0,3 \pm 0,08$	$5,4 \pm 0,6^*$
Пролактин, мМЕ/л	$192,9 \pm 2,14$	$112,1 \pm 4,9^*$
Тестостерон, нмоль/л	$4,9 \pm 0,29$	$4,5 \pm 0,2$
Э2, , пмоль/л	$229,5 \pm 12,09$	$340,3 \pm 0,32^*$

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

Положительная динамика гормонального статуса выявлена и у пациенток в группе А2. (табл. 22) После 1 этапа лечения в группе А2 достоверно

повысился прогестерон с  $2,9 \pm 0,1$  до  $9,4 \pm 0,9$ , что свидетельствует о восстановлении овуляторных циклов у некоторых из них.

Таблица 22

Изменения гормонального статуса после лечения у пациенток в А2 группе,

Показатель ( $M \pm m$ )	до лечения	после лечения
ЛГ, МЕ/л	$7,1 \pm 0,12$	$7,4 \pm 0,51$
ФСГ, МЕ/л	$4,1 \pm 0,14$	$4,3 \pm 0,7$
ЛГ/ФСГ	$1,8 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,1$
Прогестерон, нмоль/л	$2,9 \pm 0,14$	$9,4 \pm 0,9$
Пролактин, мМЕ/л	$421,1 \pm 18,6$	$112,1 \pm 4,5^*$
Тестостерон, нмоль/л	$2,2 \pm 0,7$	$1,8 \pm 0,2$
Э2, пг/мл	$196,3 \pm 16,8$	$78,3 \pm 1,7$

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

Гормональный профиль девушек после проведенной терапии свидетельствует об улучшении показателей репродуктивной системы. Для подтверждения формирования второй фазы менструального цикла определяли значение прогестерона после проведенной терапии. Было выявлено, что уровни прогестерона, определяемые на 22-24 день от начала менструации, у пациентов с восстановленным циклом составили в среднем  $5,4 \pm 0,6$  в А1 и  $9,4 \pm 0,9$  в А2 группах, что свидетельствует о восстановлении овуляции у наших пациенток и подтвердилось наступлением спонтанной беременности у одной пациентки из группы А1 и у двоих из второй группы (табл. 23)

При оценке характера менструального цикла были выявлены положительные изменения у женщин обеих групп: у женщин, имевших исходную олигоменорею, продолжительность менструального цикла к концу первого этапа терапии сократилась до 31-38 дней.

Следует отметить, что восстановление регулярности менструального цикла у пациенток, включенных в исследование, происходило в прямой зависимости от снижения массы тела и начинало реализовываться уже на 4-м месяце терапии, что обосновывает применение комплексного медикаментозного лечения у женщин с ожирением и нарушениями менструального цикла в течение 6-ти месяцев.

Особенно демонстративно изменился менструальный цикл, который стал регулярным у 11(23,9%) девушек А1 группы, и практически у каждой третьей - 10 (31,2%) группы А2. Благоприятным эффектом лечения на 1 этапе явилось прекращение маточных кровотечений и наступление беременности в процессе лечения у одной пациентки первой группы и у двоих из группы А2. (табл. 23)

Среди пациенток обеих групп была проведена оценка частоты побочных эффектов при приеме препарата. У пациенток А1 побочных явлений не возникало. В группе А2 выявлены незначительные побочные реакции в течение первых двух недель терапии, которые выражались в виде сухости во рту (n=4; 12,5%), перепадов настроения (n=2; 6,24%), тошноты (n=1; 3,12%). Выраженность побочных явлений была незначительной и не потребовала отмены препарата.

Таким образом, у женщин с нарушением репродуктивной функции и ожирением терапия должна проводиться в несколько этапов. И на первом этапе терапия должна быть направлена на снижение веса, что позволило восстановить менструальный цикл у 23,9% пациенток в группе А1 и у 31,2% из группы А2. Особенно благоприятным данной тактики явился факт наступления у них беременности без гормональной коррекции: у одной из первой группы и у двоих из группы А2 (табл.3.21). Доказанным явилось, что данная терапия должна проводиться не менее 6 месяцев, так как активное снижение веса и восстановление менструального цикла начинается с 4 месяца лечения, а наступление беременности пришлось на 5 и 6 месяц проводимой терапии.



Таблица 23

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

Форма нарушений репродуктивной функции	Группа А1		Группа А2	
	До n (%)	После n (%)	До n (%)	После n (%)
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%)

#### Второй этап лечения

На втором этапе проводилась гормональная терапия тем женщинам, у которых не восстановился менструальный цикл и не было полноценной овуляции у пациенток, заинтересованных в беременности (6 женщин в А1 и 5 – в группе А2).

С этой целью в группе А1 у пациенток с гиперандрогенией при невосстановленном менструальном цикле для продолжения лечения был выбран препарат с антиандрогенным влиянием, гестаген которого лишен возможности воздействия на метаболические процессы. Таким гестагеном является хлормадион ацетат (ХМА), входящий в состав препарата «Белара» (производство ГЕДЕОН, Венгрия).

Входящий в состав препарата Белара® ХМА — гестаген, обладающий антиандрогенными свойствами, и его действие основывается на способности замещать андрогены на специфических рецепторах, исключая и ослабляя эффект эндогенных и экзогенных андрогенов. Селективный механизм

действия ХМА позволяет избирательно блокировать 5 альфа-редуктазу 1 типа, уменьшая негативное влияние тестостерона. По мнению И.В. Кузнецовой [39] данный препарат должен быть рекомендован молодым женщинам с гиперандрогенией.

Препарат женщины принимали по инструкции не менее 6 месяцев или до фертильного цикла.

Пациенткам с восстановившимся менструальным циклом для поддержания достигнутого эффекта рекомендован прием дидрогестерона. В связи с тем, что он не является производным тестостерона, он не обладает побочными эффектами, характерными для большинства синтетических прогестагенов, так называемых "андрогенных" прогестагенов. Дидрогестерон не обладает эстрогенной, андрогенной, анаболической, глюкокортикоидной и термогенной активностью. Он показан во всех случаях эндогенной недостаточности прогестерона, что и выявлено у 11(23,9%) пациенток из этой группы после первого курса лечения. Кроме того, дидрогестерон не имеет контрацептивного действия и создает условия для наступления и сохранения беременности во время лечения. Режим приема по 10 мг два раза в день с 12 дня менструального цикла 14 дней.

Общая продолжительность гормональной терапии составила 6 месяцев.

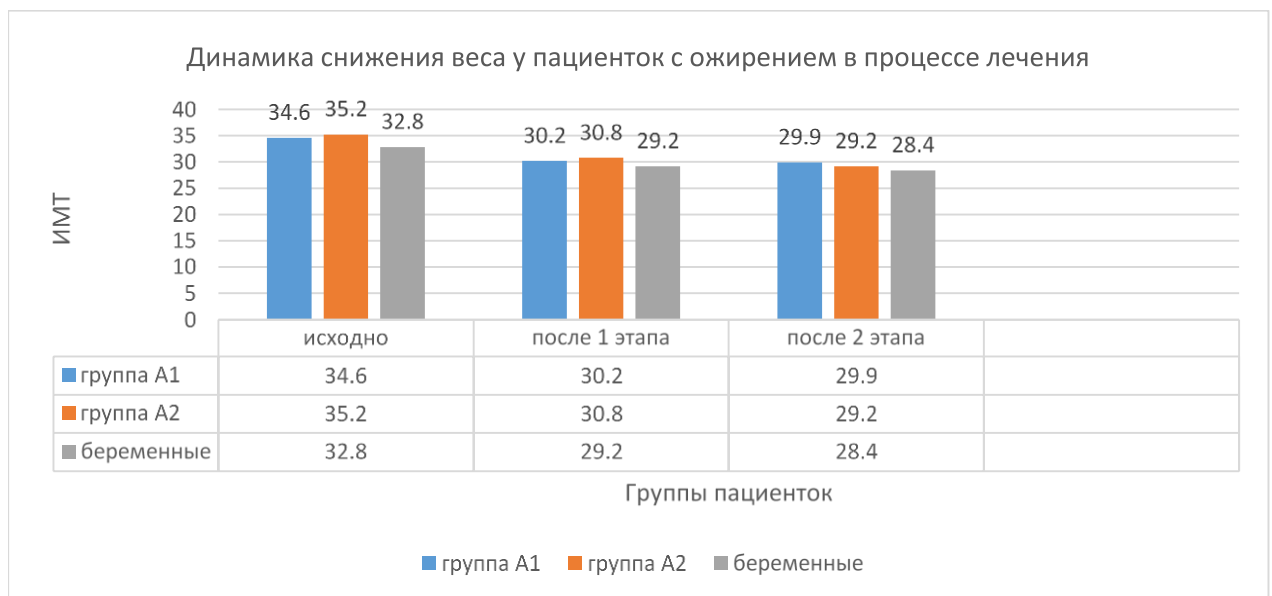
В группе А2 женщинам у которых не выявлена гиперандрогения и не восстановился цикл у 22 (68,7%) после первого этапа лечения, для восстановления менструального цикла и поддержания достигнутого эффекта рекомендован прием также дидрогестерона, в связи с отсутствием у данного гестагена влияния на метаболические процессы. Пациентки принимали дидрогестерон с 12 дня цикла по 10 мг дважды в день 14 дней.

В результате проведенного второго этапа лечения цикличность менструаций восстановлена у всех пациенток, а на третьем месяце лечения еще у двоих пациенток группы А2 наступила беременность.

У пациенток с гиперандрогенией группы А1, беременность наступила еще только у одной на 5 месяце второго этапа лечения.

Несмотря на то, что на втором этапе все женщины продолжали придерживаться терапии по снижению веса, но только немедикаментозной (гипокалорийная диета и физическая нагрузка) ИМТ у них постепенно снижался (рис. 3.4). Однако выявлено, что беременность наступала только у тех пациенток, которые и эффективно снижали вес (рис. 3).

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



У пациенток, которые были заинтересованы в беременности (6 женщин в группе A1 и 5 – в группе A2) после первого этапа лечения беременность спонтанно наступила у еще одной из 6 женщин в первой группе и у двух из 5 – во второй группе.

На втором этапе лечения у женщин с восстановленным ритмом менструаций и получавших дидрогестерон, наступила беременность в группе A1 у одной на 4 месяце приема препарата, а в второй группе во втором цикле приема.

Таким образом, по окончании второго этапа лечения в группе A1 осталось 4 женщины с бесплодием, а в группе A2 - две пациентки. 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 первой группы, что составило в итоге 66% (4 из 6) и еще у одной из группы А 2, эффективность составила 80% (у 4 из 5 женщин, страдавших бесплодием). 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 этапным 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 этапным: на первом этапе терапия, направленная на снижение ИМТ, на втором этапе на восстановление менструального цикла и только затем на индукцию овуляции.

## ГЛАВА IV ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на высокие адаптационные возможности женского организма, по статистическим данным в последнее десятилетие наблюдается неуклонный рост нарушений репродуктивной функции.

Учитывая сложившуюся неблагоприятную демографическую ситуацию в России, сложность экономической обстановки, потерю моральных и нравственных ценностей, не всегда доступную и адекватную медицинскую помощь, сохранение репродуктивного здоровья современной молодежи необходимо рассматривать как задачу, имеющую важнейшее государственное значение.

Несмотря на значительное число работ, посвященных изучению взаимосвязи расстройств жирового обмена и нарушений репродуктивного здоровья, до сих пор остаются неизвестными ответы на вопросы о механизмах влияния метаболических аномалий на эндокринную регуляцию репродуктивной системы, влияния ожирения, инсулинорезистентности и дислипидемий в развитие гипоталамо-гипофизарно-яичниковой дисфункции. Отсутствие понимания патогенеза нарушений репродуктивного здоровья у больных с нарушениями жирового обмена затрудняет диагностику и делает неэффективными терапевтические подходы. Это обуславливает актуальность новых исследований особенностей репродуктивного здоровья, клинических форм его нарушений у женщин с ожирением, особенно у молодых женщин, как основного потенциала воспроизводства населения.

Данный вопрос имеет огромное демографическое значение, так как состояние здоровья подрастающего поколения и, особенно репродуктивного здоровья молодежи, является важной потенциальной характеристикой последующих поколений.

Рассматривая нормальное функциональное состояние репродуктивной системы как один из показателей здоровья и качества жизни женщины, необходимо согласиться с концепцией профилактики «поломки» этой системы, как основы сохранения репродуктивного потенциала, так, как

только здоровая мать может иметь здорового ребенка, и только здоровая девочка может стать здоровой матерью.

По определению ведущих клиницистов оптимум репродуктивного здоровья – это такое психосоматическое состояние женщины, при котором беременность наступает по ее желанию в запланированный срок, не сопровождается осложнениями и успешно завершается срочными самопроизвольными родами здоровым ребенком и нормальным периодом лактации 4,58,62, 70,88.

Под репродуктивным потенциалом принято понимать возможность девочки при вступлении в детородный возраст воспроизвести здоровое потомство. Состояние репродуктивного потенциала современных девочек вызывает большую тревогу. Во многих регионах уровень распространенности гинекологической патологии у детей очень высок, причем данные официальной статистики не отражают реальной картины, что обусловлено нежеланием подростка обращаться в неспециализированные консультации. При проведении целевого медицинского осмотра этот показатель может возрастать в 10 и более раз. По некоторым данным (П.В. Кротин, 2006, Ю.А.Гуркин, 2009 и др.), уровень патологической пораженности гинекологическими заболеваниями девочек Севера и Северо-Запада России колеблется в пределах 106‰ - 127‰ в зависимости от района, и возрастает к подростковому возрасту до 148‰ - 356‰. В структуре детской гинекологической заболеваемости доля воспалительных заболеваний половых органов в нейтральном периоде колеблется в пределах 55% - 77% (в отдельных регионах – до 85%), нарушения менструальной функции до 26-30% (В.Г. Баласанян, 2007). Исследования О.В. Павлович с соавт., (2004) из 800 обследованных школьниц у 20% выявлена гинекологическая патология, что значительно превышает общесоматическую патологию (13,6%) у этих же девочек.

Обследовав 896 девочек-подростков Волгоградского-Волжского региона М.В. Андреева с соавт., (2002, 2006г) пришла к выводу о крайне

неблагоприятном репродуктивном здоровье у них. В многочисленных и глубоких исследованиях Е.В. Уваровой (2006,2009,2011,2014,2017) подтверждены эти неблагоприятные тенденции в снижении репродуктивного здоровья подрастающего поколения.

Несмотря на то, что в последние годы значительно возрос интерес к проблемам репродуктивного здоровья подростков, тем не менее большинство исследований направлено на выявление и лечение уже возникшей патологии. Но, как известно, нельзя победить катастрофу видя ее хвост. В связи с этим, особую актуальность в этих условиях представляет прогнозирование, т.е. выявление и профилактика факторов риска для повреждения репродуктивной системы.

Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что основы репродуктивного здоровья женщин закладываются в раннем онтогенезе: в перинатальный период, в детстве и в подростковый период.

Анализ наших данных выявил выраженные нейроэндокринные нарушения у матерей обследуемых больных. Так, ожирением страдали 68,5%, вегетососудистыми нарушениями - 56,7%, нарушениями менструального цикла-38,6%, гиперпластическими процессами в репродуктивных органах - 25,3%. Высок и процент прочих гинекологических заболеваний -12%.

Анализ сведений об отцах пациенток, выявил значительную долю вегетососудистой патологии у них- в 19,4%, а также ожирения - у 13 %.

Близкими родственниками по наследственной предрасположенности и одинаковым социально-бытовым условиям развития выбраны сестры пациенток. Среди них выявлена высокая частота нарушений менструального цикла - 23,5%, опухолей яичников и матки у 13%, ожирения у -20,7%.

Так как, основными признаками повреждения гипоталамической регуляции являются вегетососудистые, нейроэндокринные и обменные нарушения, результаты полученных нами исследований могут свидетельствовать о несостоятельности гипоталамо- гипофизарной регуляции у близких

родственников наших пациенток и свидетельствовать о наследственной предрасположенности ожирения и нарушений репродуктивной функции.

Таким образом, нейроэндокринная патология родителей, особенно матери, может служить фактором риска нарушения репродуктивного здоровья последующего потомства.

В последние годы стало известно о легкой повреждаемости эндокринной и других систем плода под воздействием неблагоприятных факторов, связанных с осложненным течением беременности и родов (Ю.А. Гуркин, 2008, И.В. Кузнецова, 2009, О.Я. Лещенко 2013 и др.).

Нами получены данные, что у 87% матерей пациенток беременность и роды протекали с осложнениями. Первая половина антенатального развития наших пациенток достаточно часто осложнялась рвотой беременных (18%) и угрозой прерывания беременности (12%), что может также свидетельствовать о неполноценности формирования гипоталамо-гипофизарной системы у будущей девочки. Значительно частые осложнения в виде гестоза (48%), затяжных родов маловесными детьми свидетельствуют о вероятной внутриутробной гипоксии и внутричерепных осложнениях у плода, что могло явиться первичным повреждающим фактором гипоталамо-гипофизарной системы. Известно, что гипоксия плода в первую очередь отражается на созревании структур головного мозга, особенно клеток коры и лимбико-ретикулярного комплекса [23,38,39].

Анализ анамнестических данных показал, что у девушек с ожирением отмечался осложненный антенатальный период. Обращает на себя внимание высокий процент родов в тазовых предлежаниях 11,3%, что является высоким риском нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе. Так как многими авторами установлено, что при тазовом предлежании плода наблюдаются значительные цитоморфологические нарушения в нейросекреторных ядрах гипоталамуса [23,38,122].

Нами обнаружено, что практически каждая 8-я (12%) пациентка родилась крупной.



Таким образом, выявленная высокая частота (87%) осложнений течения беременности и родов у матерей обследуемых пациенток, могла служить неблагоприятным фактором для формирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы с нейро-обменными и эндокринными нарушениями.

В исследованиях М.Н. Кузнецовой (1983), И.В. Кузнецовой и А.Н. Стрижакова (2001), В.Ф. Коколиной (2006), Е.В.Уваровой,(2014) доказано, что при патологическом течении препубертата и пубертата, осложненного частыми ОРВИ, синуситами и хроническом поражении небных миндалин тонзиллогенная интоксикация у девочек- подростков способствует развитию «гипоталамо-тонзиллярного синдрома», проявляющегося различными нарушениями в репродуктивной системе.

Нами выявлено, что наибольшая заболеваемость в периоде детства приходится на возраст от 5 до 7 лет. Так, острый тонзиллит был в три раза чаще у девочек от 5 до 7 лет (112 случаев), чем в первые четыре года жизни. Чаще чем в два раза они болели пневмонией, корью, острыми респираторными заболеваниями, инфекционным гепатитом и другими инфекциями. В связи с чем, инфекционный индекс вырос с 2,2 в первые четыре года до 3,4 в возрасте с 5 до 7 лет.

В препубертатном периоде у наших пациенток также возросло количество хронических тонзиллитов почти в 1,5 раза (31,5%), инфекционного гепатита (10,75%). Инфекционный индекс продолжал нарастать и составил на данный период жизни уже 4,2. Неблагоприятным фактором, на наш взгляд, в этом возрасте явилось значительное количество аппендэктомий и тонзилэктомий. Так, из 57 пациенток, перенесших аппендэктомию, 36 (63,2 %) оперированы в препубертате. Соответственно из 55 тонзилэктомий 32 (58,2%) операции были произведены в этот же период.

В препубертате выявлено резкое возрастание роли психотравмирующих ситуаций у девочек (32%), как неблагоприятного фактора для становления менструальной функции. Исследования Н.Д. Малыш (2001) также свидетельствуют о выявлении повышенного уровня личностной тревожности

и о высоком уровне ситуативной тревоги, т.е. наблюдалось состояние повышенной усталости, напряженности и эмоциональной нестабильности у девочек-подростков с расстройствами репродуктивной функции. Данный факт определяется по-видимому возрастающей ролью личности у подростков, значимости психоэмоциональной окраски межличностных отношений в бытовой и социальной среде. Этот период жизни у пациенток характеризовался появлением обменно-эндокринных нарушений в виде ожирения у 265 и нарушений менструальной функции у 54%.

Заслуживает особого внимания выявленный высокий процент психотравмирующих ситуаций у 166 (70,3%) девочек в пубертатном и юношеском возрасте. Более чем у половины больных психотравмирующие ситуации были многофакторными, содержание стрессоров изменялось, но они всегда были значимыми для девушек и сопровождались отрицательными эмоциями. Пубертатный период- критический период в онтогенезе человека, когда происходит физиологическая перестройка всех органов и систем в состояние репродуктивной готовности. Именно в этот период нейроэндокринная система становится очень уязвимой к факторам внешней среды [2,5, 23,87] . Выявлено, что среди наших пациенток с развившейся вторичной аменореей в этом возрасте 56% было с гиперсоциальным (ускоренное психическое и социальное) развитием. Высокий интеллект, эмоциональная зрелость, умение ставить и достигать цели сочеталось с замкнутостью, низким уровнем коммуникабельности у 38%, эмоциональной неустойчивостью –у 32%, замкнутостью –у 23%.

В период пубертата и юношеский обследованные пациентки вступили с уже нарушенной нейроэндокринной регуляцией. Это проявилось клиникой ГСППС у 25,2% из них. Высокий процент стрессовых ситуаций в этом возрасте явился пусковым механизмом для возникновения гипоталамо-гипофизарной дисфункции еще у 113 (28,2%) девушек в виде ожирения, нарушения менструальной функции, вегетососудистой дистонии, гирсутизма.

Выводы: таким образом, отягощенная наследственность, осложнения перинатального периода являются неблагоприятным преморбидным фоном для возникновения нарушений репродуктивной функции, а непосредственными и провоцирующими факторами могут явиться инфекционные интоксикации в препубертатном периоде или психотравмирующие ситуации в пубертатном и юношеском возрасте.

Результаты исследования позволили разработать алгоритм прогнозирования репродуктивной функции у девочек (схема 1), который необходимо использовать врачам-педиатрам и детским гинекологам с целью своевременного проведения реабилитационных мероприятий на каждом этапе формирования репродуктивной системы.

Анализируя факторы, связанные с формированием ожирения, мы обнаружили, что у подавляющего большинства женщин репродуктивного возраста, ожирение было ассоциировано с нарушением пищевого поведения, преимущественно эмоциогенного типа, при котором стимулом к приему пищи является не наличие чувства голода, а эмоциональный дискомфорт, что согласуется с данными многочисленных отечественных и зарубежных исследований, показавших, что в большинстве случаев ожирение у женщин репродуктивного возраста носит экзогенно - конституциональный характер и развивается в результате нарушений пищевого поведения [29, 90,187]. В нашем исследовании основными нарушениями питания были его нерегулярность и калорийные ужины, что также является ведущим фактором возникновения ожирения.

В исследовании нами было выявлено, что чем раньше был возраст наступления менархе и нарушением жирового обмена, так у женщин с ожирением чаще наблюдается раннее менархе, чем в группе сравнения. Полученные данные согласуются с мнением некоторых авторов, считающих раннее менархе прогностическим фактором метаболических нарушений и формирования ожирения [16,52,59,87,137]. Современные исследования доказывают, что ожирение у женщин сопровождается гормональными

нарушениями, гиперандрогемией, ановуляцией и инсулинорезистентностью, часто формирующими симптомокомплекс СПКЯ [40,41,46,118,132,156]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, связанные с ожирением, приводят к снижению образования в печени ГСПГ и повышению биологической активности тестостерона, обуславливает увеличение внегонадальной ароматизации андрогенов и приводит к повышению уровня свободных эстрогенов, сенсibiliзирующих гипоталамо- гипофизарную систему. В результате происходит повышение уровня ЛГ и снижение секреции ФСГ, что и является основным патогенетическим механизмом формирования СПКЯ [46,96,118,132,168]. Анализ ультразвуковой картины органов малого таза показал, что при наличии ожирения чаще, чем в группе сравнения, наблюдалась поликистозная морфология яичников. Формирование поликистозной морфологии у пациенток с ожирением косвенно подтверждается тем, что у женщин с нормальной массой тела, по результатам нашего исследования, ановуляторная дисфункция яичников гораздо чаще связана с мелкокистозными изменениями.

По данным литературы, поликистозные яичники обладают повышенной чувствительностью к инсулину, наличие СПКЯ способствует нарушению внутриклеточной передачи сигнала инсулина, а ожирение, в свою очередь, усугубляет снижение тканевой чувствительности к инсулину. В нашем исследовании также у 48% пациенток с гиперандрогнией выявлена инсулинорезистентность, хотя и не достоверно по сравнению с женщинами без гирсутизма. При этом инсулин резистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия рассматриваются многими авторами как один из ключевых факторов патогенеза хронической ановуляции [46,50,52, 152,168]. Современные исследования позволили доказать, что в патогенезе нарушения и регулирования энергетического баланса потенциальным связующим звеном между аппетитом, массой тела и фертильностью являются инсулин, кисс-пептин, лептин, нейропептид Y и грелин [61,91,92,113,127].

Это предположение позволяет объяснить тот факт, что примерно у 40% женщин с ожирением наступает улучшение функции яичников на фоне снижения массы тела [7,13,20,27,73].

При обследовании наших пациенток выраженных гормональных нарушений не выявлено, однако и клинически, и по лабораторным данным четко пациентки отличались проявлениями гиперандрогении, в связи с чем были разделены на 2 клинические группы.

В группе А1(46 пациенток) при клиническом обследовании выявлены характерные особенности кожных покровов, свидетельствующие о гиперандрогенизме (acne vulgaris, гирсутизм, себорея). Гирсутизм считается независимым признаком гиперандрогенизма, acne vulgaris и себорея считаются проявлениями гиперандрогенизма только у женщин с гирсутизмом и/или нарушенным менструальным циклом [11,13, 72,156].

Кроме того у данных пациенток выявлена инсулинорезистентность, не достоверно, но значительно чаще, чем в группе пациенток (А2) с ожирением, но без гиперандрогении. При обследовании уровня лептина выявлены противоположные данные. Так у пациенток без гирсутизма уровень лептина достоверно был выше при всех степенях ожирения в отличии от группы А2.

Таким образом, основываясь на различных патогенетических механизмах ожирения у молодых женщин с нарушением репродуктивной функции.

В связи с чем и были выделены две клинически группы среди молодых женщин с нарушением менструальной функцией и ожирением: с проявлениями гиперандрогении и инсулинорезистентностью и без гиперандрогении, но с выраженным повышением лептина.

Учитывая выявленные особенности патогенеза ожирения, на первом этапе лечения для снижения ИМТ были обоснованы препараты: в в группе А1, учитывая выявленную инсулинорезистентность проведено лечение препаратом дибикор, а в группе А2 при повышенном уровне лептина сибутрамином (Редуксин).

Сибутрамин представляет собой симпатомиметический препарат, который ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина, что способствует развитию чувства насыщения, снижению чувства голода и уменьшению количества потребляемой пищи. Кроме того, показано его положительное влияние на уровни адипоцитокинов: на фоне приема препарата наблюдается снижение уровня лептина, что подтверждено результатами проведенного исследования и согласуется с данными полученными другими авторами [7,83, 89].

В группе пациенток с гиперандрогенией, инсулинорезистенцией был применен таурин (препарат дибикор, ООО «ПИК-ФАРМА»). Основное действующее вещество Дибикора - таурин является естественным продуктом метаболизма аминокислот, которые в своем составе содержат серу (метионин, цистеин, цистеамин). Таурин является естественным продуктом обмена серосодержащих аминокислот: цистеина, цистеамина, метионина.

Впервые сахароснижающее действие таурина было продемонстрировано Akkermann и Neisen в 1935 г. В 1976 г. Докшина Г.А. с соавт. показала его инсулиноподобное действие -способность повышать поглощение глюкозы клетками (лейкоцитами) и увеличивать синтез гликогена в клетках печени и диафрагмы крыс. Maturo J. и Kulakowski E.C. в 1988 г. связали гипогликемизирующий эффект таурина с рецептором к инсулину. В эксперименте было доказано, что таурин способен конкурентно связываться с субъединицей рецептора инсулина с молекулярной массой 138000 дальтон. 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.

На фоне комплексного лечения на первом этапе: диета, физическая активность и медикаментозного наблюдалось восстановление цикличности менструальной функции у 23,9% и наступление спонтанной беременности у 1 женщины из 6 планировавших ее. В группе А2 менструальный цикл восстановился у 31,2% к 6-му месяцу лечения. Полученные данные согласуются с другими исследованиями, в которых было показано, что снижение веса повышает вероятность восстановления самостоятельной овуляторной функции у пациенток с олиго\амеореей и приводит к повышению частоты наступления спонтанных беременностей [1,7, 9,30,83, 89].

Таким образом, мы считаем, что у пациенток с нарушениями менструальной функции, развившимися на фоне ожирения, комбинированная терапия для снижения веса на первом этапе является патогенетически оправданной, позволяя не только снизить вес и нормализовать метаболизм, но и восстановить менструальную и репродуктивную функции, что особенно актуально для женщин фертильного возраста.

Кроме того, в нашем исследовании выявили, что уже через 4 недели терапии Дибикором уровень инсулинорезистентности уменьшился в среднем на 23% от исходного значения. Наши результаты совпадают с данными, полученными сотрудниками Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) РАМН. С их разрешения приведем некоторые цифры. Формирование групп и постановка исследований в обоих центрах была примерно одинаковой. В ЭНЦ в группе, получавшей Дибикор, было замечено достоверное снижение веса в среднем на 6,8 кг, с высокой достоверностью снизились показатели тощаковой гликемии - в среднем на 1,73 мм. Препарат не обладает побочными эффектами и совместим со всеми препаратами.

Таким образом, у пациенток с гиперандрогенией на фоне повышения уровня тестостерона, выявлены нарушения углеводного обмена у 32% и инсулинорезистентность у 28%, что и явилось патогенетическим обоснованием применения на первом этапе лечения у них препарата Дибикор

и позволило добиться восстановления обменно-эндокринных функций у 82,6% молодых женщин с ожирением.

У молодых женщин с ожирением и нарушением репродуктивной функции без гиперандрогенизма учитывая повышенный уровень лептина (до  $41,14 \pm 2,2$  нг/мл,) патогенетически обоснованным для снижения веса является препарат Редуксин, учитывая его воздействие на пищевые центры, что позволило снизить ИМТ у них на 22% и восстановление нормальной цикличности менструаций и наступлению спонтанной беременности.

На втором этапе лечения у женщин с восстановленным ритмом менструаций и получавших дидрогестерон, наступила беременность в группе А1 у одной на 4 месяце приема препарата, а в второй группе во втором цикле приема.

Таким образом, по окончании второго этапа лечения в группе А1 осталось 4 женщины с бесплодием, а в группе А2 - две пациентки. 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 первой группы, что составило в итоге 66% (4 из 6) и еще у одной из группы А 2, эффективность составила 80% (у 4 из 5 женщин, страдавших бесплодием). 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 этапным патогенетическим лечением, последовательно воздействующим на все уровни нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы.

В результате проведенного нами исследования, мы считаем обоснованным при нарушении репродуктивной системы у молодых женщин с ожирением восстановление менструального цикла и фертильности должно быть этапным: 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%, гормонзависимые опухоли репродуктивной системы 22%) и подвергавшиеся в антенатальном периоде длительному воздействию неблагоприятных факторов (угроза прерывания беременности в 23%, преэклампсия разной степени выраженности в 46%), а также родившиеся с большой массой должны составлять группу риска для ожирения и последующего нарушения репродуктивной функции.
2. В пубертатном и юношеском возрасте неблагоприятным фоном для нарушения становления репродуктивной функции и возникновения ожирения выявлен высокий инфекционный индекс (4,2), а непосредственными и провоцирующими факторами явились инфекционные интоксикации (хронический тонзиллит у 23,4%, инфекционный гепатит в 10,5%) и психотравмирующие ситуации у 72,6% пациенток.
3. Выявлено, 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 четкая корреляционная зависимость ( $IK=0,9$ ) выраженности ожирения от возраста его возникновения: чем раньше оно выявлялось, тем более высоким ИМТ проявлялось в репродуктивный период.
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% (46 женщин) и без явлений гиперандрогении в 41,1% (32).

6. При обследовании гормонального фона у пациенток с гиперандрогенией кроме повышения уровня тестостерона, выявлены нарушения углеводного обмена у 32% и инсулинорезистентность у 28%, что явилось патогенетическим обоснованием применения у них препарата Дибикор и позволило добиться восстановления обменно-эндокринных функций у 82,6% молодых женщин с ожирением.
7. У молодых женщин с ожирением и нарушением репродуктивной функции без гиперандрогенизма учитывая повышенный уровень лептина (до  $41,14 \pm 2,2$  нг/мл,) патогенетически обоснованным для снижения веса является препарат Редуксин, учитывая его воздействие на пищевые центры, что позволило снизить ИМТ у них на 22%.
8. При нарушении репродуктивной системы у молодых женщин с ожирением восстановление менструального цикла и фертильности должно быть этапным: вначале 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 этого вопроса, но также включены вопросы воспитательного значения и в частности принципы здорового образа жизни. Данная программа строится на основе разработанного алгоритма в данном исследовании факторов риска и должна включать следующие этапные 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 детским невропатологом, эндокринологом, гинекологом разрабатывают систему лечебных и реабилитационных методов по периодам жизни ребенка, учитывая наиболее уязвимые из них (вторая часть алгоритма факторов риска); осуществляют позитивную связь с родителями, обеспечивая их необходимыми знаниями по закаливанию, здоровому образу жизни их ребенка, о необходимости психологического комфорта в семье.

3 этап: в препубертатный и пубертатный период 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 детским гинекологом (педиатром) передаются в женскую консультацию участковому гинекологу.

5 этап: участковый гинеколог, имея списочный состав девочек, угрожаемых по нарушению репродуктивного здоровья сможет адекватно провести планирование и подготовку к беременности у них.

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.

## ПРИЛОЖЕНИЯ К ПРАКТИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ

### 1. Алгоритм прогнозирования нарушений репродуктивной функции у девушек с ожирением по периодам полового развития (в баллах).

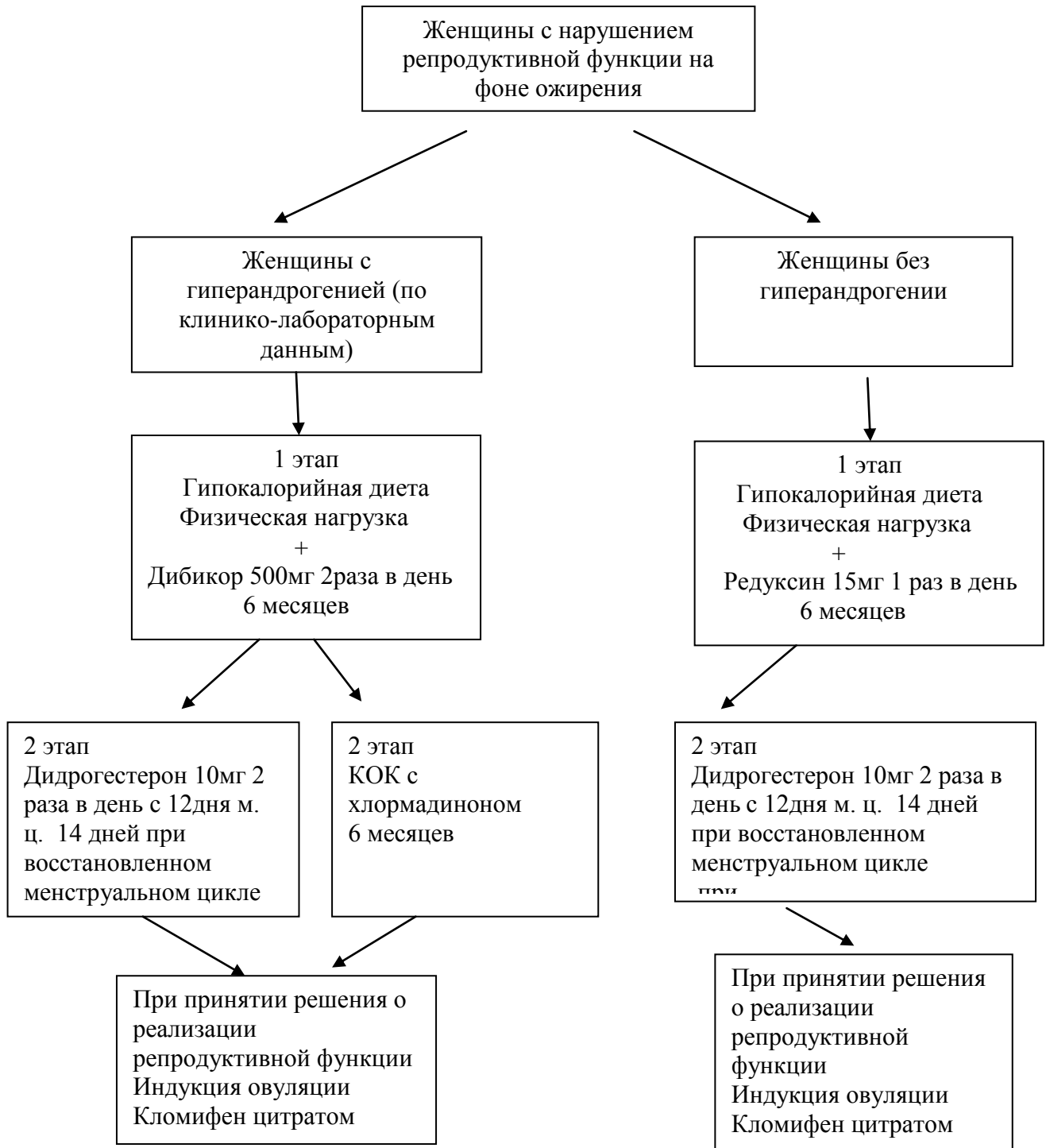
1 период фетальный:

<p>Наследственность (нейроэндокринные заболевания):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- у матери - 2</li> <li>- у отца - 2</li> <li>- у сестры - 1</li> <li>- Ожирение:</li> <li>- У матери - 2</li> <li>- У отца - 1</li> </ul> <p>Перинатальные факторы:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ранний токсикоз - 1</li> <li>- угроза самопроизвольного аборта - 1</li> <li>- Преэклампсия:</li> <li>средняя форма - 1</li> <li>тяжелая форма - 3</li> <li>- гестационный диабет - 3</li> <li>- роды в тазовом предлежании - 1</li> <li>- масса тела при рождении:</li> <li>&gt; 4000 г - 2</li> </ul>	<p><u>Степень риска по 1 периоду:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- легкая степень - до 3 баллов</li> <li>- средняя степень - до 7 баллов</li> <li>- тяжелая степень - &gt; 7 баллов</li> </ul>
---	--

2 период: период становления репродуктивной функции.

<ul style="list-style-type: none"> <li>- частые инфекции: ОРВИ, тонзиллит (5-7 лет) - 1</li> <li>- частые инфекции: ОРВИ, тонзиллит (7-12 лет) - 2</li> <li>- инфекционный гепатит (7-12 лет) - 2</li> <li>- тонзиллэктомия и аппендэктомия (5-7 лет) - 1</li> <li>- тонзиллэктомия и аппендэктомия (7-12 лет) - 3</li> <li>- психотравмирующие ситуации (15-17 лет) - 3</li> <li>- психотравмирующие ситуации (12-15 лет) - 2</li> <li>- быстрая прибавка веса (12-15 лет) - 3</li> <li>- ожирение - 4</li> </ul>	<p><u>Степень риска по 1 и 2 периоду суммируются:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>легкая степень - до 6 баллов</li> <li>средняя степень - до 10 баллов</li> <li>тяжелая степень - &gt; 10 баллов</li> </ul>
--	--

2. Алгоритм восстановления репродуктивной функции у молодых женщин с ожирением



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АМГ - антимюллеров гормон

АМК - аномальные маточные кровотечения

ГИ - гиперинсулинемия

ГнРГ - гонадолиберин-рилизинг -гормон

ГСПГ-глобулин связывающий половые гормоны

ГЧ- гирсутное число

ДИ - доверительный индекс

ИК - индекс корреляции

ИМТ - индекс массы тела

ИР - инсулинорезистентность

ИФР - инсулиноподобный фактор роста

ИФРСР - инсулиноподобный фактор роста, связывающий протеин

ЛГ - лютеинизирующий гормон

МЖ - молочная железа

МС - метаболический синдром

НОМА - индекс инсулинорезистентности

НТГ - нарушение толерантности к глюкозе

ОБ - объем бедер

ОГТТ - оральный глюкозотолерантный тест

ОТ - объем талии

ОТ/ОБ - отношение объема талии к объему бедер

ПКЯ - поликистозные яичники

ПРЛ - пролактин

СД - сахарный диабет

СПКЯ - синдром поликистозных яичников

ТТГ - тиреотропный гормон

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аганезова, Н.В. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины /Н.В. Аганезова, С.С. Аганезов // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 6. - С. 18-25.
2. Адамадзе К.Б., Салий М.Г., Налимова И.Ю. Оценка нарушений репродуктивной функции с учетом психовегетативной регуляции при гипоталамической дисфункции пубертатного периода у девочек-подростков // Репродукт. Здоровье детей и подростков. 2013. № 4.С.109-113.
3. Адамян Л. В., Андреева Е. Н., Гаспарян С. А., Геворкян М. А., Григорян О. Р., Гринева Е. Н. и др. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015. 22 с.
4. Айламазян Э.К. Гинекология от пубертата до постменопаузы: второе издание, дополненное: Рук-во для врачей. 2-е изд. М.: МЕД пресс-информ, 2006. С. 160-163.
5. Андреева В.О., Заика В.Г., Ткаченко Н.В. Лев Л.М. Психопатологические нарушения в генезе олигоменореи у подростков с ожирением. // Репродукт. Здоровье детей и подростков. 2017. №2-3, с. 63-72.
6. Андреева В.О., Линде В.А., Левкович М.А. и др. Роль адипоцитокинов в генезе овариальной дисфункции при ожирении у девочек-подростков // Репродукт. Здоровье детей и подростков. 2014. № 3. С. 51-60.
7. Андреева, Е.Н. Влияние комбинации сибутрамин/метформин на уровень антимюллера гормона, углеводный и липидный обмена в терапии синдрома поликистозных яичников у женщин с метаболическим синдромом /Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян, Н.Н.



- Волеводз, Г.А. Мельниченко // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 4. - С. 112-119.
8. Андрианова, О.Л. Роль многофакторного подхода в лечении ожирения у женщин /О.Л. Андрианова, Г.Х. Мирсаева, Р.М. Фазлыева, Л.А. Ибрагимова // Альманах клинической медицины. - 2015. - № 1. - С. 8-12.
9. Аникина Н.В., Смирнова Е.Н. Динамика гормонов, влияющих на энергообмен, у женщин с ожирением при снижении массы тела. //Уральский медицинский журнал N7(112) Октябрь 2013, сборник статей стр .93-96
- 10.Артымук Н.В., Апыхтина Н.А. Мониторинг репродуктивного здоровья девочек-подростков Кемеровской области // Репродукт. Здоровье детей и подростков. 2017. №6, с. 13-22.
- 11.Архипкина. Т.Л. Особенности липидного спектра крови у женщин с синдромом поликистозных яичников /Т.Л. Архипкина// Проблемы эндокринной патологии. - 2017. - № 3(61). - С. 7-16.
- 12.Архипова М.П., Хамошина М.Б., Чотчаева С.М. и др. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы улучшения // Доктор.Ру. 2013. № 1 (79). С. 70-74.
- 13.Богданова Е.А., Телунц А.В. Гирсутизм у девочек и молодых женщин. – М.: МЕДПресс-информ, 2002. – 97 с.
- 14.Бронфман С.А. Разработка индивидуально-ориентированной схемы восстановительного лечения женщин с вторичной нормогонадотропной аменореей: автореферат диссертации канд. мед. наук. М., 2011. С. 23.
- 15.Быстрицкая Т.С., Филатов С.А., Лысяк Д.С и др. Репродуктивный потенциал девочек и девочек-подростков Амурской области // Амурский медицинский журнал. 2014. № 2 (6). С. 42-46.
- 16.Ведзижева Э.Р., Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Гитель Е.П., Васильева И.В. К вопросу о патогенезе репродуктивных нарушений у

- женщин с ожирением. *Акушерство и гинекология*. 2017; 6: 18-24.  
<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.6.18-24>.
17. Ворохобина Н.В., Кузнецова А.В. Применение дибикора у больных сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом // *Эндокринология*, 2010, том 18, №28, с1-4.
18. Гогаева Е.В. Ожирение и нарушения менструальной функции // *Гинекология*. – 2001. – Т.3. - №5. – С. 174-176.
19. Горбатенко Н.В., Беженарь В.Ф., Фишман М.Б. 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»; Декабрь 2-3, 2016; Санкт-Петербург.
20. Горбатенко Н.В., Беженарь В.Ф., Фишман М.Б. Влияние ожирения на развитие нарушения репродуктивной функции у женщин (аналитический обзор литературы) // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т14. — №. 1 — С.3-8. doi: 10.14341/ОМЕТ201713-8
21. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Ожирение и репродуктивная функция. *Трудный пациент*. 2011;9(8-9):21-24.
22. Грицинская В.Л., Мамедова С.М., Никитина И.Л. Показатели физического и полового развития девочек пубертатного возраста в Санкт –Петербурге // *Репродукт. Здоровье детей и подростков*. 2017. №6, с. 22-29.
23. Гуркин, Ю.А. *Детская и подростковая гинекология* / Ю.А. Гуркин. - М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 698 с.
24. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., ред. *Эндокринология. Национальное руководство*. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2016. 1142 с.
25. Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016; 2: 104–12.

26. Дедов, И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом /Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. - 8-й выпуск. - Сахарный диабет. - 2017. - Т. 20. - С. 1-121.
27. Дедов, И.И. Синдром поликистозных яичников: Руководство для врачей /Под. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. - 368 с.
28. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза российские рекомендации. IV пересмотр. - М., 2009. - 80 с.
29. Донцов, А.В. Патогенетические особенности развития метаболического синдрома у женщин /А.В. Донцов // Проблемы женского здоровья. - 2013. - Т.8.
30. Зыкова Т.А., Уледева Л.В. Роль таурина в коррекции метаболических дисфункций у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. ,2013. № 11, с.34-38.
31. Иловайская, И.А. Влияние ожирения у женщин на фертильность и вынашивание беременности / И.А. Иловайская // РМЖ. - 2016. - №1. - С. 32-37
32. Информационный бюллетень ВОЗ № 311, январь 2015 г. Available at: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/). / WHO newsletter №311, January, 2015. Available at: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/).
33. Климонтов, В.В. Снижение концентрации грелина у больных сахарным диабетом 2 типа: связь с ожирением гиноидного типа и метаболическими нарушениями /В.В. Климонтов, А.И. Корбут, О.Н. Фазулина и др. // «Сахарный диабет - 2017: от мониторинга к управлению». Материалы II Российской мульти дисциплинарной конференции с международным участием. - М., 2017. - С. 56-59.

34. Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функции // Рос. Вестник Акушерства и гинекологии 2014. № 2. С. 43-51.
35. Косыгина, А.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины - гормоны жировой ткани /А.В. Косыгина, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. - 2009. - Т.55, № 1. - С.44-50.
36. Кочергина И.И., Доскина Е.В., Аметов А.С. Лантус и Дибикор в лечении сахарного диабета 2-го типа. // Ремедиум. Приволжье. 2010, с 30-34.
37. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. М., 2009.
38. Кузнецова И.В., Стрижаков А.Н. Возрастные особенности эндокринной функции репродуктивной системы у женщин с патологическим течением пубертата. // Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии. -М.: Academia/, 1997. - С.56-57.
39. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б, Диль, В.В, Гринева А.М Использование растительных дофаминомиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом. //Акушерство и гинекология. 2015; 11:65-72.
40. Кузнецова, Т.В. Ожирение и женская репродуктивная система /Т.В. Кузнецова // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2016. - № 2 (15). - С. 82-83.
41. Левенец, С.А. Характер менструальной и репродуктивной функции у женщин с олигоменореей в периоде пубертата /С.А. Левенец, Н.А. Удовикова, С.В. Новохатская // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2016. - № 3 (68). - С. 38-39.
42. Леонтьева И.В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема // Российский Вестник Перинатологии и педиатрии 2008. № 3. С. 4-15.
43. Лещенко О.Я. Репродуктивный потенциал современного человека (аналитический обзор) // Репродукт. Здоровье детей и подростков. 2013. № 5. С. 10-22.

44. Мальцева Л.И., Гафарова Е.А. Витамин D и риск метаболического синдрома у больных с нарушением репродуктивной функции. *Акушерство и гинекология*. 2016; 4: 120-125. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2016.4.120-125>
45. Манская, Е.Г. Углеводный обмен у молодых женщин с первичным ожирением /Е.Г. Манская, О.О. Хижняк // *Международный эндокринологический журнал*. - 2016. - № 3(75). - С. 91-94.
46. Манухин, И.Б. Ановуляция и инсулинорезистентность /И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Н.Б. Чагай. - М.: Медицина, 2006. - 416 с.
47. Марков П. Метаболическая и гормональная активность жировой ткани - значение медицинской практики /П. Марков, Д. Марков // *РЕМ: Psychology. Educology. Medicine*. - 2016. - № 1. - С. 60-67.
48. Махмуд, Т. Ожирение как репродуктивный барьер. Готовы ли мы к этой проблеме? /Т. Махмуд // *Акушерство и гинекология*. - 2015. - №7. - С. 21-25.
49. Мельниченко, Г.А. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика /Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова. - М.: МИА, 2004. — С. 16-43.
50. Мишарина Е.В., Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Лечение недостаточности яичников у больных с ожирением // *Signatura*. — 2007. — № 2. — С. 46–51.
51. Мишарина Е.В., Потин В.В., Соболева Е.Л., Мещерякова В.В. Эффективность ингибитора липазы ксеникала в терапии яичниковой недостаточности, обусловленной избыточной массой тела // *Новые горизонты эндокринологии: сборник тезисов*. — М., 2002. — С. 49. ISSN 1684–0461 72 *Обзоры 2016* ТОМ LXV ВЫПУСК 5
52. Мишарина, Е.В. Ожирение и репродуктивная функция женщины /Е.В. Мишарина, Е.И. Абашова, В.В. Потин // *Журнал акушерства и женских болезней*. - 2016. - №5 (65). - С. 64-74.

- 53.Можинская, Ю.В. Ожирение как фактор риска репродуктивных неудач /Ю.В. Можинская, С.Н. Белик, И.В. Подгорный, З.Е. Аветисян // Синергия Наук. - 2017. - №16. - С.732-740.
- 54.Молашенко Н. В., Сазонова А. И., Трошина Е. А. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы у пациентов во взрослом возрасте. Арх. акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2016; 3(1): 26–32
- 55.Мустафина С. В., Рымар О. Д., Щербакова Л. В., Симонова Г. И., Дедов И. И., Мельниченко Г. А., ред. Федеральные клинические рекомендации по гиперпролактинемии: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика и методы лечения. М.; 2015. 19 с.
- 56.Негруша Н.А. Метаболический синдром у беременных: особенности течения, диагностики, лечения и профилактики: Диссертация канд. мед. наук. - Санкт-Петербург; 2014.
- 57.Несина, И.А. Ожирение как фактор риска развития НАЖБП. Подходы к коррекции избыточной массы тела и ожирения /И.А. Несина, А.А. Люткевич, Н.Г. Белая // Медицинский совет. - 2014. - №17. - Р.33-36.
- 58.Овсянникова Т.В. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии // Гинекология.2004; №6 С.320-323.
- 59.Овсянникова ТВ, Боровкова Н.А, Шешукова Н.А. Современный взгляд на проблему избыточной массы тела и ожирения. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010;2(10):72–6.
- 60.Панков Ю.А. Лептин в регуляции нейроэндокринной системы. Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы нейроэндокринологии»,3-я: Материалы. М 2003;27— 40.
- 61.Панков, Ю.А. Кисспептин и лептин в регуляции фертильности /Ю.А. Панков // Молекулярная биология. - 2015. - № 5 (49). - С. 707.

62. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. Симптом. Синдром. Диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии. М.: Гэотар-мед, 2003. С. 448.
63. Полякова, Ю.В. Адипокины в норме и патологии /Ю.В. Полякова, Б.В. Заводовский, Ю.Р. Ахвердян и др. // Сборник трудов научно-практической конференции профессорско-преподавательского коллектива, посвященной 80-летию Волгоградского государственного медицинского университета. - Волгоград, 2015. - С.294-297.
64. Прилепская В.Н. Ожирение в практике акушера-гинеколога // Акушерство и гинекология – 2003. - №5. – С. 59-61.
65. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. М., 2013.
66. Савельева Г. М., Сухих Г. Т., Серов В. Н., Радзинский В. Е., Манухин И. Б., Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР Медиа; 2017. 1008 с.
67. Сакаева, Н.А. Эффективность и безопасность дапаглифлозина (форсига) в лечении сахарного диабета 2 типа в сочетании с ожирением /Н.А. Сакаева, Т.И. Нехаева, Т.П. Трунина и др. // В сборнике: Хирургическая коррекция эндокринных нарушений сборник трудов, посвященный 25-летию отделения хирургической эндокринологии. - Рязань, 2017. - С. 216-218.
68. Сапрыкина, Л.В. Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики, лечения /Л.В. Сапрыкина, Ю.Э. Доброхотова, Н.А. Литвинова // Лечебное дело. - 2011. - №3. - С. 4-8.
69. Селятицкая, В.Г. Адипокины при разных типах ожирения у женщин/ В.Г. Селятицкая, Б.Б. Пинхасов, О.И. Кузьминова // В кн.: Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов молекулярно-клеточные и медико-экологические проблемы компенсации и приспособления /Ред. В.А. Шкурупий. - М., 2015. - С. 256-257.

70. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова ТВ. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ, 2017.
71. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (Современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения Российской Федерации. М.; 2015.
72. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Рук-во для врачей. М., 2006.
73. Смирнова, Н.Н. Инсулинорезистентность и фенотипы ожирения /Н.Н. Смирнова, Н.Б. Куприенко // «Актуальные вопросы оздоровления детей и подростков с помощью стационарзамещающих технологий». Сборник работ, посвященный 65-летию Консультативно-диагностического центра для детей №2. - СПб., 2016. - С. 79-86.
74. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития /под ред. В.И. Кулакова, Е.В. Уваровой. – М.: «Триада –Х», 2004. - 135 с.
75. Сутурина Л.В., Колесникова Л.И. Основные патогенетические механизмы и методы коррекции репродуктивных нарушений у больных с гипоталамическими синдромом. Новосибирск: Наука, 2001. 132 с.
76. Сухих, Г.Т. Государственная политика в области охраны здоровья матери и ребенка – долгосрочные перспективы развития / Г.Т. Сухих, М.П. Шувалова, О.Г. Фролова и соавт. // Акушерство и гинекология. - 2013. - №5. – С. 8-10.
77. Тагиева, Ф.А. Ожирение и репродуктивное здоровье женщины /Ф.А. Тагиева // Актуальні Проблеми Сучасної Медицини: Вісник Української Медичної Стоматологічної Академії- 2016. - Т.16, № 2 (54). - С. 317-320.



78. Ткачева О.Н., Галяутдинова А.Ю. Ожирение у молодых женщин – поиск эффективных методов коррекции. Ожирение и метаболизм. 2008;5(1):30-34.
79. Ткаченко Л.В., Гриценко И.А., Углова Н.Д. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья девочек. /I Научно-практическая конференция с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек», 4-7 июня 2013, с.149-150
80. Ткаченко Л.В., Исаева Л.В., Урвачева Е.Е., Богатырева Л.Н. Метаболические нарушения и репродуктивное здоровье женщин // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2007. – № 4. – с. 8 – 10.
81. Ткаченко Л.В., Попова Е.С. Формирование репродуктивной системы у девочек подросткового возраста в современных социально-экономических и экологических условиях. I Научно-практическая конференция с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья девочек», 4-7 июня 2013, с.152-154.
82. Ткаченко Л.В., Салий М.Г. Оценка психовегетативной регуляции при дисфункции гипоталамуса у молодых женщин с нарушениями репродуктивной функции // Репродукт. Здоровье детей и подростков. 2013. № 6. С. 25-31.
83. Ткаченко Н.В., Андреева В.О., Заика В.Г и др. нейроэндокринные сдвиги у девочек-подростков с избыточной массой тела и овариальной дисфункцией в зависимости от типа нарушения пищевого поведения // Репродукт. Здоровье детей и подростков. 2015. № 3. С. 73-85.
84. Уварова Е.В., Хащенко Е.П. Гипоталамическая дисфункция: этиопатогенез и клиника (обзор литературы) // Репродукт. Здоровье детей и подростков. 2010. № 1. С. 65-76.

85. Уварова, Е.В. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья современных девочек России / Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2006. - № 4. - С. 10-16.
86. Уварова, Е.В. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей / Е.В. Уварова. – М.: Литература, 2009. - 375 с.
87. Уварова, Е.В. Дисфункция гипоталамуса с нарушением менструального цикла у подростков // Педиатрия: национальное руководство: в 2 т. / Е.В. Уварова, И.С. Долженко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - Т. 2. - С. 981-986.
88. Уварова, Е.В. Репродуктивное здоровье девочек России в начале XXI века // Акушерство и гинекология. - 2006. - прилож. - С. 27–30.
89. Хамошина М.Б., Рябова В.А. Ожирение и коррекция метаболических нарушений в практике акушера-гинеколога // Status Praesens. 2018. №12. С.85-95
90. Хатипов, С.Р. Исследование характера пищевого поведения пациентов с ожирением / С.Р. Хатипов, Н.В. Страхова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. - 2016. - №66. - С. 264-268.
91. Хатипов, С.Р., Страхова Н.В. Исследование характера пищевого поведения пациентов с ожирением // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. - 2016. - №66. - С. 264-268.
92. Чагаи Н.Б, Тумилович А.Г., Геворкян М.А. Лептин и репродуктивные органы-мишени (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2011.- №2. С. 18-22.
93. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р. Современные представления о гиперплазии эндометрия (обзор литературы). Акушерство и гинекология. 2013; 3:26–32. /
94. Чернуха Е.А., Сметник В.П., Валуева Л.Г. Влияние сибутрамина (меридиа) на метаболические параметры больных с ожирением и нарушением репродуктивной функции // Проблемы репродукции. – 2002. – Т.8 - №2. – С. 37-42.

95. Чернуха, Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте: патогенез, клиника, лечение. Автореферат диссертации д-ра мед. наук: 14.00.01 /Г.Е.Чернуха. - М., 1999. - 40 с.
96. Чернуха, Г.Е. Эндокринно-метаболические характеристики больных с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников /Г.Е. Чернуха, И.В. Блинова, М.И. Купрашвили// *Акушерство и гинекология*. - 2011. - №2. - С. 70-76.
97. Чумакова, Г.А. Патогенетические механизмы лептинорезистентности /Г.А. Чумакова, А.В. Отт, Н.Г. Веселовская и др.// *Российский кардиологический журнал*. - 2015. - № 4 (120). - С. 107-110.
98. Шелест, Б.А. Взаимосвязь нарушений гормонов жировой ткани и интерлейкинов у больных артериальной гипертензией с коморбидной патологией /Б.А. Шелест // *Запорожский медицинский журнал*. - 2017. - Т.19, № 2 (101). - С. 135-138.
99. Шешукова Н.А., Макаров И.О., Фомина М.Н. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. *Акушерство и гинекология*. 2011; 4:16 – 21.
100. Яковлева Э.Б., Бабенко О.М., Сергиенко М.Ю. Фитоэстрогены в лечении вторичной аменореи у девочек-подростков // *Мед. Социальные проблемы семьи*. 2012. Т. 17. С. 5-6.
101. Agarwal S.K., Vogel K., Weitsman S.R., Magoffin D.A. Leptin antagonizes the insulin-like growth Factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3:1072—1076.
102. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., EscobarMorreale H. F., Futterweit W. Et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 4237–45. DOI: 10.1210/jc.2006-0178

103. Barak Aricha T., Adi Weintraub, Isaac Levi, Eyal Sheiner Downsizing pregnancy complications: a study of paired pregnancy outcomes before and after bariatric surgery. *Surgery for obesity and related diseases* July-Aug.2012,V.8, ISSUE 4, P 434-439.
104. Barkan D., Hurgin V., Dekel N. Et al. Leptin induces ovulation in GnRH-deficient mice. *FASEB J* 2005; 19:1:133—135.
105. Bates G.W., Whitworth N. S. Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women. *Ferltl.Steni.*2009; 38: 406.
106. Beatriz Motta A. The Role of Obesity in the Development of Polycystic Ovary Syndrome. *Current Pharmaceutical Design.* 2012;18(17):2482-2491. doi: 10.2174/13816128112092482.
107. Bilenka B., Ben Shiomo I., Cozacov C., Gold C.H., Zohar S. Fertility, miscarriage and pregnancy after vertical banded gastroplasty operation for morbid obesity. *ActaObtei.Gynecol. Scand.* 2004; 4: 42.
108. Boeing H. Obesity and cancer—the update 2013. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol.Metab.* 2013;27(2):219-27.
109. BogackaL, Przala J., Siawrys G. et al. The expression of short from of leptin receptor gene during early pregnancy in the pig examined by quantitative real time RT-PCR. *J PhysiolPharmacol* 2006; 57:3:479— 489.
110. Bohler H Jr, Mokshagundam S, Winters SJ. Adipose tissue and reproduction in women. *Fertil. Steril.* 2010;94(3):795-825.
111. Bohrer M., Kemmann E. Risk factors for spontaneous Abortion in menotropin treated women. *Fertil.Slerll.*2010; 48: 571.
112. Brannian J.D., Zhao Y., McElroy Leptin inhibits gonadotrophin-stimulated granulosa cell progesterone production by antagonizing insulin action. *Hum Reprod* 1999; 14:6:1445—1448.
113. Chabrolle C, Tosca L, Rame C, Lecomte P, Royère D, Dupont J. Adiponectin increases insulin-like growth factor I-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. *Fertil. Steril.* 2009;92(6): 1988-96.

114. Chapman I.M., Wittert G.A., Norman R. J. Circulating leptin concentrations in polycystic ovary syndrome – relation to anthropometric and metabolic parameters. *Cim. Endomno.* 2009; 6: 175-81.
115. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009;63(1):78-86.
116. Cheewadhanaraks S., Peeyananjarassri K., Choksuchat C. Clinical diagnosis of hirsutism in Thai women. *J. Med. Assoc. Thai.* 2004; 87(5): 459–63.
117. Christodoulaki C., Trakakis E., Pergialiotis V., Panagopoulos P., Chrelias C., Kassanos D. et al. Dehydroepiandrosterone-sulfate, insulin resistance and ovarian volume estimation in patients with polycystic ovarian syndrome. *J. Fam. Reprod. Health.* 2017; 11(1): 24–9.
118. Clark A. M., Ledger W, GaUetly C, Tomlinson L., Blancy P., Wang X., Norman R. J. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum. Reprod.* 2007; 10: 2705-12.
119. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H. F., Franks S., Gambineri A. et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol.* 2014; 171(4): P1–29. DOI: 10.1530/EJE-14-0253
120. Conway G.S., Agrawal R., Betteridge D. J., Jacobs H. S. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Chn. Endocnnul.*2002; 37: 119-25.
121. Correa H., Jacoby J. Nutrition and fertility some iconoclastic results. *Am J. Chn. Nutr.*2008; 31: 1431-6.
122. Crujeiras AB, Casanueva FF. Obesity and the reproductive system disorders: epi- genetics as a potential bridge. *Human Reproduction Update.* 2014;21(2):249-261. doi: 10.1093/humupd/dmu060.

123. De Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences *Clin Chem*. 2008;54:945-955; 313.
124. De Pergola G, Tartagni M, d'Angelo F, et al. Abdominal fat accumulation, and not insulin resistance, is associated to oligomenorrhea in non-hyperandrogenic overweight/obese women. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2014;32(2):98-101. doi: 10.1007/bf03345694.
125. Debono M., Newell-Price J. D. Cushing's syndrome: where and how to find it. *Front. Horm.Res.* 2016; 46: 15–27. DOI: 10.1159/000443861
126. DeUgarte C. M., Woods K. S., Bartolucci A. A., Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 2006; 91(4): 1345–50.
127. Dinger J., Bardenheuer K., Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception*. 2014; 89(4):
128. Duggal P.S., Ryan N.K., Van der Hoek K.H. et al. Effects of leptin administration and feed restriction on thecal leucocytes in the preovulatory rat ovary and the effects of leptin on meiotic maturation, granulosa cell proliferation, steroid hormone and PGE2 release in cultured rat ovarian follicles. *Reproduction* 2002; 123:6:891—898.
129. Epplein M, Reed SD, Voight LF. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am. J. Epidemiol.* 2008; Sep. 15;168(6):563-570.
130. Escobar-Morreale H. F., Carmina E., Dewailly D., Gambineri A., Kelestimur F., Moghetti P. Et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic

- Ovary Syndrome Society. *Hum. Reprod. Update.* 2012; 18(2): 146–70. DOI: 10.1093/humupd/dmr042
131. ESHRE Capri Workshop Group. Health and fertility in World Health Organization group 2 anovulatory women. *Hum. Reprod. Update.* 2012; 18(5):586-99.
  132. Farooqi I.S., Wangensteen T., Collins S. et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 2007; 356:3:237-247.
  133. Fauser B., Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH., Lobo R. Et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 2012;97(1):28-38.
  134. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307(5):491-7.
  135. Freeman E.W., Gracia C.R., Sammel M.D., Lin H., Lim L.C., Strauss J.F. 3r
  136. Fryar CD, Carroll MD, Ogden CL. Prevalence of overweight, obesity, and extreme obesity among adults: United States, 1960-1962 through 2011-2012, sept. 2014. National Center for Health Statistics.
  137. Gabrielli L., Aquino E. M. Polycystic ovary syndrome in Salvador, Brazil: a prevalence study in primary healthcare. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10: 96. DOI: 10.1186/1477-7827-10-96
  138. Galliano D, Bellver J. Female obesity: short- and long-term consequences on the offspring. *Gynec. Endocrinol.* 2013;29(7):626-631.
  139. Gamba M., Prolong P.P. Control of GnRH neuronal activity by metabolic factors: the role of leptin and insulin. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254—255:133— 139.

140. Geliebter A, Carnell S, Gluck ME. Cortisol and ghrelin concentrations following a cold pressure stress test in overweight individuals with and without Night Eating. *Int. J. Obes. (London)*. 2013;37(8):1104-8.
141. Ghizzoni L., Barreca A., Mastorakos G. Et al. Leptin inhibits steroid biosynthesis by human granulosa-lutein cells. *HormMetab Res* 2001; 33:6:323-328.
142. Goodman N. F., Cobin R. H., Futterweit W., Glueck J. S., Legro R. S., Carmina E.; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American ASSOCIATION of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and ANDROGEN EXCESS and PCOS SOCIETY disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome — part 2. *Endocr.Pract.* 2015; 21(12): 1415–26. DOI: 10.4158/EP15748.DSCPT2
143. Gul OO, Cander S, Gul B, Açıkgöz E, Sarandol E, Ersoy C. Evaluation of insulin resistance and plasma levels for visfatin and resistin in obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Eur. Cytokine Netw.* 2015;26(4):73-8.
144. Heidemann C, Sun Q, vanDam R.M, Meigs JB, Zhang C, TworogerSSetal. Total and high molecular- weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women. *Ann. Intern. Med.* 2008;149(5):307-16.
145. Huang R, Yue J, Sun Y, Zheng J. Tao T, Li S. Et al. Increased serum chemerin concentrations in patients with polycystic ovary syndrome: Relationship between insulin resistance and ovarian volume. *Clin.Chim. Acta.*2015;450:366-9.
146. Jamieson M.A. Disorders of Menstruation in Adolescent Girls // *Pediatr. Clin.North.Am.* 2015.Vol. 62 (4). P. 943-61.
147. Janse F., Eijkemans M. J., Goverde A. J., Lentjes E. G., HoekA, Lambalk C B. Et al. Assessment of androgen concentration in women: liquid



- chromatography-tandem mass spectrometry and extraction RIA show comparable results. *Eur. J. Endocrinol.* 2011; 165(6): 925–33. DOI: 10.1530/EJE-11-0482
148. Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. Obesity and Reproductive Function. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America.* 2012;39(4):479-493.
149. Katznelson L., Laws E. R. Jr., Melmed S., Molitch M. E., Murad M. H., Utz A. et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol.Metab.*2014; 99(11): 3933–51. DOI: 10.1210/jc.2014-2700
150. Kitawaki J., Kusuki/., Koshiha H. Et al. Leptin directly stimulates aromatase activity in human luteinized granulosa cells. *Mol Hum Reprod* 1999; 5:8:708-713.
151. Koiou E, Tziomalos K, Kastytis I, Kandaraki EA, Kalaitzakis E, Delkos D Et al. Weight loss significantly reduces serum lipocalin-2 levels in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2012;28(1):20-4.
152. Kosior-Korzecka U., Bobowiec R. Leptin effect on nitric oxide and GnRH-induced FSH secretion from ovine pituitary cells in vitro. *J PhysiolPharmacol* 2006; 57:4:637-647.
153. Lebrethon M.C., Aganina A., Fournier M. Et al. Effects of in vivo and in vitro administration of ghrelin, leptin and neuropeptide mediators on pulsatile gonadotrophin-releasing hormone secretion from male rat hypothalamus before and after puberty. *J Neuroendocrinol*2007; 19:3:181—188.
154. Legro R. S., Arslanian S. A., Ehrmann D. A., Hoeger K. M., Murad M. H., Pasquali R. Et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 2013; 98(12): 4565–92. DOI: 10.1210/jc.2013-2350

155. Lerchbaum E., Schwetz V., Rabe T., Giuliani A., Obermayer-Pietsch B. Hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome: exploration of the role of free testosterone and androstenedione in metabolic phenotype. *PLoS One*. 2014; 9(10): e108263. DOI: 10.1371/journal.pone.0108263
156. Li J., Ren J., Sun W. A comparative systematic review of Yasmin (drospirenone pill) versus standard treatment options for symptoms of polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 210: 13–21. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.11.013
157. Li M, Song J, Chen SL. Association of the clinical characteristics and the IVF-ET outcome in infertile women with polycystic syndrome of different subtypes. *Nan Fang Yi Ke da Xue Bao*. 2009;29(2):224-7.
158. Lin KC, Sagawa N., Yura S. Et al. Simultaneous increases of leptin and gonadotropin-releasing hormone following exogenous estrogen administration in women with normally menstrual cycle. *Endocrinol \ \Wr. S>.4:449-454.*
159. Livadas S., Dracopoulou M., Dastamani A., Sertedaki A., Maniati-Christidi M., Magiakou A. M. et al. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with non-classical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene. *Clin.Endocrinol. (Oxf)*. 2015; 82(4): 543–9. DOI: 10.1111/cen.12543
160. Lizneva D., Gavrilova-Jordan L., Walker W., Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016; 37: 98–118. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003
161. Ly L. P., Handelsman D. J. Empirical estimation of free testosterone from testosterone and sex hormone-binding globulin immunoassays. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 152(3): 471–8. DOI: 10.1530/eje.1.01844
162. Mantzoros C.S. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann Intern Med* 1999; 130:671-680.
163. Mantzoros CS. Leptin in relation to the lipodystrophy associated metabolic syndrome. *Diabetes Metab J.* 2012;36(3):181-9.

164. March W. A., Moore V. M., Willson K. J., Phillips D. I., Norman R. J., Davies M. J. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum. Reprod.* 2010; 25(2): 544–51. DOI: 10.1093/humrep/dep399
165. Martin K. A., Anderson R. R., Chang R. J., Ehrmann D. A., Lobo R. A., Murad M. H. et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 2018. [Epub. ahead of print]. DOI: 10.1210/jc.2018-00241
166. Melmed S., Polonsky K. S., Larsen P. R., Kronenberg H. M., eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. N.Y.: Elsevier; 2016. 1936 p.
167. Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism.* 2013;62(4):457-78.
168. Moal V., Mathieu E., Reynier P., Malthièry Y., Gallois Y. Low serum testosterone assayed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Comparison with five immunoassay techniques. *Clin.Chim. Acta.* 2007; 386(1–2): 12–19. DOI: 10.1016/j.cca.2007.07.013
169. Motta AB. The role of obesity in the development of polycystic ovary syndrome. *Curr. Pharm. Des.* 2012;18(17):2482-91.
170. № 2. - C. 69-73.
171. Ogbuji QC. Obesity and reproductive performance in women. *Afr. J. Reprod. Health.* 2010;14(3):143-51.
172. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, FlegalKM Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA.* 2012; 307:483-490.
173. O'Reilly M. W., Taylor A. E., Crabtree N. J., Hughes B. A., Capper F., Crowley R. K. et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 2014; 99(3): 1027–36. DOI: 10.1210/ jc.2013-3399

174. Ozata M., Ozdemir IC, Licinio. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J ClinEndocrinolMetab* 1999; 84:10:3686-3895.
175. Perkins R.B., Hall J.E., Martin K.A. Aetiology, previous menstrual function and patterns of neuro-endocrine disturbance as prognostic indicators in hypothalamic amenorrhea // *Hum. Reprod.* 2001. Vol. 16. P. 2198-2205.
176. Primeau V, CoderreA,Karelis. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int. J. Obes. (Lond)*.2011;35(7):971-981.
177. Pugeat M., Plotton I., Brac de la Perrière A., Raverot G., Déchaud H., Raverot V. Management of endocrine disease hyperandrogenic states in women: pitfalls in laboratory diagnosis. *Eur. J Endocrinol.* 2018; 178(4): R141–54. DOI: 10.1530/EJE-17-0776
178. Rager K. M., Omar H. A. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *Sci. World J.* 2006; 6: 116–21. DOI: 10.1100/tsw.2006.23
179. Rak-Mardyla A. Ghrelin role in hypothalamus-pituitary-ovarian axis. *J PhysiolPharmacol.* 2013;64(6):695-704.
180. Regidor P. A., Schindler A. E. Antiandrogenic and antimineralocorticoid health benefits of COC containing newer progestogens: dienogest and drospirenone. *Oncotarget.* 2017;8(47): 83334–42. DOI: 10.18632/oncotarget.19833
181. Rehana R, Zahir H, Syeda S. Effect of weight status on pregnancy outcome in intra cytoplasmic sperm injection. *Iran J. Reprod. Med.* 2013;11(9):717-24.
182. Rehman R, Teriq S, Usmani A, et al. Interplay of leptin with obesity

- and polycystic ovarian syndrome. *Life Sci J.* 2015;12(4):83-9.
183. Ricci A.G., Di Yorio M.P., Faletti A.G. Inhibitory effect of leptin on the rat ovary during the ovulatory process. *Reproduction* 2006; 132:5:771—780.
184. Roa J., Tena-Sempere M. Connecting metabolism and reproduction: Roles of central energy sensors and key molecular mediators. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014; 397(1-2): 4-14. doi: 10.1016/j.mce.2014.09.027.
185. Roy R.N., Cecutti A., Gerulath A.H. et al. Endometrial transcripts of human insulin-like growth factors arise by differential promoter usage. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 135:1:11-19.
186. Saito K., Ando H., Goto K., Kakuma T., Kawano Y., Narahara H. et al. A case of hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome; increase in proliferating cell nuclear antigen and decrease in loricrin in acanthosis nigricans. *Ann. Dermatol.* 2016; 28(5): 637–9.
187. Sanchón R., Gambineri A., Alpañés M., Martínez-García M. Á., Pasquali R., Escobar-Morreale H. F. Prevalence of functional disorders of androgen excess in unselected premenopausal women: a study in blood donors. *Hum. Reprod.* 2012; 27(4): 1209–16. DOI: 10.1093/humrep/des028
188. Santos ED, Pecquery R, Mazancourt Pd, Dieudonne M-N. Adiponectin and Reproduction. *Vitam. Horm.* 2012; 90:187-209.
189. 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):565-576.
190. Sir-Petermann T., Maliqueo M., Palomino A. et al. Episodic leptin release is independent of luteinizing hormone secretion. *Hum Reprod* 1999;14: U:2695-2699.
191. Sowinska-Przepiera E., Andrysiak-Mamos E., Jarzabek-Bielecka G., Walkowiak A. et al. Functional hypothalamic amenorrhea - diagnostic

- challenges, monitoring, and treatment. *Endokrynol.Pol.* 2015.Vol. 66 (3). P. 252-260
192. Speiser P. W., Azziz R., Baskin L. S., Ghizzoni L., Hensle T. W., Merke D. P. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 2010; 95(9): 4133–60. DOI: 10.1210/jc.2009-2631
193. Starka L., Duskova M. Functional hypothalamic amenorrhea // *VnitrLek.* 2015 Fall. Vol. 61 (10). P. 882-885.
194. Swenne I. Plasma cholesterol is related to menstrual status in adolescent girls with eating disorders and weight loss // *ActaPaediatr.* 2015. Nov 5. doi: 10.1111/apa.13258. [Epub ahead of print].
195. Taylor PD, Samuelsson AM, Poston L. Maternal obesity and the developmental programming of hypertension: a role for leptin. *ActaPhysiologica.* 2014;210(3):508-523. doi: 10.1111/apha.12223
196. Tezuka M., Irahara M., Ogura K. et al. Effects of leptin on gonadotropin secretion in juvenile female rat pituitary cells. *Eur J Endocrinology* 2002; 146:2:261-266.
197. Tong A., Jiang J., Wang F., Li C., Zhang Y., Wu X. Pure androgen-producing adrenal tumor: clinical features and pathogenesis. *Endocr.Pract.* 2017; 23(4): 399–407. DOI: 10.4158/EP161580.OR
198. Van Zuuren E. J., Fedorowicz Z., Carter B., Pandis N. Interventions for hirsutism (excluding laser and photoepilation therapy alone). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 4: CD010334. DOI: 10.1002/14651858.CD010334.pub2
199. Wild R. A., Carmina E., Diamanti-Kandarakis E., Dokras A., EscobarMorreale H. F., Futterweit W. Et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J. Clin. Endocrinol.Metab.*2010; 95: 2038–49. DOI: 10.1210/jc.2009-2724

200. Wu MH, Chen KF, Lin SC, Lgu CW, Tsai SJ. Aberrant expression of leptin in human endometriotic stromal cells is induced by elevated levels of hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ . *Am J Pathol.* 2007; 170:590–598.
201. Yildiz B. O., Bolour S., Woods K., Moore A., Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum. Reprod. Update.* 2010; 16(1): 51–64. DOI: 10.1093/humupd/dmp024
202. Zachow R.J. Weitsman SR. Magoffin DA. Leptin impairs the synergistic stimulation by transforming growth factor-beta of follicle-stimulating hormone-dependent aromatase activity and messenger ribonucleic acid expression in rat ovarian granulosa cells. *BiolReprod* 1999; 61:4:1104—1109.
203. Zargar A. H., Wani A. I., Masoodi S. R., Laway B. A., Bashir M. I., Salahuddin M. Epidemiologic and etiologic aspects of hirsutism in Kashmiri women in the Indian subcontinent. *Fertil.Steril.* 2002; 77(4): 674–8.
204. Zerani M., Boiti C., Zampini D. et al. Ob receptor in rabbit ovary and leptin in vitro regulation of corpora lutea. *J Endocrinol*2004; 183:2:279-288.
205. Zhang J, Zhou L, Tang L, Xu L. The plasma level and gene expression of resistin in polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2011;27(12): 982-7.