

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК: 618.17-008.8:616-056.527

САДЫКОВА ДИЛДОРА ШУХРАТИЛЛАЕВНА

**Нарушения менструального цикла у женщин фертильного возраста
с ожирением**

5A510102 - «Эндокринология»

ДИССЕРТАЦИЯ НАПИСАНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ
АКАДЕМИЧЕСКОЙ СТЕПЕНИ МАГИСТРА

Научный руководитель:
Доцент, к.м.н. Ахмедова Ш.У.

Ташкент-2017 г.

АННАТОЦИЯ

В научной литературе широко обсуждается влияние ожирения на фертильность, поскольку нарушения обменных процессов приводит к возникновению различных форм НМФ как с момента становления менархе, так и в активном репродуктивном возрасте. Данные, касающиеся этого вопроса, достаточно разноречивы, тем не менее бесспорное воздействие на состояние репродуктивной функции оказывает возникающая при любой форме ожирения и приводящая к овариальной недостаточности патологии гипоталамо-гипофизарной системы.

Проблема ожирения и фертильных нарушений является важной составной частью репродуктивной эндокринологии. Проблема инфертильности при ожирении рассматривается через ось гипоталамус-гипофиз-гонады и метаболические нарушения. Метаболический синдром, как одна из важных причин этих расстройств, стал изучаться только в последнее десятилетие, широко дискутируется роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии при ожирении. Полагают, что инсулинорезистентность и, как его следствие, гиперинсулинемия повышает синтез ЛГ-зависимых андрогенов в яичниках, которые оказывают действие на ИФР - тека клеток яичников и запускает весь каскад генетически запрограммированных. Таким образом, центральные механизмы регуляции гонадотропной функции гипофиза, местные яичниковые факторы и метаболические нарушения на сегодняшний день рассматриваются как определяющие факторы в нарушениях репродукции при ожирении. Ввиду этого, нами проведен анализ частоты развития различных нарушений репродуктивной функции у женщин с ожирением в зависимости от ИМТ, ИПБ и метаболического статуса(показателей углеводного и липидного обмена)

и без ожирения для уточнения патогенетических механизмов их развития .

SUMMARY

In scientific literature widely influence of obesity comes into question on fecundity, as violation of exchange processes results in the origin of different forms of menstrual functions disorders (MFD) both from the moment of becoming of menarche and in active reproductive age. Data touching this question, contradictory enough, nevertheless the indisputable affecting the state of reproductive function renders arising up at any form of obesity and resulting in ovarian insufficiency of pathology of the hypothalamo-pituitary system.

The problem of obesity and фертильных violations is important component part of reproductive endocrinology. The problem of relative sterility at obesity is examined through the axis of hypothalamo-pituitary gonad and metabolic violations. Metabolic syndrome, as one of important reasons of these disorders, began to be studied only in the last decade, the role of insulin rezistancy and hyperinsulinemias is widely discussed at obesity. Suppose that insulin rezistancy and, as his investigation hyperinsulinemia, promotes the synthesis of LH-depend androgens in ovaries that render operating on IGF-1 teka cells of mews of ovaries and starts all cascade genetically programed and conditioned by the external factors of violation of reproduction.

Thus, the central mechanisms of adjusting of gonadotropic function of hypophysis, local ovaries factors and metabolic violations, to date are examined as determinatives in violations of reproduction at obesity. Because of it, we are conduct the analysis of frequency of development of different violations of reproductive function for women with obesity depending on

body mass index, and metabolic status (indexes of carbohydrate and lipid exchange) and without obesity for clarification of nosotropic mechanisms of their development.

XULOSA

Metabolik jarayonlarni buzilishi menstrual funkciyasi tashkil topkan paytdan boshlab turli shakllarini paydo bo'lishiga sabab bo'ladi, va faol reproduktiv yoshdagi kabi ilmiy adabiyotlarda keng, unumdorligiga semizlik ta'sirini muhokama qilindi. Ushbu masala bilan bog'liq ma'lumotlar, reproduktiv funksiyasiga juda qarama-qarshi, shunga qaramay ajoyib ta'sir sodir bo'lsa har qanday semizlik shakli va Gipotalamo-gipofizar tizimi tuxumdon etishmovchiligi patologiyasi etakchi.

Semizlik va nogiron unumdorligini muammo reproduktiv endokrinologiya muhim qismidir. semizlik bilan bepushtlik muammosi Gipotalamo-gipofizar-gonadal o'qi va metabolik kasalliklar bilan qaraladi. Metabolik sindromi bu kasalliklar muhim sabablaridan biri hisoblanadi, faqat oxirgi o'n yil ichida o'rgana boshladi, keng hiperinsülinemi va semizlik insulinorezistentsnost rol muhokama etiladi.

Bu insulinorezistentsnost iymon keltirgan va uning oqibati hiperinsülinemi sifatida, IGF tuxumdon theca hujayralari ta'sir va genetik dasturlashtirilgan va ko'paytirish kasalliklar tashqi omillar taqozo barcha bir kaskad ishga tushirilganda tuxumdonlar, ham Lyuteinik-qaram androgen sintezini oshiradi.

Shunday qilib, gonadotrop gipofiz funktsiyasi, mahalliy tuxumdon omillar va metabolik kasalliklar bugungi kunda tartibga solish markaziy mexanizmlar semizlik reproduktiv kasalliklarda omillar aniqlash, deb qabul qilinadi. Bu ko'rinishida, biz Tana Vazn Indeksi va metabolik bel-buxsa indeksi holati (uglevod va lipid almashinuvi) va ularning rivojlanish patogen

mexanizmlarini ochib berish uchun non-semiz ko'ra semizlik ayollarda reproduktiv funktsiya turli kasalliklar chastotasi tahlil qilgan.

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВВЕДЕНИЕ	2
ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	6
1.1. Критический анализ, жесткая дисциплина и персональная ответственность должны стать повседневной нормой в деятельности каждого руководителя.....	6
1.2. Метаболический синдром (МС) у женщин репродуктивного возраста: классификация, этиопатогенез, клиническая картина, гормональные нарушения, метаболический гомеостаз.....	10
1.3. Ожирение и бесплодие: центральные механизмы регуляции гонадотропной функции гипофиза, местные яичниковые факторы и метаболические нарушения.....	17
1.4. Медикаментозные методы лечения ожирения.....	30
Выводы к главе I.....	33
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Материал исследования.....	34
2.2. Методы исследования.....	36
2.2.0. Клинические методы исследования.....	37
2.2.1. Гормональные исследования.....	41
2.2.2. Рентгенологические методы.....	42
2.2.3. Ультразвуковое исследование (УЗИ).....	43
2.2.4. Гинекологические методы исследования.....	45
2.2.5. Методы статистической обработки.....	47
2.2.6. Оценка факторов риска нарушений менструального цикла у женщин с ожирением.....	47

2.2.7 Схемы терапии.....	50
Выводы к главе II.....	51
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	52
3.1. Характеристика антропометрических, биохимических, гормональных, клинико-инструментальных показателей и репродуктивных нарушений у женщин с различной степенью ожирения.....	52
3.2. Характеристика антропометрических, биохимических, гормональных, клинико-инструментальных показателей и репродуктивных нарушений у женщин без ожирения.....	68
3.3. Интегральная оценка факторов риска нарушений менструального цикла у женщин с ожирением.....	72
3.4. Динамика данных антропометрии, липидного профиля и гормональных исследований через 6 мес. терапии.....	79
Выводы к главе III.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	89
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	100

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВЖТ - висцеральная жировая ткань
ДАД - диастолическое артериальное давление
ДЭАС-с – дегидроэпиандростерона сульфат
Е1 -эстрон
Е2 - эстрадиол
ТЗ - трийодтиронин
ИМТ - индекс массы тела
ИПБ – индекс пояс бедро
Ка - коэффициент атерогенности
ЛГ - лютеинизирующий гормон
ЛФК - лечебная физкультура
МБЖТ - масса безжировой ткани
МОЖТ - масса общей жировой ткани
НГН - нарушение гликемии натощак
НМЦ - нарушение менструального цикла
НТГ - нарушение толерантности к глюкозе
ОБ - окружность бедра
ОЖТ - общая жировая ткань
ОТ - окружность талии
ПЖТ - подкожная жировая ткань
ПКЯ - поликистоз яичников
ПП - пищевое поведение
САД - систолическое артериальное давление
СД - сахарный диабет
СПКЯ - синдром поликистозных яичников
ТГ - триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы:

Вопросы репродуктивной патологии изучаются в течение всего времени развития медицины. До 1945 года исследования носят мало-системный, индивидуальный, дезинтегрированный характер. В основном исследования ученых посвящались вопросам охраны женщин и женского населения

Физиология и патология – репродуктивной системы относится к областям медицинской науки, особенно бурно развивающимся в последние два-три десятилетия. Нервная и эндокринная регуляция репродукции изучается с использованием новых изолированных методов с охватом все более широкого круга факторов, контролирующих эту важную функцию.

Как указывалось выше, в соответствии с Каирским протоколом в 1994 году в зону повышенного внимания попадают девочки и девушки до 18 лет. Безусловно, что и до 1994 года имели место единичные исследования, посвященные проблемам заболевания половой системы девочек, однако системный характер научный поиск приобретает только после адекватной концентрации внимания на проблемах транспозиции заболеваний детского периода жизни во взрослый возраст в виде инкурабельных форм бесплодия.

Согласно докладу комитета ВОЗ по ожирению, “избыточная масса тела и ожирение в настоящее время столь распространены, что влияют на здоровье населения больше, чем традиционные проблемы здравоохранения, в частности, голодание и инфекционные заболевания” (Report of the WHO Consultation on Obesity, 1997).

Распространенность ожирения увеличивается с возрастом, а после 50-60 лет масса тела обычно стабилизируется. В России ожирением

страдают 54% населения, в Великобритании - 51%, в Германии - 50%. В Китае ожирением страдают 25% взрослого населения (World Health Organization, 2007).

Более того, ожирение является фактором риска развития многих заболеваний и связано со значительным числом состояний, приводящих к смерти (NTF on the Prevention and Treatment of Obesity, 2000). К таким заболеваниям относятся: метаболические заболевания, такие как сердечно-сосудистые заболевания и артериальная гипертензия (АГ), а также новообразования, нарушение свёртываемости крови и функции дыхательной системы, заболевания опорно-двигательного аппарата и кожи, а также репродуктивные расстройства как у мужчин, так и у женщин.

Несмотря на многочисленные исследования в этой области, до сих пор нет единого взгляда на состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадальной оси у женщин репродуктивного возраста при различных эндокринных заболеваниях, особенно при ожирении, что послужило причиной для настоящего исследования.

Прогрессирующий рост числа больных с ожирением, особенно у девушек и подростков-девочек, сопровождающийся различными репродуктивными нарушениями обуславливает актуальность изучения данной проблемы. Более того, ожирение как медико-социальная проблема продолжает оставаться малоизученным в условиях Республики Узбекистан.

Не менее важным осложнением ожирения является нарушения менструальной и детородной функции у женщин, которые весьма часты [6]. Исследования показывают, что ожирение влияет на возраст появления менархе, становление менструальной функции и циклическую деятельность яичников [8,11]. Полагают, что ожирение обуславливает большую частоту бесплодия, вероятность развития

синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и более раннее наступление менопаузы [9]. При этом патогенез репродуктивных нарушений и их гормональная основа до конца не изучена и данные, имеющиеся по этому поводу, противоречивы [11].

Таким образом, прогрессирующий рост числа больных с ожирением, особенно у лиц женского пола, сопровождающийся различными репродуктивными нарушениями обуславливает актуальность изучения данной проблемы. Более того, ожирение как медико-социальная проблема продолжает оставаться малоизученным. Так, не установлены причины, объясняющие механизмы развития репродуктивных нарушений особенно у женщин. Нет четких руководств для врачей, и для больных с ожирением об эффективных методах лечения и профилактики этого широко распространенного заболевания [7].

Все вышеуказанное послужило причиной для проведения настоящего исследования.

Цель исследования - изучить характер нарушений менструального цикла у женщин фертильного возраста с ожирением по обращаемости.

Задачи исследования.

1. Изучить взаимосвязь между гормональными, метаболическими и репродуктивными показателями у женщин с ожирением.

2. Изучить взаимосвязь между гормональными, метаболическими и репродуктивными показателями у женщин без ожирения.

3. Определить факторы риска нарушений менструального цикла, их характер у женщин с ожирением.

Научная новизна. Впервые проведена интегральная оценка факторов риска, участвующих в формировании нарушений менструального цикла у пациенток с ожирением на уровне поликлинического звена, что позволило сформировать основные направления по ранней диагностике и профилактике заболевания.

Впервые выполнена комплексная оценка гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у пациентов молодого возраста с метаболическим синдромом с НМЦ, что позволило дать характеристику особенностей клинико-диагностических критериев. У женщин с ожирением и НМЦ выявлено достоверное снижение базального уровня ИФР-1, что может служить диагностическим критерием в прогнозировании фертильности.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Ожирение является определяющим фактором в генезе репродуктивных нарушений и обуславливает высокую частоту как первичного, так и вторичного бесплодия и аменореи.

2. В развитие репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с ожирением имеет место нарушение механизма обратной отрицательной связи в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе.

3. Определены наиболее значимые факторы риска, способствующие возникновению нарушений репродуктивной системы у женщин фертильного возраста: наличие ожирения с детства (60%), ранее менархе (30%), перинатальные факторы (68%), особенности соматического здоровья и анамнеза (77%).

Практическая значимость. Выявлены основные факторы, влияющие на характер нарушений менструальной функции у женщин фертильного, страдающих ожирением, которые легли в основу дальнейшей тактики формирования групп риска для проведения комплекса профилактических мероприятий. Воздействие ряда обнаруженных факторов риска является управляемым, в связи с чем

возможно использование полученных в ходе работы сведений для целенаправленной профилактики нарушений становления репродуктивной системы у женщин фертильного возраста, страдающих ожирением.

Структура и объём магистерской диссертации.

Магистерская диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждений, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 115 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 2 диаграммами, библиография содержит 100 источников, из них 63 отечественной и 37 зарубежной литературы.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 3 тезиса в дальнем зарубежье и 2 статьи в ближнем зарубежье, 1 тезис в Республике Узбекистан.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Критический анализ, жесткая дисциплина и персональная ответственность должны стать повседневной нормой в деятельности каждого руководителя

2017 год мы объявили Годом диалога с народом и интересов человека.

Анализируя сегодня поступательное продвижение нашей страны по пути стабильного развития, мы имеем все основания заявить, что в истекшем году сделаны решительные шаги в реализации принципиально важных реформ. Основная цель этих реформ – обеспечить достойные уровень и качество жизни наших людей.

Сегодня задача каждого из нас, и прежде всего руководителей органов государственного управления, на основе критического анализа положения дел в соответствующих сферах и отраслях ответственно обеспечить реализацию возложенных на нас задач. Исходя из этого, а также с учетом предложений, поступивших в ходе широкого обсуждения проекта Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017-2021 годы, вношу предложение определить на 2017 год одиннадцать важнейших приоритетов.

Самый главный приоритет – реализация Государственной программы «Год диалога с народом и интересов человека», последовательное воплощение в жизнь благородной идеи «Интересы человека – превыше всего».

Именно эти ключевые задачи должны стать отправной точкой для внесения серьезных корректив в основные направления и приоритеты

углубления экономических реформ. Для этого необходимо реализовать следующие задачи.

Первое – внедрить новые эффективные механизмы и методы налаживания открытого диалога с гражданами, в том числе отчетность перед населением хокимов всех уровней, руководителей органов прокуратуры и внутренних дел.

Второе – надо обеспечить эффективную организацию деятельности Народных приемных Президента Республики Узбекистан в Республике Каракалпакстан, областях и городе Ташкенте, в каждом районе и городе, Виртуальной приемной Президента Республики Узбекистан.

Главная цель всей этой работы – обеспечить оперативное и тщательное рассмотрение обращений и решение вопросов, касающихся законных интересов граждан.

Третье – специально созданной комиссии во главе с Премьер-министром необходимо в недельный срок доработать и внести на утверждение проект Государственной программы «Год диалога с народом и интересов человека».

Важнейшим приоритетом является дальнейшее укрепление макроэкономической стабильности и сохранение высоких темпов роста экономики, в том числе сбалансированности Государственного бюджета на всех уровнях, устойчивости национальной валюты и уровня цен на внутреннем рынке.

«Реформирование сферы здравоохранения является одним из важных направлений государственной политики», — Шавкат Мирзиёев.

«О мерах по дальнейшему улучшению обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» от 31 октября 2016 года.

Далее глава государства заявил о необходимости организовать отдельные поликлиники для девушек и женщин. Рождение здорового поколения во многом зависит от здоровья женщин, отметил он.

«Когда речь идет о сфере здравоохранения, мы должны помнить одну истину: медицинские работники — это стражи нашего здоровья. Народ должен доверять им, а они — завоевать доверие народа», — Шавкат Мирзиёев.

Основными задачами реформ системы здравоохранения явились:

- обеспечение государством гарантированного уровня и качества первичной медико-санитарной помощи населению;
- укрепление системы экстренной неотложной медицинской помощи населению;
- совершенствование системы организации и размещения сети лечебно-профилактических учреждений, поэтапный переход к системе врача общей практики;
- создание рынка медицинских услуг и страховой медицины;
- повышение эффективности системы управления здравоохранением за счет ее упрощения, предоставления большей самостоятельности лечебно-профилактическим учреждениям, развитие в здравоохранении негосударственного сектора и частной врачебной практики;
- совершенствование финансовой базы здравоохранения за счет повышения эффективности бюджетных расходов при предоставлении бесплатных медицинских услуг; развития различных форм смешанного и частного финансирования;
- создание нормативно-правовой базы реформирования отрасли;

- совершенствование процесса подготовки, переподготовки и повышения профессиональной квалификации медицинских работников;
- интеграция развития физической культуры и различных форм профилактики здоровья населения;
- расширение международного сотрудничества и привлечения иностранных инвестиций и технологий в отрасль.

1.2. Метаболический синдром (МС) у женщин репродуктивного возраста: классификация, этиопатогенез, клиническая картина, гормональные нарушения, метаболический гомеостаз

Проблема ожирения представляет угрозу здоровью населения. Согласно данным ВОЗ 1,7 млрд человек на планете имеет избыточный вес, а к 2025 г. 40% мужчин и 50% женщин будут страдать ожирением.

Классификация ожирения. Ожирение можно определить как избыток жира в теле. В зависимости от степени это патологическое состояние классифицируется как избыточная масса тела или ожирение.

Классификация ВОЗ (1997), основанная на индексе массы тела (ИМТ) на сегодняшний день принята и широко используется во всем мире и считается наиболее удобной (табл.1)

Не менее информативным показателем является оценка индекс пояса бедра (ИПБ) (табл.1.2).

Таблица 1.1.

**Классификация избыточной массы у взрослых
в зависимости от ИМТ по ВОЗ (1997г.).**

Классификация	ИМТ (кг/м ²)	Вероятность сопутствующего заболевания
Недостаточная масса	<18,5	Низкая (но риск других клинических проблем увеличивается)
Нормальный диапазон	18,5-24,9	Средняя
Избыточная масса	≥25,0	Увеличена Умеренно увеличена Значительно увеличена Очень увеличена
Пред-ожирение	25,0-29,9	
Ожирение класс I	30,0-34,9	
Ожирение класс II	35,0-39,9	
Ожирение класс III	>40,0	

В классификации, предложенной .с соавт. (1980), выделено 2 формы ожирения: первичное ожирение, к которому относят: а) алиментарно – конституциональное; б) нейроэндокринное (гипоталамо – гипофизарное ожирение и адипозогенитальная дистрофия). К формам вторичного ожирения относят: а) церебральное; б) гипотиреоидное; в) гипоовариальное; г) надпочечниковое; д) климактерическое [12].

По классификации ВОЗ различают: а) эндокринное (алиментарное, гипотиреоидное, гипофизарное, железистое), б) простое ожирение (избыточное, конституциональное, локализованное, экзо- и эндогенное).

Таблица 1.2.

Определение избыточной массы тела и ожирения по окружности талии (ВОЗ, 1997)

Пол	Избыточная масса Тела	Ожирение
Мужчины	94-102 см	>102
Женщины	80-88см	>88

Этиопатогенез. Ожирение является серьезной медико-социальной и экономической проблемой современного общества, относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний и представляет серьезную угрозу состоянию общественного здоровья из-за повышенного риска сопутствующих заболеваний, приводящих к ранней потере трудоспособности и высокой смертности [Дедов И.И, Бутрова С.М., 2001].

Особую значимость ожирение представляет для здоровья женщин детородного возраста, являясь серьезным фактором риска не только сердечнососудистых заболеваний, сахарного диабета, желчнокаменной болезни, но и бесплодия, перинатальной патологии, рака молочной железы, эндометрия и яичников [Гогаева Е.В., 2002, Sato F., 1998]. В настоящее время частота ожирения у женщин старше 20 лет в популяции достигает 35% [Гинзбург М.М., 2002]. Согласно прогнозам эпидемиологов, к 2025 году ожирением будут страдать 50% женщин [Ершова Е.В., Бутрова С.А., 2004].

В развитии ожирения, как заболевания многофакторного генеза, определяющее значение имеет энергетический дисбаланс, являющийся следствием неадекватного взаимодействия генетических и внешне-средовых (социальных, пищевых, психологических, физических) факторов [Мельниченко Г.А., 2001, Гинзбург М.М., 2002, Беляков Н.А., Мазуров В.И., 2003]. В последнее десятилетие активно обсуждается роль непосредственно жировой ткани в генезе ожирения и, связанных с ним, осложнений. Установлено, что жировая ткань, как диффузная эндокринная железа, секретирует ряд гормонов и биологически активных веществ, в том числе лептин, уровень которого отражает суммарный энергетический резерв жировой ткани, воздействует, главным образом, на липидный обмен и влияет на репродуктивную функцию [Панков Ю.А., 1999, Considine R.V., 1996, Mantzoros C.S., 1999]. Адипоциты принимают активное участие в метаболизме половых стероидов [Берштейн Л.М., 1998, Петрухина А., 2001]. Определена роль инсулинорезистентности в развитии ожирения и метаболических нарушений [Бутрова С.М., 2004, Reaven G.M., 1999, Girod J.P., Brotman D.J., 2003]. В формировании аппетита и пищевого поведения, помимо других гормонов, принимает важное участие недавно открытый «гормон голода» - грелин [Kojima M., 1999, Tschop M., 2000, Cummings D.E., 2001, Altman J., 2002]. В литературе широко обсуждаются механизмы взаимодействия, гормонов, регулирующих энергетический баланс, однако, до сих пор не рассматривалась взаимосвязь лептина, инсулина, грелина с пищевым поведением. Несмотря на большой интерес за рубежом к изучению грелина при ожирении, в России исследований, посвященных данной проблеме не проводилось.

Множество литературных источников указывают на важное значение ожирения в нарушении фертильности, поскольку расстройства обменных процессов приводят к возникновению различных форм

нарушений менструальной функции как с момента становления менархе, так и в активном репродуктивном возрасте [Прилепская В.Н., 2002, Артымук Н.В., 2003]. Однако, данные, касающиеся этого вопроса, разноречивы и не позволяют однозначно трактовать патогенез нарушений менструального цикла у пациенток с ожирением. До конца не определена роль лептина и не изучен вклад грелина в формирование репродуктивных нарушений у женщин, страдающих ожирением.

Данные литературы свидетельствуют о том, что при лечении ожирения в 95 % случаев не удается на длительное время снизить массу тела, большинство пациенток возвращаются к исходному весу в течение года [Дедов И.И., 2001, Петунина Н.А., 2002, Bray G., 1998]. Несмотря на то, что в последние годы существенно изменились принципы терапии ожирения, его эффективность остается чрезвычайно низкой, ввиду отсутствия системного подхода к этой проблеме, отсутствуют четкие алгоритмы диагностики и лечения ожирения у женщин репродуктивного возраста.

Следствием нарушения нейроэндокринного контроля функции гипоталамуса является повышение секреции и выделения адренокортикотропного гормона (АКТГ), пролактина; также нарушается циркадный ритм выделения гонадолиберина и, соответственно, гонадотропинов в гипофизе. Внегонадно синтезирующийся из андрогенов эстрон повышает чувствительность гипофиза к гонадолиберину, что приводит к формированию вторичных поликистозных яичников (ПКЯ).

В ответ на избыточную стимуляцию АКТГ в надпочечниках повышается продукция кортизола и андрогенов. Гиперкортизоцизм способствует специфическому распределению жировой ткани с преимущественным отложением жировой ткани в области плечевого пояса, живота и мезентерии внутренних органов. Такой тип ожирения

называют висцеральным (синонимы: центральное, кушингоидное, мужское, андройдное). Кортизол непосредственно способствует инсулинорезистентности (ИР) — снижению чувствительности периферических тканей (скелетной мускулатуры) к инсулину. Как следствие ИР развивается гиперинсулинемия в результате гиперфункции β -клеток поджелудочной железы с целью поддержания нормогликемии. Следующим этапом — как результат гиперинсулинемии — является нарушение липидного спектра крови (дислипидемия), характеризующееся повышением атерогенных факторов (триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)), что приводит к атеросклерозу и артериальной гипертензии (АГ). Последовательность развития метаболических нарушений происходит соответственно длительности заболевания. Поэтому АГ, обязательный компонент МС, проявляется, как правило, после 35 лет.

Нарушение нейромедиаторного контроля за функцией центров пищевого поведения, которые находятся в гипоталамусе, приводит к повышенному потреблению пищи, в результате чего увеличивается степень ожирения.

Надпочечниковые андрогены (ДГЭА-С, тестостерон) и тестостерон, синтезирующийся в жировой ткани, также способствуют периферической ИР.

Таким образом, результатом активации оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники является формирование висцерального ожирения, ИР (гиперинсулинемии), дислипидемии и АГ. Следствием эндокринно-метаболических нарушений является в репродуктивном возрасте ановуляторное бесплодие, а в пременопаузе — развитие СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), аденокарциномы эндометрия.

Роль инсулина в овариальной функции сводится к усилению ЛГ-зависимого синтеза тестостерона и повышению его биодоступности.

У женщин с МС поликистозные яичники (ПКЯ) формируются не только как следствие метаболических изменений, но и первичного нарушения нейромедиаторного контроля секреции гонадолиберина. Избыток андрогенов первично из надпочечников, а затем из ПКЯ поступает в жировую ткань, где повышается синтез эстрогена. Внегонадно синтезируемый эстроген приводит к развитию гормональнозависимых заболеваний в репродуктивной системе.

В результате вышеописанных эндокринно-метаболических нарушений резко увеличивается продукция андрогенов. Необходимо четко представить источники андрогенов, на которые необходимо воздействовать при назначении лечения. Можно выделить следующие основные источники гиперпродукции андрогенов: надпочечники, жировая ткань, гиперинсулинемия, поликистозные яичники.

Клиническая картина всем хорошо известна. Кардинальным признаком МС является нарушение менструальной и генеративной функций на фоне прогрессирующей прибавки массы тела (МТ). Основными жалобами пациенток являются: нарушение менструального цикла, невынашивание беременности, бесплодие, избыточное оволосенение, ожирение и многообразие диэнцефальных жалоб. Причем избыточную массу тела (ИМТ) пациентки связывают с эндокринными нарушениями, а не с алиментарными факторами. Только при тщательно собранном анамнезе можно выявить наличие повышенного аппетита и неадекватного отношения к количеству потребляемых калорий. Это связано с нарушением функции центров пищевого поведения, которые находятся в гипоталамусе. Из перенесенных заболеваний отмечается большая частота ОРВИ различной экстрагенитальной патологии. Наследственность у большинства пациенток отягощена нарушениями

репродуктивной функции, ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД 2), ССЗ.

Отличительным признаком является вторичное нарушение менструального цикла после воздействия различных факторов на фоне прибавки МТ. Нарушение менструального цикла начинается с увеличения длительности цикла с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ), а затем развиваются олиго-аменорея и хроническая ановуляция. Следует отметить большую частоту дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК) — до 20%.

При объективном исследовании определяется индекс МТ, значение которого у большинства пациенток более 30, что соответствует ожирению. Тип ожирения определяется по соотношению «объем талии/объем бедер» (ОТ/ОБ), значение которого более 0,85 характерно для висцерального распределения жировой ткани преимущественно в области плечевого пояса и живота. Важным клиническим признаком является наличие полос растяжения на коже живота, бедер от бледно-розового до багрового цвета. Часто наблюдаются изменения кожи по типу «нигроидного акантоза», проявляющегося в виде шероховатых гиперпигментированных участков кожи в местах трения и складок (паховые, подмышечные, под молочными железами, на животе). Эти изменения кожи являются клиническим признаком ИР. При осмотре наблюдаются выраженные андрогензависимые проявления (гирсутизм, угревая сыпь), что обусловлено влиянием не только надпочечниковых андрогенов, но и внегонадно синтезируемого тестостерона в большом количестве жировой ткани. При формировании вторичных ПКЯ отмечается усиление роста стержневых волос не только по белой линии живота, околососковых полей и внутренней поверхности бедер, но и часто в области подбородка, бакенбард, на груди, спине, ягодицах.

При этом у некоторых пациенток имеются признаки вирильного синдрома — андрогензависимая алопеция и снижение тембра голоса.

Состояние молочных желез характеризуется их гипертрофией за счет жировой ткани и большой частотой фиброзно-кистозной мастопатии.

Диагностика сложности не представляет, поскольку основывается на типичной клинической симптоматике и данных анамнеза: нарушение менструального цикла на фоне прибавки МТ, висцеральное ожирение и «диэнцефальные» жалобы. Трансвагинальная эхография в начале заболевания выявляет мультифолликулярные яичники, а примерно через 3–5 лет — ПКЯ с утолщенной гиперэхогенной капсулой, которые иногда могут быть увеличены в 2–6 раз.

Гормональные нарушения характеризуются повышением в крови концентраций АКТГ, кортизола, пролактина. Уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) могут быть нормальными, а при формировании вторичных ПКЯ повышаются концентрации ЛГ с увеличением соотношения ЛГ/ФСГ до 2,5–3. Повышены также уровни инсулина и снижены концентрации половых стероидсвязывающих глобулинов (ПССГ). Кроме того, характерно увеличение содержания 17-ОП, Т и ДГЭА-С в крови, 17-КС — в моче. Это зачастую приводит к необоснованному назначению дексаметазона (аналог кортизола), что не является патогенетически обоснованной терапией надпочечниковой гиперандрогении, поскольку у этих пациенток и без того повышены концентрации кортизола. Следует отметить, что гормональные исследования не являются решающими в диагностике МС, поскольку очень вариабельны в связи с повышением биологически активных фракций тестостерона и эстрадиола за счет снижения продукции ПССГ, индуцированного инсулином.

При биопсии эндометрия отмечают большую частоту гиперпластических процессов и аденоматоза в эндометрии (до 60%), что, несомненно, связано с выраженными метаболическими нарушениями. Поэтому практикующие врачи должны относиться к этим пациенткам с онкологической настороженностью и рекомендовать раздельное выскабливание при наличии нарушений менструального цикла, а также эхографических признаках гиперплазии эндометрия.

Метаболический гомеостаз характеризуется повышением в крови уровня инсулина, ЛПНП и ЛПОНП, триглицеридов, снижением концентраций ЛПВП. Пероральный глюкозотолерантный тест с определением базальных и стимулированных глюкозой (через 2 ч после приема 75 г глюкозы) концентраций инсулина и глюкозы выявляет нарушение толерантности к глюкозе. Информативным также можно считать определение индекса НОМА (математическая модель), значения которого более 2,5 свидетельствуют об ИР. Для подсчета данного индекса необходимы только значения базальных концентраций глюкозы и инсулина, которые перемножаются и делятся на 22,5.

1.3. Ожирение и бесплодие: центральные механизмы регуляции гонадотропной функции гипофиза, местные яичниковые факторы и метаболические нарушения

Этиопатогенез. Данная тема стала актуальной после открытий, посвященных исследованию функции жировой ткани, в которой синтезируются гормоны, пептиды и другие биологически активные вещества, оказывающие ауто-, пара- и эндокринные воздействия.

Характер распределения жира у женщин в основном определяется гормонами половых желез и коры надпочечников, важную роль играет конверсия андрогенов в эстрогены в жировой ткани.

Для репродуктивной системы женщины существуют три основных периода «испытаний», которые характеризуются тремя «М»:

- менархе;
- менструации;
- менопауза.

Также значимыми «испытаниями» являются беременность и роды. Именно в эти периоды важны оптимальное физиологическое взаимоотношение между жировой тканью и половыми гормонами.

Проблема ожирения и фертильных нарушений является важной составной частью репродуктивной эндокринологии. Проблема инфертильности при ожирении рассматривается через ось гипоталамус-гипофиз-гонады и метаболические нарушения [21-26]

В 1997 г. ВОЗ было объявлено, что ожирение превратилось в глобальную эпидемию и представляет серьезную угрозу состоянию общественного здоровья из-за повышенного риска развития АГ, ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа и (СД2) типа [28].

Работами многочисленных авторов [4-7] установлено, что имеется прямая корреляционная связь между нарушениями секреции стероидных гормонов, соматотропного гормона и ожирением, особенно при центральном ожирении, с которым в практике мы чаще сталкиваемся. Известно, что в основе нарушений гормонального гомеостаза при ожирении лежит гиперчувствительность оси гипоталамус–гипофиз-надпочечники (ГГН) с повышенной секреторной активностью надпочечников и гипофиза и повышением возбудимости ЦНС [8].

В гипоталамусе, главным образом в области паравентрикулярных ядер, происходит интеграция множества импульсов, поступающих из коры головного мозга, подкорковых образований, по симпатической и

парасимпатической нервной системе, гормональных и метаболических влияний. Нарушение любого звена этого регуляторного механизма может привести к изменениям потребления пищи, отложения и мобилизации жира и в конечном итоге к развитию ожирения [1].

Оказалось, что чувства голода и насыщения, а также расходование энергии зависят от многочисленных регуляторных механизмов, функционирующих по принципу обратной связи между центральной и вегетативной нервной системой, эндокринными железами и жировой тканью. Хотя эти механизмы пока мало изучены, считается, что масса тела на 25-40% определяется генетическими факторами [2].

Более подробное изучение этих регуляторных систем позволит выработать новые методы лечения ожирения. Таким образом, вероятность развития ожирения и его степени определяются как факторами внешней среды, так и генетическими механизмами.

Дисфункция гипоталамуса — симптомокомплекс, выражающийся в полигландулярной дисфункции с нарушением обменных и трофических процессов, менструального цикла и сопровождающийся нарушениями сердечнососудистой и нервной систем.

Известно, что дисфункция гипоталамуса развивается у девочек чаще, чем у юношей (131,3 и 61,5 на 1000 человек соответственно) [12].

Гипоталамическую дисфункцию рассматривают как дезорганизацию функциональных систем, находящихся под контролем лимбикоретикулярного комплекса, к которому относятся: ретикулярная формация, гипоталамус, таламус, миндалевидное тело, гипокамп, перегородка, некоторые ассоциативные зоны коры больших полушарий.

Причины и патогенез этих нарушений до конца не изучены. Единой точкой зрения учёных является представление о полиэтиологичности развития заболевания у подростков с

конституциональной или врождённой недостаточностью гипоталамуса [12].

Широкий спектр симптоматики, развивающейся при дисфункции гипоталамуса, объясняется, в первую очередь, обширными функциями гипоталамуса, к которым относится непосредственный контроль за секрецией люлиберинов, и, опосредованно, за активностью желёз внутренней секреции, метаболическими изменениями, функцией вегетативной нервной системы, температурной регуляцией, эмоциональными реакциями, половым и пищевым поведением и др. В результате декомпенсации регулирующей активности гипоталамических структур нарушается секреция гонадолиберина и гонадотропных гормонов гипофиза и, как следствие, синтез гормонов периферическими железами. Кроме того, возникают вегетативно-сосудистые нарушения, реже мотивационные и эмоциональные расстройства, а также метаболические изменения [3].

Несмотря на сложность строения репродуктивной системы, основной формой ее нарушения является ановуляция [15]. Клиническими формами проявления нарушения функции репродуктивной системы являются ановуляторное бесплодие и нарушение менструального цикла от аменореи до ациклических маточных кровотечений [13].

Особенности метаболических нарушений. Известно, что при ожирении имеет место резистентность к инсулину, результатом которой является гиперинсулинемия [10]. Тека клетки яичников имеют рецепторы к инсулину, кроме того, инсулин повышает образование инсулинподобного фактора роста –1 (ИПФР-1), усиливающего синтез андрогенов в клетках теки и интерстициальной ткани яичников. Инсулин, кроме того, снижает уровень секс-стероидсвязанного глобулина (ССГ) и, следовательно, повышает уровень свободного, биологически активного тестостерона [12].

Роль жировой ткани в метаболизме половых гормонов известна давно и доказано, что стромальные клетки жировой ткани обладают ароматазной активностью (содержат ферменты), способствующие образованию эстрогенов из андрогенов, а именно андростендиона в эстрон. Действие этих ферментов усиливается под влиянием инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИПФР-1), подобно тому, как это происходит в яичниках [17].

Клинические наблюдения и обследование женщин позволили выделить особую группу женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), ожирением, гиперинсулинемией при резистентности к инсулину, своеобразной гиперпигментацией и гиперкератозом трущихся поверхностей кожи, в подмышечной, паховых областях под молочными железами – так называемых *acanthosis nigricans* [8].

Несмотря на сложность строения репродуктивной системы, основной формой ее нарушения является ановуляция [11]. Клиническими формами проявления нарушения функции репродуктивной системы являются ановуляторное бесплодие и нарушение менструального цикла от аменореи до ациклических маточных кровотечений [13]. .

В.Н.Серовым была описана особая форма нарушения менструальной и репродуктивной функции на фоне увеличения массы тела после беременности или родов была названа автором послеродовым нейро-эндокринным синдромом (ПНЭС), хотя сам автор относит к нему нарушения, развившиеся не только после родов, но и после беременности, закончившиеся искусственным или самопроизвольным абортом [13].

ПНЭС является частой причиной эндокринного бесплодия и нарушений менструального цикла (МЦ). При избыточной массе тела у 4-5% женщин после прерванной беременности и родов возникает

ожирение с нарушением репродуктивной функции. Нарушения репродуктивной и менструальной функции в сочетании с вегетативно-обменными нарушениями, ведущим среди которых является прогрессирующее нарастание массы тела, развиваются в течение 3-12 мес. после родов или прервавшейся беременности [13].

Помимо нарастания степени тяжести ожирения, заболевание приводит к возникновению различных форм нарушений менструальной функции с момента становления менархе. При любой форме ожирения развивается патология гипоталамо-гипофизарной системы, приводящая к овариальной недостаточности [12].

Для популяции женщин Узбекистана характерно наступление менархе в 13-14 лет [21]. По их данным для женщин с ожирением характерно либо позднее, либо раннее менархе. При алиментарно-конституциональном ожирении с детства раннее менархе отмечено у 20,9% женщин, позднее – у 17,6%, а в 13-14 лет менархе наступает только у 38,8% подростков. При послеродовом ожирении раннее менархе установлено у 17,4% подростков, позднее- у 4,5%. В 13-14 лет менархе наступает у 41,1% подростков. У подростков с ожирением раннее менархе наступает в 1,2 раза чаще, а позднее – в 1,8. Постпонирующий МЦ у женщин с ожирением встречается в 1,6 раза чаще при послеродовом ожирении и в 1,8 раза чаще при алиментарном ожирении с детства. Нерегулярный менструальный цикл наблюдается у 40,2% женщин с послеродовым ожирением и у 41% с алиментарным ожирением с детства (в популяции 10,8%) [19].

С течением патологического процесса возрастает частота скудных менструаций (от 24,6 до 34,8%) либо обильных (от 39,6 до 5,7%) (Кан Н.И.,1991).

Гипоменструальный синдром встречается у каждой четвертой женщины при послеродовом ожирении и у каждой пятой при

алиментарном ожирении с детства. Циклические кровотечения имеют место у 13,8-25,5% женщин с ожирением, ациклические – соответственно у 18,1-10,9% [19].

В зависимости от возраста одинаково часто встречаются как циклические, так и ациклические кровотечения. Причем для алиментарного ожирения с детства характерны циклические кровотечения (в 2,3 раза чаще, чем при послеродовом), а для послеродового ожирения – ациклические кровотечения (1,4 раза чаще, чем при алиментарном ожирении). Для ожирения с детства в последующем характерно развитие гипоменструального синдрома (31,8%) и аменореи (14,5%) в репродуктивном возрасте. Вторичная аменорея выявляется в 2,3 раза чаще [8].

Нарушение менструальной функции (НМФ) отражается на плодovitости. При алиментарном ожирении с детства особенно характерно снижение среднего числа родов до 1,6, при послеродовом ожирении – до 2,7. Нередко беременность осложняется невынашиванием (13,6%), гестозами первой половины беременности (15,4%), ОПГ-гестозами (64,5%), перенашиванием (30,0%). Исходы родов неблагоприятны как для матери, так и для плода. Так, аномалия родовой деятельности отмечается у 32% женщин, кровотечение в третьем и раннем послеродовом периоде – у 17,3%, травматизм мягких тканей – у 51,8%, крупный плод – у 30,2%, мертворождение – у 5,4%.

Характерными осложнениями для послеродового ожирения являются гестозы первой половины беременности (21,7%), угрожающий самопроизвольный выкидыш (26,5%), ОПГ-гестозы (57,0%). Необходимо отметить, что по данным Д.Ф.Каримовой (1991), сочетанные формы ОПГ-гестозов среди беременных с ожирением составляют 70%.

Первое место у женщин с ожирением занимает воспалительные болезни придатков матки, в основном сальпингоофариты (у каждой второй женщины), второе место - хронические метроэндометриты (у каждой третьей), третье – кольпиты и цервициты (у каждой пятой). Невоспалительные заболевания шейки матки –псевдоэрозии – выявляются у каждой девятой женщины при послеродовом ожирении и у каждой тринадцатой при алиментарном ожирении с детства. Миомы матки встречаются у каждой пятой женщины независимо от формы ожирения [8].

При алиментарном ожирении с детства первичное бесплодие наблюдается у 20,9% женщин, вторичное – у 16,4%, при послеродовом-соответственно у 4,2% и 13,8%. Причиной бесплодия могут быть: а) недостаточность лютеиновой фазы (до 38%); б) синдром олигоменореи (до 41,6%); в) синдром поликистозных яичников, проявляющийся в виде яичниковой, надпочечниково-яичниковой и центральной формы; г) синдромом персистирующей галактореи – аменореи. [6]. По данным Наримовой Г.Д. (2007 г), ожирение является определяющим фактором в генезе репродуктивных нарушений и обуславливает высокую частоту как первичного, так и вторичного бесплодия и аменореи. Развитие репродуктивных нарушений у женщин фертильного возраста с ожирением имеет стадийность. При сохранности репродуктивной функции имеют место гипергонадотропинемия в 1 фазе менструального цикла, которая к лютеиновой фазе цикла нормализовывается и сопровождается гиперандрогенией (повышение тестостерона в крови), гиперкортизолемией, при нормальных значениях эстрадиола с прогестероном. При этом имеет место нарушение механизма обратной отрицательной связи в ГГЯ системе в целом. Первым этапом генеративных нарушений у женщин с ожирением являются развитие отклонений в периферическом звене регуляции и репродуктивной

функции –обменно-метаболический вариант гонадального гормоногенеза (гиперандрогения, гиперкортизолемиа) на фоне нормальных значений эстрадиола и прогестерона и относительной нормогонадотропинемии. Вторым этапом развития репродуктивных нарушений является нарушение центральной регуляции репродуктивной функции.

Установлено, что основным нейрогормональным отклонением является нарушение ритма секреции гонадотропинов с их прогрессирующим снижением по мере возрастания ИМТ, обусловленного как с гиперпролактинемией, так и возможно снижением секреции гонадолиберина гипоталамуса. По ее данным, с увеличением длительности ожирения частота НМЦ и фертильности возрастало от 25% до 40% случаев. Автор приходит к заключению, что причиной репродуктивных нарушений у женщин с ожирением является недостаточность гонадолиберина обусловленного гиперпролактинемией, приводящий к нарушению ритма секреции гонадотропинов. Гипогонадотропинемия при этом имеет двойкий генез – является следствием повышения уровня прогестерона и недостаточностью гонадолиберина.

Таким образом, центральные механизмы регуляции гонадотропной функции гипофиза, местные яичниковые факторы и метаболические нарушения на сегодняшний день рассматриваются как определяющие факторы в нарушениях репродукции при ожирении. Ввиду этого, автором был проведен анализ частоты развития различных нарушений репродуктивной функции у женщин с ожирением в зависимости от ИМТ и метаболического статуса (показателей углеводного и липидного обмена) для уточнения патогенетических механизмов их развития.

Заклучая вышеизложенное и, исходя из реально существующих проблем, необходимо отметить, что ожирение как медико-социальная

проблема продолжает оставаться малоизученной. В последние годы появилось ряд работ, посвящённых изучению взаимосвязи, уточнению причин нарушения репродуктивной функции при ожирении (Korbonits M. et al, 1997), а с конца 90-х годов непосредственно начались исследования влияния лептина- гормона ожирения на механизмы регуляции фертильности (Inui A., 1999) и по сей день эти результаты разноречивы (Cleary M.P. et al, 2001).

Метаболический синдром, как одна из важных причин этих расстройств стал изучаться только в последнее десятилетие, широко дискутируется роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии при ожирении [20]. Полагают, что инсулинорезистентность и, как его следствие гиперинсулинемия, повышает синтез ЛГ (лютеинизирующий гормон)-зависимых андрогенов в яичниках, которые оказывают действие на ИФР-1 тека клеток яичников и запускает весь каскад генетически запрограммированных и обусловленных внешними факторами нарушения репродукции.

По данным Cameron A.J. и др., предлагается в целях профилактики ожирения выделять следующие группы риска еще в детском возрасте: 1) пренатальные факторы риска – повышение ИМТ еще до наступления беременности у женщины, 2) анте- и перинатальные факторы риска – курение во время беременности и рождение ребенка с дефицитом массы тела, 3) питание в ранние сроки жизни новорожденного – качество питания матери и ребенка, наличие кормления грудью и сроки, длительность сна у ребенка, некоторые аспекты окружающей среды в семье. Авторы предлагают выделять подобную целевую группу для профилактики ожирения. [16].

Williams E.P. выполнил обзор литературы, посвященный различным аспектам ожирения – оценке, классификации, изменениям представлений за последние годы, а также генетическим,

биологическим, медицинским, индивидуальным и социальным корреляциям ожирения и его лечению [27].

Таким образом, помимо нарастания степени тяжести ожирения, заболевание приводит к возникновению различных форм нарушений менструальной функции с момента становления менархе. При любой форме ожирения развивается патология гипоталамо-гипофизарной системы, приводящая к овариальной недостаточности [13].

Ожирение и бесплодие, сопутствующие синдрому поликистозных яичников (СПКЯ), подробно описаны в базовых исследованиях Mitchelland Rogers (1953) и Hartzetal (1979). По данным авторов, ожирение в 4 раза чаще сопутствует нарушениям менструальной функции: 45% женщин с аменореей больны ожирением, и лишь 9–13% с избыточной массой тела не имели нарушений менструальной функции. Среди 26638 женщин был проведён опрос (Hartzela,1979), показавший, что ановуляция сопутствовала ожирению, при этом полные женщины испытывали в 3,1 раза чаще беспокойство по поводу менструаций, чем те, у кого масса тела была в пределах нормативных значений. Подростковое ожирение показало связь с нарушениями длительности менструальных циклов и гирсутизмом. Около 5800 женщин 1958 г. рождения и проходившие осмотр в возрасте 7, 11, 16, 23, 33, 43 лет (Lakeetal 1997), и имевших ожирение, жаловались на серьёзные проблемы репродуктивной функции. При этом 23-летние женщины с избыточной массой (ИМТ 23, 9–28 6 кг/м²) в 1,32 раза, а с ожирением (ИМТ > 29, 9 кг/м²) в 1,75 раз чаще имели проблемы с нарушением менструального цикла. При этом, если избыточная масса тела или ожирение присутствовали в период менархе (9, 10 и 11 лет), то нарушения менструальной функции были более выраженными. Исследования об изучении состояния здоровья медсестёр в 1994 году показали: у 2527 замужних бесплодных медсестёр риск исчезновения

овуляций повышался в зависимости от уровня ИМТ. Если ИМТ был ниже 24 кг/м² или выше 32 кг/м² (Rich-Edwaidset. A.1, 1994; Grodstemet. Al., 1994) то, частота ановуляторного бесплодия повышалась у 1880 и 4023 пациенток соответственно [2–7].

Интересными являются данные исследований Lake e.t al. (2007), которые обнаружили интересную зависимость: масса тела в детском возрасте не влияет на предстоящую физическую зрелость и репродуктивную функцию, но повышение ИМТ в возрасте 23 лет повышает процент ановуляторных нарушений. У 23-летних женщин с избыточной массой тела и ожирением возможность забеременеть была снижена и бесплодие выявлялось в 33 6% случаев, по сравнению с женщинами с нормальной массой тела (18 6%). Zaadstia и соавт. (1993) обнаружили, что у женщин с первой стадией ожирения (33, 1 кг/м²) шансы зачать ребёнка при проведении экстракорпорального оплодотворения значительно снижаются. У 204 женщин из Северной Америки, исследованных Gicen и соавт. (1988) при превышении реальной массы тела над идеальной всего лишь на 20% показатели фертильности снижались на 35%. Однако данная закономерность не прослеживалась у женщин, которые имели в прошлом беременности и роды [8].

По мнению большинства исследователей, нарушения менструального цикла вторичны и являются следствием ожирения. Становление менструальной функции оказывает существенное влияние на репродуктивную систему, хотя данные об особенностях репродуктивной функции при ожирении достаточно разноречивы. Так, при ожирении более длительную репродуктивную жизнь связывают с более ранним менархе и плеiotропическим действием мутации бета-3-AP-гена на ряд физиологических систем, включая индекс массы тела, репродуктивный статус, что, возможно, является эволюционной

причиной для поддержки в популяции. Другие считают ранний возраст менархе не только репродуктивным фактором, но и независимым прогнозирующим фактором нарастания индекса массы тела и других осложнений ожирения. Наиболее неблагоприятным для последующего нарушения репродуктивной функции является позднее менархе, постпонирующие циклы и длительный период становления ритма менструаций. В период реализации репродуктивной функции неблагоприятен прогноз по самопроизвольному прерыванию беременности при послеродовом ожирении. При алиментарном ожирении в 6,1 раза чаще отмечаются нарушения менструальной функции и почти в 2 раза чаще – первичное бесплодие. Имеется прямая зависимость между нарастанием массы тела и тяжестью овариальных нарушений, сопровождающихся ановуляцией, неполноценностью лютеиновой фазы и снижающейся кратностью беременностей при алиментарном ожирении [12, 26, 27].

Необходимым методом лечения для женщин с ожирением является снижение массы тела, при этом изменяется гормональный профиль тучных женщин, увеличивается частота беременностей в среднем на 29%, восстанавливается менструальная функция у 80%.

На основании накопленного опыта учеными разрабатываются программы по лечению ожирения с включением диет, физической нагрузки, медикаментозной терапии ожирения и коррекции нарушений менструальной функции. Первым этапом лечения является редуцирующая диета, направленная на снижение массы тела. Расчет калорийности суточного рациона производится по определенным схемам. Но при терапии ожирения различного генеза только с помощью диеты редко достигается желаемый результат.

Воздействие половых гормонов на жировую ткань проявляется в особенностях распределения жира в различные периоды жизни

женщины. Как уже отмечалось, для репродуктивного возраста в области бедер и ягодиц характерны более высокая активность липопротеинлипазы, низкая активность липолиза и гиноидное распределение жира. На фоне дефицита половых гормонов липопротеинлипаза не стимулируется и адипоциты жировой ткани бедренно-ягодичной области уже не служат источником запасов энергии в организме.

Однако в подкожной абдоминальной и особенно висцеральной жировой ткани идет интенсивный липолиз.

Как потеря массы тела, так и значительная ее прибавка в равной степени могут вести к нарушению функции репродуктивной системы женщины. Клинически это может проявляться нарушением менструального цикла от редких менструаций до аменореи. При избыточной массе тела могут также наблюдаться ациклические маточные кровотечения, ановуляция и бесплодие. При ожирении и беременности могут наблюдаться невынашивание беременности, гестационный диабет, преэклампсия, родовые травмы, тромбофилии.

1.4. Медикаментозные методы лечения ожирения

До настоящего времени медикаментозные методы лечения ожирения ограничены. Поведенческая терапия, заключающаяся главным образом в мотивации пациента на уменьшение потребления калорий и увеличение физической активности, часто сопровождается плохим соблюдением врачебных рекомендаций. В большинстве случаев после снижения массы тела она нарастает вновь. Применение медикаментозной терапии облегчает соблюдение рекомендаций по питанию и способствует более быстрому и интенсивному снижению

массы тела, а также помогает удерживать достигнутые результаты и предотвратить развитие рецидива.

По механизму действия препараты для лечения ожирения можно разделить на три группы:

- снижающие потребление пищи (аноректики): теронак, минифаж, меридиа, прозак, изолипан, тримекс;
- увеличивающие расход энергии (термогенные симпатомиметики): эфедрин, кофеин, сибутрамин;
- уменьшающие всасывание питательных веществ: ксеникал.

На сегодняшний день в нашей стране впервые зарегистрировано и рекомендовано к применению лекарственное средство отечественного производства — Редуксин. Редуксин – это сибутрамин, основные клинические эффекты которого являются следствием активации серотониновых и адренергических путей на уровне центральной нервной системы. Вследствие такого двойного воздействия Редуксин оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса — поступление и расход энергии. В первую очередь, Редуксин позволяет быстрее почувствовать насыщение, что приводит к уменьшению количества пищи, в среднем на 20%, а также продлевает чувство сытости, в результате дольше не хочется есть. Это крайне важно, поскольку уменьшается потребность в еде, облегчается адаптация к здоровому питанию без ущерба для качества жизни, достигается приверженность к лечению. С другой стороны, Редуксин увеличивает расход энергии на термогенез – другими словами, человек больше тратит энергии на согревание, что также имеет большое значение. При уменьшении количества съеданной пищи организм сокращает и «расходы», что может уменьшить темпы снижения веса. Дополнительная трата энергии поддерживает скорость основного обмена (ключевой статьи расхода энергии), интенсифицируя процесс

похудания. В результате пациенты, принимающие Редуксин, легче и быстрее теряют лишние килограммы [11,14,23].

Исследования показали дозозависимое влияние препарата на массу тела. Так, Редуксин выпускается в виде таблеток в дозировке 10 и 15 мг, которые рекомендовано принимать однократно, утром, независимо от приема пищи. Как правило, лечение необходимо начинать с минимальной дозы 10 мг/сут, под контролем АД и ЧСС. Только через 1 месяц доза препарата может быть увеличена в зависимости от динамики веса. Особенно важно, что выраженное снижение веса на фоне Редуксина происходит преимущественно за счет жировой ткани, в частности, висцеральной локализации. Предиктором эффективности долгосрочного лечения является потеря массы тела более 2–3 кг за 3 месяца лечения. Снижение массы тела на фоне Редуксина может сопровождаться улучшением липидного спектра крови, показателей гликемии, снижением уровня мочевой кислоты. Крупномасштабными международными программами доказана безопасность непрерывного приема препарата в течение 2 лет [11].

Лечение ожирения представляется сложной задачей для всех категорий больных, однако есть такие пациенты, которым особенно сложно снизить вес по причине дополнительных сопутствующих заболеваний, в частности при сахарном диабете (СД) 2 типа. Таким больным особенно важно нормализовать массу тела, поскольку это облегчает управление СД 2 типа, затормаживает его прогрессию, предотвращает развитие грозных сосудистых осложнений. Таким образом, есть все основания говорить, что первый российский препарат для лечения ожирения – Редуксин может эффективно помочь в коррекции массы тела женщинам репродуктивного возраста с ожирением, в том числе и наиболее резистентным к лечению.

Выводы к главе I

В последнее десятилетие избыточная масса тела и ожирение стали одной из важнейших проблем для жителей большинства стран мира. По прогнозам экспертов ВОЗ; при сохранении существующих темпов роста заболеваемости его уровень к 2025 г. в мире будет насчитываться более 300 млн. человек с диагнозом ожирения. В связи с этим ВОЗ - рассматривает это заболевание как пандемию, охватывающую миллионы людей [16].

Ожирение и все связанные с ним проблемы становятся все более тяжелым экономическим бременем для общества. В развитых странах мира на лечение ожирения приходится 8-10% от всех годовых затрат на здравоохранение (Бутрова С. А., 2001). Особенностью ожирения является то, что оно часто сочетается с тяжелыми заболеваниями, приводящими, в/том числе, к нарушению репродуктивной системы (Гогаева Е. В1., 2001).

Прогрессирующий характер патологии, сочетающейся с нейроэндок-ринными нарушениями, проявляется многочисленными клиниче-скими симптомами и выраженными метаболическими нарушениями и обуславливает увеличение нарушений процессов становления репродуктивной системы у девушек. При этом для установления диагноза необходимо произвести не только оценку клинических симптомокомплексов, но и изучить данные нейрофизиологического обследования больных (электроэнцефало-графия, МРТ гипоталамо-гипофизарной области и др.), поэтому остается актуальной разработка и введение в диагностический алгоритм дополнительных методов, основанных на комплексной оценке состояния основных регуляторных систем

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Исследование выполнено на базе РСНПМЦЭ в г.Ташкенте. Были изучены особенности репродуктивного здоровья у 74 женщин фертильного возраста (от 18 до 45 лет), обратившихся в РСНПЦЭ с 2014–2016 гг.

1 группу составили 33 пациенток репродуктивного возраста с ожирением. Критерии включения: ожирение с различной степени (по классификации ВОЗ 1997), нарушение менструального цикла, возраст от 18 до 45 лет. Критерии исключения: беременные женщины, пациенты с ИМТ менее 29,9 кг/м².

2 группу составили 31 женщины с нарушениями менструального цикла и с нормальной массой тела. Критерии включения: нарушение менструального цикла, возраст от 18 до 45 лет, нормальная масса тела. Критерии исключения: избыточная масса тела.

Группа контроля (сравнения) – 10 женщин соответствующего возраста без нарушения менструального цикла и с нормальной массой тела.

В таблице 3 дано распределение больных по возрасту и группам.

Таблица 2.1.

Распределение больных по возрасту и по группам (по ВОЗ).

Возраст, лет	1 гр. (n= 33)	2 гр. (n= 31)
18 – 29	25	27
30-44	8	4

45-59	-	-
60-74	-	-
75 и >	-	-

Возраст пациенток в 1-й группе колебался от 20 до 39 лет и в среднем составил $28,3 \pm 0,64$ года. Во 2-й группе 22–37 лет, в среднем $30,4 \pm 0,51$ года соответственно.

В анамнезе пациенток обеих групп с наибольшей частотой среди соматической патологии встречались заболевания верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Среди заболеваний верхних дыхательных путей лидирующее место занимал хронический тонзиллит. Причем в 1-й группе эта нозология встречалась у 6-ти (18,2 %) женщин, а во 2-й группе лишь у одной (3,2 %) пациентки. Сравнивая пациенток обеих групп по наличию в анамнезе хронического бронхита, оказалось, что в 1-й группе 4 женщины (12,1 %) страдали хроническим бронхитом, а во 2-й — 2 (6,1%). Хронический гастрит встречался в 1-й группе у 6 (18,2 %), а во 2-й группе — у 4-х пациенток (12,9%).

Среди гинекологических заболеваний в обеих группах наиболее часто встречались хроническая урогенитальная инфекция — у шести (18,2%) женщин 1-й группы и у пяти (16,2%) — из 2-й группы, кандидозный вагинит у восьми (24%) женщин 1-й группы и у шести (19,4%) пациенток 2-й группы, и бактериальный вагиноз обнаруживался у трех (9%) женщин из 1-й группы и у двух (6,5%) женщин 2-й группы.

Обращают на себя внимание данные по наличию гормонозависимых пролиферативных заболеваний у женщин с избыточной массой тела: псевдоэрозия шейки матки наблюдалась у 11-ти (33,3%) пациенток, эндоцервикоз - у 8-ми (24,2 %), в 5 (15,2%) случаях встречалась миома тела матки и 2 (6,1 %) женщин имели

эндометриоз в анамнезе. В сравнении с пациентками 2-й группы: псевдоэрозия шейки матки встречалась у 4 (12,9 %) женщин, не было зарегистрировано ни одного случая эндоцервикоза, у одной (3,2%) женщины в анамнезе была обнаружена миома тела матки, и у одной (3,2%) - эндометриоз.

2.2. Методы исследования

При обследовании больных нами были использованы следующие методы исследования:

1) Общеклинические, биохимические исследования - общий анализ крови, мочи, липидный спектр (триглицериды, ОХ, ЛПНП, ЛПВП), АЛТ, АСТ, глюкозотолерантный тест (у больных с ожирением).

2) Радиоиммунологические гормональные методы исследования крови включали: пролактин, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), инсулин, эстрадиол, прогестерон, свободный тестостерон, св. тироксин, ИФР-1, антимюллеров гормон, 17-ОН-прогестерон, дегидроэпиандростерон (ДГЭА).

3) Исследование соматического статуса предусматривает определение антропометрических исследований роста и веса (ОТ, ОБ, ИМТ).

4) ЭКГ, УЗИ половых органов

5) При необходимости: спермограмма (у мужа), кариотипирование и половой хроматин.

6) КТ/МРТ гипофиза (при необходимости).

При сборе анамнеза обращали внимание на жалобы больных, время их первого появления, связь возникновения жалоб с теми или иными предполагающими, по мнению самого больного, причинами,

время первого обращения к врачу, время установления диагноза, вид получаемой терапии и её эффективность. У всех больных оценивали эндокринный и неврологический статус.

Оценка эндокринного статуса включала объективный осмотр и определение функции гипофиза, щитовидной железы, половых желёз по уровню гормонов. Неврологический статус больных оценивался невропатологом.

2.2.0. Клинические методы исследования

Клинический осмотр. При осмотре женщин обращали внимание на длину и массу тела, телосложение, развитие жировой ткани и особенности ее распределения. Оценка телосложения, особенно при значительных отклонениях от основных размеров, позволяет ретроспективно определить особенности течения периода полового созревания, когда происходило формирование скелета и его окостенение.

Оценка ИМТ: Обязательным являлось определение длины и массы тела. Эти два простейших показателя позволяли оценить степень превышения массы тела по так называемому ИМТ предложенному G.Brey в 1978 г. ИМТ определяется как отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат.

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Масса тела, кг}}{(\text{длина тела, м})^2}$$

Исследованиями установлена четкая положительная корреляция между ИМТ и частотой метаболических нарушений (гипергликемия,

гиперхолестеринемия, гиперлипидемия и др.). В норме ИМТ женщин репродуктивного возраста равен 20-26 кг/м². ИМТ более 26-30 кг/м², свидетельствует о малой вероятности возникновения метаболических нарушений, свыше 30 кг/м² – о средней степени риска их развития, свыше 40 кг/м² – о высокой степени риска метаболических нарушений. При измерении ИМТ с оценкой ожирения по таблицам В.Г. Баранова (1979) можно отметить, что значения индекса от 30 до 40 соответствует III степени ожирения (превышение массы на 50%), а значение индекса свыше 40 – IV степени ожирения (превышение массы тела на 100%).

Оценка ИПБ: Определение отношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) является наиболее простым и широко применяемым показателем, которое используется для оценки характера распределения жировой ткани. Окружность талии измеряют между реберной дугой и подвздошным гребнем, окружность бедер измеряют на уровне большого вертела бедренной кости.

Высокое значение соотношения ОТ/ОБ означает преимущественное накопление жировой ткани в абдоминальной области, то есть в верхней части тела. Мужчины и женщины входят в группу риска в том случае, если ОТ/ОБ больше или равно 0,9 и 0,8 соответственно.

При избыточной массе тела выясняли время начала ожирения: с детства, в пубертатном возрасте, после начала половой жизни, после абортов или родов. В целях выявления у больных дисплазий и дисморфий, характерных для разных клинических форм нарушения развития половых желез (дисгенезия гонад), оценивали фенотипические особенности.

Состояние кожи и кожных покровов. Обращали внимание на характер оволосения, особенно избыточного, время его появления (до или после менархе), состояние кожи (повышенная сальность, наличие

акне, фолликулитов, повышенной пористости), наиболее хорошо заметное на лице и спине. Следует отметить, что наличие полос растяжения на коже, их цвет, количество и расположение, время их появления, особенно у нерожавших женщин имеет важное значение для установления серьезных эндокринных расстройств – гиперкортизолемии.

Регистрацию повышенного оволосения (гирсутизма) производили по шкале, разработанным D. Ferriman, J. Galwey в 1961 г.(табл.4). По предложению этих авторов оволосение определяли на каждой 7 зон передней части тела и 2 дополнительных зонах задней части. Интенсивность оволосения оценивали по 4-балльной системе. Исходя из общего количества баллов, которое равняется 36, рассчитывали показатель «гормонального» статуса больной. Такая подробная оценка позволяет дать количественную оценку гирсутизма.

Молочные железы. Молочные железы являются частью репродуктивной системы, гормонально – зависимым органом, мишенью для действия половых гормонов, пролактина и опосредованно гормонов других эндокринных желез (щитовидной и надпочечников). Осмотр молочных желез проводили в положении стоя и лежа с последовательной пальпацией наружных и внутренних квадрантов железы. Обращали внимание на строение молочных желез, их размеры (гипоплазия, гипертрофия, трофические изменения).

У всех больных определяли отсутствие или наличие отделяемого из сосков, его цвет, консистенцию и характер. Большое диагностическое значение имеет выявление выделения молока или молозива при надавливании на околососковое поле. Так, наличие этого типа выделений при аменорее или олигоменорее позволяла нам установить диагноз лактореи - аменорее – одной из форм гипоталамических нарушений репродуктивной функции – и обследование для уточнения

генеза лактореи. Пальпация молочных желез также позволяла установить наличие фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) и при дальнейшем УЗИ исследовании уточнить ее форму: железистую, кистозную или смешанную.

Таблица 2.2.

Шкала количественной характеристики гирсутизма

Зона		Баллы	Описание
1	Верхняя губа	1	Отдельные волосы на наружном крае
		2	Небольшие усики на наружном крае
		3	Усы, распространяющиеся на половину расстояния до средней линии верхней губы
		4	Усы, достигающие средней линии
2	Подбородок	1	Отдельные волосы
		2	Отдельные волосы и небольшие скопления
		3,4	Сплошное покрытие волосами, редкое или густое
3	Грудь	1	Волосы вокруг сосков
		2	Волосы вокруг сосков и на груди
		3	Слияние этих зон с покрытием до s
		4	поверхности Сплошное покрытие
4	Спина	1	Разрозненные волосы
		2	Много разрозненные волосы
		3,4	Сплошное покрытие волосами, густое или редкое

5	Поясница	1 2 3 4	Пучок волос на крестце Пучок волос на крестце, расширяющийся в стороны Волосы покрывают с поверхности Сплошное покрытие волосами
6	Верхняя часть живота	1 2 3,4	Отдельные волосы вдоль средней линии Много волос по средней линии Покрытие волосами половины или всей поверхности
7	Нижняя часть живота	1 2 3 4	Отдельные волосы вдоль средней линии Полоса волос вдоль средней линии Широкая лента волос вдоль средней линии Рост волос в виде римской цифры V
8	Плечо	1 2 3,4	Редкие волосы покрывающие не более j поверхности Более обширное, но не полное покрытие Сплошное покрытие волосами, редкое или густое
9	Бедро	1,2,3, 4	Значения те же, что на плече
10	Предплечье	1,2,3, 4	Сплошное покрытие волосами дорсальной поверхности: 2 балла – для редкого и 2 – для густого покрытия
11	Голень	1,2,3, 4	Значения те же, что на плече

2.2.1. Гормональные исследования

Радиоиммунный анализ гормонов: гормональные исследования включали определение базальных уровней гонадотропных гормонов гипофиза – СТГ, ЛГ, ФСГ, ПРЛ, а также гормонов периферических желез - тироксина, кортизола, свободного и общего тестостерона, ИФР-1. Сывороточные концентрации гормонов крови определяли радиоиммунологическим анализом, используя коммерческие наборы фирмы "ImmunoTech" (Чехия), в лаборатории радиоиммунного анализа под руководством ст.н.с. Абдурахмановой А.М.

РИА представляет собой определение меченых радионуклидов гормонов *in vitro*. Он основан на законе действия масс, по которому определяемое вещество конкурирует со своим меченым аналогом (антигеном) за связывающие места антитела до достижения химического равновесия. Концентрация гормона в анализируемой жидкости (плазма крови) определяется сравнением степени уменьшения связывания меченого гормона с аналогичным действием известных количеств гормона, взятого в качестве стандарта. Концентрацию гормонов определяют с помощью коммерческих наборов, изготовляемых отечественными и зарубежными фирмами, укомплектованных меченым веществом, стандартом, связывающим и разделяющим компонентами строго по инструкциям, прилагаемым фирмой для каждого определения отдельно (Ткачева Г.А., Балаболкин М.И., Ларичева И.П., 1983).

Гормональные исследования проводились в лаборатории радиоиммунного анализа (РИА) Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии и включали исследование тиреотропного гормона, трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), пролактина (ПРЛ), фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, ИФР-1, кортизола, тестостерона.

Гормональные исследования проводились радиоиммунным методом с помощью коммерческих наборов реагентов фирмы Immunotech (Чехия).

2.2.2. Рентгенологические методы

Для верификации диагноза НАГ и других патологий ГГС 15 больным проводились МРТ - исследования головного мозга и области турецкого седла. МРТ – исследование осуществляли в клинике Джексофт, Диер Центр.

МРТ томография головного мозга проводилась у больных с СПКЯ. Суть метода заключается в том, что созданное вокруг тела человека магнитные поля (больной помещается в тоннель сверхпроводящего кольца диаметром 2 м, из охлажденного металла), которое индуцирует колебания ядер водорода в жидкостях и жировой ткани тела обследуемого. Радиоволны определенной длины воздействуют на колеблющиеся ядра и при прекращении их вращения часть радиосигналов отражается, что воспринимается приемным устройством, вводится в компьютер, преобразуется в черно-белое изображение. Метод МРТ позволяет получить более четкое изображение внутренних органов по сравнению с рентгеновскими исследованиями, выявить малейшие изменения при инсульте, метастазах в мозг. За 6,5 мин. можно получить 15 изображений “разрезов” в различных проекциях.

2.2.3. Ультразвуковое исследование (УЗИ)

Ультразвуковое исследование относится к неинвазивным инструментальным методам и может быть выполнено практически у любой больной независимо от ее состояния. В основе УЗИ метода лежит взаимодействие ультразвука с тканями человека, которое складывается из

двух составляющих: первая - излучение ультразвуковых импульсов, направленное в исследуемые ткани, вторая - формирование изображения на основе отраженных тканями сигналов.

В нашем исследовании УЗИ использовали для диагностики заболеваний органов репродукции, ановуляции и др.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) относится к неинвазивным инструментальным методам и может быть выполнено практически у любой больной независимо от ее состояния. Оно использовано у всех больных, причем у этих больных однократно УЗИ внутренних органов, щитовидной железы, молочной железы. У всех больных была выполнена неоднократно фолликулометрия. УЗИ органов малого таза осуществлялось в центрах Эндокринологии, Гинекологии и Акушерства.

В нашем исследовании УЗИ использовали для диагностики заболеваний матки и придатков, выявления аномалий развития матки, для контроля за ростом фолликула, произошедшей овуляцией и регистрации толщины эндометрия.

С помощью УЗИ нормальные размеры матки и яичников у женщин и девушек необходимые для сравнения заимствованы из работ В.Н.Демидова и Б.И. Зыкина (1990,1991), Н.С.Мартыш (1984).

У здоровых женщин репродуктивного возраста длина матки составляет 6,7 см при индивидуальных колебаниях, зависящих от числа беременностей и родов, от 5,5 до 8,3 см; ширина – 5,1 (4,6-6,2) см, переднезадний размер – 3,6 см (2,8 – 4,2) см. Отмечаны незначительные колебания размеров матки в зависимости от фазы цикла. Так, к моменту овуляции величина матки уменьшается, к моменту наступления очередной менструации увеличивается. Шейка матки выявляется на эхограммах как образование цилиндрической или конической формы, соединяющееся под углом с телом матки. В центре иногда удается

выявить линейный эхосигнал – канал матки. Длина шейки матки у здоровых женщин репродуктивного возраста равна 2,5-3,5 см.

Размеры нормальных яичников следующие: длина $2,9\pm 0,2$ см, ширина $2,8\pm 0,4$ см, переднезадний размер $1,9\pm 0,5$ см.

Диагностические возможности эхоскопии значительно расширились с использованием влагалищных датчиков. Трансвагинальная эхография позволяет использовать датчики высокой частоты, так как сканирование осуществляется при непосредственном соприкосновении эхопреобразователя и исследуемого органа; при этом нет необходимости в наполненном мочевом пузыре, что представляет определенные неудобства для пациентки, ожирение и спаечный процесс в малом тазу не влияют на визуализацию матки и придатков.

2.2.4. Гинекологические методы исследования

Как один из объективных показателей нарушения репродуктивной функции была оценка менструального цикла (МЦ).

Нарушения НМЦ включало отсутствие менструаций у девушек или женщин репродуктивного возраста, нарушения продолжительности и интенсивности кровотечений и интервалов между ними. Также различали следующие типы НМЦ (автор, год):

вторичная аменорея - отсутствие менструации в течении 3-6 мес. и более у ранее менструировавших женщин репродуктивного возраста. У девушек под вторичной аменореей понимали прекращение менструации более чем на 6 мес.; *гиперменорея (меноррагия)* – обильные менструации наступившие в срок; *полименорея* – длительные менструации более 7 дней; *пройоменорея* – укорочение менструации менее 21-22 дня; *олигоменорея* – короткие, 1-2 дня, циклически возникающие менструации; *спаниоменорея* – скудные менструации,

наступающие в срок; *опсоменорея* – редкие, с интервалом от 35 дней до 3х мес. менструации; *гипоменструальный синдром* – одновременное сочетание редких скудных менструаций с укорочением их длительности; *метроррагия* – ациклические нарушения и *альгоменорея* – болезненные менструации.

Осмотр наружных и внутренних половых органов дает значительную информацию, особенно у женщин с нарушениями менструального цикла и бесплодием. Наличие гипоплазии малых и больших половых губ, бледность и сухость слизистой оболочки влагалища служат клиническими проявлениями гипоэстрогении. «Сочность» слизистой оболочки, цианотичность окраски слизистой вульвы, обильная прозрачная секреция являются признаками повышенного уровня эстрогенов (Кулаков В.И., Корнеева И.Е., 2002).

Тесты функциональной диагностики. Для определения функционального состояния репродуктивной системы широко используются тесты функциональной диагностики. Ценность этих простейших и легко выполнимых в любых условиях методов исследования сохранилась до настоящего времени, несмотря на большой прогресс наших методических возможностей. Подсчет кариопикнотического индекса (КПИ, %) эпителия влагалища, феномен «зрачка» и измерение натяжения шеечной слизи, измерение базальной температуры прочно вошли в практику.

St.Pommerenne (1956) оценивает точность названных методов в определении произошедшей овуляции следующим образом: КПИ – 55%, натяжение цервикальной слизи – 48%, базальная температура – 80%.

Как известно, на состояние эндометрия оказывают влияние эстрогены и прогестерон; гистоструктура эндометрия у женщин с овуляторным циклом четко соответствует дню МЦ, и по данным УЗИ яичников и матки в комплексе с базальной температурой можно с

точностью ориентироваться в фазах МЦ и процесса овуляции (Кулаков В.И., Корнеева И.Е.,2002).

Основываясь на вышеизложенном, нами произведена оценка гинекологического и репродуктивного статусов (по заключениям гинеколога) и на основании комплексных сопоставительных данных базальной термометрии, ультразвуковой сонографии яичников и матки с выслеживанием за яйцеклеткой путем фолликулометрии.

Проводили базальную термометрию у менструирующих женщин и не находящихся на ЗГТ. Пациенткам предлагали измерение ректальной температуры с 5 дня МЦ до следующих МЦ в течении 3х циклов. Температура измерялась большими утром, в положении лежа в постели 5-7 мин. На основании кривых термограмм судили о состоянии процесса овуляции, оценивали продолжительность отдельных фаз менструального цикла (Гуркин Ю.А.,1998)

Фолликулометрию проводили ультразвуковым методом начиная с 7-8 дня менструального цикла (Кулаков В.И., Корнеева И.Е.,2002). Оценивали толщину эндометрия, размеры доминантного фолликула в процессе его развития до конечного этапа – овуляции, гипо- или ановуляции, персистенции или же атрезии. Для полноты информации данные фолликулометрии сопоставляли с базальной термограммой и гормональными показателями.

2.2.5. Методы статистической обработки

Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и STATISTICA_6 (136-140). Достоверность различий количественных показателей ($n > 12$) определялась по методу Вилкоксона для несвязанных диапазонов, для определения достоверности малых выборок ($n < 12$) использовался непараметрический

критерий рандомизации компонент Фишера для независимых выборок, для качественных значений использовался точный критерий Фишера-Ирвина. Различия между группами считали статистически значимыми при $P < 0,05$. Рассчитаны средние величины, их стандартные ошибки и доверительный 95% интервал. Корреляционную связь между выборками данных оценивали с уровнем значимости 95% ($p < 0,05$). Числовые данные представлены в виде средних значений ($M \pm m$). Статистически достоверными считались результаты при уровне значимости $p < 0,05$.

2.2.6. Интегральная оценка факторов риска нарушений менструального цикла у женщин с ожирением

Общеизвестно, что одним из методов математически-статистического анализа является системное прогнозирование, при помощи которого можно не только прогнозировать исследуемое явление на определенный период времени, но и путём сопоставления прогностических критериев определить степень риска возникновения того или иного состояния, явления или эффекта.

Концепция установления факторов риска в развитии потенциального патологического или аномального состояния, либо любого другого эффекта или явления, основывается на выявлении взаимосвязи между клиническими проявлениями заболевания, психологическими факторами, социальными показателями, а также условиями внешней среды. Воздействие каждого фактора в отдельности или их сочетание в комплексе, увеличивает индивидуальный риск развития какой-либо данной кондиции. В данном случае предлагается схема математического расчёта корреляции различных факторов с риском развития НМЦ у женщин с

ожирением.

В комплекс оцениваемых факторов войдут клинико-биологические факторы: возраст менархе, наличие патологически отягощённой наследственности, наличие экзогенных вредных привычек у пациентки; перенесенные заболевания у пациентки, наличие психической травмы, и социальные факторы: местность проживания, образовательный уровень пациентки, ее трудоустройство, диспансерный учёт, уровень семейной адаптации, качество питания и др. Все эти факторы риска будут включены в анкету для заполнения и будут оценены на основе процентных соотношений. В целях увеличения репрезентативности показателей будет взята здоровая группа соответствующего пола и возраста (20 чел.), которая также будет подвергнута анкетированию, куда войдут все вышеуказанные факторы риска (табл. 2.3.).

Все это позволит выполнить оценку факторов риска с выборкой наиболее значимых из них.

Таблица 2.3.

Оцениваемые факторы риска

Оцениваемые факторы риска	Градация	% от числа обследуемых больных
Наследственная отягощенность по НМЦ	Нет	х
	Есть	х
Наследственная отягощенность по ожирению	Лёгкая	х
	Умеренная	х
	Тяжёлая	х
Начало (возраст) ожирения	До пубертата	х
	После пубертата	х

Длительность Ожирения	5 лет	х
	5-10 лет	х
	Более 10 лет	х
Акушерский анамнез	Без особенностей	х
	Средней тяжести	х
	Тяжелое	х
Возраст менархе	Норма	х
	Умеренное отставание	х
	Выраженное отставание	х
Психическая травма	Есть	х
	Нет	х
Качество питания	Есть	х
	Нет	х
Вредные привычки	Есть	х
	Нет	х
Образование	Среднее	х
	Средне- специальное	х
	Высшее	х
Место проживания	Село	х
	Город	х
Трудоустройство	Есть	х
	Нет	х
Перинатальные факторы	Есть	х
	Нет	х
Особенности соматического	Норма	х

здоровья и анамнеза	Есть сопутствующие заболевания	х
---------------------	--------------------------------------	---

значимые биологические и социальные факторы риска НМЦ у женщин с ожирением по мере их убывания.

2.2.7. Схемы терапии

Пациенткам для снижения массы тела была назначена немедикаментозная и этиопатогенетическая терапия.

Немедикаментозная терапия включала общие рекомендации по измерению веса каждый день до и после ЛФК, подсчет суточных калорий, а также отказ от легкоусвояемых углеводов.

Этиопатогенетическая терапия включала 2 схемы терапии в 2 группах пациенток в течение 3-6 месяцев с последующей стимуляцией овуляции:

1 группе была назначена комбинация сиофора 1000 мг в сутки + омега 3 + верошпирон 100 мг дважды в неделю + йодомарин 100 мкг утром + левотироксин 50 мкг утром + антиандрогены (Ярина, Джес, Диане 35и др.).

2 группе была назначена комбинация йодомарин 100 мкг утром + левотироксин 50 мкг утром + фемостон 1/10 мг .

Выводы к главе II

Таким образом, диагностика НМЦ у женщин фертильного возраста с ожирением включает в себя целый ряд исследований, начиная от антропометрии и до различных способов прогнозирования фертильности.

ГЛАВА III. Клиническая характеристика больных по данным собственных исследований

3.1. Характеристика антропометрических, биохимических, гормональных, клинико-инструментальных показателей и репродуктивных нарушений у женщин с различной степенью ожирения

Известно, что функционирование репродуктивной системы зависит от взаимосогласованной деятельности эндокринной, нервной и половой систем.

Кардинальным признаком МС в 1-ой группе исследования является нарушение менструальной и генеративной функций на фоне прогрессирующей прибавки массы тела (МТ). Основными жалобами пациенток являются: нарушение менструального цикла, невынашивание беременности, бесплодие, избыточное оволосенение, ожирение и многообразие диэнцефальных жалоб. Причем избыточную массу тела пациентки связывают с эндокринными нарушениями, а не с алиментарными факторами. Только при тщательно собранном анамнезе можно выявить наличие повышенного аппетита и неадекватного отношения к количеству потребляемых калорий. Это связано с нарушением функции центров пищевого поведения, которые находятся в гипоталамусе.

Анализ анамнестических данных, жалоб и данных объективного физикального обследования к моменту обращения 33 женщин I группы показал следующее: первичное бесплодие у 11 пациенток (33,3%) вторичное бесплодие у 10х (30,3%), синдром лактореи-дисменореи у 4х

(12%), вторичная аменорея у 10х (30,3%), в том числе у 2х (6,1%) олигоменорея , 1 (12,1%) случая полименорея и 6 (18,2%) - гипоменструальный синдром, 1 (3%) случай пройоменорея и 2 (6,1%) случая метроррагии, 12 больных (36,5%) жаловались на наличие предменструального синдрома с выраженными нейровегетативными и астеноподобными расстройствами, нарушением полового влечения, набуханием и нагрубанием молочных желез.

Снижение либидо беспокоило 1/3 пациенток (11 больных) и не зависело от стадии МЦ. Избыточное оволосенение установлено у 25х женщин (75,8%), причем 16 женщин(48,5) не обращали внимание на этот признак.

Итак, наиболее частыми репродуктивными нарушениями при ожирении оказались – НМЦ (60%), предменструальный синдром и снижение либидо, которые являются серьезными отклонениями фертильности, и по нашим данным в 63,6 % случаях может привести к развитию бесплодия.

В таблице 6 даны средние величины показателей антропометрии в 1 группе больных до лечения.

Таблица 3.1.

Средние величины показателей антропометрии в 1 группе больных до лечения.

Группа	ИМТ Кг/м2	ОТ, См	ОБ см	ОТ/ОБ
1 группа n= 33	35,2 ± 2,9*	86,3±6,4*	95, 7 ± 7,6*	0,90± 0,03

Контроль	24,5 ±	76,2±6,3	83, 2 ±	0,91± 0,03
n= 20	2,6		7,2	

Примечание: * -достоверность различий $p < 0,05$ сравнительно с контролем.

В 1 группе пациенток были значительные отклонения показателей антропометрии в сравнении с группой контроля.

При анализе биохимических показателей в первой группе исследования определилось повышение уровня ТГ $<1,7$ ммоль/л у 15%, снижение уровня ХС ЛПВП $<1,2$ ммоль/л у женщин у 12%, повышение уровня ХС ЛПНП $>3,0$ ммоль/л у 34%, нормогликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе — глюкоза в плазме крови через 2 часа после теста толерантности к глюкозе в пределах $>7,8$ и $<11,1$ ммоль/л у 18%.

Показатели липидного профиля сравнивались в зависимости от ИМТ (таблица 7).

Таблица 3.2.

— **Липидный спектр крови женщин I группы (n=33) в зависимости от ИМТ**

Исследуемые группы, Показатели	норма	ИМТ 30-34,9кг/м ² n=13	ИМТ 35-39,9кг/м ² n=9	ИМТ ≥ 40 кг/м ² n=11
ОХ	3.4-5,2 ммоль/л	4,57±0,17	5,25±0,25*	6,89±0,18*

ТГЦ	до 1,7 ммоль/л	1,01±0,11	1,32±0,14	2,05±0,08 *
β-ЛП	0,35-0,55 Ед	0,49±0,07	0,5±0,03	1,58±0,01
ЛПНП	2,4-5,4 ммоль/л	2,18±0,14	6,09±0,16	6,73±0,07
ЛПВП	> 1.6 ммоль/л	1,31±0,04	1,08±0,04	1,01±0,03

Примечание: * - достоверность различий $p < 0,005$ сравнительно с контролем.

В данной группе исследуемых колебания липидов варьировало от нормальных значений до их значительных отклонений в зависимости от ИМТ, а именно уровни ОХ и триглицеридов были достоверно повышены у больных с 3 степенью ожирения.

При этом уровни общего холестерина колебались от 4,6 до 6,7 и в зависимости от ИМТ (табл.7) достоверно нарастали и у больных с высокой степенью ожирения, (ИМТ \geq 40кг/м²) составил 6,89±0,18, что в 1,3 раза выше от верхних колебаний его нормального значения. Уровень триглицеридов и ЛПНП, β-ЛП не достоверно возросли при увеличении массы тела от I степени до тяжелой степени ожирения.

В таблице 8 даны среднее значение гормонов плазмы больных 1 группы.

Таблица 3.3.

Среднее значение гормонов плазмы больных 1 группы (n=33) на 14й день цикла

Гормоны	Среднее значение	P	Контроль	Норма
ЛГ	17,34 ±0,2	<0,01	31,7±2,1	28,7 МЕ/L (20,0-42,0)
ФСГ	4,8 ±0,5	<0,01	22,2 ± 2,3	22,1 МЕ/L (20,0-28,0)
ИФР-1	23, 6 ±7,4	<0,01	564,1±23,1	134 – 836 нг/мл
Пролактин	5,1±0,3	>0,05	5,3±0,5	5,7 нг/мл
Своб. тестостерон	2,6±0,6	<0,01	0,2±0,01	Менее 1,0 нг/мл
АМГ	11,6±2,3	< 0,05	7,3±0,2	0,8 – 10 нг/мл
Свободный тироксин	139,8±3,4	>0,05	112,9±13,6	60-160 нмоль/л
Кортизол	421,5±12,3	> 0,05	673,9±24,6	норма утро 260-720 нмоль/л
Инсулин (ИРИ)	34,3±7,6	>0,05	11,5±2,3	От 3 до 25 пг/мл
Прогестерон	9,8±0,2	< 0,05	24,5 ±3,2	11- 80 нмоль/л
Эстрадиол	0,33±0,03	< 0,05	1,3 ±0,3	0,34 – 1,8 нмоль/л
ДГЭА	1,7±0,04	>0,05	2,5 ±0,5	0,29 – 7,81

				МКГ/МЛ
17 – ОН- прогестерон	5,8±0,06	>0,05	6,3 ±1,7	0,2 – 8,7 нмоль/л

Примечание. Р – достоверность различий по сравнению с границами нормы, АМГ – антимюллеров гормон, ДГЭА – дегидроэпиандростерон

Таким образом, исследование гормонального профиля пациентов 1 группы показало, что среднее значение гормонов плазмы на 14 й день цикла было следующим: ЛГ- 21,1 ±2,1 МЕ/Л (средняя норма 28,7 МЕ/Л), ФСГ -4,7 ±0,5 МЕ/Л (средняя норма 22,1 МЕ/Л), пролактин – 5,1 ±0,5 нмоль/л (средняя норма 5,7 нмоль/л), свободный тестостерон – 4,6 нг/мл (средняя норма менее 1,0 нг/мл). Таким образом, в 1 группе больных были низкие значения средних величин ЛГ, ФСГ, на фоне гиперандрогенемии, гиперинсулинемии. Уровни ТТГ, свободного тироксина и кортизола были в пределах нормы, а ИФР-1 – достоверно снижен на фоне повышения АМГ ($p < 0,05$).

Роль соматотропного гормона (СТГ), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и инсулиноподобного фактора роста белков в ановуляции, связанной с синдромом поликистозных яичников была изучена рядом авторов. Так, по данным С.G.Smith, Н.D.Mason, D.Willis S.Franks (1997) было указано, что гормон роста, ИФР и ИФР связывающий пептид являются важными регуляторами функции яичников. Они влияют на уровне яичника и регулируют влияние гонадотропинов на белочную оболочку и гранулезные клетки, то есть существует внутрияичниковая СТГ- ИФР регуляторная система.

Предполагается, что нарушение в цепочке СТГ - ИФР имеет большое значение в нарушениях развития фолликула при поликистозе яичников. На гранулярных клетках и на клетках белочной оболочки яичников имеются рецепторы к гормону роста, ИФР-1 и 2 и инсулину.

Инсулин и ИФР усиливают стероидогенез в белочной оболочке и действуют синергически с гонадотропином. Они усиливают стероидогенез, вызванный ФСГ гранулезными клетками, а также продукцию андрогенов белочной оболочкой. ИФР-блокирующие пептиды нейтрализуют такое активирующее действие. Назначение гормона роста усиливает гонадотропный эффект на развитие фолликулов. Это сопровождается повышением концентрации ИФР. Предполагается, что гормон роста может иметь и непосредственный эффект, а не только опосредованный через ИФР. Назначение гормона роста сопровождается повышением продукции гранулезными клетками эстрадиола как базальной, так и ФСГ стимулированного. Этот факт и лег в основу целесообразности назначения гормона роста в дополнение к гонадотропинам при стимулирующей овуляционной терапии.

Результаты фолликулометрии в 1 группе показали высокую частоту случаев персистенции фолликула у 8 (24,2%), ановуляторных нарушений 7 (21,2%) и атрезии фолликула 7 (21,2%), гипоовуляторный синдром был у 3 (9,1%). Нормальный овуляторный цикл выявлен у 6 женщин (18,2%). Во 2 группе персистенция фолликула у 2 (6,5%), ановуляция у 3 (9,7%). Таким образом, УЗИ является неинвазивным, доступным и чувствительным методом оценки НМЦ и процесса овуляции у женщин фертильного возраста страдающих ожирением.

В 1-й группе в зависимости от ИМТ женщины распределились следующим образом: с ожирением 1-й степени (ИМТ = 30,0–34,9) — 13 женщин (39,4%), с ожирением 2-й степени (ИМТ = 35,0–39,9) — 9 женщин (27,3%), с 3-й степенью ожирения (ИМТ = более 40,0) — 11 женщины (33,3%).

Далее нами была анализирована частота встречаемости репродуктивных нарушений в зависимости от ИМТ (индекса массы тела, что представлено в таблице 9).

Как видно из таблицы 9, наиболее часто у наших пациенток встречалась вторичная аменорея – 8 наблюдений (24,2%), а также снижение либидо – 19 случаев (57,6%), бесплодие -21 случаев (63,6%). При этом по мере увеличения ИМТ возрастала частота и спектр нарушений менструального цикла и фертильности.

При нарушении репродуктивной функции в данной группе больных имеют место гипогонадотропинемия середине менструального цикла, которая сопровождается гиперандрогемией (повышение тестостерона в крови), при достоверно низких значениях эстрадиола с прогестероном.

Таблица 3.4.

Частота различных репродуктивных нарушений в зависимости от ИМТ в 1 гр.

№	тип нарушений	ИМТ			Итого n=33
		30,0- 34,9 кг/м ² n=13	35,0- 39,9 кг/м ² n=9	≥40 кг/м ² n=11	
1	Вторичная аменорея	2 (15,4%))	4 (44,4%)	2 (18,2%)	8 (24,3%))
2	Дисменорея	1 (7,7%)	1 (11,1%)	2 (18,2%)	4 (12,1%))

3	Гиперменорея	2 (15,4%))	-	2 (18,2%)	4 (12,1%))
4	Полименорея	2 (15,4%))	2 (22,2%)	-	4 (12,1%))
5	Пройоменорея	-	1 (11,1%)	-	1 (3,0%)
6	Альгоменорея	-	1(3%)	-	1 (3,0%)
7	Олигоменорея	-	-	2 (18,2%)	2 (18,2%))
8	Гипоменорея	2 (15,4%))	2 (22,2%)	2 (18,2%)	6 (18,2%))
9	Опсоменорея	-	-	-	-
1 0 .	Метроррагия	-	-	2 (18,2%)	2 (6,0%)
1 1	Бесплодие:(общее число)	7(53,8 %)	8 (44,4%)	6 (54,5%)	21 (63,6%))
1 2	Первичное	2 (15,4%))	7 (77,8%)	2 (18,2%)	11 (33,3%))
1 3	Вторичное	5 (38,5%)	1 (11,1%)	4 (36,4%)	10 (30,0%)

))
1 4	Снижение либидо	3 (23%)	7 (77,8%)	9 (81,8%)	19 (57,6%)).
1 5	Гирсутизм	-	4(44,4 %)	8(72,7 %)	12(36,4 %)

Жировая ткань является источником продукции биологически активных веществ, гормонов, противовоспалительных цитокинов, что приводит к снижению функции иммунной системы, нарушениям гормонального гомеостаза у женщин с избыточной массой тела, результатом активации оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники является формирование висцерального ожирения, ИР (инсулинорезистентность), дислипидемии и АГ. Следствием эндокринно-метаболических нарушений в репродуктивном возрасте является ановуляторное бесплодие.

Роль инсулина в овариальной функции сводится к усилению ЛГ-зависимого синтеза тестостерона и повышению его биодоступности.

Подобно многим патологическим состояниям, ожирение способствует развитию других заболеваний, в том числе и нарушению репродуктивной функции и отягощает уже имеющиеся нарушения фертильности (Е.В.Гогиева,2001). Несмотря на это функциональное состояние половых желез при ожирении до сих пор изучено недостаточно. В литературе имеются лишь отдельные работы, посвященные этому вопросу в которых ограничиваются изучением уровня суммарных эстрогенов (эстрона, эстрадиола и эстриола) у женщин с ожирением (Е.В.Гогиева,2001, П.Синтери, П. Макдональд ,1978, Плохая с соав.,2003), Наримова Г.Д 2007 г.).

Далее для объективизации выявленных нарушений нами проводился анализ результатов ультразвукографии яичников и матки, фолликулометрии и базальной термометрии в исследуемых 2х группах в сравнительном аспекте.

Во-первых, для уточнения характера нарушений репродуктивной функции, нами изучена ультразвукографическая характеристика яичников и матки в обследуемых группах женщин (табл.10).

В целом в данной группе женщин органических поражений со стороны яичников и матки не обнаружено. Ультразвуковая характеристика женщин 1 группы отличалась от показателей контроля. В 1 группе женщин с ожирением имело место симметричное увеличение объема яичников, на фоне уменьшения размеров матки и гиперплазии эндометрия (как при СПКЯ).

Далее мы изучили показатели базальной термометрии у женщин 1 группы и выявили следующие данные (табл.11).

Сопоставление показателей фолликулометрии и базальной термометрии в 1 группе женщин выявили следующие данные: на нарушение репродуктивной функции жаловались все женщины этой группы. Как видно из таблиц 3.5 и 3.6, по базальной термометрии количество случаев с двухфазным МЦ было редким – у 5 (15,2%) женщин.

Исследования показывают, что не все случаи двухфазных МЦ свидетельствуют о нормоовуляции. За видимым субъективным, даже и объективным репродуктивным здоровьем при ожирении обычно кроются скрытые нарушения для реализации которых необходимы пока нам неизвестные, но возможные поломки нейроэндокринного статуса, генетических факторов или же наличие комплекса провоцирующих факторов.

Таблица 3.5.

**Ультразвуковая характеристика яичников и матки у женщин
с ожирением (1 группа) на 14 й день цикла**

Исслед у-емые групп ы	Размеры матки (см)			Тол щин а эн- дومه т- рия (мм)	Яичники (см)		Объем яичников (см)	
	длин а	шир ина	пере дне задн ий		справ а	Слева	спр ава	сле ва
I группа (n=33)	7,2±0 ,3	4,3±0 ,4	3,5±0 ,5	4,8± 0,5	3,4- 2,3- 2,9±0 ,5	3,3- 2,1- 2,6±0 ,7	8,9± 0,8	9,1 ± 1,3
Контро ль n=10	7,9±0 ,8	4,5±0 ,6	3,7±0 ,4	4,2± 0,5	3,4- 2,2- 2,7±0 ,6	3,4- 2,1- 2,9±0 ,5	8,8± 0,4	8,8 ± 0,4

Таблица 3.6.

Сопоставление данных базальной термометрии и фолликулометрии в I группе обследуемых.

Фолликуло- метрия Базаль- ная термо- метрия	Гипо- овуля- торый синдро м	Пер- сис- тенц ия фол ли- кула	Ано ву- ляци я	Атре -зия фол лику ла	Кис тоз ная атр е- зия	Нор- маль ная овуля -ция
Изометричес кая кривая с тенденцией к 37 ⁰ С (n=7)	1	-	2	-	-	-
Укороченная гипертермическая фаза (n=4)	2	4	-	-	-	-
Двухфазная кривая (n=6)	1	-	4	-	-	-
Изометричес кая кривая с тенденцией к 36 ⁰ С(n=16)	1	3	14	-	-	-
Итого	5	7	20	-	-	-

Таким образом, базальная термометрия является неинвазивным, доступным и чувствительным методом оценки НМЦ и процесса овуляции у женщин фертильного возраста страдающих ожирением.

3.2. Характеристика антропометрических, биохимических, гормональных, клинико-инструментальных показателей и репродуктивных нарушений у женщин без ожирения

Для понимания механизмов возникновения репродуктивных нарушений наиболее важным является выявление факторов, способствующих им, времени их появления и провоцирующих моментов. В этой связи нами исследовался нейрогормональный статус у 31 женщины, страдающих НМЦ, но не имеющих ожирения. У них также, как и в 1 группе пациенток, определяли уровни ЛГ, ФСГ, ПРЛ, эстрадиола, ДГЭА, 17-ОН-прогестерон, АМГ на 7 и 14 дни, прогестерона только на 21 день менструального цикла, ТТГ, свободного тироксина, свободного тестостерона и кортизола однократно, не зависимо от МЦ.

Анализ анамнестических данных, жалоб и данных объективного физикального обследования к моменту обращения 31 женщины II группы показал следующее: первичное бесплодие у 2 (6,5%), вторичное бесплодие у 4(12,9%), вторичная аменорея у 2х (6,5%), гирсутизм у 6(19,4%),а также у 1 (3,2%) гиперменорея, у 1(3,2%) случай полименореи и 2 (6,5%) - синдром гипоменореи, 4 больных (12,8%) жаловались на наличие предменструального синдрома с выраженными нейровегетативными и астеноподобными расстройствами, нарушением полового влечения, набуханием и нагрубанием молочных желез. Снижение либидо беспокоило 3 пациенток (9,6%) и не зависело от стадии МЦ.

При анализе биохимических показателей во 2 группе исследования определялись нормальные уровни средних значений ТГ , ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, а также нормогликемия натощак и отсутствие нарушение толерантности к глюкозе.

В таблице 12 даны средние величины показателей антропометрии во 2 группе больных до лечения.

Таблица 3.6.

Средние величины показателей антропометрии во 2 группе больных до лечения.

Группа	ИМТ Кг/м2	ОТ, см	ОБ см	ОТ/ОБ
2 группа n= 31	25,4 ± 2,3	85,1± 7,8	89, 9 ± 6,6	0,97± 0,02
контроль n= 20	24,5 ± 2,6	76,2±6,3	83, 2 ± 7,2	0,91± 0,03

Во 2 группе пациенток отклонений показателей антропометрии в сравнении с группой контроля не было выявлено.

В таблице 13 даны средние значения показателей липидного профиля во 2 группе.

Как видно из таблицы 13, изменений липидного профиля во 2 группе не наблюдалось.

В таблице 14 даны среднее значение гормонов плазмы больных 2 группы.

Как видно из таблицы 14, гормональные изменения у женщин 2 группы характеризовались нормогонадотропинемией на фоне гиперандрогенемии.

Таблица 3.7.

Средние значения показателей липидного профиля во 2-й группе.

Показатели	Среднее значение	P	Норма
общий холестерин	3,7 ±0,3	>0,05	3.4-5,2 ммоль/л
триглицериды	1,2± 0,4	>0,05	до 1,7 ммоль/л
в-липопротеиды	0,49±0,03	>005	0,35-0,55 Ед
ЛПВП	2,6±0,2	>0,05	> 1.6 ммоль/л
ЛПОНП	0,54±0, 03	>0,05	0.39-0,64 ммоль/л
ЛПНП	4,5±0,4	>0,05	2,4-5,4 ммоль/л

Результаты фолликулометрии показали по сравнению с 1 группой пациенток меньшую частоту случаев персистенции фолликула - у 2х (6,5%), ановуляторных нарушений - 2 (6,5%) и атрезии фолликула - 1 (3,2%), гипоовуляторный синдром был выявлен у 5 больных (16,1%). Нормальный овуляторный цикл выявлен у 21 женщин (67,7%).

Далее нами была анализирована частота встречаемости репродуктивных нарушений у женщин во 2 группе, что представлено в таблице 15.

Как видно из таблицы 15, наиболее часто у наших пациенток встречалась вторичное бесплодие – 4 наблюдений (12,9%), а также снижение либидо – 3 случая (9,7%).

Таблица 3.7.

Частота различных репродуктивных нарушений во 2-й группе

№	Тип нарушений	n=31
1	Вторичная аменорея	2 (6,5%)
2	Дисменорея:	1 (3,2%)
3	Гиперменорея	1 (3,2%)
4	Полименорея	1 (3,2%)
5	Пройоменорея	-
6	Альгоменорея	-
7	Олигоменорея	-
8	Гипоменорея	1 (3,2%)
9	Опсоменорея	-
10	Метроррагия	-
11	Бесплодие:(общее число)	6(19,4%)
12	Первичное	2 (6,5%)
13	Вторичное	4 (12,9%)

3		
1 4	Снижение либидо	3 (9,7%)
1 5	Гирсутизм	6(19,4%)

Также для объективизации выявленных нарушений нами проводился анализ результатов ультразвукографии яичников и матки, фолликулометрии и базальной термометрии в исследуемой группе.

Таблица 3.8.

Среднее значение гормонов плазмы больных 2-й группы (n=31) на 14й день цикла

Гормоны	Среднее значение	P	Контроль	Норма
ЛГ	22,8 ±2,1	>0,05	31,7±2,1	28,7 МЕ/L (20,0-42,0)
ФСГ	21,7 ±3,5	>0,05	22,2 ± 2,3	22,1 МЕ/L (20,0-28,0)
ИФР-1	223,4 ± 28,4	>0,05	564,1±23,1	134 – 836 нг/мл
Пролактин	5,5±0,3	>0,05	5,3±0,5	5,7 нг/мл
Своб. тестостерон	2,4±0,3	< 0,05	0,2±0,01	Менее 1,0 нг/мл
АМГ	6,3±0,9	>0,05	7,3±0,2	0,8 – 10 нг/мл
Свободный тироксин	139,8±3,4	>0,05	112,9±13,6	60-160 нмоль/л

Кортизол	323,4±19,8	>0,05	673,9±24,6	норма утро 260-720 нмоль/л
Инсулин (ИРИ)	7,4±1,2	>0,05	11,5±2,3	От 3 до 25 пг/мл
Прогестерон	11,8±0,4	< 0,05	24,5 ±3,2	11- 80 нмоль/л
Эстрадиол	1,9±0,03	> 0,05	1,3 ±0,3	0,34 – 1,8 нмоль/л
ДГЭА	1,02±0,03	>0,05	2,5 ±0,5	0,29 – 7,81 мкг/мл
17-ОН- прогестерон	5,7±0,04	>0,05	6,3 ±1,7	0,9 – 8,7 нмоль/л

Примечание.Р – достоверность различий по сравнению с границами нормы, АМГ – антимюллеров гормон, ДГЭА – дегидроэпиандростерон

Для уточнения характера нарушений репродуктивной функции, нами изучена ультрасонографическая характеристика яичников и матки на 14й день цикла (табл.3.9). В целом в данной группе женщин органических поражений со стороны яичников и матки не обнаружено. Ультразвуковая характеристика женщин II группы достоверно не отличалась от показателей контроля.

Далее мы изучили показатели базальной термометрии у женщин II группы и выявили следующие данные (табл. 3.10). Таким образом, базальная термометрия является неинвазивным, доступным и чувствительным методом оценки НМЦ и процесса овуляции у женщин фертильного возраста страдающих ожирением.

Таблица 3.9.

**Ультразвуковая характеристика яичников и матки у женщин
с ожирением (1 группа) на 14 й день цикла**

Исслед у-емые груп пы	Размеры матки (см)			Тол щи- на эн- доме т- рия (мм)	Яичники (см)		Объем яичников (см)	
	длин а	шир ина	пере дне задн ий		справ а	слева	спр ава	сле ва
I группа (n=33)	7,2±0 ,3	4,3±0 ,4	3,5±0 ,5	4,8± 0,5	3,4- 2,3- 2,9±0 ,5	3,3- 2,1- 2,6±0 ,7	8,9± 0,8	9,1 ± 1,3
Контро ль (n=10)	7,9±0 ,8	4,5±0 ,6	3,7±0 ,4	4,2± 0,5	3,4- 2,2- 2,7±0 ,6	3,4- 2,1- 2,9±0 ,5	8,8± 0,4	8,8 ± 0,4

Сопоставление показателей фолликулометрии и базальной термометрии во 2 группе женщин выявили следующие данные:

Таблица 3.10.

**Сопоставление данных базальной термометрии и фолликулометрии
в I группе обследуемы**

Фолликуло- метрия Базаль- ная термо- метрия	Гипо- овуля- торый синдро м	Пер- сис- тенц ия фол ли- кула	Ано ву- ляци я	Атре -зия фол лику ла	Кис тоз ная атр е- зия	Нор- маль ная овуля -ция
Изометрическ ая кривая с тенденцией к 37 ⁰ С (n=6)	1	-	2	-	-	4
Укороченная гипертермиче с-кая фаза(n=2)	-	1	-	-	-	1
Двухфазная кривая (n=17)	1	1	4	-	-	11
Изометрическ ая кривая с тенденцией к 36 ⁰ (n=14)	1	1	3	-	-	-
Итого	3	3	9	-	-	16

Как видно из таблицы 17, по базальной термометрии количество случаев с двухфазным МЦ было у большинства женщин– 17 (54,8%).

Результаты фолликулометрии показали такие НМЦ, как персистенция фолликула у 3 (9,7%), гипоовуляторный синдром был у 3 (9,7%). Нормальный овуляторный цикл был выявлен у 27 женщин (87,1%).

3.3 Оценка факторов риска нарушений менструального цикла у женщин с ожирением

Для уточнения факторов, способствующих развитию репродуктивных нарушений, далее мы анализировали возраст манифеста ожирения, его длительность, сопутствующую патологию.

Репродуктивные нарушения, генез которых при ожирении до сих пор окончательно не выяснен, сопровождают преобладающее большинство женщин имеющих избыточную массу тела. Предлагаемые механизмы развития тех или иных нарушений репродуктивной функции связаны с нарушением рецепторного аппарата к половым гормонам, инсулинорезистентностью и его метаболическими нарушениями, а также гипоталамической дисфункцией (Burghen С.А., et al. 1980).

Известно, что у женщин ожирение сопровождается высокой частотой ановуляций, нарушениями менструального цикла, бесплодием, ассоциированными с нарушениями продукции половых гормонов, гиперплазией и полипозами эндометрия и т.д. (Овсянникова Т.В., Демидова И.Ю. и др. 1999). При этом спектр репродуктивных расстройств у данной категории больных варьирует значительно. Вместе с тем, период манифестации клинических проявлений нарушений

репродуктивной функции различен - они могут сопровождать ожирением с самого начала его развития, по истечении определенного срока - от 3-х месяцев до нескольких лет, а у части больных, несмотря на выраженную степень ожирения, фертильная функция продолжает оставаться нормальным (Сейленс Л.Б.,1985). Ввиду этого, изучение спектра репродуктивных нарушений, их манифестация и последовательность появления в зависимости от степени ожирения и нарушений нейрогормональной регуляции во многом уточняет генез их развития.

Для выявления репродуктивных нарушений мы анализировали жалобы больных, характеризующие состояние менструальной функции (дисменорея, опсоменорея, меноррагии, олиго-аменорея), времени возникновения менархе, наличие выкидышей и невынашивания беременности, снижения либидо, гипо- и ановуляторных циклов и бесплодия, а также недоразвития вторичных половых признаков.

Анализ анамнеза больных по вышеуказанным показателям проводился отдельно в обеих группах больных.

Частота репродуктивных нарушений среди обследованных нами больных варьировала. Так, наиболее частым признаком оказалась дисменорея (54,5%), которая встречалась с одинаковой частотой у больных всех трех подгрупп 1 группы, т.е. не имела зависимость от ИМТ. На втором месте по частоте находились гипоовуляторные циклы, аменорея и бесплодие (23,7%, 22,7%, и 24,6% соответственно), причем все показатели встречались чаще с прогрессированием ожирения. Причем у половины больных аменорея и бесплодие носили вторичный характер. На третьем месте по частоте оказались позднее менархе (13,4%), снижение либидо (14,5%) и метроррагии (14,5%). И наконец, относительно реже встречались меноррагии (7,8%) и опсоменорея (11%).

Известно, что нарушения менструальной влияют на фертильность. По данным Центра Акушерства и Гинекологии Р.Уз. (2009г.), при алиментарном ожирении с детства особенно характерно снижение среднего числа родов до 1,6, при послеродовом ожирении до 2,7. Так в наших случаях вторичная дисменорея из выявленных 39(60,9%) имела место у 31(48,4), т.е. почти у 50% женщин с избыточной массой тела. Более того, у 50% наших больных развилось вторичное бесплодие, что в три раза больше по сравнению с данными Центра Акушерства и Гинекологии. По их данным, при алиментарном ожирении с детства первичное бесплодие наблюдается у 20,9% женщин, вторичное – у 16,4% (Кан Н.И. с соавт. 2009г).

Далее, для уточнения роли ожирения нами анализировались возраст менархе, возраст манифестации репродуктивных нарушений и время их возникновения от давности ожирения, которые также сравнительно анализировались в зависимости от индекса массы тела.

Результаты анализа показали, что возраст менархе в 1 группе составил в среднем 13,8 лет и в целом в зависимости от ИМТ достоверно не отличался, т.е. несмотря на увеличение массы тела менархе возникал в нормальный физиологический период с некоторым запаздыванием от 5 до 12 месяцев (рис.1).

При этом средний возраст больных на момент возникновения репродуктивных нарушений составил $28,3 \pm 0,64$ лет, который также не имел четкую связь с ИМТ. Так, при $ИМТ \leq 30-34,9 \text{ кг/м}^2$ он равнялся $27,9 \pm 4,9$ годам, $ИМТ \leq 35-39,9 \text{ кг/м}^2$ – $30,5 \pm 1,61$ годам и $ИМТ \geq 40 \text{ кг/м}^2$ $32,9 \pm 1,25$ годам. Почти у всех больных репродуктивные нарушения возникали на четвертом году ожирения в среднем через 3,5 года.

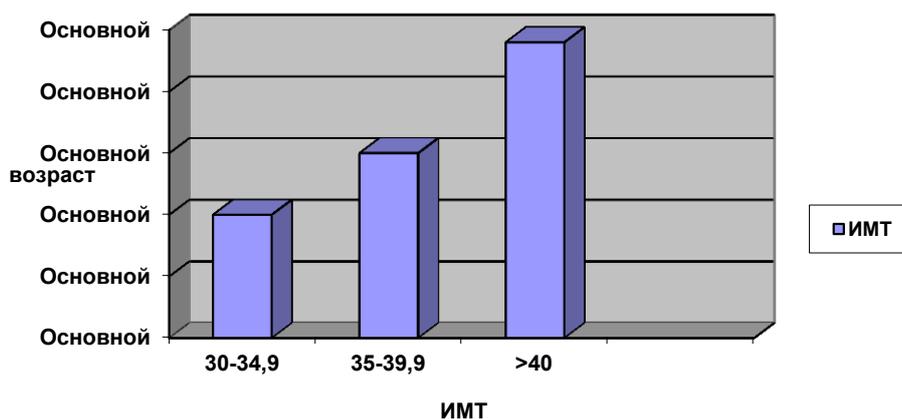


Рис.3.1. Возраст менархе у женщин I группы в зависимости от ИМТ.

Для оценки последовательности возникновения репродуктивных нарушений нами оценивалась частота возникновения репродуктивных нарушений в зависимости от продолжительности ожирения. Нами длительность ожирения условно была разделена на 3 подгруппы: от 1 до 5х лет (4 больных), 5-10 лет (7 больных) и более 10 лет (15 больных).

В таблицах 18 и 19 дана частота факторов риска в 1 и 2 группах.

Таблица 3.11.

Оцениваемые факторы риска в 1 группе

Оцениваемые факторы риска	Градация	%
Наследственная отягощенность по НМЦ	Нет	45%
	Есть	65%
Наследственная отягощенность по ожирению	Лёгкая	14%
	Умеренная	76%
	Тяжёлая	10%
Начало (возраст) ожирения	До пубертата	24%
	После пубертата	76%

Длительность Ожирения	5 лет	12%
	5-10 лет	28%
	Более 10 лет	60%
Акушерский анамнез	Без особенностей	79%
	Средней тяжести	11%
	Тяжелое	10%
Возраст менархе	Норма	5%
	Умеренное отставание	16%
	Выраженное отставание	79%
Психическая травма	Есть	10%
	Нет	90%
Качество питания	Есть	10%
	Нет	90%
Вредные привычки	Есть	нет
	Нет	100%
Образование	Среднее	23%
	Средне- специальное	60%
	Высшее	17%
Место проживания	Село	95%
	Город	5%
Трудоустройство	Есть	18%
	Нет	82%
Перинатальные факторы	Есть	68%

	Нет	32%
Особенности соматического здоровья и анамнеза	Норма	23%
	Есть сопутствующие заболевания	77%

Примечание: НИП – Нормированный интенсивный показатель , OR – относительный риск

Таблица 3.12.

Оцениваемые факторы риска во 2 группе

Оцениваемые факторы Риска	Градация	%
Наследственная отягощенность по НМЦ	Нет	45%
	Есть	65%
Наследственная отягощенность по ожирению	Лёгкая	14%
	Умеренная	76%
	Тяжёлая	10%
Акушерский анамнез	Без особенностей	79%
	Средней тяжести	11%
	Тяжелое	10%
Возраст менархе	Норма	5%
	Умеренное отставание	16%
	Выраженное отставание	79%
Психическая травма	Есть	7%
	Нет	93%
Качество питания	Есть	12%
	Нет	88%
Вредные привычки	Есть	Нет
	Нет	100%

Образование	Среднее	16%
	Средне-специальное	23%
	Высшее	61%
Место проживания	Село	28%
	Город	72%
Трудоустройство	Есть	23%
	Нет	77%
Перинатальные факторы	Есть	59%
	Нет	41%
Особенности соматического здоровья и анамнеза	Норма	76%
	Есть сопутствующие заболевания	24%

Примечание: НИП – Нормированный интенсивный показатель, OR – относительный риск

Следует отметить, что в основе дисменореи и бесплодия при ожирении лежат множества факторов оси гипоталамус – гипофиз - гонады и опиодергической модуляции, изменения факторов питания, уровней ИФР-1 и инсулина, в разной степени влияющей на менструальный цикл и детородную функцию женщин страдающих ожирением. Установили, что более глубокие репродуктивные нарушения встречались именно у этой категории больных.

Установлено, что для женщин фертильного возраста, страдающих ожирением характерны наличие сопутствующей патологии, очагов хронической инфекции, высокая частота аллергических реакций, наследственная предрасположенность к ожирению; малоподвижный образ жизни на фоне общего снижения физической активности, обильный рацион в сочетании с нерегулярным питанием, высокая частота эмоционально-личностных расстройств, пассивное отношение к

использованию методов профилактики и лечения заболевания, наличие убеждения о безобидной природе ожирения.

Таким образом, по данным наших исследований, к наиболее значимым факторам риска возникновения нарушений репродуктивной системы у женщин с ожирением относятся: наличие ожирения с детства (60%), перинатальные факторы (68%), особенности соматического здоровья и анамнеза (77%).

3.4. Динамика данных антропометрии, липидного профиля и гормональных исследований через 6 месяцев терапии

Пациенткам 1 группы для снижения массы тела была назначена немедикаментозная и этиопатогенетическая терапия.

Немедикаментозная терапия включала общие рекомендации по измерению веса каждый день до и после ЛФК, подсчет суточных калорий, а также отказ от легкоусвояемых углеводов.

Этиопатогенетическая терапия включала 2 схемы терапии в 2 группах пациенток в течение 3- 6 месяцев:

1 группе была назначена комбинация сиофора 1000 мг в сутки + омега 3 + верошпирон 100 мг дважды в неделю + йодомарин 100 мкг утром + левотироксин 50 мкг утром + антиандрогены (Ярина, Джес, Диане 35 и др)– 6 мес.

2 группе была назначена комбинация йодомарин 100 мкг утром + левотироксин 50 мкг утром + фемостон 1/10 мг 6 мес.

После выполненного 6 месячного курса лечения нами анализирована динамика данных антропометрии, липидного профиля и гормональных исследований в обеих группах.

В таблице 20 дана динамика средних показателей ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ до и через 6 месяцев лечения в обеих группах.

Таблица 3.13.

Динамика средних показателей ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ до и через 6 месяцев лечения в обеих группах

Группа	ИМТ, Кг/м²	ОТ, см	ОБ, см	ОТ/ОБ
1 группа, n= 33 До лечения	35,2 ± 2,9	86,3±6,4	95, 7 ± 7,6	0,90± 0,03
1 группа, n=33 После лечения	29,4 ± 3,8*	81,6±5,3*	88, 7 ± 7,6*	0,92± 0,03 *
2 группа, n= 31 До лечения	25,4 ± 2,3	85,1± 7,8	89, 9 ± 6,6	0,97± 0,02
2 группа, n= 31 После лечения	26,3 ± 3,2	84,4± 6,9	88, 7 ± 6,6	0,95± 0,04
Контроль, n= 10	24,5 ± 2,6	85,2±6,3	89, 2 ± 7,2	0,97± 0,03

Примечание: - достоверность различий сравнительно с данными до лечения, где * - $p < 0,5$

Как видно из данных в таблице 20, в 1 группе отмечалось достоверное уменьшение всех показателей антропометрии через 6 месяцев лечения. Во 2 группе они оставались в пределах нормы.

Далее нами была изучена динамика липидного профиля в обеих группах. В таблице 21 приведены средние значения липидного спектра в 1 группе через 6 месяцев лечения.

Таблица 3.14.

Средние значения липидного спектра в 1 группе через 6 месяцев лечения.

Показатели	Среднее значение после лечения	P	Среднее значение до лечения	Норма
общий холестерин	4,7 ±0,3	< 0,5	5,1 ±0,3	3.4-5,2 ммоль/л
триглицериды	1,7 ±0,3	< 0,5	2,82 ±0,3	до 1,7 ммоль/л
в-липопротеиды	0,57±0,2	< 0,5	1,59±0,2	0,35-0,55 Ед
ЛПВП	2,1±0,3	< 0,5	3,8±0,4	> 1.6 ммоль/л
ЛПОНП	0,58 ±0,04	< 0,5	0,89±0,07	0.39-0,64 ммоль/л
ЛПНП	4,5±0,4	< 0,5	6,8±0,6	2,4-5,4 ммоль/л

Примечание: P - достоверность различий сравнительно с данными до лечения

В динамике после 6 месяцев курса применения препаратов, улучшающих состояние липидного обмена, в 1 группе пациентов отмечается достоверное улучшение его показателей.

В таблице 22 приведены средние значения липидного спектра во 2 группе через 6 месяцев лечения.

Таблица 3.15.

Средние значения липидного спектра во 2 группе через 6 месяцев лечения.

Показатели	Среднее значение после лечения	P	Среднее значение до лечения	Норма
общий холестерин	3,6 ±0,4	>0,5	3,7 ±0,3	3.4-5,2 ммоль/л
триглицериды	1,3± 0,3	>0,5	1,2± 0,4	до 1,7 ммоль/л
в-липопротеиды	0,45±0,05	>0,5	0,49±0,03	0,35-0,55 Ед
ЛПВП	2,5±0,4	>0,5	2,6±0,2	> 1.6 ммоль/л
ЛПОНП	0,56±0,04	>0,5	0,54±0,03	0.39-0,64 ммоль/л
ЛПНП	4,5±0,3	>0,5	4,5±0,4	2,4-5,4 ммоль/л

Как видно из данных, приведенных в таблице 22, во 2 группе состояние липидного обмена оставалось в норме, без изменений (пациенты не получали препаратов, влияющих на липидный обмен).

Далее нами была изучена динамика гормональных изменений после 6 месяцев терапии.

В таблице 23 приводятся средние значения базальных уровней гормонов в 1 группе через 6 месяцев лечения.

Исследование гормонального профиля пациентов 1 группы показало, что среднее значение гормонов плазмы на 14 й день цикла было следующим: уровни ЛГ, ФСГ, св. тестостерона достоверно приблизились к норме (таблица 23).

Таблица 3.16.

Средние значения базальных уровней гормонов в 1 группе через 6 мес лечения.

Гормоны	Среднее Значение до лечения	Р	Среднее Значение после лечения	Норма
ЛГ	28,1 ±6,2	< 0,05	21,5±2,3	28,7 МЕ/L (20,0- 42,0)
ФСГ	4,7 ±0,5	<0,05	23,4 ± 2,6	22,1 МЕ/L (20,0- 28,0)

Пролактин	5,1±0,3	>0,05	5,6±0,4	5,7 нг/мл
Св. тестостерон	4,6±0,6	<0,05	0,4±0,02	< 1,0 нг/мл
Антимюллеров гормон (АМГ)	13,6±2,3	<0,05	4,5±0,6	До 10 пг/мл
Св. тироксин	139,8±3,4	>0,05	114,8±12,7	60-160 нмоль/л
Кортизол	421,5±12,3	>0,05	471,9±23,6	утро 260-720 нмоль/л
Инсулин	34,3±7,6	< 0,05	9,5±2,6	От 3 до 25 пг/мл

Примечание: P - достоверность различий сравнительно с данными до лечения

Исследование гормонального профиля пациентов 2 группы показало, что среднее значение гормонов плазмы на 5, 14 й день цикла было следующим: уровни ЛГ, ФСГ, св. тестостерона, инсулина и АМГ достоверно приблизились к норме (таблица 24).

Итак, у женщин, страдающих различной степенью ожирения, имеющих явные репродуктивные отклонения от дисменореи вплоть до бесплодия выявлены нарушения гонадотропной функции гипофиза в виде недостаточной секреции ЛГ и ФСГ, гиперандрогемии и гиперинсулинемии до лечения. Проведение этиопатогенетической терапии позволило достигнуть улучшения как данных антропометрии,

так и липидного профиля и данных гормонального фона. Кроме того, 6 пациенток 1 группы достигли беременности.

Таблица 3.17.

Средние значения базальных уровней гормонов во 2 группе через 6 мес лечения.

Гормоны	Среднее Значение до лечения	Р	Среднее Значение после лечения	Норма
ЛГ	25,1 ±6,4	>0,05	29,7±2,7	28,7 МЕ/L (20,0- 42,0)
ФСГ	6,9 ±1,6	<0,05	24,7 ± 2,4	22,1 МЕ/L (20,0- 28,0)
Пролактин	4,2 ± 0,1	>0,05	5,4±0,3	5,7 нг/мл
Св. тестостерон	3,5±0,4	< 0,05	0,8±0,02	< 1,0 нг/мл
Антимюллеров гормон (АМГ)	5,6±0,5	>0,05	4,8 ± 0,4	До 10 пг/мл
Св. тироксин	121,3±2,3	>0,05	116,9±13,6	60-160 нмоль/л

Кортизол	345,7±23,6	>0,05	374,9±22,3	утро 260-720 нмоль/л
Инсулин	7,6±1,2	>0,05	8,6±2,3	От 3 до 25 пг/мл

Примечание: Р - достоверность различий сравнительно с данными до лечения

Через 6 месяцев этиопатогенетической терапии в обеих группах наблюдалось достоверное увеличение размеров матки, улучшение структуры яичников с появлением доминантного фолликула. В 9 (27,3%) случаях из 33 пациенток из 1 группы и у 15 (48,4%) из 2 группы - наблюдалась овуляция с появлением желтого тела в яичниках, жидкости в позадиматочном пространстве.

Выводы к главе III

1) В 1 группе больных на 14 день МЦ были выявлены достоверно низкие значения средних величин ЛГ, ФСГ, на фоне гиперандрогенемии, гиперинсулинемии. Уровни ТТГ, свободного тироксина и кортизола были в пределах нормы, а ИФР-1 – достоверно снижен на фоне повышения АМГ ($p < 0,05$). Гормональные изменения у женщин 2 группы характеризовались нормогонадотропинемий на фоне гиперандрогенемии.

2) В 1 группе пациенток уровни общего холестерина колебались от 4,6 до 6,7 и в зависимости от ИМТ (табл.7) достоверно нарастали и у больных с высокой степенью ожирения, ($ИМТ \geq 40 \text{ кг/м}^2$) составил $6,89 \pm 0,18$, что в 1,3 раза выше от верхних колебаний его нормального

значения. Уровень триглицеридов и ЛПНП, β -ЛП не достоверно возросли при увеличении массы тела от I степени до тяжелой степени ожирения. При анализе биохимических показателей во 2 группе исследования определялись нормальные уровни средних значений ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, а также нормогликемия натощак и отсутствие нарушения толерантности к глюкозе.

3) Результаты фолликулометрии показали высокую частоту случаев ановуляторных нарушений 25 (75,8%), персистенции фолликула у 7 (21,2%), и атрезии фолликула 12 (36,4%), гипоовуляторный синдром был у 5 (15,2%). Нормальный овуляторный цикл не был выявлен ни у одной женщины 1 группы (0%). Ультразвуковая характеристика женщин II группы достоверно не отличалась от показателей контроля. Результаты фолликулометрии во 2 группе показали такие НМЦ, как персистенция фолликула у 3 (9,7%), гипоовуляторный синдром был у 3 (9,7%). Нормальный овуляторный цикл был выявлен у 16 женщин (51,6%).

4) По данным базальной термометрии в 1 группе больных по базальной термометрии количество случаев с двухфазным МЦ было редким – у 5 (15,2%) женщин, в то время как во 2 группе – у большинства женщин – у 17 (54,8%) женщин.

5) У женщин, страдающих различной степенью ожирения, имеющих явные репродуктивные отклонения от дисменореи вплоть до бесплодия выявлены нарушения гонадотропной функции гипофиза в виде недостаточной секреции ЛГ и ФСГ, гиперандрогенемии и гиперинсулинемии до лечения. Проведение этиопатогенетической терапии позволило достигнуть улучшения как данных антропометрии, так и липидного профиля и данных гормонального фона. Кроме того, 6 пациенток 1 группы достигли беременности.

б) К наиболее значимым факторам риска возникновения нарушений репродуктивной системы у женщин с ожирением относятся: наличие ожирения с детства (60%), перинатальные факторы (68%), особенности соматического здоровья и анамнеза (77%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения за последнее десятилетие XX века в мире распространенность ожирения в среднем увеличилась на 50% (Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В 2005).

Значимость данной патологии в последнее десятилетие характеризуется все возрастающей актуальностью. ВОЗ рассматривает ожирение как эпидемию, охватившую миллионы людей: в 1998 г. зарегистрировано 250 млн. больных ожирением. В настоящее время в большинстве стран Западной Европы ожирением (ИМТ>30 кг/м²) страдает от 10 до 25% населения, в США - от 20 до 25%. В России ожирение и избыточная масса тела наблюдается в среднем у 30% трудоспособного населения (И.И. Дедов и соавт., 2000).

Необходимость проведения данного исследования была продиктована ростом заболеваемости ожирением во всем мире, которое не только сочетается и усугубляет такие социально значимые заболевания как атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, гипертоническая болезнь и др., но играет большую роль в нарушении репродуктивного здоровья.

Несмотря на то, что в последние годы существенно изменились взгляды на патогенез формирования нарушений менструального цикла у женщин с ожирением, как показывает практика, клиницисты не уделяют должного внимания этой проблеме. Рутинно назначаемая гормонотерапия, без учета нарушений метаболизма, которые широко распространены у пациенток с ожирением не только в репродуктивном, но уже и в подростковом возрасте, часто приводит к их усугублению, делая её не эффективной. В связи с чем, снижение массы тела и

нормализация метаболических расстройств должны являться важными звеньями в лечении пациенток с ожирением, и лечение это необходимо начинать с подросткового возраста.

Анализ спектра репродуктивных нарушений у женщин с ожирением показал, что у молодых женщин с метаболическим синдромом в структуре нарушений менструальной функции превалирует вторичная аменорея 8 (32,0%). В основе менструальной дисфункции лежит гиперандрогенная ановуляция, сформированная в условиях гиперинсулинемии.

Установлено, что из 64 больных у 24,3 % НМЦ развились в течении первых трех лет болезни, у 41% - через 3-5 лет и у 36,6% - от 5 до 10 лет, среди которых преобладали случаи вторичной аменореи (30%), полименореи (20%) и олигоменореи (22,6%). Первичное бесплодие зарегистрировано у 2х, вторичное - у 16 (26,6%). Гиперпролактинемический гипогонадизм имел место в 24 % случаях. Как показывают результаты, с прогрессированием болезни усугублялись и развивались стабильные нарушения менструального цикла, которые были характерны для инволютивного периода фертильной системы у женщин. И с увеличением длительности ожирения частота НМЦ и фертильности возрастало от 25% до 40% случаев. Изучение зависимости ИМТ на частоту репродуктивных нарушений в их структуре НМЦ не выявило различий, хотя случаи вторичного бесплодия у женщин с ИМТ 40 и более были в 2 раза выше, чем у больных первых двух подгрупп.

В анамнезе пациенток обеих групп с наибольшей частотой среди соматической патологии встречались заболевания верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Среди заболеваний верхних дыхательных путей лидирующее место занимал хронический тонзиллит. Причем в 1-й группе эта нозология встречалась у 6-ти (18,2 %) женщин,

а во 2-й группе лишь у одной (3,2%) пациентки. Сравнивая пациенток обеих групп по наличию в анамнезе хронического бронхита, оказалось, что в 1-й группе 4 женщин (12,1 %) страдали хроническим бронхитом, а во 2-й — 2 (6,5%). Хронический гастрит встречался в 1-й группе у 6 (18,2 %), а во 2-й группе — у 4-х пациенток (12,9 %).

Среди гинекологических заболеваний в обеих группах наиболее часто встречались хроническая урогенитальная инфекция — у шести (18,2 %) женщин 1-й группы и у пяти (16,1 %) — из 2-й группы, кандидозный вагинит у восьми (24,2%) женщин 1-й группы и у шести (19,4%) пациенток 2-й группы, и бактериальный вагиноз обнаруживался у трех (9 %) женщин из 1-й группы и у двух (6,5 %) женщин 2-й группы.

Обращают на себя внимание данные по наличию гормонозависимых пролиферативных заболеваний у женщин с избыточной массой тела: псевдоэрозия шейки матки наблюдалась у 11-ти (33,3 %) пациенток, эндоцервикоз — у 8-ми (24,2 %), в 5 (15,2 %) случаях встречалась миома тела матки и 2 (6 %) женщин имели эндометриоз в анамнезе. В сравнении с пациентками 2-й группы: псевдоэрозия шейки матки встречалась у 4 (12,9%) женщин, не было зарегистрировано ни одного случая эндоцервикоза, у одной (3,2%) женщины в анамнезе была обнаружена миома тела матки, и у одной (3,2 %) — эндометриоз.

При анализе биохимических показателей в первой группе исследования определилось, что повышение уровня ТГ $< 1,7$ ммоль/л у -15%, снижение уровня ХС ЛПВП $< 1,2$ ммоль/л у женщин в -12%, повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л -34%.

В 1 группе больных было выявлено нарушение толерантности к глюкозе — глюкоза в плазме крови через 2 часа после теста толерантности к глюкозе в пределах $> 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л-(у18%)

Исследование гормонального профиля пациентов 1 группы показало, что среднее значение гормонов плазмы на 14 й день цикла было следующим: ЛГ- $21,1 \pm 2,1$ МЕ/Л (средняя норма 28,7 МЕ/Л), ФСГ - $4,7 \pm 0,5$ МЕ/Л (средняя норма 22,1 МЕ/Л), пролактин – $5,1 \pm 0,5$ нмоль/л (средняя норма 5,7 нмоль/л), свободный тестостерон – 4,6 нг/мл (средняя норма менее 1,0 нг/мл). Таким образом, в 1 группе больных на 14 день МЦ были выявлены достоверно низкие значения средних величин ЛГ, ФСГ, на фоне гиперандрогемии, гипернсулинемии. Уровни ТТГ, свободного тироксина и кортизола были в пределах нормы., а ИФР-1 – достоверно снижен на фоне повышения АМГ ($p < 0,05$). Гормональные изменения у женщин 2 группы характеризовались нормогонадотропинемией на фоне гиперандрогемии.

Далее для оценки процесса овуляции в яичниках исследовали базальную термометрию и фолликулометрию у менструирующих женщин в обеих группах.

Результаты фолликулометрии показали высокую частоту случаев ановуляторных нарушений 20 (60,6%), персистенции фолликула у 7 (21,2%), и атрезии фолликула 12 (36,4%), гипоовуляторный синдром был у 5 (15,2%). Нормальный овуляторный цикл не был выявлен ни у одной женщины 1 группы (0%). Ультразвуковая характеристика женщин II группы достоверно не отличалась от показателей контроля. Результаты фолликулометрии во 2 группе показали такие НМЦ, как персистенция фолликула у 3 (9,7%), гипоовуляторный синдром был у 3 (9,7%). Нормальный овуляторный цикл был выявлен у 16 женщин (51,6%).

По данным базальной термометрии в 1 группе больных по базальной термометрии количество случаев с двухфазным МЦ было редким – у 5 (15,2%) женщин, в то время как во 2 группе – у большинства женщин – у 17 (54,8%) женщин.

По нашим данным, у женщин с ожирением и репродуктивными нарушениями на первый план выступают прогрессирующая гипогонадотропинемия, сочетающаяся с гиперандрогемией тенденцией к снижению прогестерона и эстрадиола.

Так, каков же механизм развития нарушений в данном случае? Возможно, изначально существующая дисфункция диэнцефального уровня приводит к нарушению, т.е. снижению уровня гонадотропинов, нарушения их ритмической, пульсативной секреции. По видимому, в данном случае велика роль аркуатного осциллятора в гипоталамусе, т.е. гонадолиберинов (ГЛ), которые являются интегратором, воспринимающим и кумулирующим как высшие нейронные сигналы, так и влияние гонад и других эндокринных желез, переводя “нервный сигнал на язык эндокринной системы” (Наримова Г.Д., 2007 г)).

По данным Наримовой Г.Д., имеются основания считать, что причиной репродуктивных нарушений у женщин с ожирением является недостаточность гонадолиберина обусловленного гиперпролактинемией, приводящий к нарушению ритма секреции гонадотропинов. Гипогонадотропинемия при этом имеет двойкий генез – является следствием повышения уровня прогестерона и недостаточностью ГЛ.

Таким образом, нейрогормональный статус женщин фертильного возраста с ожирением имеет характерные отклонения. При этом основные нарушения регуляции репродуктивной функции задевают гипоталамо-гипофизарный уровень и возможно связан с нарушением метаболизма половых стероидов, т.е. повышением экстрагонадного синтеза андрогенов и эстрогенов.

Физиология и патология – репродуктивной системы относится к областям медицинской науки, особенно бурно развивающимся в последние два десятилетия. Нервная и эндокринная регуляция

репродукции изучается с использованием новых изоциренных методов с охватом все более широкого круга факторов контролирующих эту важную функцию.

Установлено, что для женщин фертильного возраста, страдающих ожирением характерны наличие сопутствующей патологии, очагов хронической инфекции, высокая частота аллергических реакций, наследственная предрасположенность к ожирению; малоподвижный образ жизни на фоне общего снижения физической активности, обильный рацион в сочетании с нерегулярным питанием, высокая частота эмоционально-личностных расстройств, пассивное отношение к использованию методов профилактики и лечения заболевания, наличие убеждения о безобидной природе ожирения.

К наиболее значимым факторам риска возникновения нарушений репродуктивной системы у женщин с ожирением относятся: наличие ожирения с детства (60%), ранее менархе (30%), перинатальные факторы (68%), особенности соматического здоровья и анамнеза (77%).

Пациенткам 1 группы для снижения массы тела была назначена немедикаментозная и этиопатогенетическая терапия.

Немедикаментозная терапия включала общие рекомендации по измерению веса каждый день до и после ЛФК, подсчет суточных калорий, а также отказ от легкоусвояемых углеводов.

Этиопатогенетическая терапия включала 2 схемы терапии в 2 группах пациенток в течение 3- 6 месяцев:

1 группе была назначена комбинация сиофора 1000 мг в сутки + омега 3 + верошпирон 100 мг дважды в неделю + йодомарин 100 мкг утром + левотироксин 50 мкг утром + антиандрогены (Ярина, Джес, Диане 35 и др.) + антидепрессанты курсами (амитриптиллин, фенибут, рексетин и др) – 6 мес.

2 группе была назначена комбинация йодомарин 100 мкг утром + левотироксин 50 мкг утром + фемостон 1/10 мг + антидепрессанты курсами (амитриптилин, фенибут, рексетин и др) – 6 мес.

После выполненного 6 месячного курса лечения нами анализирована динамика данных антропометрии, липидного профиля и гормональных исследований в обеих группах.

Было установлено, что в 1 группе отмечалось достоверное уменьшение всех показателей антропометрии через 6 месяцев лечения. Во 2 группе они оставались в пределах нормы.

Далее нами была изучена динамика липидного профиля в обеих группах. В динамике после 6 месячного курса применения препаратов, улучшающих состояние липидного обмена, в 1 группе пациентов отмечается достоверное улучшение его показателей. Во 2 группе состояние липидного обмена оставалось в норме, без изменений (пациенты не получали препаратов, влияющих на липидный обмен).

Далее нами была изучена динамика гормональных изменений после 6 месяцев терапии. Исследование гормонального профиля пациентов 1 группы показало, что среднее значение гормонов плазмы на 14 й день цикла было следующим: Уровни ЛГ, ФСГ, св. тестостерона достоверно приблизились к норме. Исследование гормонального профиля пациентов 2 группы показало, что среднее значение гормонов плазмы на 14 й день цикла было следующим: Уровни ЛГ, ФСГ, св. тестостерона, инсулина и АМГ достоверно приблизились к норме (таблица 22).

Итак, у женщин, страдающих различной степенью ожирения, имеющих явные репродуктивные отклонения от дисменореи вплоть до бесплодия выявлены нарушения гонадотропной функции гипофиза в виде недостаточной секреции ЛГ и ФСГ, гиперандрогенемии и

гиперинсулинемии до лечения. Проведение этиопатогенетической терапии позволило достигнуть улучшения как данных антропометрии, так и липидного профиля и данных гормонального фона. Кроме того, 6 пациенток 1 группы достигли беременности

Через 6 месяцев этиопатогенетической терапии в обеих группах наблюдалось достоверное увеличение размеров матки, улучшение структуры яичников с появлением доминантного фолликула. В 15 (60%) случаях из 25 пациенток из 1 группы и у 9 (36%) из 2 группы - наблюдалась овуляция с появлением желтого тела в яичниках, жидкости в позадиматочном пространстве.

Для диагностики НМЦ у женщин с ожирением предложен алгоритм диагностики НМЦ (рис.1).

Рис 1. Алгоритм диагностики НМЦ у женщин с ожирением.



ВЫВОДЫ

- 1) В основе менструальной дисфункции у женщин фертильного возраста с ожирением имеют место гипогонадотропинемия, которая сопровождается гиперандрогемией, на фоне низких значений эстрадиола с прогестероном, при этом маркером степени нарушений фертильности может служить уровень ИФР-1 в крови.
- 2) У женщин фертильного возраста с нормальной массой тела имеют место гипогонадотропинемия, на фоне гиперандрогемии, без каких либо других отклонений.
- 3) По мере нарастания степени тяжести и длительности ожирения увеличивается риск усугубления фертильных отклонений. У молодых женщин с ожирением в структуре нарушений менструальной функции превалирует бесплодие как первичное, так и вторичное (33,3% и 30,0% соответственно), а также вторичная аменорея - 24,2%, а у женщин с нормальной массой тела эти нарушения выявлялись значительно реже (6,5% и 12,9 % соответственно).
- 4) Определены наиболее значимые факторы риска, способствующие возникновению нарушений репродуктивной системы у женщин фертильного возраста: наличие ожирения с детства (60%), раннее менархе (30%), перинатальные факторы (68%), особенности соматического здоровья и анамнеза (77%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Вследствие высокой частоты регистрации ожирения врачам-специалистам, работающим в поликлиниках города с указанным контингентом населения, а также осуществляющим профилактические осмотры рекомендуется обратить дополнительное внимание на эффективность выявления данного заболевания и осуществлять формирование групп риска с учетом индивидуальных медицинских, социальных и психологических особенностей обследуемых и установленных в ходе исследования факторов риска.

2. Предлагается использование у женщин фертильного возраста, страдающих ожирением, при установлении наличия нарушений репродуктивной системы, в виде дополнительного диагностического критерия, методики иммуноферментного анализа - определение уровня ИФР-1 в сыворотке крови, уровень которого достоверно снижается в зависимости от степени тяжести и срока заболевания.

3. Разработанный алгоритм диагностики данного состояния может быть использован ЛПУ с целью повышения качества оказания медицинской помощи.

4. В качестве одного из путей выявления нарушений репродуктивной системы у женщин фертильного возраста с ожирением, доклинического прогнозирования данной патологии, а также способа формирования групп риска для проведения лечебно-профилактических мероприятий рекомендуется использовать уравнение логистической регрессии, разработанное в ходе исследования.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1) «Патогенетические аспекты нарушений менструальной функции у женщин с ожирением. Обзор литературы», Ахмедова Ш.У., Садыкова Д.Ш. – в МЭЖ, г Донецк (статья)

2) «Нарушения менструального цикла у женщин фертильного возраста с ожирением » Ахмедова Ш.У., Садыкова Д.Ш. – в МЭЖ, г Донецк (статья)

3) "The menstrual disorders in women with obesity in fertile age" - Akhmedova Sh.U., Sadikova D.Sh., в ECE 2015

4) "The ultrasound data of gonads in women with obesity in fertile age"- Akhmedova Sh.U., Sadikova D.Sh. в ECE 2015

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Доклад Президентв РУз Шавкат Мирзиёва.

Критический анализ, жесткая дисциплина и персональная ответственность должны стать повседневной нормой в деятельности каждого руководителя. // Доклад Президента Республики Узбекистан Шавката Мирзиёева на расширенном заседании Кабинета Министров, посвященном итогам социально-экономического развития страны в 2016 году и важнейшим приоритетным направлениям экономической программы на 2017 год. <http://prezident.uz/ru/news/5451/> (15.01.2017).

Основная литература

1. Балаболкин, М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская. М., 2002. - 752с.

2. Баранов, В.Г. Ожирение / В. Г. Баранов, М.М. Тушинская // Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. В.Г. Баранова.- Д.: Медицина, 1977.-С.578- 609.

3. Бутрова, С.А. Ожирение // Клиническая эндокринология: Руководство / С.А. Бутрова; Под ред. Н.Т. Старковой. СПб., 2002.- С.497-510.

4. Агеева, В.В./ Инсулинорезистентность и нарушения липидного спектра крови у больных с ожирением//Актуальные вопросы эндокринологии: Тез.докл. конф. СПб., 2000. - С.202.

5. Алиев Т.К. /Разработка эффективных способов получения лептина человека // Эндокринная регуляция физиологических функций в

норме и патологии: Материалы II науч. конф. Новосибирск, 2012. С.9. - 12

6. А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, А.Л. Целиковская /Влияние ксеникала на показатели качества жизни у больных с метаболическим синдромом //Пробл. эндокринологии. 2007. - №1. - С.22-26.

7. Артымук Н.В. /Лептин и репродуктивная система женщин с гипоталамическим синдромом // Акушерство и гинекология. -2003. - №1.- С. 36-39.

8. Артымук, Н.В. /Жировая ткань и нарушения в репродуктивной системе у женщин с гипоталамическим синдромом // Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии: Материалы II науч. конф. Новосибирск, 2002. - С. 13.

9.Артымук, Н.В. /Репродуктивное здоровье женщин с гипоталамическим синдромом. Система профилактики и реабилитации его нарушений: дисс. на соиск уч степеней канд. мед. наук // Кемерово, 2013. 369 с.

10. Берштейн, Дж. М. /Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии) / СПб., 2008. - 172с.

11. Белоусов Ю.Б, Гуревич Г.К. /Особенности психоэмоционального состояния у больных ожирением //М, 2001, 12 стр.

12. Бородина, Г.П. /Биохимический диагноз (физиологическая роль и диагностическое значение биохимических компонентов крови и мочи): Метод, пособие // Благовещенск, 2003. - 126 с.

13. Бородина О.В, Е.А. Одуд, А.В. Тимофеев. /Оценка инсулинорезистентности у детей и подростков с ожирением // Пробл. эндокринологии. 2003. - №6. — С.8-11.

14. Бобровский, А.В./ Индивидуально-типологические особенности личности при адаптации к снижению избыточной массы тела: Автореф. дис. канд. мед.наук //Томск, 2010. - С. 19.

15. Бутрова, С.А. /Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа //Под ред. И.И. Дедова. М., 2010,-111с.
16. Бритов А.Н, О.В. Молчанова, М.М. Быстрова. /Артериальная гипертония у больных с ожирением: роль лептина // Кардиология. - 2009. -№9.-С.69-71.
17. Бутрова, С.А. /Сибутрамин в лечении ожирения: опыт применения в России // Клин, фармакология и терапия. 2001. - №2. — С.70-75.
18. Бутрова, С.А. /Висцеральное ожирение ключевое звено метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. - 2004. -№1. - С. 10-16.
19. Вахмистров, А.В. /Нарушения пищевого поведения при церебральном ожирении (клинико-психологическое и электрофизиологическое исследование): //Автореф. дис. . канд. мед. наук, М., 2001.-28с.
20. Вахмистров, А.В. /Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2001. -№12.-С. 19-24.
21. Вознесенская, Т.Г. /Нарушение пищевого поведения и коморбидные синдромы при ожирении и методы их коррекции // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. - №12. - С.49-52.
22. Вознесенская, Т.Г./ Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция // Ожирение и метаболизм. 2014. - №2. - С. 1-4.
23. Геворкян, М.А./ Роль лептина при синдроме поликистозных яичников // Пробл. репродукции. 2000. - №6. -С.21-24.
24. Гинзбург М.М. /Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение //М.,2002.-128 с.

25. Глюкофаж: заслуженное прошлое и впечатляющее будущее. Отчет о 18 съезде Международной федерации по изучению сахарного диабета (IDF), 2429 апр. 2003. Париж, 2003. - 16с.

26. Гогаева, Е.В. /Ожирение и нарушения менструальной функции // Гинекология. 2001. - Т.3, №5. - С. 174-176.

27. Горин В.С. /Роль патологии щитовидной железы в развитии гиперпластических процессов в эндометрии // Вестн. акушера-гинеколога. 2000. - №4. - С. 24-27.

28. Григорян О.Р. /Современные аспекты патогенеза инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и возможности ее коррекции у женщин с избыточной массой тела// Пробл. репродукции. 2000. - Т 6, №3. - С. 2128.

29. Гус А.И. /Современные принципы ультразвуковой, клинической и лабораторной диагностики синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) // Гинекология. -2002. -Т.4, №2.

30. Дворяшина, Т.Н. Иванова, И.А. Рогозина // Пробл. эндокринологии. 2001. - №3.- С. 18-22.

31. Дедов И.И. /Обучение больных ожирением (программа) // М., 2001.- 52с.

32. Дедов И.И./ Патогенетические аспекты ожирения // Ожирение и метаболизм. 2004. - №1. - С. 3-9.

33. Дедов И.И. /Влияние висцеральной жировой ткани на гормонально-метаболические показатели при абдоминальном ожирении, артериальной гипертонии // Ожирение и метаболизм. 2004. - №1. - С. 26-29.

34. Демидова Т.Ю. /Нейрогуморальные аспекты регуляции энергетического обмена // Терапевт, арх. -2004. -№12.-С. 75-78.

35. Ершова Е.В. /Клиническая, метаболическая и гормональная эффективность применения Орлистата у пациентов с метаболическим синдромом // Ожирение и метаболизм. 2004. - №1. - С.34-37.
36. Зыкова Т.А. /Применение метформина при синдроме поликистозных яичников // Пробл. эндокринологии. 2004. - №1. - С.34-40.
37. Ивлева А.Я. /Ожирение проблема медицинская, а не косметическая//М., 2002. - 176с.
38. Кан Н.И. /Особенности функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у женщин с различными формами ожирения //Акушерство и гинекология. 2001. - №5. - С.35-38.
39. Карпова Е.А. /Применение бигуанидов при синдроме поликистозных яичников // Ожирение и метаболизм.- 2004. -№1.- С. 30-33. . .
40. Красноперова Н.Ю. /Клинико-динамическая характеристика пищевой аддикции: // Автореф. дис. . канд. мед. наук Томск, 2001.-24с.
41. Курмачева, Н.А. /Опыт применения сиофора (метформина) у женщин с абдоминальным ожирением и бесплодием // Пробл. репродукции. 2003. -№2. - С.51-54.
42. Лечение ожирения: Рекомендации для врачей /Под ред. С.А. Бутровой.-М., 2002. -21с.
43. Люсов В.А. /Гормональные факторы развития артериальной гипертензии у женщин с ожирением репродуктивного возраста // Актуальные проблемы кардиологии. — Саратов, 2000.- С. 85-86.
44. Манухин И.Б. /Клинические лекции по гинекологической эндокринологии // М., 2001. - 247 с.
45. Манцорос Х.С./ Современные представления о роли лептина в развитии ожирения и связанных с ним заболеваний человека // Международн. журн. мед.практики.- 2000.- №9.- С.57-67.

46. Мельниченко Г. А./ Ожирение в практике эндокринолога // РМЖ. 2001. - №2(9). - С.82-87.
47. Мельниченко Г.А. /Ожирение и инсулинорезистентность факторы риска и составная часть метаболического синдрома // Терапевт, арх. - 2001. - №12. - С. 5-8.
48. Мишиева Н.Г. /Влияние метформина на эндокринную и репродуктивную функцию женщин с синдромом поликистозных яичников // Пробл. репродукции. 2001. - №3. - С.34-36.
49. Одинцова М.В. /Гигиеническая оценка питания населения крупного промышленного центра Восточной Сибири в современных социально-экономических условиях: // Дис. . канд. мед. наук Кемерово, 2002. 24с.
50. Ожирение / Под ред. Н.А. Белякова и В.И. Мазурова. СПб., 2003. - 520с.
51. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М., 2004. - 456 с.
52. Озерская И.А. /Ультразвуковая диагностика эндокринной патологии яичников // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002. - №2. - С. 136-143.
53. Реброва О.Ю. /Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «STATISTICA»// М.Медиа Сфера, 2002.-312 с.;
54. Рогозина И.А. /Гормонально-метаболическая характеристика абдоминального ожирения у мужчин: //Автореф. дис. канд. мед.наук Архангельск, 2000. - С. 22.
55. Романцова Т.И./Отдаленные результаты оперативного лечения морбидного ожирения // Ожирение и метаболизм. 2004. - №1. - С. 24-25.
56. Солнцева А.В./Роль лептина при ожирении у детей и подростков // Медицинские новости. 2001. - №9. - С. 29-31.

57. Старкова Н.Т. /Применение орлистата при гипоталамическом ожирении у лиц молодого возраста // Пробл. эндокринологии. 2002. - №3. - С.27-30.

58. Сутурина Л.В. /Основные патогенетические механизмы и методы коррекции репродуктивных нарушений у больных гипоталамическими синдромами //Новосибирск, 2001. -134с.

59. Терещенко И.В. /Эндокринная функция жировой ткани. Проблемы лечения ожирения // Клиническая медицина. 2002. - № 7. - С. 913.

60. Терещенко И.В. /О гормональном гомеостазе при абдоминальном и глютеофemorальном ожирении // Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов. СПб., 2001. - 688с.

61. Air, E.L. Small molecule insulin mimetics reduce food intake and body weight and prevent development of obesity / E.L. Air, M.Z. Strowski, S.C. Benoit // Nature Med. 2002. -V.8, №2. - P. 179-183.

62. Allami, C. Increasing insulin sensitivity for endocrine reproductive disorders / C. Allami //Gynecological endocrinology. 2001. - V.15, №5. P.58.

63. Altman, J. Weight in the balance / J. Altman //Neuroendocrinology.- 2002/ -V.76. -P.131-6.

64. Cummings, D.E. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans / D.E. Cummings, J.Q. Purnell, R.S. Frayo // Diabetes. -2001. V.50. - P. 1714-1719.

65. Cummings, D.E. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery / D.E. Cummings, D.S. Weigle, S. Frayo // New Eng. J Med. -2002. -V. 346. P. 1623-30.

66. Gale Susan, M. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology / M. Gale Susan, V.D. Castracane, C.S. Mantzoros // J. Nutr. 2004. - V.134. -P.295-298.

67. Gennarelli, G. The counterregulatory response to hypoglycemia in women with the polycystic ovary syndrome / G. Gennarelli, J. Holte, M. Stridsberg // *Clinical Endocrinology*. 1997.- Vol. 46, №2. -P. 167-174.

68. Girod, J.P. The metabolic syndrome as a vicious cycle: does obesity beget obesity? / J.P. Girod, D.J. Brotman // *Med. Hypotheses*. 2003.- Vol.60, №4.-P.584-589.

69. Alebić MŠ, Stojanović N, Baldani DP. Metabolic implications of menstrual cycle length in non-hyperandrogenic women with polycystic ovarian morphology.//*Endocrine*. 2016 Dec;54(3):798-807.

70. Becker GF, Passos EP, Moulin CC. Short-term effects of a hypocaloric diet with low glycemic index and low glycemic load on body adiposity, metabolic variables, ghrelin, leptin, and pregnancy rate in overweight and obese infertile women: a randomized controlled trial.// *Am J Clin Nutr*. 2015 Dec;102(6):1365-72. doi: 10.3945/ajcn.115.117200.

71. Braun JM, Chen A, Romano ME. Et al Prenatal perfluoroalkyl substance exposure and child adiposity at 8 years of age: The HOME study.//*Obesity (Silver Spring)*. 2016 Jan;24(1):231-7. doi: 10.1002/oby.21258.

72. Cassidy-Bushrow AE, Peters RM, Burmeister C, Bielak LF. Neighborhood-Level Poverty at Menarche and Prepregnancy Obesity in African-American Women.//*J Pregnancy*. 2016;2016:4769121. doi: 10.1155/2016/4769121.

73. Gao L, Cao JT, Liang Y. et al Calcitriol attenuates cardiac remodeling and dysfunction in a murine model of polycystic ovary syndrome.//*Endocrine*. 2016 May;52(2):363-73. doi: 10.1007/s12020-015-0797-1.

74. Cao X, Zhou J, Yuan H. Duration of reproductive lifespan and age at menarche in relation to metabolic syndrome in postmenopausal

Chinese women.//J Obstet Gynaecol Res. 2016 Nov;42(11):1581-1587. doi: 10.1111/jog.13093.

75. Conniff J./Gender and Sexual Health: Same-Sex Relationships.//FP Essent. 2016 Oct;449:37-46.

76. Dragoman MV, Simmons KB, Paulen ME. Et all/ Combined hormonal contraceptive (CHC) use among obese women and contraceptive effectiveness: a systematic review.//Contraception. 2016 Nov 4. pii: S0010-7824(16)30477-2. doi: 10.1016/j.contraception.2016.10.010. [Epub ahead of print] Review.

77. Dupont J, Pollet-Villard X, Reverchon M./Adipokines in human reproduction.//Horm Mol Biol Clin Investig. 2015 Oct;24(1):11-24. doi: 10.1515/hmbci-2015-0034. Review.

78. El Hayek S, Bitar L, Hamdar LH/Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview.//Front Physiol. 2016 Apr 5;7:124. doi: 10.3389/fphys.2016.00124. Review.

79. Huang-Doran I, Franks S./Genetic Rodent Models of Obesity-Associated Ovarian Dysfunction and Subfertility: Insights into Polycystic Ovary Syndrome.//Front Endocrinol (Lausanne). 2016 Jun 7;7:53. doi: 10.3389/fendo.2016.00053. Review.

80. He Y, Pan A, Yang Y. et all/ Prevalence of Underweight, Overweight, and Obesity Among Reproductive-Age Women and Adolescent Girls in Rural China.//Am J Public Health. 2016 Dec;106(12):2103-2110.

81. Hsu MI./Clinical characteristics in Taiwanese women with polycystic ovary syndrome.//Clin Exp Reprod Med. 2015 Sep;42(3):86-93. doi: 10.5653/cerm.2015.42.3.86. Review.

82. Zlatnik MG/ Endocrine-Disrupting Chemicals and Reproductive Health.//J Midwifery Womens Health. 2016 Jul;61(4):442-55. doi: 10.1111/jmwh.12500. Review.

83. Zheng SH, Li XL./Visceral adiposity index as a predictor of clinical severity and therapeutic outcome of PCOS.//Gynecol Endocrinol. 2016;32(3):177-83. doi: 10.3109/09513590.2015.1111327.

84.Kawwass JF, Kulkarni AD, Hipp HS./Extremities of body mass index and their association with pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization in the United States.//Fertil Steril. 2016 Dec;106(7):1742-1750. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.028.

85. Knight-Agarwal CR, Williams LT. et all /The perspectives of obese women receiving antenatal care: A qualitative study of women's experiences.//Women Birth. 2016 Apr;29(2):189-95. doi: 10.1016/j.wombi.2015.10.008.

86. Kimmel MC, Ferguson EH, Zerwas S./Obstetric and gynecologic problems associated with eating disorders.//Int J Eat Disord. 2016 Mar;49(3):260-75. doi: 10.1002/eat.22483. Review.

87.Lawson WJ, Shirey K, Spann RA /Vertical sleeve gastrectomy improves indices of metabolic disease in rodent model of surgical menopause.//Menopause. 2016 Oct 31. [Epub ahead of print]

88.Mehboob B, Safdar NF, Zaheer S./Socio-economic, environmental and demographic determinants of rise in obesity among Pakistani women: A Systematic Review.//J Pak Med Assoc. 2016 Sep;66(9):1165-1172.

89.Mina TH, Lahti M, Drake AJ et all/Prenatal exposure to very severe maternal obesity is associated with adverse neuropsychiatric outcomes in children.//Psychol Med. 2016 Oct 25:1-10. [Epub ahead of print]

90. Morrison SA, Goss AM, Azziz R./ Peri-muscular adipose tissue may play a unique role in determining insulin sensitivity/resistance in women with polycystic ovary syndrome.//Hum Reprod. 2016 Nov 8. [Epub ahead of print]

91. Muscogiuri G, Palomba S, Laganà AS. et all/Current Insights Into Inositol Isoforms, Mediterranean and Ketogenic Diets for Polycystic Ovary

Syndrome: From Bench to Bedside.//Curr Pharm Des. 2016;22(36):5554-5557.

92. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E./ Polycystic ovary syndrome and environmental toxins.//Fertil Steril. 2016 Sep 15;106(4):948-58. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.031. Review.

93. Riley JK, Jungheim ES. /Is there a role for diet in ameliorating the reproductive sequelae associated with chronic low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome and obesity? //Fertil Steril. 2016 Sep 1;106(3):520-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1069. Review.

94. Sir-Petermann T, Echiburú B, Crisosto N. et al./ Metabolic Features Across the Female Life Span in Women with PCOS.//Curr Pharm Des. 2016;22(36):5515-5525.

95. Suri J, Suri JC, Chatterjee B. et al./Obesity may be the common pathway for sleep-disordered breathing in women with polycystic ovary syndrome.//Sleep Med. 2016 Aug;24:32-39. doi: 10.1016/j.sleep.2016.02.014.

96. Song X, Sun X, Ma G. et al/Family association study between melatonin receptor gene polymorphisms and polycystic ovary syndrome in Han Chinese.//Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Dec;195:108-12. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.043.

97. Teumer A, Qi Q, Nethander M, Aschard H. et al./Genomewide meta-analysis identifies loci associated with IGF-I and IGFBP-3 levels with impact on age-related traits.//Aging Cell. 2016 Oct;15(5):811-24. doi: 10.1111/accel.12490.

98. Wang N, Li Q, Han B, Chen Y. et al/Follicle-stimulating hormone is associated with non-alcoholic fatty liver disease in Chinese women over 55 years old.//J Gastroenterol Hepatol. 2016 Jun;31(6):1196-202. doi: 10.1111/jgh.13271.