

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ  
И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»**

*На правах рукописи*

**Жуковец  
Ирина Валентиновна**

**СТАНОВЛЕНИЕ И РЕАЛИЗАЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ  
У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ДИСФУНКЦИЕЙ ГИПОТАЛАМУСА**

**14.01.01 – Акушерство и гинекология**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук

Лещенко О.Я.

доктор медицинских наук, профессор

Целуйко С.С.

Иркутск – 2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НАРУШЕНИЯХ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У ДЕВОЧЕК И ЖЕНЩИН С ДИСФУНКЦИЕЙ ГИПОТАЛАМУСА И ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	17
<b>1.1. Особенности полового созревания и становление менструального цикла у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и ожирением.</b> .....	17
<b>1.2. Репродуктивные нарушения у женщин с дисфункцией гипоталамуса и ожирением</b> .....	21
<b>1.3. Гормональные и метаболические нарушения при дисфункции гипоталамуса и ожирении</b> .....	26
<b>1.4. Состояние иммунитета при дисфункции гипоталамуса и ожирении</b> .....	36
<b>1.5. Основные факторы, оказывающие влияние на гинекологическое здоровье девочек-подростков и женщин с дисфункцией гипоталамуса и ожирением</b> .....	43
<b>ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	48
<b>2.1. Дизайн исследования</b> .....	49
<b>2.1.1. Общая характеристика контингента исследования</b> .....	53
<b>2.1.2. Критерии включения/исключения пациентов в исследование</b> .....	57
<b>2.2. Методы исследования</b> .....	65
<b>2.2.1. Анализ медицинской документации</b> .....	65
<b>2.2.2. Общеклинические методы исследования</b> .....	66
<b>2.2.3. Лабораторные методы исследования</b> .....	70
<b>2.2.4. Функциональные методы исследования</b> .....	74

2.2.5. Инструментальные методы исследования .....	76
2.2.6. Морфологическое исследование .....	77
2.2.7. Статистические методы исследования .....	78
<b>ГЛАВА 3. РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН С ДИСФУНКЦИЕЙ ГИПОТАЛАМУСА В ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ .....</b>	<b>81</b>
3.1. Структура нарушений полового развития, менструальной функции и соматического здоровья у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и ожирением .....	81
3.2. Структура гинекологических заболеваний и реализация репродуктивной функции у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе .....	87
3.3. Осложнения беременности, родов и послеродового периода у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе .....	102
<b>ГЛАВА 4. ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ДИСФУНКЦИЕЙ ГИПОТАЛАМУСА В ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ .....</b>	<b>106</b>
4.1. Состояние углеводного и липидного обмена у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и ожирением ...	106
4.2. Состояние углеводного и липидного обмена у женщин с репродуктивными нарушениями и дисфункцией гипоталамуса в анамнезе .....	108
4.3. Особенности состояния гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой систем, белковообразовательной функции эндометрия у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и ожирением .....	110
4.4. Состояние основных звеньев нейроэндокринной регуляции у женщин с репродуктивными нарушениями и дисфункцией	

гипоталамуса в анамнезе .....	113
<b>ГЛАВА 5. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С ДИСФУНКЦИЕЙ ГИПОТАЛАМУСА И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ В ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ .....</b>	<b>115</b>
<b>5.1. Особенности клеточного звена иммунитета у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и ожирением ...</b>	<b>115</b>
<b>5.2. Состояние основных показателей клеточного звена иммунитета, рецепторная и белковообразовательная функции эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями и дисфункцией гипоталамуса в анамнезе .....</b>	<b>116</b>
<b>5.3. Состояние клеточного звена иммунитета у беременных женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе в зависимости от исходов беременности. Морфологическая характеристика хориона .....</b>	<b>120</b>
<b>ГЛАВА 6. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ГОРМОНАЛЬНЫХ, МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ДИСФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМУСА.....</b>	<b>128</b>
<b>ГЛАВА 7. ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РЕПРОДУКТИВНЫХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ И ЖЕНЩИН С ДИСФУНКЦИЕЙ ГИПОТАЛАМУСА В АНАМНЕЗЕ, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭТИХ НАРУШЕНИЙ .....</b>	<b>154</b>
<b>7.1. Оценка факторов риска развития ожирения и нарушений менструальной функции у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса.....</b>	<b>154</b>
<b>7.2. Основные факторы риска развития репродуктивных нарушений у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе .....</b>	<b>168</b>

<b>7.3. Математические модели прогнозирования развития репродуктивных нарушений и осложнений беременности у женщин с дисфункцией гипоталамуса в анамнезе .....</b>	<b>189</b>
<b>Глава 8. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>200</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>245</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>248</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>250</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>252</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ .....</b>	<b>285</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Всемирная ассамблея здравоохранения определяет будущее социальной и экономической сферы за молодежью, подчеркивая важность охраны здоровья подрастающего поколения [174]. Ближайшим резервом восстановления народонаселения являются девочки-подростки 15–18 лет, в нашей стране их численность составляет 3,6 млн человек, это 8% всех женщин репродуктивного возраста [82]. За последние 10 лет доля девочек снизилась с 28% до 6%, из них 75% имеют хронические заболевания, потенциально влияющие на репродуктивное здоровье, 12% – расстройства менструальной функции, а 9–20% девочек проживают в малообеспеченных семьях, что оказывает существенное влияние на репродуктивное здоровье в период его становления [5, 72, 109, 228, 230]. Охрана репродуктивного здоровья девочек-подростков, как будущих матерей, в настоящее время имеет государственное значение [6, 42, 72, 82].

Дисфункция гипоталамуса развивается в пубертатном периоде и характеризуется гормонально-метаболическими нарушениями, в том числе ожирением (10–83%), нарушением менструальной функции (29–56%) [1, 82, 216, 279]. Распространенность дисфункции гипоталамуса среди девочек-подростков составляет от 7 до 25% [5, 19, 36].

Во всем мире ожирением страдают от 4 до 7,6% детей и подростков [149, 170, 204]. В России 20% детей и подростков имеют избыточную массу тела и ожирение [41, 72, 84]. За последние 10 лет в Российской Федерации число детей и подростков с ожирением увеличилось в три раза, а девочек-подростков – в четыре раза [174]. Ожирение диагностируется у 30,8% женщин репродуктивного возраста [43], являясь значимым фактором риска развития нарушений менструальной функции и патологии эндометрия [5, 59]. Синдром поликистозных яичников диагностируют у 30–70% женщин с ожирением [2, 43, 117, 188, 216, 240], бесплодие выявляют у 33–50% женщин с дисфункцией гипоталамуса и ожирением [5, 145, 230]. Женщины с дисфункцией гипоталамуса и ожирением составляют группу высокого акушерского и перинатального риска [33, 47, 163].

У 7–15% беременность сопряжена с многократным увеличением риска развития гестационного сахарного диабета, у 30–50% – преэклампсии, у 42–86% – плацентарных нарушений, у 40–50% – невынашивания беременности на ранних сроках [33, 47, 60, 79, 151, 227]. Последние популяционные исследования показали, что наличие ожирения в пубертатном периоде в 2,7 раза увеличивает риск избыточной массы тела и ожирения в репродуктивном возрасте и в 2 раза – риск репродуктивных нарушений [188, 191]. Однако исследования, направленные на изучение влияния дисфункции гипоталамуса и метаболических нарушений в пубертатном периоде на репродуктивное здоровье, течение и исходы беременности у этого контингента в будущем, отсутствуют.

Выявление основных механизмов нарушений становления и реализации репродуктивной функции у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса является перспективным и актуальным направлением [36, 76, 119]. В настоящее время внимание многих исследователей направлено на изучение роли клеточного звена иммунитета в формировании воспалительного процесса при ожирении, что имеет важное значение для расширения представлений о патогенетических механизмах развития репродуктивных нарушений [130, 137, 180, 288].

Существенное влияние на становление и реализацию репродуктивной функции будущего поколения оказывают социально-экономические и медико-биологические факторы [49, 72, 174]. Представляется актуальным выявление основных факторов риска развития метаболических и репродуктивных нарушений у девочек-подростков в проспективном исследовании.

Таким образом, все вышеизложенное определяет актуальность настоящей диссертационной работы по выявлению основных факторов риска и патогенетических механизмов нарушений репродуктивного здоровья у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в онтогенетическом аспекте для раннего прогнозирования этих нарушений, профилактики репродуктивных потерь и улучшения демографической ситуации в стране.

### **Степень разработанности темы диссертации**

Проведен углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями. Актуальность поднятой в диссертационном исследовании проблемы подтверждается высокой частотой дисфункции гипоталамуса, гинекологических заболеваний, бесплодия и осложнений беременности у данного контингента, а также отсутствием проспективных исследований влияния дисфункции гипоталамуса и метаболических нарушений у девочек-подростков на реализацию репродуктивной функции и течение беременности в репродуктивном возрасте. Имеются литературные данные о гормональных нарушениях, изменениях углеводного и липидного обмена у пациентов с дисфункцией гипоталамуса, однако не определена роль клеточного звена иммунитета в развитии нарушений становления и реализации репродуктивной функции, а также его взаимосвязь с гормонально-метаболическими нарушениями.

Обоснована необходимость определения факторов риска и прогностических маркеров развития метаболических и репродуктивных нарушений у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и определения предикторов бесплодия, осложнений беременности у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе.

Таким образом, актуальность настоящего диссертационного исследования обусловлена необходимостью проспективной оценки влияния дисфункции гипоталамуса пубертатного периода на становление и реализацию репродуктивной функции и поиска значимых прогностических маркеров репродуктивных нарушений и осложнений беременности, что и определило выбор темы и цели исследования.



## **Цель исследования**

Оценить состояние и основные патогенетические механизмы нарушений становления и реализации репродуктивной функции у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса в проспективном исследовании для научного обоснования программы по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья.

## **Задачи исследования**

1. Провести проспективное исследование состояния и реализации репродуктивной функции у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями.

2. Выявить особенности углеводного и липидного обмена, основных звеньев нейроэндокринной регуляции, показателей клеточного звена иммунитета у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в проспективном исследовании.

3. Выявить особенности течения беременности и предикторы репродуктивных потерь у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе.

4. Установить наиболее значимые взаимосвязи гормонально-метаболических и иммунологических показателей у женщин с дисфункцией гипоталамуса в онтогенетическом аспекте.

5. Определить основные факторы риска развития репродуктивных и метаболических нарушений у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса в проспективном исследовании.

6. Разработать прогностические модели возможных репродуктивных нарушений у девочек-подростков и женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе для научного обоснования программы по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья.

### **Научная новизна**

Впервые проведено проспективное исследование ( $6,1 \pm 0,46$  года) девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями, установлены особенности становления и реализации репродуктивной функции, а также проведен анализ патофизиологических механизмов развития репродуктивных нарушений у этого контингента. Состояние полового развития девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и ожирением характеризуется ускоренным развитием молочных желез и вторичной аменореей у 30,8%. При обследовании этого же контингента в репродуктивном возрасте первичное бесплодие диагностировано у 30,2%, вторичное у – 16,3% женщин.

Впервые установлено, что нарушения становления репродуктивной функции у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и ожирением ассоциированы с активацией клеточного звена иммунитета, при этом провоспалительные цитокины имеют прямую корреляционную связь с уровнем кортизола и обратную – с ингибином В.

Установлено, что у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в пубертатном периоде первичное бесплодие было ассоциировано со значимыми нарушениями углеводного и липидного обмена, дисрегуляцией нейроэндокринной системы и клеточного звена иммунитета, а также снижением прогестероновых рецепторов в эндометрии. Впервые установлена значимость активности NF- $\kappa$ B в патогенезе развития первичного бесплодия у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в пубертатном периоде.

Полученные новые данные о значимости вторичной аменореи в пубертатном и репродуктивном возрасте в развитии ранних потерь беременности у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе. Впервые при проспективном исследовании установлены предикторы ранних потерь беременности у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе: увеличение IL-1 $\beta$  на фоне снижения IL-10 и увеличения TNF- $\alpha$ /IL-10 в сыворотке крови, сдвиги

в последовательности формирования ворсинчатого дерева, развитие воспаления, дистрофия и дегенерация ворсин хориона.

Получены новые данные частоты и риска развития гестационного сахарного диабета у беременных женщин, имевших в пубертатном периоде дисфункцию гипоталамуса и метаболические нарушения.

Впервые установлены прогностические математические модели развития возможного первичного бесплодия, включавшие следующие предикторы: TNF- $\alpha$ /IL-10, тестостерон, индекс НОМА, ингибин В, гликоделин, триглицериды – у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями; IL-10, гликоделин, ХС ЛПНП – у женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе. Для прогнозирования ранних потерь беременности имеет значение определение отношения TNF- $\alpha$ /IL-10 в сыворотке крови; гестационного сахарного диабета – определение инсулина в сыворотке крови и индекса массы тела (вне беременности).

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Расширены представления о патогенетических механизмах развития нарушений становления и реализации репродуктивной функции у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями. Теоретическую значимость имеют полученные научные данные, демонстрирующие роль углеводного и липидного обмена, нейроэндокринной регуляции, клеточного звена иммунитета и их взаимосвязи в патогенезе развития нарушений становления и реализации репродуктивной функции у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями.

Теоретическую и практическую значимость имеют новые данные о дисбалансе про- и противовоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ /IL-10) у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями для прогнозирования возможного нарушения фертильности в репродуктивном возрасте.

Практическую значимость имеет определение совокупности выявленных первостепенных факторов риска, наилучшим образом предсказывающих вероятность развития ожирения, вторичной аменореи и аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями.

Практическую значимость имеет определение совокупности выявленных первостепенных факторов риска, предсказывающих вероятность развития первичного бесплодия у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в пубертатном периоде: гормонозависимые заболевания (олигоменорея, полименорея, СПКЯ, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия), дислипидемия в пубертатном периоде (ХС ЛПНП  $>3,0$  ммоль/л и триглицериды  $>1,7$  ммоль/л) и наличие биохимических маркеров (снижение IL-10, гликоделина, увеличение ХС ЛПНП).

Практическое значение имеет выявленная совокупность факторов риска и биохимических маркеров ранних потерь беременности у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе: вторичная аменорея в пубертатном и репродуктивном возрасте, отношение TNF- $\alpha$ /IL-10 в сыворотке крови.

Доказана практическая целесообразность исследования определенных показателей клеточного звена иммунитета в сыворотке крови у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе для прогнозирования вероятного бесплодия и ранних потерь беременности. Определение IL-1 $\beta$  в сыворотке крови и определение его в эндометрии у женщин с первичным бесплодием имеют равнозначную диагностическую ценность. IL-10 и TNF- $\alpha$ /IL-10 в сыворотке крови и гомогенате хориона у женщин с ранними потерями беременности имеют сильную корреляционную взаимозависимость.

На основании результатов проспективного исследования дано научное обоснование программы по сохранению и восстановлению репродуктивного

здоровья у девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Репродуктивное здоровье женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в онтогенетическом аспекте характеризуется наличием первичного (у 30,2%) и вторичного бесплодия (у 16,3%), гормонозависимых заболеваний (СПКЯ у 19,8%, олигоменорея у 19,8%, полименорея у 18,6%, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия у 8,1%), ранних потерь беременности у 11,1%.

2. Нарушения становления репродуктивной системы у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и ожирением ассоциированы с активацией клеточного звена иммунитета, характеризующейся системной воспалительной реакцией невысокой интенсивности, провоспалительные цитокины имеют прямую корреляционную связь с уровнем кортизола и обратную – с ингибином В. У девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и избыточной массой тела определена отрицательная корреляция IL-10 с ФСТГ, которая не имела значимости при ожирении.

3. Первичное бесплодие у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе ассоциировано с дизрегуляцией углеводного и липидного обмена, клеточного звена иммунитета и нейроэндокринной системы, а также снижением белковообразовательной функции и прогестероновых рецепторов эндометрия. Уровень IL-1 $\beta$  и содержание прогестероновых рецепторов в эндометрии коррелируют с NF-kB, повышение активности которого имеет прямую положительную связь с инсулином. Определение IL-1 $\beta$  в сыворотке крови и IL-1 $\beta$  в эндометрии имеют равнозначную диагностическую ценность.

4. В патогенезе ранних потерь беременности у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе значимую роль играет

развитие локального воспаления на уровне хориона, сопряженное с повышением отношения TNF- $\alpha$ /IL-10 и уровня IL-1 $\beta$  и снижением IL-10 в сыворотке крови.

5. Прогностические критерии возможного развития первичного бесплодия у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса: TNF- $\alpha$ /IL-10, тестостерон, индекс НОМА, ингибин В, гликоделин, триглицериды; у женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе: IL-10, гликоделин, ХС ЛПНП. Значимым предиктором прогнозирования ранних потерь беременности у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе установлен TNF- $\alpha$ /IL-10 в сыворотке крови; предикторами гестационного сахарного диабета – инсулин в сыворотке крови и индекс массы тела.

6. Программа по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья у девочек-подростков и женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе включает определение факторов риска развития вторичной аменореи (взаимоотношения в семье, асфиксия в родах, ожирение), аномальных маточных кровотечений (низкий уровень жизни, обострение герпетической инфекции), ожирения (длительность течения дисфункции гипоталамуса, частые ОРИ, преэклампсия у матери), первичного бесплодия (гормонозависимые заболевания в репродуктивном возрасте, дислипидемия в пубертатном периоде), вторичного бесплодия (абдоминальное ожирение, медицинский аборт), ранних потерь беременности (вторичная аменорея в пубертатном и репродуктивном возрасте) и гестационного сахарного диабета (наследственный сахарный диабет и индуцированная беременность).

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность проспективного исследования подтверждена оценкой внутренней валидности исключенных и включенных в дальнейшее исследование женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса в анамнезе. Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом исследований с использованием современных методов диагностики, сертифицированного

оборудования и реактивов, выполненных при личном участии автора. При оценке результатов исследования использована интегрированная система для комплексного статистического анализа STATISTICA 6.1 StatsoftInc R, США (правообладатель лицензии – ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека») с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований.

Основные положения доложены и обсуждены на XIV Международном конгрессе детских и подростковых гинекологов (г. Афины, Греция, 2004); Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье подростков и юношества» (г. Калининград, 2006); XI Европейском конгрессе детских и подростковых гинекологов «Репродуктивное здоровье молодежи – здоровье следующих поколений» (г. Санкт-Петербург, 2008); научно-практической конференции с международным участием «Проблемы детской и подростковой гинекологии» (г. Хэйхэ, Китай, 2010); Международном российско-японском форуме «Медицинская наука и здравоохранение России и Японии в начале XXI века. Пути развития и перспективы» (г. Благовещенск, 2007); научном симпозиуме на базе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН «Механизмы формирования фетоплацентарной недостаточности при вирусном повреждении организма беременных» (г. Благовещенск, 2008); I Дальневосточном симпозиуме «Проблемы перинатальной медицины» (г. Хабаровск, 2009); VI Российско-китайском фармацевтическом форуме «Современные проблемы фармакологии, фармакогнозии и фармации» (г. Харбин, 2009); V Научно-практическом семинаре «Дискуссионные вопросы акушерства и гинекологии» (г. Нерха, Испания, 2010); VII Российско-китайском фармацевтическом форуме «Современные проблемы нанофармакологии» (г. Благовещенск, 2011); Дальневосточной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (г. Благовещенск – г. Хэйхэ, 2012); региональных конференциях в г. Благовещенске, г. Хабаровске и обществах акушеров-гинекологов; X Российско-китайском фармацевтическом форуме «Современные

проблемы адаптации организма в Азиатско-Тихоокеанском регионе» (г. Благовещенск – г. Харбин, 2013); II Научно-практической конференции с международным участием «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и подростков» (г. Москва, 2016); IV Дальневосточной конференции с международным участием (г. Благовещенск, 2016); 13 Русско-китайском биомедицинском форуме (г. Харбин, Китай, 2016); Всемирном конгрессе по гинекологической эндокринологии (г. Флоренция, Италия, 2016); Международном обществе эндокринологов ENDO (г. Орландо, США, 2017); V Дальневосточной научно-практической конференции «Дискуссионные вопросы акушерства и гинекологии» (г. Благовещенск, 2017); XVIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (г. Москва, 2017).

### **Публикации**

По материалам выполненных исследований опубликовано 56 печатных работ, из них 20 – в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных журналов Министерства образования и науки России, в том числе 3 – в журналах и изданиях международной базы SCOPUS, 3 – в международной базе данных Web of Science, 9 – в других зарубежных изданиях, 5 патентов и 18 публикаций в иных изданиях.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 287 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, главы обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 78 таблицами, 52 рисунками и 6 концептуальными схемами. Библиографический указатель включает 295 источников, из них 193 – зарубежных.



# ГЛАВА 1

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НАРУШЕНИЯХ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У ДЕВОЧЕК И ЖЕНЩИН С ДИСФУНКЦИЕЙ ГИПОТАЛАМУСА И ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

### 1.1. Особенности полового созревания и становление менструального цикла у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и ожирением

В условиях современного демографического кризиса проблема репродуктивного здоровья подрастающего поколения приобретает особую ценность и выдвигается в число наиболее приоритетных задач [1, 21, 55, 58]. Охрана репродуктивного здоровья девочек-подростков, как будущих матерей, в настоящее время имеет особое значение в связи с высокой общей заболеваемостью и ее влиянием на формирующееся репродуктивное здоровье [5, 109, 228, 230]. Исследованиями, касающимися оценки репродуктивного здоровья женщин в крупных регионах Российской Федерации, показано, что уровень распространенности эндокринной патологии в возрастной группе 16–17 лет в 5 раз выше, чем в общей популяции [42]. В структуре эндокринных заболеваний дисфункция гипоталамуса (ДГ) выявляется у 61% девочек-подростков, и за последние 20 лет наблюдается ее рост практически в 2 раза [1, 19, 21, 82, 287]. Распространенность ДГ в пубертатном периоде среди девочек, по данным ряда исследователей, составляет от 7,1 до 25% [76, 81, 88, 256].

По данным Л.В. Сутуриной и соавт. (2012), распространенность ДГ у девочек составляет 18,6 на 1000 человек населения, а выявляемость при профилактических осмотрах достигает 12,4 на 100 осмотренных девушек [76]. Согласно исследованиям К.Б. Аламадзе и соавт. (2013), в крупных городах частота ДГ в пубертатном периоде составляет 131 на 1000 девочек-подростков в общей когорте [1].

ДГ имеет быстрый прогрессирующий характер течения и многочисленные клинические проявления [30, 36, 82, 109, 256]. Данная проблема заслуживает отдельного внимания в связи с высокой частотой развития ожирения на фоне ДГ – до 83% [82]. Другими исследователями показано, что частота избыточной массы тела у девочек с ДГ диагностируется у 17%, ожирение – от 10,6 до 60% [81, 90]. У 30% ожирение является ведущим симптомом заболевания [19, 120].

Заслуживает внимания и проблема ожирения у детей и подростков. Согласно данным систематического обзора, распространенность ожирения у детей и подростков в общей популяции колеблется от 4 до 7,6% [204]. Частота ожирения увеличивается как в развитых, так и в развивающихся странах [211]. По данным Федеральной службы государственной статистики, 20% детей и подростков имеют избыточную массу тела и ожирение, причем за последние 15 лет ожирение у подростков стало диагностироваться 2 раза чаще. В США эта проблема достигла размеров национальной эпидемии, у 31% детей в возрасте от 6 до 19 лет определяется ожирение [119], в Китае – у 10% [175]. Последние исследования, проведенные в отношении здоровья детей школьного возраста (Health Behaviour in School-aged-Children – HBSC) в 27 европейских странах, отражены в докладе Всемирной организации здравоохранения, где показано, что около 1,4 млн подростков страдают ожирением [174]. В совокупности избыточная масса тела и ожирение определяются у 19% подростков в 27 странах мира [174]. Исследователи отмечают, что наблюдается тенденция к снижению возраста ожирения. Девочки 11 лет страдают ожирением чаще, чем в 15 лет. По данным HBSC, в Российской Федерации с 2002 по 2014 г. число детей и подростков с ожирением увеличилось в 3 раза – с 1,2% до 3,7%; у девочек-подростков этот показатель вырос в 4 раза [174].

Последние исследования показывают, что в 50% избыточная масса тела и ожирение у подростков ассоциируются с метаболическим синдромом (МС) [13, 41]. Ранее считалось, что МС — это проблема людей среднего возраста [41]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в шести федеральных округах нашей страны, около 12% подростков в возрасте от 12 до 17 лет имеют

избыточный вес, из них 2,3% — ожирение, при этом у каждого третьего подростка с ожирением выявляются признаки МС [41]. По другим литературным источникам, МС диагностируется у 30–50% детей и подростков как с избыточной массой тела, так и с ожирением [84, 149, 170]. Исследования, посвященные влиянию компонентов МС на становление репродуктивной системы у подростков, единичны и только начинают появляться, преимущественно в зарубежной литературе [149, 232].

Для акушеров-гинекологов ожирение у девочек-подростков представляется неблагоприятным фоном, влияющим на процесс полового созревания, приводя к раннему наступлению менархе, отклонениям в порядке появления половых признаков и нарушениям менструального цикла (НМЦ) [11, 30, 35, 36, 214, 258, 270].

Согласно исследованиям Е.В. Уваровой и соавт. (2010), у девочек с ДГ сохранена последовательность стадий полового созревания, но наблюдаются несколько опережающие возрастные нормы развития молочных желез при более раннем наступлении менструации [82]. Многоцентровое исследование школьниц в Китае (609 девочек), которое проводилось на базе медицинского университета г. Чунцин, показало четкую взаимосвязь между ожирением и ускоренным половым созреванием [275]. По данным L. Zhai et al. (2015), у 25,9% девочек с ожирением отмечено ускоренное половое созревание, что в первую очередь связано с развитием молочных желез и ранним менархе (относительный риск (ОР) – 6,3) [114].

Отечественными и зарубежными учеными показано раннее наступление менархе у девочек с ДГ, средний возраст колеблется от 11 до 12 лет [3, 36, 82, 114]. Есть исследования, в которых показано наступление менархе у девочек с избыточной массой тела в возрасте от 9 до 11 лет [35]. Н. Bratke et al. (2017) определили значимый риск развития ранних менархе у девочек с высоким индексом массы тела (ИМТ) (ОР – 1,79) [279]. По мнению авторов, раннее наступление менархе можно рассматривать как независимый предиктор

нарастания массы тела [279]. Своевременное наступление менархе наблюдается у 31% девочек с ДГ [11, 81, 82].

Пациентки с ДГ составляют 34,7% от всех девочек в возрасте 12–17 лет, обратившихся к гинекологу с НМЦ [1, 11, 231, 261]. Авторы отмечают, что 56,6% девочек с ДГ имеют нарушения менструальной функции [40]. Важно, что, по данным Федеральной службы государственной статистики, за последние 5 лет заболеваемость расстройствами менструального цикла выросла с 1131,4 до 5373,3 на 100 000 детей в возрасте от 10 до 17 лет включительно [72].

Большое количество исследований, проводимых в отношении нарушений менструальной функции у девочек с ДГ, показали высокую частоту НМЦ у данных пациентов. Исследования, проводимые на базе Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, показали, что у 53,3% девочек-подростков с ДГ отмечается олигоменорея, у 40% – аменорея, у 16,7% – обильные менструации и у 30% – дисменорея, из них 73,3% девочек с ДГ отмечают НМЦ с момента менархе [82, 88]. Исследования, осуществляемые на базе Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, выявили олигоменорею у 29%, первичную аменорею – у 6%, вторичную аменорею – у 23% девушек с ДГ [19, 36, 40, 76]. Другие авторы показывают высокую частоту олигоменореи (86,4%) и дисменореи (37,8%) у данного контингента девочек-подростков [1, 81]. В зарубежных исследованиях отмечается, что у 90,5% подростков с избыточной массой тела и с ожирением имеются НМЦ [231]. Дисфункция яичников на фоне гипоталамической дисфункции развивается у 45–65% [3, 77].

Расстройства гинекологического здоровья в пубертатном периоде способны оказать отрицательное влияние на реализацию репродуктивного потенциала [88]. Американской ассоциацией клинических эндокринологов показано, что олигоменорея от 2 до 3 лет у девушек до 17 лет несет большую вероятность нарушений функции яичников в репродуктивном возрасте [110]. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Данные об оценке влияния избыточной массы тела и ожирения в детском и подростковом возрасте на последующую жизнь только начинают появляться в литературе. А.А. Polotsky et al. (2010) в своих исследованиях выявили значимый риск влияния подросткового ожирения на формирование СПКЯ (синдрома поликистозных яичников) (отношение шансов (ОШ) = 2,84) [113]. Анализ немногочисленных проспективных исследований показывает, что ожирение в пубертатном периоде приводит к избыточной массе тела в репродуктивном возрасте [220]. S. Wiegand et al. (2014) в ретроспективном исследовании на базе отделения детской эндокринологии и диабетологии (Берлин, Германия) на 29 181 пациенте с избыточной массой тела и ожирением показали, что в течение 10 лет происходит снижение массы тела у 23,4%, увеличение – у 22,2%, в пределах пубертатного периода остается вес у 40,7% подростков [242]. В доступной литературе нами не найдено проспективной оценки динамики массы тела у пациентов с ДГ.

Таким образом, в современных условиях отмечаются прогрессирующее ухудшение репродуктивного здоровья и увеличение гинекологической заболеваемости подростков, в первую очередь эндокринной патологии, которая в значительной мере определяет фертильность в будущем. Высокая частота ожирения и нарушений менструальной функции у девочек-подростков с гипоталамической дисфункцией в период становления репродуктивной системы, необходимость изучения влияния ДГ и метаболических нарушений на становление репродуктивной системы и реализацию фертильности, отсутствие проспективных исследований в данной области определяют актуальность проводимого исследования.

## **1.2. Репродуктивные нарушения у женщин с дисфункцией гипоталамуса и ожирением**

Согласно исследованиям, проведенным на базе крупнейшего в Восточной Сибири подразделения медицинской академической науки – Научного центра

проблем здоровья семьи и репродукции человека, распространенность ДГ у женщин репродуктивного возраста, по данным обращаемости, составляет 2,6 на 1000 человек населения, а частота, по данным профилактических осмотров, – 7,1 на 100 осмотренных женщин [76]. Исследования последних лет показывают, что распространенность ДГ среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 7 до 25% [4, 40]. Ведущим симптомом ДГ у женщин репродуктивного возраста является ожирение (у 52,2%) [19].

В последние годы отмечаются высокая частота и непрерывный рост ожирения [19, 120, 218, 287]. По данным метаанализа, опубликованного в 2014 г., более 1,4 млрд взрослых людей во всем мире имеют избыточный вес, 500 млн – страдают ожирением, при этом распространенность ожирения за 25 лет увеличилась в 2 раза, и во всех регионах мира прогнозируется его рост [204, 286]. На сегодняшний день в России ожирением страдает 25% населения и еще 30% имеют избыточную массу тела [59]. Согласно исследованиям Н.В. Артымук и соавт. (2010), в репродуктивном возрасте за 20 лет частота ожирения в когорте увеличивается в два раза [5].

Ожирение в репродуктивном возрасте оказывает пагубное влияние на все системы, включая репродуктивное здоровье [5, 145, 146, 195, 261]. Женщины с избыточной массой тела и ожирением имеют высокую группу риска по развитию репродуктивных нарушений [43, 59, 230, 253]. Многочисленными исследованиями установлено, что при ожирении в 2–5 раз чаще возникают различные НМЦ, повышается частота аномальных маточных кровотечений (АМК) и патологии эндометрия [5, 59, 112, 217, 245]. При ожирении диагностируются олигоменорея и аменорея – 60% и 29% соответственно [89]. В своих исследованиях С.Ж. Brewer и А.Н. Balen (2010) показали, что женщины, имеющие ожирение, в 3 раза чаще страдают олигоменореей, аменореей и ановуляцией [126]. У женщин с ИМТ более 29,9 кг/м<sup>2</sup> риск развития рака эндометрия в 3 раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела [35]. Современные литературные данные свидетельствуют, что у 30–50% женщин с ожирением формируется СПКЯ [22, 78].

Пристальное внимание ученых в последние годы направлено на изучение взаимосвязи ожирения и бесплодия. Нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе (ГГЯС) приводят к развитию недостаточности функции желтого тела, ановуляции и нарушению фертильности [35, 186, 195, 229]. Частота бесплодия у женщин с ДГ составляет 37–46%, из них 52% женщин имеют первичное бесплодие [5, 76]. По данным Н.М. Подзолковой (2012), 40% женщин, обращающихся по поводу бесплодия, имеют избыточную массу тела, 15% страдают ожирением [59]. Европейским центром исследований показано, что у женщин с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> распространенность бесплодия в 2,7 раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела [35]. Однако исследования, проведенные одновременно в Канаде и США, выявили увеличение риска развития бесплодия (ОР – 2,0) при ИМТ более 32,5 кг/м<sup>2</sup> [190, 229].

Взаимосвязь между метаболическими и гормональными нарушениями отмечена многими авторами [119, 141, 161, 186, 198]. Частота и выраженность нарушений репродуктивной функции, как и других сопутствующих ожирению заболеваний, возрастают с увеличением степени ожирения и количества жировой ткани [186, 204]. Однако своевременная коррекция массы тела приводит к нормализации менструального цикла у 80%, а к восстановлению фертильности – лишь у 29% [59, 161, 198]. Растущая частота бесплодия у данного контингента пациентов, отсутствие желаемого эффекта от проводимой терапии определяют научный интерес в этой области исследования. Вместе с тем, по мнению A. Vereket et al. (2012), ожирению на фоне гипоталамической дисфункции уделяется мало внимания, о чем свидетельствует немногочисленность исследований в этой группе [119].

D. Rachon et al. (2010) показали, что у женщин с ожирением, особенно с нарушениями репродуктивного здоровья, увеличивается риск развития МС (ОР – 2,7), а в целом эти пациенты определены как специфические группы высокого риска по дальнейшему прогрессированию предиабета, потенциальных сердечно-сосудистых заболеваний [245]. Это согласуется с исследованиями отечественных авторов [41]. У 32% женщин репродуктивного возраста отмечается

развитие МС на фоне ожирения [35, 218]. Нужно отметить, что в последнее время в медицине появились новые перспективные стратегии в изучении компонентов МС и ожирения с позиции гипоталамической дисфункции [109].

В доступной нам литературе не найдено проспективных исследований влияния избыточной массы тела и ожирения на фоне ДГ пубертатного периода на исходы и течение беременности. Исследователи отмечают, что у 45–85% женщин с ДГ и ожирением в репродуктивном возрасте встречаются осложнения гестационного периода [38, 209, 210]. Беременность у 67% женщин этой категории сопровождается угрозой, у 40–50% – прерыванием беременности на ранних сроках [33, 47, 227, 229]. Международными исследователями показано, что ожирение в репродуктивном возрасте связано с неблагоприятными репродуктивными исходами независимо от способа зачатия – естественного или как результат вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [227]. Доказано, что ожирение в репродуктивном возрасте увеличивает частоту самопроизвольного выкидыша (ОР – 1,7), при этом избыточная масса тела не имеет таких корреляций [103]. Аналогичные выводы получены в работе М.Л. Turner (2010), где показано, что у женщин с доказанной сердечной деятельностью плода и ИМТ до 29,9 кг/м<sup>2</sup> не увеличивается риск развития спонтанного выкидыша, противоположные данные получены в отношении ИМТ более 29,9 кг/м<sup>2</sup> [124]. В ретроспективном многоцентровом исследовании двух стран отмечено, что увеличение ИМТ более 32,5 кг/м<sup>2</sup> повышает риск самопроизвольного выкидыша, но с поправкой на возраст – только у женщин старше 20 лет [229]. В доступной литературе аналогичных работ отечественных авторов нами не найдено. Показано, что угроза прерывания беременности в первом триместре выявляется у 33–67% женщин с ожирением [33, 47, 66].

Наступление беременности у женщин с ожирением может сопровождаться недостаточностью лютеиновой фазы, дефектами имплантации и приводить к прерыванию беременности на ранних сроках [33, 124, 229]. Многие исследователи описывают механизмы нарушения имплантации как следствие изменения гомеостаза в зоне развивающегося плодного яйца с формированием неполноценной первой и



второй волны инвазии трофобласта в стенку матки, что приводит к нарушению гестационной перестройки спиральных артерий, сохранению мышечного слоя, неполной замене его фибриноидом и локальной ишемии хориона [32, 66]. При ожирении диагностированы снижение активности фибринолитической системы за счет повышения содержания в крови ингибитора активатора плазминогена и повышение агрегационной активности тромбоцитов, что способствует тромбообразованию [66, 93]. В этой ситуации протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс и внедриться на достаточную глубину, что нарушает инвазию трофобласта и может привести к ранней потере беременности и преэклампсии [93].

Особенности течения беременности и родов, послеродового периода у женщин с ДГ и ожирением изучены рядом авторов [33, 47, 61, 66, 227]. Преэклампсия, по мнению некоторых авторов, развивается у всех женщин с ожирением, ее начальные клинические проявления диагностируются во втором триместре беременности у 50–90% [66]. Развитие преэклампсии в настоящее время имеет большое число теорий: плацентарной ишемии, иммунной дезадаптации и токсического воздействия липопротеидов [66]. Ряд исследований, посвященных течению беременности у женщин с ожирением, подтверждают наличие этих изменений [229].

По данным литературы, метаболические нарушения во время беременности способствуют развитию гестационного сахарного диабета (ГСД) у 7–15% [68]. В первую очередь это связывают с излишней прибавкой массы тела во время беременности [154]. Манифест ГСД происходит в момент, когда повышенная потребность организма в инсулине превышает функциональную способность клеток поджелудочной железы, что в итоге приводит к потере первой фазы секреции инсулина и недостаточной его секреции для поддержания нормального уровня глюкозы [154]. В исследованиях С. Somprasit et al. (2015) показано, что ИМТ более 26,6 кг/м<sup>2</sup> до беременности повышает риск ГСД (ОР – 1,54), преэклампсии (ОР – 1,17) и риска послеродового кровотечения (ОР – 1,86) (ОР – 1,46) [176]. Плацентарные нарушения на фоне ожирения диагностируются у 42–86% беременных [60, 79, 151].

Характерными осложнениями родов у женщин с ДГ и ожирением являются нарушения родовой деятельности (до 46%) [47, 155]. Слабость родовой деятельности при мониторинге сократительной деятельности матки встречается у 9–20%, а дискоординация – у 10% [47, 227]. Преждевременные роды составляют 13–16% [33, 293]. Дистоция плечиков во втором периоде родов наблюдается у 12–40% [47]. Родоразрешение путем кесарева сечения (КС) проводится у 30–50% таких женщин [33, 66, 293]. Лактация у большинства матерей характеризуется малой продолжительностью, гипогалактия отмечается у 34%, агалактия – у 7% родильниц [47, 227].

Таким образом, репродуктивный период у женщин с ДГ и ожирением характеризуется высокой частотой гормонозависимых гинекологических заболеваний, бесплодия и репродуктивных потерь. Данные о влиянии гипоталамической дисфункции пубертатного периода на фертильность и течение беременности отсутствуют. Высокая частота гестационных осложнений, несмотря на многочисленные исследования, требует более детального их изучения и обсуждения.

### **1.3. Гормональные и метаболические нарушения при дисфункции гипоталамуса и ожирении**

Нужно отметить, что данные мировой литературы за последние 3–4 года освещают проблему ожирения как ДГ в связи с нахождением в гипоталамусе центра энергетического обмена [109, 218, 248, 283]. В 2015 г. вышла публикация о воспалении гипоталамуса как основной причине развития ожирения [248]. Эндокринная и нервная системы составляют одно целое, имея единый координационный центр – гипоталамус [7]. К основным функциям гипоталамуса относят регуляцию энергетического обмена, непосредственный контроль секреции гормонов аденогипофизом за счет выработки в медиобазальном гипоталамусе гонадотропных релизинг-гормонов (ГРГ) и опосредованный – активности желез внутренней секреции [11, 82]. Наличие в гипоталамусе специфических рецепторов к периферическим гормонам эндокринных желез и тропным гормонам

определяет его положение в системах обратной связи [7]. Таким образом, гипоталамус обеспечивает регуляцию энергетического обмена в сочетании с контролем секреции гормонов аденогипофизом, тем самым создавая условия для полноценной работы репродуктивной оси [109, 218].

Ключевая роль в регуляции энергетического обмена и пищевого поведения принадлежит дугообразному (аркуатному) ядру гипоталамуса [7, 228]. В последнем располагаются два вида нейронов: одна популяция нейронов экспрессирует проопиомеланокортин, регулирующий функцию надпочечников и подавляющий голод, другая – агути-связанный пептид и нейропептид Y, увеличивающие аппетит [30, 247]. На сегодняшний день доказано, что эти нейроны экспрессируют рецепторы к периферическим гормонам, включая лептин и инсулин [125].

Этот механизм необходим при половом созревании [35]. В пубертатном периоде увеличение уровня инсулина и лептина приводит к выработке кисспептина в нейронах ядер гипоталамуса, что способствует началу пульсирующей секреции рилизинг-гормонов и наступлению менструации [35, 171]. В ряде работ показано, что секреция импульсов и, следовательно, функционирование репродуктивной оси зависят от нормального энергетического баланса [228, 272].

Значительно расширены представления о механизмах формирования ожирения за счет нарушения чувствительности к инсулину и лептину [96, 213, 285]. Инсулин, как полагали, регулирует гомеостаз глюкозы в основном через прямое воздействие на печень, мышцы и жировую ткань [285]. Исследования последних лет показали, что резистентность к инсулину в вентромедиальных ядрах гипоталамуса может быть определяющим фактором в развитии ожирения [230, 254].

В экспериментах на животных было доказано, что повреждение небольших участков в вентромедиальной области гипоталамуса (паравентрикулярных и дорсомедиальных ядер) приводит к избыточному потреблению пищи и тучности экспериментальных животных [89], что подтверждало гипотезу формирования

ожирения при повреждении гипоталамуса в аркуатных ядрах [30, 213, 283]. Согласно экспериментальным данным, у грызунов с повреждением вентромедиальных ядер гипоталамуса до развития ожирения выявляется гиперинсулинемия (ГИ) даже в отсутствии гиперфагии [30]. Более того, ожирение у этих крыс развивается при ограниченном поступлении пищи, что позволяет выделить нарушения в центрах энергетического обмена за счет нарушения чувствительности к инсулину в гипоталамусе как основную причину развития ожирения [28, 30]. Дисфункция в центре энергетического обмена на фоне инсулинорезистентности (ИР) в ядрах гипоталамуса ведет к гиперфагии и увеличению массы тела [285].

До последнего времени вопрос об экспрессии рецепторов к инсулину в гипоталамусе оставался спорным, несмотря на то, что более двух десятилетий назад было доказано, что рецепторы инсулина широко экспрессируются по всему мозгу [285]. Недавние исследования показали, что у пациентов с сахарным диабетом второго типа происходит ослабление сигнальных путей инсулина за счет нарушения рецепторной активности в нейронах мозга [96].

Одновременно с нарушениями в центрах энергетического обмена в гипоталамусе изменяется регуляция секреции гормонов аденогипофизом, что отражается на функционировании всей репродуктивной оси [82]. Данный механизм в последние годы описан многими исследователями [21, 96, 256].

Достаточно новым является утверждение, что именно инсулин стимулирует в гипоталамусе выработку ГРГ гормонов, нарушая цирхоральный ритм, тем самым усиливая секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), адренкортикотропного гормона и пролактина в аденогипофизе [30, 235]. Одновременно наблюдается отсутствие контроля гипоталамуса над выработкой тропных гормонов за счет синергизма инсулина, что приводит к нарушению циклической выработки ФСГ и ЛГ и, как следствие, к ановуляторным циклам [256].

В исследованиях показано, что при ожирении снижается уровень циркулирующего глобулина, связывающего половые стероиды, это является

ответом печени на увеличение уровня инсулина и приводит к повышению свободных фракций эстрогенов и андрогенов [43, 83, 96]. Повышение уровня эстрогенов при ожирении происходит также за счет увеличения конверсии эстрадиола ( $E_2$ ) из эстрона и андрогенов в периферических тканях, а также за счет усиления активности ароматазы в клетках гранулезы и адипоцитах [35]. Гиперэстрогения сенсibiliзирует гонадотрофы и снижает пороговый уровень овариального  $E_2$ , необходимого для начала овуляторного подъема ЛГ [30].

Инсулин также стимулирует продукцию андрогенов в яичнике, в то время как организм «резистентен» к его действию [35]. На этот счет имеется ряд гипотез: инсулин действует через рецепторы инсулиноподобного фактора роста, или в яичниках существует органоспецифическая чувствительность к инсулину за счет наличия гибридных инсулиновых рецепторов [139, 273].

В результате гиперандрогении и гиперэстрогении формируется недостаточность лютеиновой фазы, ановуляция, прогестерон-дефицитное состояние, что удлиняет время пролиферации, нарушает циклическую трансформацию эндометрия, приводя к развитию бесплодия, гиперплазии эндометрия, НМЦ и кровотечениям у 50–60% женщин с ожирением [77, 90, 252].

Некоторые авторы сходятся во мнении, что ИР – это следствие, а не причина увеличения массы тела [53, 60]. ГИ сначала снижает чувствительность, а затем блокирует инсулиновые рецепторы, вследствие чего поступающие с пищей глюкоза и жиры депонируются жировой тканью, что усиливает ИР [48, 134]. С другой стороны, ГИ подавляет распад жиров, стимулирует дифференцировку адипоцитов и внутриклеточное накопление липидов, что способствует прогрессированию ожирения [139]. Вместе с тем жировая ткань является местом активации процесса ароматизации, в результате которой андростендион, синтезируемый корой надпочечников и клетками стромы яичника, трансформируется в эстрон, но уровня, характерного для середины фолликулярной фазы, не достигает, имеет монотонный характер, что приводит к хронической ановуляции [260]. Одновременно избыток андрогенов тормозит фолликулогенез, вызывая преждевременную атрезию фолликулов [83, 233].

В последние годы значительно расширены представления в формировании ожирения с учетом влияния веществ, вырабатываемых самой жировой тканью (лептин, адипонектин, резистин), которые непосредственно либо через нейроэндокринную систему влияют на работу гипофиза [80, 132]. Исследования, проводимые в лаборатории клеточной сигнализации в государственном университете Кампинаса, подтвердили, что в большинстве случаев ожирение связано с устойчивостью в гипоталамусе к лептину и инсулину, что ведет к гиперфагии и ожирению [254]. Становится все более очевидно, что жировая ткань играет важную роль как в метаболизме половых гормонов, так и в синтезе биологически активных веществ, обладающих эндокринной и паракринной регуляцией [132, 254]. В настоящее время жировая ткань рассматривается как активный метаболический орган, способный осуществлять процесс гормонообразования независимо от центральных механизмов, влияя на процессы фолликуло- и стероидогенеза в яичнике [80, 254]. Показано, что морфоструктура жировой ткани у пациенток с ДГ отличается одновременно протекающими гипертрофическими и гиперпластическими процессами [4]. Количество и характер распределения жировой ткани, а также ее структура и функция оказывают значительное влияние на гормональный статус и состояние репродуктивной системы у женщин с гипоталамическими нарушениями [4].

Нарушения углеводного обмена сопровождаются атерогенными изменениями в спектре липидов крови: повышением уровня триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижением холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [13]. Изменения в липидном спектре крови приводят к образованию продуктов перекисного окисления липидов, нарушениям клеточного и тканевого метаболизма, что, согласно современным исследованиям, является одним из механизмов формирования СПКЯ [77, 105]. Сочетание нарушений углеводного и липидного обмена определяет развитие МС, сахарного диабета, артериальной гипертензии (АГ) [13, 112]. В связи с этим оценка влияния липидного обмена является обязательной для своевременной коррекции нарушений, влияющих на репродуктивную функцию.

У женщин на фоне метаболических нарушений отмечаются снижение уровня апоптоза и дисбаланс пролиферативных процессов в матке и яичниках, что приводит к активации пролиферативных процессов [35, 112]. В яичниках происходит преждевременная атрезия фолликулов, нарушение кровотока в сосудах, формируется СПКЯ, ановуляция и бесплодие [124, 186]. Несмотря на многочисленные сообщения о нарушениях функции репродуктивной системы у женщин с ожирением, до настоящего времени механизмы развития этих расстройств еще не вполне ясны, а выраженность их не всегда коррелирует с ИМТ [35].

В последние годы исследователями широко обсуждается вопрос «овариального резерва». Овариальный резерв определяет функциональное состояние репродуктивной системы, полноценность которой обеспечивает рост, развитие фолликула, созревание ооцита в доминантном фолликуле, овуляцию и оплодотворение полноценной яйцеклетки [27]. Существуют критерии, на основании которых можно оценить состояние овариального резерва: возраст женщины, концентрация ФСГ, ингибина В,  $E_2$ , антимюллерова гормона (АМГ), ультразвуковые характеристики яичников (число антральных фолликулов, объем яичников) и показатели внутри яичникового кровотока [87, 111, 122, 234, 246]. В связи с тем, что ДГ сопряжена с нарушением работы аденогипофиза, более значимым для оценки влияния на овариальный резерв нам представляется ингибин В. В позднюю фолликулярную фазу ингибин В стимулирует синтез андрогенов в тека-клетках развивающегося фолликула, обеспечивая клетки фолликулярного эпителия субстратом для синтеза эстрогенов – начинается продукция  $E_2$  в фолликуле по механизму «двухклеточной теории стероидогенеза» [38]. Рост уровня ФСГ вызывает пролиферацию клеток гранулезы и повышение уровня секреции ингибина В [192, 215]. Ингибин В играет ведущую роль в регуляции ФСГ в начале менструального цикла, является специфическим белком, по своей структуре сходным с трансформирующим фактором роста [14, 192]. Ингибин В представляет собой гетеродимерный гликопротеин, состоящий из двух субъединиц –  $\alpha$  и  $\beta$ , с молекулярной массой 32 кД каждая [205]. Данные последних лет исследований показывают, что ингибин В не был оценен в полной

мере, доказано, что он является неотъемлемой частью фолликулярного отбора и способствует дальнейшему росту фолликула [292]. Одним из механизмов формирования овуляторных нарушений у девочек с ДГ может быть снижение уровня ингибина В и его влияния на рост доминантного фолликула, а сам ингибин В может рассматриваться как маркер овуляторной дисфункции.

Уровень ингибина В изучен у женщин при СПКЯ и генитальном эндометриозе [27]. Аналогичных исследований у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и ожирением не проводилось. Исследования последних лет дают неоднозначную оценку овариального резерва у пациентов с ожирением. В отдельных работах показано снижение уровня АМГ у женщин с массой тела более 30 кг/м<sup>2</sup> [38, 192, 249]. Другими исследователями не выявлено связи между ожирением и снижением АМГ [117]. Можно предположить, что оценка овариального резерва у пациентов с ДГ должна проводиться по уровню ингибина В, который имеет значение в гормоночувствительную фазу роста фолликула, а дисфункция центральных звеньев регуляции с последующим изменением уровня ФСГ может приводить к нарушению созревания антральных фолликулов, но это требует научного подтверждения. Данные работы единичны, однако они оправдывают наши предположения. У подростков с гипоталамической аменореей выявлено снижение концентрации ингибина В [236].

Оценка репродуктивного здоровья женщин с ДГ невозможна без изучения механизмов регуляции имплантации. Процесс имплантации состоит из трех стадий: аппозиции, адгезии и инвазии [99]. «Имплантационное окно» – это период установления активных взаимодействий эмбриона и эндометрия, приводящих к имплантации бластоцисты и наступлению беременности [99]. На этом этапе рецептивность эндометрия максимальна [64, 206]. Десинхронизация процессов дифференцировки эндометрия приводит к дефекту имплантации, что в свою очередь обуславливает бесплодие или раннюю потерю беременности [98, 186]. Комплекс взаимодействий между эмбрионом и клетками эндометрия контролируется цитокинами, факторами роста, интегринами и компонентами экстрацеллюлярного матрикса [99]. Эндометрий является основной тканью –



мишенью для стероидных гормонов яичника  $E_2$ , стимулирующего пролиферацию стромальных и железистых клеток в фолликулярной фазе менструального цикла, и прогестерона, вызывающего секреторную трансформацию эндометрия в лютеиновую фазу [71, 197]. Отсутствие секреторной трансформации эндометрия характерно для ановуляторного цикла, а задержка дифференцировки наблюдается у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы [270]. Дефицит синтеза прогестерона ведет к неполноценной секреторной трансформации эндометрия и нарушению имплантации [270]. Прогестерон чрезвычайно важен для нормальной имплантации бластоцисты. Он осуществляет закрепление плодного яйца в полости матки, играет важную роль в подавлении материнского иммунологического ответа на антигены плода, предотвращающего отторжение трофобласта [35]. Недостаток прогестерона может приводить к активации цитокинов, лимфоцитов, образованию киллерных клеток, запускающих механизм самопроизвольного выкидыша [51, 67].

Успешная имплантация во многом определяется рецептивностью эндометрия, от которой зависит его секреторное созревание [8, 32, 65, 284]. Экспрессия эстрогеновых рецепторов альфа ( $ER\alpha$ ) происходит в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия под действием эстрогенов, максимально – в течение перивуляторного периода [39, 284]. Однако имеются работы, в которых показано, что в стимулированных циклах снижается экспрессия  $ER\alpha$  в эндометрии [64, 98]. Вместе с тем  $ER\alpha$  являются продиабетическими, способствующими ожирению в связи с нахождением большого количества этих рецепторов в жировой ткани [267]. У женщин с ожирением жировая ткань производит значительно больше эстрогенов за счет расширения деятельности ароматазы, что может способствовать увеличению количества рецепторов и иметь значение в имплантации [71, 267]. Прогестероновые рецепторы (PGR) экспрессируются в эпителиальных и стромальных клетках в фазу пролиферации под действием прогестерона, достигают максимума во время овуляции [64, 65]. Однако имеются работы, в которых показано, что не прогестерон, а эстрогены повышают содержимое PGR в стромальных клетках матки [197]. Другие

исследования показывают, что и эстрогены, и прогестерон в равной мере могут как стимулировать, так и ингибировать экспрессию стероидных рецепторов [206]. Рецептивность эндометрия в большей мере изучалась у женщин с гиперплазией эндометрия, миомой матки и бесплодием [65, 197, 284]. В одних исследованиях показано снижение уровня рецепторов к ER $\alpha$  и PGR при гиперплазии эндометрия [197], в других – выявлен дефицит ER $\alpha$  на фоне преобладания PGR [34]. Показано антипролиферативное действие PGR на матку [284]. Ряд авторов считают, что важно не количество, а отношение ER $\alpha$  и PGR рецепторов [65, 150]. С помощью иммуногистохимического исследования эндометрия у женщин с бесплодием и миомой матки выявлен дисбаланс между рецепторами к стероидным гормонам за счет повышения уровня PGR и снижения ER $\alpha$  [65, 173]. Отсутствие однозначного мнения в этой области, связь рецепторов в эндометрии с ожирением делают перспективным изучение последствий гипоталамической дисфункции и ожирения.

В свою очередь, для установления трансформации эндометрия требуется его биопсия. В связи с этим вполне оправдан поиск альтернативных и адекватных биохимических показателей функционального состояния эндометрия, которые могут быть определены многократно и в динамике [10, 169]. Реальным кандидатом на эту роль является специфический белок репродуктивной системы человека, один из основных секреторных белков эндометрия –  $\alpha$ 2-микроглобулин фертильности [29, 166]. Гликоделин представляет собой высокогликозилированный белок, в котором углеводы составляют около 20% молекулярной массы [169]. Эта гликоформа белка синтезируется преимущественно в железах секреторного и децидуального эндометрия, а также в маточных трубах и секретируется в маточную и амниотическую жидкость [10, 169]. Экспрессия гликоделина А совпадает с появлением пиноподий, морфологических маркеров рецептивности эндометрия, причем белок обнаруживается на поверхности этих структур [166]. Присутствие гликоделина в ткани эндометрия, маточной и амниотической жидкости в концентрациях, достаточных для проявления иммуносупрессивных эффектов (уменьшение

цитотоксичности нормальных киллеров, индукция апоптоза и подавление пролиферации Т-лимфоцитов, ингибирование продукции цитокинов – медиаторов иммунного ответа), обеспечивает защиту полуаллогенного эмбриона от иммунной атаки материнского организма [29, 166]. Концентрация гликоделина сохраняется высокой до наступления менструации и в течение нескольких дней следующего цикла [10]. Низкий уровень продукции гликоделина у женщин в предгравидарном и гравидарном эндометрии позволяет рассматривать его дефицит как один из патогенетических механизмов бесплодия и ранних потерь беременности [29]. Снижение содержания гликоделина отмечено у женщин при невынашивании беременности, недостаточности лютеиновой фазы и хроническом эндометрите [10, 166, 169].

Таким образом, патогенетические механизмы нарушения функционирования ГГЯС у пациентов с ДГ и ожирением в ряде случаев остаются не до конца изученными. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в изучении гормонально-метаболических нарушений при ожирении, проблема далека от разрешения. До конца не определена роль жировой ткани в развитии нарушений ГГЯС. Изучение гормонально-метаболических взаимосвязей, формирующихся на фоне ДГ, находится на начальных этапах в связи со сложными ассоциациями и отсутствием четких данных о начале их формирования. Не представляется возможным изучение вопросов нарушения репродуктивной функции у пациентов с ДГ без уточнения роли углеводного и липидного обмена, как компонентов МС, и их влияния на репродуктивную ось на этапах ее становления, что может определить значимые маркеры ее нарушений. Изучение овариальной дисфункции, рецептивности эндометрия, белковообразовательной функции эндометрия представляется патогенетически значимым у пациентов с ДГ и ожирением.

#### **1.4. Состояние иммунитета при дисфункции гипоталамуса и ожирении**

Общепризнано, что при воздействии антигенов в тканях организма происходит активация иммунной системы, дифференцировка Т-хелперов 1 типа (Th-1) и Т-хелперов 2 типа (Th-2) [46, 73]. Th-1 секретируют интерлейкины (IL), преимущественно IL-1, IL-2, интерферон  $\gamma$ , фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), принимающие участие в росте и дифференцировке Т и В лимфоцитов, естественных киллеров, в противовирусной и антибактериальной защите [74]. Th-2 синтезируют IL-4, IL-5, IL-10, вызывающие преимущественно гуморальные реакции, которые участвуют в процессе гемопоэза и ангиогенеза [46]. IL-10 угнетает продукцию TNF- $\alpha$  и дифференцировку Т-хелперов по пути образования Th-1 субпопуляции, и наоборот [74, 172]. Из перечисленного становится ясным, что система цитокинов при всем многообразии представляет собой единую и целостную сеть, нарушения в которой могут приводить к срыву саморегуляции, изменению направленности иммунного ответа [74].

В настоящее время накоплены сведения о роли иммунной системы в развитии ожирения. При ожирении обнаружен повышенный синтез адипоцитами цитокинов, которые поддерживают системный воспалительный процесс невысокой интенсивности [67, 74]. Был открыт феномен «воспаления жировой ткани», характерный для ожирения, который протекает с инфильтрацией лейкоцитов, макрофагов и повышенной секрецией провоспалительных цитокинов [94, 106]. Имеются исследования, которые рассматривают жировую ткань как орган иммунной системы в связи с наличием в ней рецепторов врожденного иммунитета [94].

Однозначно доказано, что жир метаболически активен, в результате липолиза происходит высвобождение жирных кислот и продукция ряда провоспалительных цитокинов, которые способствуют развитию ИР [67, 142]. Ключевое значение имеет TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  активирует внутриклеточные сигнальные молекулы, в том числе стресс-киназы, что делает клетку устойчивой к инсулину

[74]. Воздействие TNF- $\alpha$  на инсулиновый рецептор типа 1 проявляется в его фосфорилировании, в результате уменьшается его сродство к инсулину, снижается количество специального транспортного белка, обеспечивающего проникновение глюкозы в клетку, что выражается снижением захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастанием гипергликемии, ГИ и ИР [94, 106]. В результате угнетается действие инсулина в адипоцитах и ухудшается его регулирующее влияние на метаболизм глюкозы на системном уровне [74]. Экспериментальные исследования показывают, что клеточные механизмы ИР также активируют продукцию TNF- $\alpha$  и провоцируют дальнейшую активацию воспаления [31, 106]. Большинство заключений основываются на фундаментальных исследованиях.

Описана роль IL-6 в развитии гипергликемии и ИР при ожирении [94]. IL-6 ассоциирован с повышенным содержанием ХС ЛПНП и пониженным ХС ЛПВП, имеет значение в развитии нарушений углеводного обмена, что в свою очередь способствует увеличению степени ожирения и дислипидемии [67].

Помимо влияния TNF- $\alpha$  на углеводный и липидный обмен, отмечено его действие как модулятора высвобождения релизинг-гормонов в гипоталамусе [67]. Более того, в последнее время появились работы (*in vitro*) о влиянии TNF- $\alpha$  в механизмах апоптоза фолликулярных клеток [35].

В последние годы изучается роль цитокинов в развитии многих заболеваний, наибольшие успехи достигнуты при прогрессировании сердечной недостаточности, сахарного диабета и неалкогольного стеатогепатита [9, 74].

У акушеров-гинекологов наибольший интерес вызывает роль цитокинов в развитии воспалительных заболеваний органов малого таза, генитального эндометриоза и осложнений беременности в большей степени инфекционного генеза [17, 26, 45, 158].

Исследования активности цитокиновой системы у пациентов с ДГ отсутствуют. Ограниченное количество исследований, проведенных у детей с ожирением, не дает однозначных результатов. J. Goral (2008) в своем исследовании не выявил значимых различий уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у

детей и подростков с избыточным весом и ожирением [167]. Другие исследователи отмечают увеличение уровня провоспалительных цитокинов у подростков с ожирением [182]. Имеются аналогичные исследования в репродуктивном возрасте, показывающие увеличение уровня цитокинов при ожирении и связь с ИМТ, которое рассматривается как воспалительный процесс невысокой интенсивности [67, 182]. Связь с репродуктивными нарушениями ни в одном из вышеперечисленных исследований не изучалась.

Нормальное течение беременности во многом определяется соотношением иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов, в регуляции которых принимают непосредственное участие компоненты цитокиновой системы [92, 295]. С позиции иммунологии беременность представляет собой физиологически обусловленное состояние толерантности иммунной системы матери к полуаллогенному плоду [29]. В период физиологически протекающей беременности в иммунной системе матери проходят изменения, сопровождающиеся доминированием клеточных подтипов Th-2 над Th-1 [255]. Эти изменения являются основой иммунологических механизмов сохранения беременности, препятствующих конверсии натуральных киллеров [92, 128]. Вместе с тем, по данным других исследователей, выявление повышенного содержания цитокинов Th-1 не всегда коррелирует с неблагоприятным течением и исходом беременности, и, наоборот, при акушерской патологии может отмечаться высокий уровень цитокинов Th-2 типа [92, 295]. Понимание этих механизмов в последние годы привело к исследованиям параллелей между различными патологическими состояниями, обуславливающими формирование системного воспалительного ответа и репродуктивные потери [73].

IL-1 $\beta$  является ангиогенным фактором, необходимым для успешного прогрессирования беременности и формирования полноценной васкуляризации плаценты в соответствии с возрастающими потребностями эмбриона/плода [73]. Сниженная базальная секреция IL-1 $\beta$  ассоциируется с нарушением развития сосудистой сети плаценты, которое является универсальным пусковым механизмом для большинства отклонений в нормальном течении гестации [295].

Вместе с тем IL-1 $\beta$  повышает продукцию простагландинов, вызывая сокращения матки [25, 26]. IL-2 активирует факторы, участвующие в противоинфекционной защите, играет ключевую роль в апоптозе в ответ на антигенную рестимуляцию, что способствует элиминации аутореактивных Т-клеток, дающих неблагоприятный эффект в отношении сохранения беременности [73]. Также изучена роль IL-4, IL-6 и IL-8 у женщин с репродуктивными потерями [57]. IL-8 является мощным хемотаксическим и активирующим фактором, его продукция является прогностическим индикатором нарушения иммунологической регуляции, которое может реализоваться в механизме отторжения плода в наиболее уязвимые периоды его развития [73, 128].

TNF- $\alpha$  является проангиогенным фактором и вносит свой вклад в нарушение васкуляризации ворсин хориона, что обуславливает в дальнейшем отставание плода в развитии, в ряде случаев – его гибель [95, 128]. Под воздействием TNF- $\alpha$  происходит активация внутрисосудистой коагуляции во вновь образовавшихся материнских сосудах [116]. Одновременно он обеспечивает миграцию в шейку матки нейтрофилов, которые вырабатывают нейтрофильную коллагеназу и эластазу – ферменты, участвующие в разрушении межклеточного матрикса [25]. В фундаментальных исследованиях показано, что увеличение TNF- $\alpha$  ассоциируется с развитием воспалительных изменений в плаценте [255]. Секретируемые жировой тканью провоспалительные цитокины ограничивают инвазию трофобласта [255, 295].

IL-10 отличается мощным противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, ему принадлежит основная роль в подавлении избыточной продукции провоспалительных медиаторов, активированных макрофагами и Th-1 клетками [255]. Сниженная продукция IL-10 может уменьшать эффективность фетопротективных механизмов, направленных на защиту плода от фетодеструктивных факторов материнского организма при гиперактивности клеток ее иммунной системы, и приводить к потере беременности [57, 73]. В клинических исследованиях показано, что снижение IL-

10 ассоциировано с развитием преэклампсии и плацентарных нарушений [44, 57, 263].

Клинические и экспериментальные данные подтверждают концепцию о том, что у женщин, страдающих невынашиванием беременности, преобладают цитокины Th-1 типа, активация которых приводит к прекращению развития эмбриона, роста и функционирования трофобласта [116]. Большая часть работ, посвященных изучению роли цитокинов в исходах беременности, проведена у женщин с невынашиванием инфекционного генеза: уровень цитокинов исследовался в крови, цервикальной слизи и характеризовался увеличением IL-12, TNF- $\alpha$  и умеренным снижением уровня противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10 [8, 17, 294].

Пристальное внимание ученых в последнее время уделяется поискам новых, диагностически значимых маркеров в развитии репродуктивных нарушений. Одним из таких маркеров, регулирующих клеточные процессы, является транскрипционный ядерный фактор (NF- $\kappa$ B). NF- $\kappa$ B – белок, регулирующий транскрипцию генов, то есть активность синтеза новых белков в клетке, что является критической функцией в механизмах развития и функционирования [31, 223, 291]. NF- $\kappa$ B модулирует экспрессию более чем 150 генов, вовлеченных в процессы апоптоза, ангиогенеза, дифференцировки и пролиферации [20, 31, 165].

Активность NF- $\kappa$ B определяется воздействием лиганд-активаторов [165]. Ряд цитокинов являются лигандами NF- $\kappa$ B [94]. NF- $\kappa$ B состоит из 5 белковых субъединиц, причем наиболее часто встречается комбинация субъединиц p50 и p65, именно последняя ответственна за проявление специфической активности NF- $\kappa$ B [222, 291]. Эти субъединицы формируют активные гетеро- и гомодимеры, наиболее часто – p65 [291]. В покое NF- $\kappa$ B удерживается в цитоплазме ингибитором (NF- $\kappa$ B inhibitor-I $\kappa$ B) [222]. Стимуляция провоспалительными цитокинами (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) индуцирует гетерактивную киназу I $\kappa$ B, которая является критической точкой этого сигнального пути, и активирует NF- $\kappa$ B [20, 223]. NF- $\kappa$ B трансформируется в ядро клетки и кодирует транскрипционное репрограммирование иммунных клеток, стимулируя



экспрессию провоспалительных цитокинов, хемокинов и других молекул воспаления [31, 46, 165, 222]. Адипоциты и инфильтрирующие моноциты/макрофаги секретируют TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-1 $\beta$ , которые вызывают фосфорилирование по серину субстрата инсулиновых рецепторов, ингибируют передачу инсулинового сигнала и вызывают ИР [31]. С другой стороны, сама активация NF- $\kappa$ B может приводить к ИР, и наоборот [73, 165]. В свою очередь, противовоспалительный цитокин IL-10 подавляет активность NF- $\kappa$ B, а следовательно – выработку провоспалительных цитокинов [20, 133, 222].

Исследования данного транскрипционного фактора применительно к клиническим заболеваниям сравнительно новы. Предполагается его роль в развитии дислипидемии, эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [31]. На основании данных фундаментальных исследований показано, что активация NF- $\kappa$ B индуцирует экспрессию генов провоспалительных цитокинов, способствующих активации иммунокомпетентных клеток, является решающим фактором для формирования направления дифференцировки клеток и развития адаптивного иммунного ответа по Th-1 типу [46, 94]. Эти изменения могут иметь значение в развитии иммунного ответа на уровне эндометрия у женщин с невынашиванием беременности [140]. В последние годы появились публикации, посвященные роли активности NF- $\kappa$ B у беременных [20]. Исследования NF- $\kappa$ B в околоплодных водах у женщин при физиологической беременности показали рост активности к концу беременности на 29% (от  $3,81 \pm 0,27$  опт. ед. на 1 мг белка в 23–24 недели гестации до  $4,9 \pm 0,32$  опт. ед. на 1 мг белка в 39–40 недель гестации), что обусловлено ролью NF- $\kappa$ B в регуляции родовой деятельности [20]. NF- $\kappa$ B усиливает контрактильную активность миометрия за счет двух механизмов: с одной стороны, NF- $\kappa$ B увеличивает экспрессию ферментов, участвующих в метаболизме арахидоновой кислоты и синтезе простагландинов; с другой – взаимодействуя с PGR, уменьшает его транскрипционную активность, что приводит к ослаблению эффектов самого прогестерона, который оказывает иммуносупрессивное действие и сохраняет матку в состоянии покоя во время беременности [20, 140].

Выявлено снижение NF- $\kappa$ B в околоплодных водах при беременности, осложненной задержкой роста плода (ЗРП), на 47%, преэклампсией – на 36,5% [20]. Супрессия NF- $\kappa$ B способствует усилению апоптоза, накоплению реактивных форм кислорода, что приводит в конечном счете к развитию окислительного стресса, дисбалансу про/противовоспалительных цитокинов, с последующим развитием воспалительного ответа, способствующего формированию осложнений во время беременности [20, 291]. Вне беременности NF- $\kappa$ B была определена роль ключевого регулятора чувствительности эндометрия стромальных клеток для рецептор-опосредованного апоптоза [133, 140].

Таким образом, роль цитокинов в развитии ожирения четко определена патофизиологами. Данные о влиянии показателей клеточного звена иммунитета на репродуктивные нарушения в ряде случаев отсутствуют или имеют противоречивый характер. Не вызывает сомнений тот факт, что понимание тонких механизмов регуляции, обуславливающих успешное прогрессирование беременности, и роли факторов, которые запускают процесс имплантации, невозможно без учета цитокинов, а с учетом системной активации цитокинов на фоне ожирения – тем более. Анализ фундаментальных исследований позволяет выделить ряд цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10), которые могут иметь значение в развитии репродуктивных нарушений и влиять на течение беременности. Исследования клеточного звена иммунитета на локальном уровне практически отсутствуют. Между тем именно они могут дать ответы на ряд вопросов о патогенезе нарушений процессов имплантации. NF- $\kappa$ B является основным фактором, контролирующим иммунный клеточный ответ, регулирующий процессы апоптоза и дифференцировки, и может иметь значение в процессах имплантации и невынашивании беременности.

### **1.5. Основные факторы, оказывающие влияние на гинекологическое здоровье девочек-подростков и женщин с дисфункцией гипоталамуса и ожирением**

Репродуктивное здоровье, согласно определению Всемирной организации здравоохранения, – это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не просто отсутствие болезни. Следовательно, репродуктивное здоровье населения формируется под влиянием различных медико-биологических и социальных факторов и является интегративным критерием социального благополучия нации [42, 280].

Анализируя данные литературы, можно сказать, что в развитии ожирения на фоне ДГ, как многофакторного заболевания, имеет место сочетание генетических дефектов и внешних факторов [16, 61, 125, 138, 201]. Данные о наследственной предрасположенности к ожирению и ДГ неоднозначны. Специфических генов ДГ на сегодняшний день не выявлено [82, 136]. Однако открыты определенный *thrifty* (экономный) или *adiposus* генотип, который приводит к перераспределению жировой ткани в висцеральных депо [125], гаплотип, ответственный за распределение жировой массы в детском возрасте [153, 276], генетический дефект фосфорилирования серина R450S17 $\alpha$ , объединяющий взаимосвязь ожирения и ИР [35, 138]. Определены отдельные гены, кодирующие гормоны гипофиза. У пациентов с ДГ выделен генетический маркер гипервариабельного локуса ApoB 3'HVR [76].

По мнению большинства исследователей, влияние наследственной патологии у матери является одной из причин нарушений становления эндокринной системы плода и расстройств функций женского организма в пубертатном периоде [21, 119]. При эндокринных нарушениях у матери наблюдались нарушения физического развития у 57% девочек, полового развития – у 44% [30].

Мнения о значимости антенатальных, перинатальных факторов и соматической патологии в развитии ДГ неоднозначны. Ряд исследователей считают, что первичное повреждение гипоталамуса и нарушения между основными звеньями

репродуктивной оси происходят в антенатальном периоде [47, 100, 238]. У плода вырабатывается способность гипоталамуса к включению в экстренную и долговременную адаптацию [238]. Осложнения беременности, внутриутробная гипоксия (ВУГ), а также воздействие неблагоприятных факторов во время беременности и родов могут приводить к изменениям в центральной нервной системе, влиять на закладку структур гипоталамуса и формирование его связей в критические периоды беременности: 5–16, 20–25 и 32–34 недели [85, 147, 238]. Зарубежными авторами показано, что результатом воздействия повреждающих факторов в период внутриутробной жизни является гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) у плода [181, 278, 281, 285]. Ряд исследователей отмечают более выраженное влияние на гипоталамо-гипофизарную систему (ГГС) состояний, которые сопровождаются гипоксией [238]. Показано, что преэклампсия у матери, как одна из основных причин развития гипоксии, увеличивает риск развития эндокринных нарушений у девочек в 2,4 раза [224].

Многие исследования перинатальных и антенатальных факторов отражают влияние на общую гинекологическую заболеваемость в целом, а не на конкретную нозологию. Анализ влияния осложненного течения беременности и родов на формирование гинекологической заболеваемости у подростков показал, что антенатальный период жизни девочки подвергался значительному влиянию факторов перинатального риска, что подтверждалось высокой частотой гипотрофии плода (25%), родовых травм (10%) и врожденных пороков развития (5%) [100]. Авторами делается заключение о совокупном влиянии медико-биологических факторов в развитии гинекологической заболеваемости.

В литературе имеются единичные данные, основанные на ретроспективной оценке, о влиянии перинатальных поражений на становление ГГС: проведена оценка родовой травмы (ОР – 13,1), ишемии мозга (ОР – 13,3) и внутримозговых кровоизлияний у новорожденных (ОР – 4,77) [81]. Вместе с тем не определена роль этих факторов среди других, оказывающих влияние на гипоталамическую

дисфункцию. Существуют отдельные работы, посвященные роли перинатального питания на формирование гипоталамических и метаболических нарушений [264].

По мнению других исследователей, пубертатный период является основным в формировании репродуктивной системы [21, 228]. Регуляция гипоталамо-гипофизарно-яичниково-надпочечниковой системы (ГГЯНС) в пубертатный период окончательно не сформирована [11, 21, 181]. Патологическое состояние одного из звеньев системы нарушает гормональный гомеостаз [82]. В момент становления репродуктивная система характеризуется повышенной чувствительностью к действию неблагоприятных факторов [21]. Отмечено, что наибольший удельный вес в развитии нарушений репродуктивного здоровья у девочек с ДГ составляют хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (23–32%), инфекции носоглотки (12–28%), заболевания щитовидной железы (30,1%) [42, 82]. Вышеперечисленные исследования чаще ограничены одним возрастным периодом.

В других исследованиях, напротив, показана значимость социальных факторов, влияющих на формирование ГГС. Поражение гипоталамуса возможно при избыточном или недостаточном питании в детском возрасте [5, 257], малоподвижном образе жизни, что приводит к прогрессированию заболевания и нарушению пищевого поведения [21, 119]. Отдельные авторы отмечают, что причиной ДГ и нарушений менструальной функции в пубертатном периоде являются чрезмерные умственные нагрузки и стрессовые ситуации [21].

Влияние социальных факторов на формирование общего здоровья детей и подростков изучалось многими авторами. Одним из значимых факторов, негативно влияющих на здоровье детей, является низкий уровень доходов в семье, что ограничивает возможность создавать условия, обеспечивающие хороший уровень здоровья [97]. Отмечено, что 49% девочек с высокой частотой гинекологических заболеваний проживают в семьях с низким уровнем доходов [100]. Стрессовые воздействия, неудовлетворительные бытовые условия могут привести к снижению позитивных личностных факторов и нервно-психическим расстройствам, что повышает уровень гинекологической заболеваемости [11, 56,

241, 262, 268]. В работах M. Leah et al. (2014) показано, что стрессовый фактор – наиболее значимый в возникновении НМЦ [265]. Имеются единичные исследования о влиянии стресса на формирование ДГ у девочек в пубертатном периоде, в которых показано, что у данного контингента имеются выраженные признаки тревоги и гиперфагия – как реакция на стресс [1]. Зарубежными исследователями отмечено, что стресс в пубертатном периоде имеет долгосрочное влияние и повышает риск развития аменореи (ОР – 1,09) [190].

Большое внимание уделяется оценке физической активности у детей и подростков на формирование ожирения. Результаты исследования Всемирной организации здравоохранения, проводимого в течение 25 лет в 27 странах мира у детей школьного возраста, определили значимые факторы в развитии ожирения: пищевые привычки, физическая активность и образ жизни [174].

Однозначно мнение исследователей в вопросах негативного влияния неблагополучных семей на гинекологическое здоровье детей и подростков. Воспитание девочек в неполной семье является мощным негативным фактором, влияющим на их гинекологическое здоровье [42]. Отмечено, что психологическая травма, плохие отношения или недостаточное внимание одного из родителей вызывают повышенный риск развития ожирения [42]. Курение в подростковом возрасте одной и более пачек сигарет в день повышает риск нарушения менструальной функции в пубертатном периоде (ОР – 1,96) [190]. Нужно отметить, что в вышеперечисленных исследованиях в единичных случаях определены показатели риска гинекологических заболеваний.

В репродуктивном возрасте значимыми факторами в развитии репродуктивных нарушений являются гинекологические заболевания [38, 59, 202].

Стрессовые факторы и бытовые проблемы, сопровождающие женщину во взрослой жизни, – дополнительные факторы риска развития метаболических нарушений [221, 266, 268]. Негативное психическое неблагополучие выделено канадскими исследователями как фактор, приводящий и способствующий прогрессированию ожирения [189]. Существует накопительный набор

доказательств, указывающих, что стресс приводит к потреблению нездоровой, энергоемкой, вкусной пищи [212, 266]. Выявлена тесная взаимосвязь между психологическим состоянием и стилем пищевого поведения [152]. Нарушение суточного приема пищи также является фактором развития метаболических нарушений [174]. Нужно отметить, что работы, посвященные факторам риска развития метаболических нарушений во взрослой жизни, в сравнительном аспекте с подростками имеются в меньших количествах. Возможно, это связано с тем, что здоровье в репродуктивном возрасте определяется здоровьем подростка.

Несмотря на большое количество публикаций о факторах риска развития ожирения, исследования в данном направлении продолжаются. Это связано в первую очередь с ростом случаев ожирения у подростков и его отдаленными результатами в репродуктивном возрасте [191]. Хронический характер ожирения может ограничивать социальную мобильность и закрепляет переходящий из поколения в поколение цикл бедности и плохого здоровья [174]. Исследования последних лет показывают, что метаболические нарушения и нарушения репродуктивного здоровья в пубертатном периоде могут иметь отдаленные результаты [190].

Таким образом, анализ литературных данных показывает влияние различных факторов риска на формирование гинекологического здоровья детей и подростков в целом. Работы, посвященные изучению влияния факторов риска на формирование метаболических и репродуктивных нарушений у девочек-подростков с ДГ, единичные и не содержат совокупной оценки влияния социально-экономических и медико-биологических факторов. Несмотря на многочисленные исследования, отсутствует определение показателей риска и ранжированность факторов. Все это указывает на актуальность и необходимость углубленного изучения совокупности факторов риска и их влияние на нарушения, обусловленные ДГ в пубертатном и репродуктивном возрасте.

## ГЛАВА 2

### ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». Набор материала выполнялся в административном центре Амурской области – г. Благовещенске. Объектами исследования были жители Амурской области. Проспективное исследование выполнялось в период с 2000 по 2014 г.

В исследование включены опорные точки: первая опорная точка – пубертатный период – включала девочек-подростков с ДГ; вторая – репродуктивный возраст (конечная) – включала девочек-подростков с ДГ по достижении ими репродуктивного возраста через  $6,1 \pm 0,46$  года.

Клиническое исследование девочек-подростков в пубертатном периоде проводилось на базе гинекологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» (главный врач – к.м.н. Р.А. Белоус, заведующий отделением – к.м.н. Д.П. Подошвелев).

Клиническое исследование женщин репродуктивного возраста осуществлялось на базе отделения рентген-эндоскопической хирургии и гинекологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (главный врач – О.В. Сапегина, заведующий отделением рентген-эндоскопической хирургии – А.В. Клемперт, заведующий гинекологическим отделением – Е.В. Арутюнян) и на базе гинекологического отделения ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница» (главный врач – С.В. Петрухин, заведующий отделением – Т.П. Куликова).

Клиническое исследование беременных женщин проводилось на базе Амурского областного перинатального центра ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (главный врач – О.В. Сапегина, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии – к.м.н. Е.В. Николаева).

В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 2013 г.



## 2.1. Дизайн исследования

На первом этапе углубленное медико-социальное исследование репродуктивного здоровья и оценка условий жизнедеятельности проведены у 170 девочек-подростков с ДГ, госпитализированных в гинекологическое отделение ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» по направлению гинеколога из городов и районов Амурской области с НМЦ – олигоменорея (N 91.3, N 91.4), аменорея (N 91.0, N 91.1) и АМК (N 92.2). Проведена сравнительная характеристика девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела (n=66) и с ожирением (n=104).

На втором этапе из 170 потенциальных участников в пубертатном периоде в репродуктивном возрасте исключены из исследования 84 участника. Согласно критериям отбора (Рисунок 2.1.1) исключены из исследования 13 женщин репродуктивного возраста, перенесшие воспалительные болезни женских тазовых органов в анамнезе (N70 – N75), с трубным бесплодием (N 97.1), 26 девочек-подростков, на момент проведения обследования не достигших репродуктивного возраста (18 лет), 23 женщины репродуктивного возраста беременность не планировали и/или использовали контрацепцию и отказались от участия в исследовании, у данного контингента фертильность неизвестна, 22 исключены в связи со сменой места жительства. Оценка гинекологической заболеваемости проводилась у 86 женщин репродуктивного возраста с ДГ в анамнезе (Рисунок 2.1.1).

Оценка факторов и предикторов репродуктивных нарушений проводилась у 86 женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями (избыточной массой тела и ожирением) в анамнезе, из них у 46 фертильных, у 26 – первично бесплодных и у 14 – вторично бесплодных (Рисунок 2.1.2).



Рисунок 2.1.1 – Диаграмма потока участников исследования в пубертатном периоде и репродуктивном возрасте

Осложнения беременности и родов изучались у 72 женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, беременность у которых наступила (Рисунок 2.1.3). Оценка предикторов и факторов риска самопроизвольного выкидыша (ранних потерь беременности) проводилась у 72 беременных с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, из них у 8 – с самопроизвольным выкидышем и у 64 – с прогрессирующей беременностью (Рисунок 2.1.4).

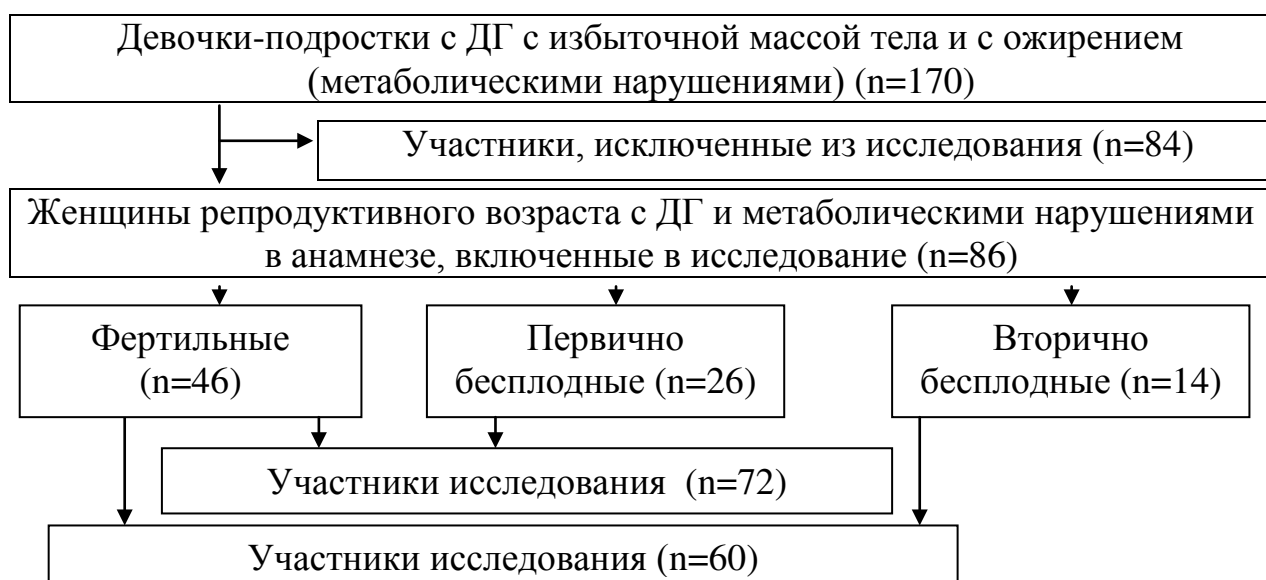


Рисунок 2.1.2 – Диаграмма потока участников исследования фертильности, предикторов и факторов риска первичного и вторичного бесплодия у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

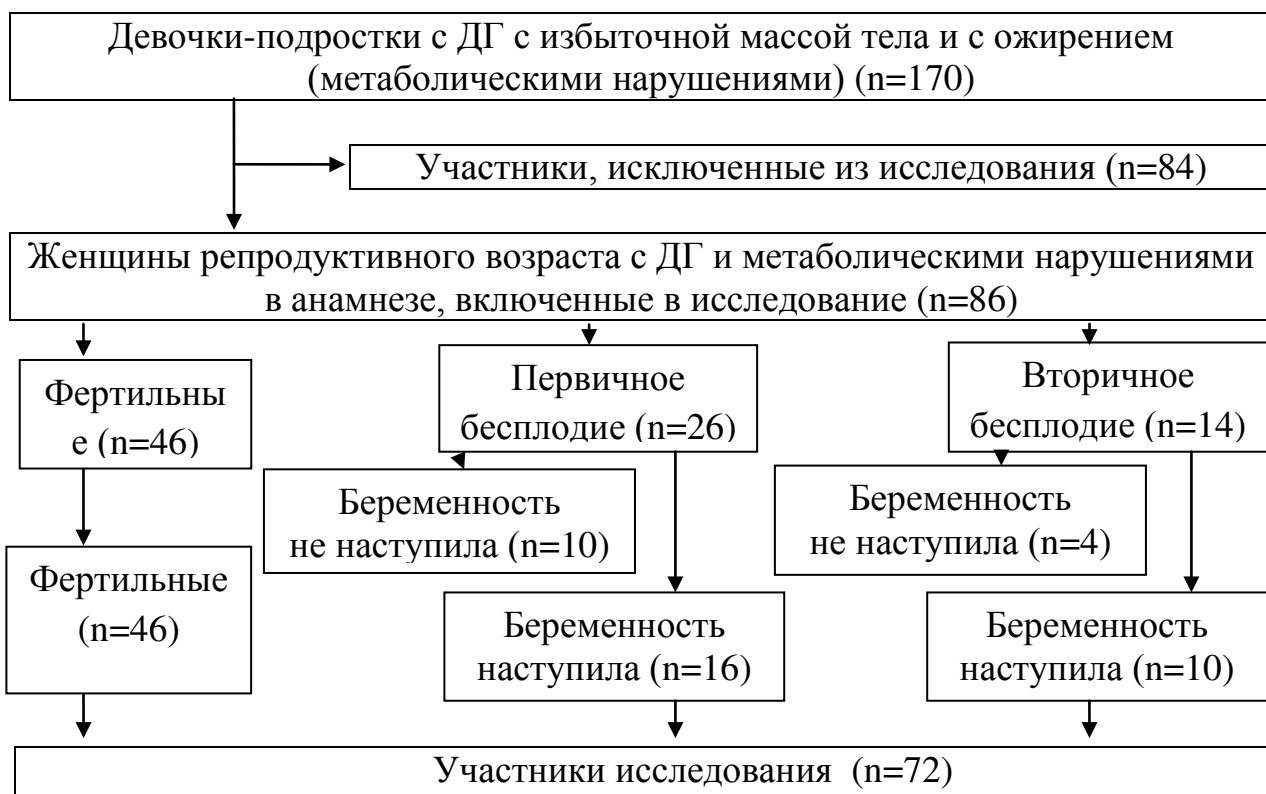


Рисунок 2.1.3 – Диаграмма потока участников исследования осложнений беременности и родов у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе



Рисунок 2.1.4 – Диаграмма потока участников исследования предикторов и факторов риска самопроизвольного выкидыша у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Оценка факторов риска ГСД проводилась у 64 беременных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, из них у 11 беременных с ГСД и у 53 беременных – без ГСД (Рисунок 2.1.5).

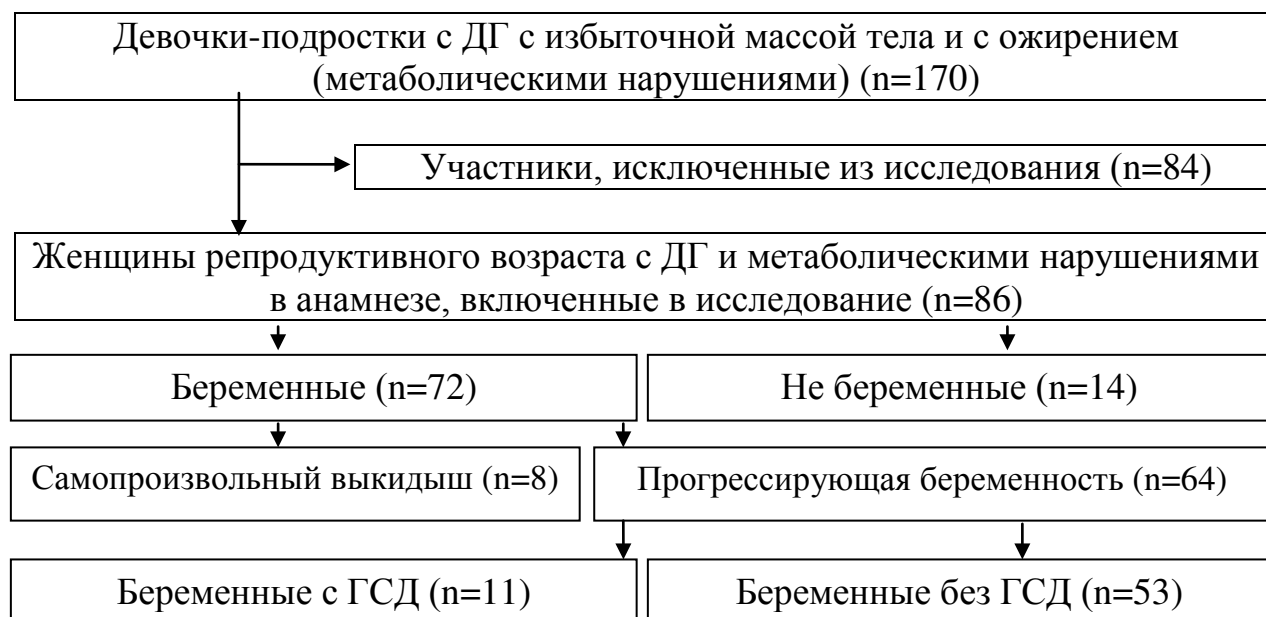


Рисунок 2.1.5 – Диаграмма потока участников исследования факторов риска ГСД у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

### 2.1.1. Общая характеристика контингента исследования

Объектом исследования являлись 170 девочек-подростков с ДГ и нарушением менструальной функции, госпитализированные в гинекологическое отделение ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» по направлению акушера-гинеколога из городов и районов Амурской области. Объектами исследования в пубертатном периоде были жительницы г. Благовещенска – 24 человека (14,1%), жительницы других городов Амурской области – 103 (60,6%), жительницы сельских районов – 43 (25,3%). Учащимися школ были 143 (84,1%), учащимися колледжей – 27 (15,9%) обследуемых. Средний возраст исследуемых составил  $14,41 \pm 0,26$  года.

ИМТ в основной группе составил  $31,1 \pm 0,35$  кг/м<sup>2</sup>. Распределение девочек-подростков основной группы в зависимости от степени ожирения представлено на рисунке 2.1.1.1.

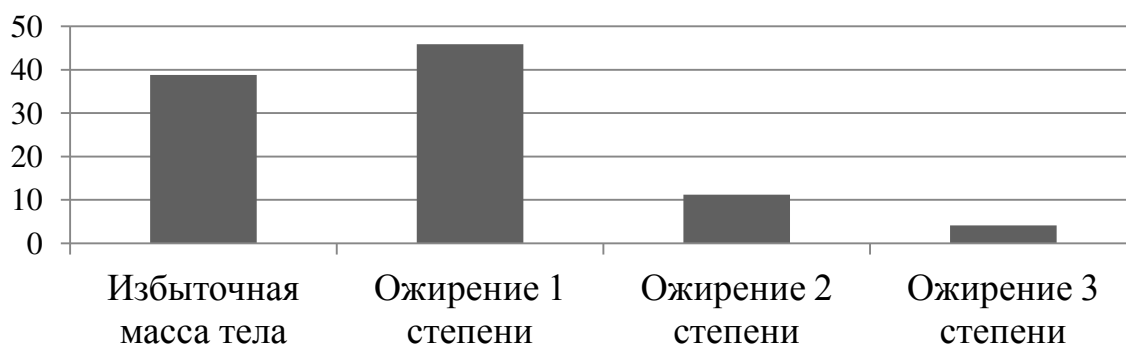


Рисунок 2.1.1.1 – Распределение девочек-подростков с ДГ по степени ожирения (%)

Из 170 девочек-подростков с ДГ у 66 (38,8%) ИМТ соответствовал избыточной массе тела, у 104 (61,2%) – ожирению, из них у 78 (75,0%) – ожирению 1 степени, у 19 (18,3%) – 2 степени, у 7 (6,7%) – 3 степени (Рисунок 2.1.1.1).

Манифест ДГ на момент обследования составил  $4,17 \pm 0,35$  года. Увеличение массы тела до начала менархе отмечали 103 (60,6%) девочки-подростка.

Манифест ДГ от 1 до 3 лет был у 68 (40%), от 3 до 5 лет – у 51 (30%), более 5 лет – у 51 (30%) обследуемой (Рисунок 2.1.1.2).

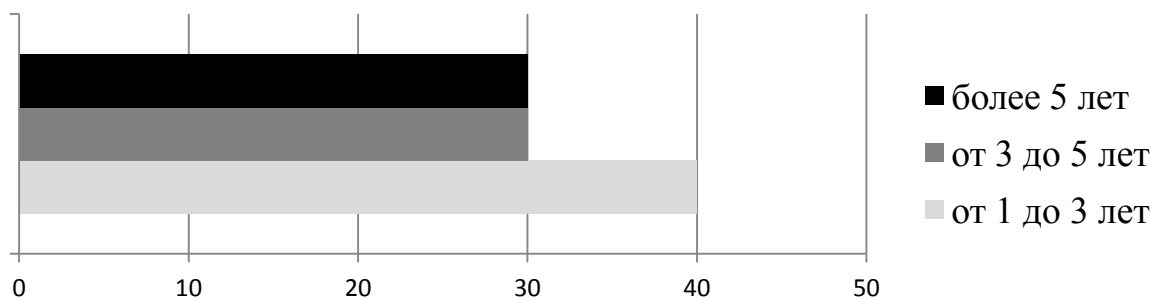


Рисунок 2.1.1.2 – Манифест ДГ (%)

Абдоминальный тип распределения подкожно-жировой клетчатки выявлен у 119 (70,0%) девочек с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением в пубертатном периоде.

Клинические проявления ДГ у девочек-подростков представлены на рисунке 2.1.1.3.

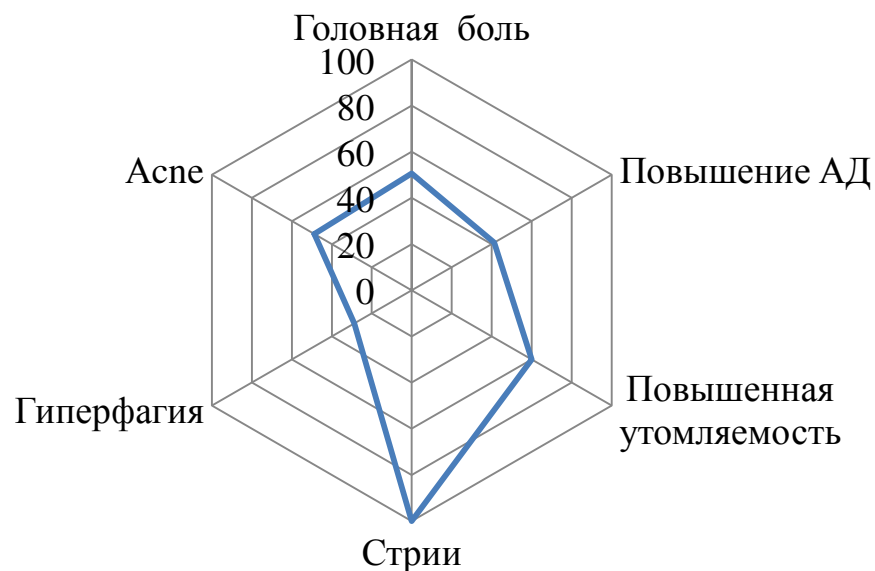


Рисунок 2.1.1.3 – Клинические проявления ДГ у девочек-подростков с избыточной массой тела и с ожирением (%)

Клиническими проявлениями ДГ были: головная боль у 86 (50,6%), повышение артериального давления (АД) более 130/85 мм рт. ст. у 70 (41,2%), повышенная утомляемость у 102 (60,0%), на постоянное чувство голода и переедание (гиперфагию) указывали лишь 49 (28,8%) обследуемых. Стрии в области молочных желез, бедер и нижних конечностей визуализировались у 100% обследуемых. Единичные аспе на лице, спине и груди отмечали 83 (48,8%) девочки-подростка с ДГ.

Формула полового созревания в исследуемой группе составила: развитие молочных желез (Ма)  $4,23 \pm 0,4$ , лобковое (Рв) и подмышечное (Ах) оволосение  $3,92 \pm 0,38$  и  $3,38 \pm 0,43$  соответственно. Возраст начала менархе был  $11,5 \pm 0,7$  года.

Регулярный менструальный цикл в анамнезе отмечен у 65 (38,2%). Структура нарушений менструальной функции у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением характеризовалась олигоменореей у 114 (67,1%) и аменорей у 56 (32,9%). Первичная аменорея диагностирована у 13 (7,6%), вторичная – у 43 (25,3%) обследуемых девочек. Обильные менструации и дисменорея – у 28 (16,5%) и 14 (8,2%) соответственно. Диагноз АМК установлен 42 (24,7%) девочкам-подросткам с ДГ. Аменорея предшествовала АМК у 27 (15,9%), олигоменорея – у 15 (8,8%).

Структура соматических заболеваний у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением представлена следующим образом (Рисунок 2.1.1.4): хронический тонзиллит – у 108 (63,5%), диффузный (эндемический) зоб – у 77 (45,3%), миопия – у 29 (17,1%), хронический гастрит – у 20 (11,8%), хронический пиелонефрит – у 21 (12,4%), пролапс митрального клапана – у 4 (2,4%), туберкулез легких – у 1 (0,6%). У девочек-подростков с ДГ в анамнезе отмечена высокая частота детских инфекций – 41 (24,1%), острых респираторных инфекций (ОРИ) более 4 раз в год – у 38 (22,4%). Герпетическая инфекция с обострениями более 4 раз в год была у 94 (55,3%) девочек-подростков с ДГ.

Наследственный анамнез был отягощен АГ у 35 (20,6%), сахарным диабетом второго типа – у 19 (11,2%), ожирением по линии отца – у 24 (14,1%), ожирением по линии матери – у 40 (23,5%) девочек-подростков с ДГ.

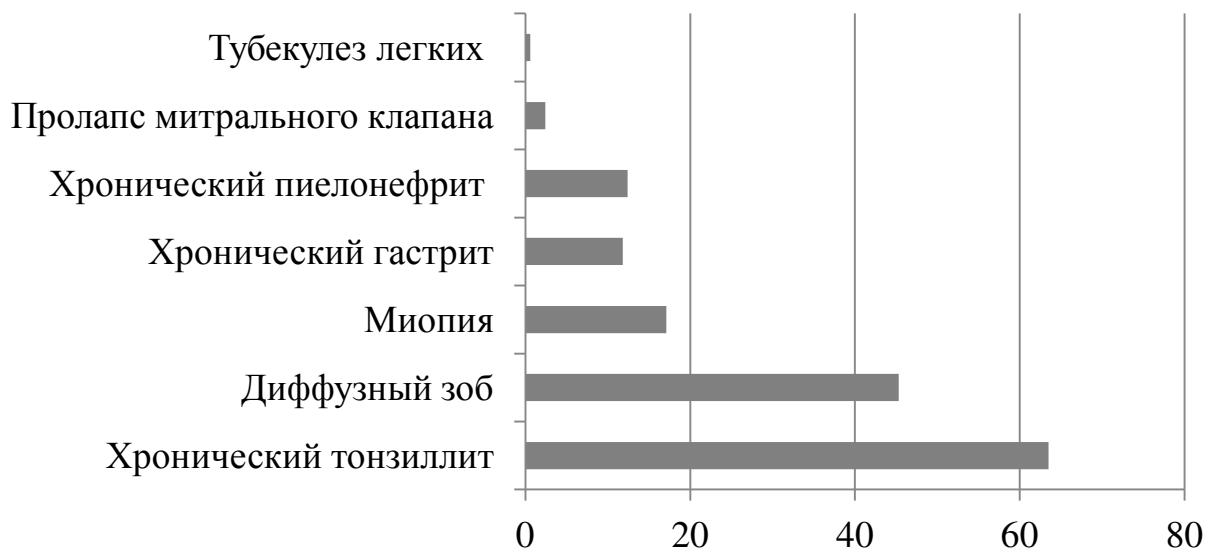


Рисунок 2.1.1.4 – Структура соматических заболеваний у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (%)

С целью оценки социально-экономического и поведенческого статуса, образа жизни девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением проведено социологическое исследование.

Анализ семейного положения показал, что 24 (14,1%) опрошенные девочки-подростки с ДГ воспитывались в неполных семьях (с одним родителем).

Для большинства девочек и их семей характерны напряженные взаимоотношения в семье – 98 (57,6%), хорошие взаимоотношения в семье были у 72 (42,4%). 63 (37,1%) девочки-подростка с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением воспитывались в малообеспеченных семьях.

Несбалансированное питание отмечали 112 (65,9%), гиподинамический образ жизни – 92 (54,1%). Курили 18,2% (31) респондентов.



### **2.1.2. Критерии включения/исключения пациентов в исследование**

Критериями включения в исследование в пубертатном периоде были: дисфункция ГГЯС, проявляющаяся нейроэндокринными (избыточная масса тела или ожирение) и нейротрофическими (розовые или белые стрии) нарушениями, доказанная дисфункция диэнцефальной области головного мозга по данным электроэнцефалографии. Критерии исключения: органическое поражение гипоталамо-гипофизарной области, врожденная гиперплазия коры надпочечников (E 25.0), сахарный диабет (E10, E11), возраст меньше 12 лет.

Критериями включения в исследование в репродуктивном возрасте были: контингент первого этапа исследования по достижении 18 лет (E 23.3), регулярная половая жизнь и отсутствие контрацепции на момент планирования беременности. Критерии исключения из исследования в репродуктивном возрасте: трубное бесплодие (N97.1), перенесенные воспалительные болезни женских тазовых органов в анамнезе (N70 – N75), женщины репродуктивного возраста не планирующие беременность и/или использующие контрацепцию и отказавшиеся от участия в исследовании, возраст менее 18 лет.

#### *Оценка внутренней валидности исследования*

Для уточнения внутренней валидности, которая отражает истинность полученных в ходе исследования данных по отношению к изучаемой выборке, проведена сравнительная характеристика основных медико-биологических показателей пубертатного периода у 84 участников, выбывших из исследования (первая группа), и 86 участников, включенных в дальнейшее исследование (вторая группа) женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе.

Сравнительная характеристика проводилась по следующим медико-биологическим показателям: структура жалоб у девочек-подростков с ДГ в пубертатном периоде, соматический анамнез родителей, анамнез осложнений беременности и родов у матери, неонатальный период, состояние соматического здоровья, полового развития и менструальной функции в пубертатном периоде.

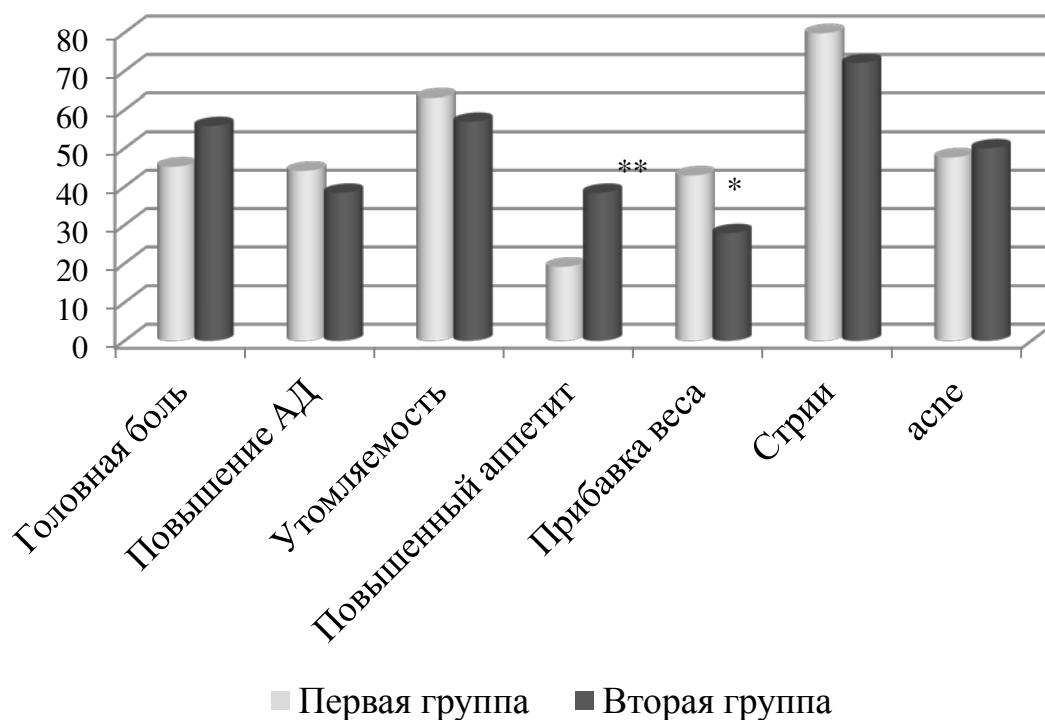
В обеих исследуемых группах девочки-подростки были учащимися школ – 67 (79,8%) и 76 (88,4%) и колледжей – 17 (20,2%) и 10 (11,6%) с одинаковой частотой ( $\chi^2=2,36$ ,  $p=0,12$ ). В сельской местности проживали 21 (25%) девочка первой группы и 22 (25,6%) – второй, городскими жителями были 63 (75%) и 64 (74,4%) девочки-подростка соответственно ( $\chi^2=0,007$ ,  $p=0,293$ ).

Нами проанализирована структура жалоб девочек-подростков первой и второй групп с ДГ в пубертатном периоде (Рисунок 2.1.2.1). С одинаковой частотой исследуемые первой и второй группы в пубертатном периоде предъявляли жалобы на головную боль – 38 (45,2%) и 48 (55,8%),  $\chi^2=1,9$ ,  $p=0,17$ ; повышение АД – 37 (44,1%) и 33 (38,4%),  $\chi^2=0,57$ ,  $p=0,45$ ; утомляемость – 53 (63,1%) и 49 (56,9%),  $\chi^2=0,66$ ,  $p=0,42$ .

Жалобы на повышение аппетита (гиперфагия) в пубертатном периоде чаще предъявляли девочки-подростки второй группы – 33 (38,4%) против 16 (19,1%) первой ( $\chi^2=7,73$ ,  $p=0,005$ ), жалобы на прибавку веса, напротив, предъявляли девочки-подростки первой группы – 36 (42,9%) против 24 (27,9%) второй ( $\chi^2=4,16$ ,  $p=0,04$ ).

Стрии в пубертатном периоде диагностированы у всех исследуемых в группах. Единичные аспе на лице, спине и груди отмечали с одинаковой частотой в обеих исследуемых группах у 40 (47,6%) и 43 (50%) соответственно ( $\chi^2=0,096$ ,  $p=0,76$ ).

При анализе соматического анамнеза у родителей в выделенных группах с одинаковой частотой отмечены АГ (15 (17,9%) и 20 (23,3%),  $\chi^2=0,75$ ,  $p=0,38$ ); сахарный диабет (9 (10,7%) и 10 (11,6%),  $\chi^2=0,04$ ,  $p=0,85$ ); ожирение у отца (8 (9,5%) и 16 (18,6%),  $\chi^2=2,89$ ,  $p=0,08$ ) и у матери (22 (26,2%) и 18 (20,9%),  $\chi^2=0,65$ ,  $p=0,41$ ).



#### Примечания

\* – различия значимы при  $p < 0,05$  для  $\chi^2$

\*\* – различия значимы при  $p < 0,01$  для  $\chi^2$

Рисунок 2.1.2.1– Структура жалоб девочек-подростков в пубертатном периоде первой и второй групп (%)

Сравнительный анализ между выделенными группами исследуемых не выявил особенностей осложнений и патологических состояний беременности у матерей (Рисунок 2.1.2.2, Рисунок 2.1.2.3). При анализе амбулаторных карт у 15 (17,9%) матерей исследуемых первой группы в анамнезе был угрожающий аборт против 26 (30,2%) матерей второй группы ( $\chi^2=3,55$ ,  $p=0,06$ ), рвота беременных – у 14 (16,7%) и 10 (11,6%) ( $\chi^2=0,89$ ,  $p=0,35$ ) соответственно. Анемия в первом триместре беременности была диагностирована у 16 (19,1%) матерей первой группы и у 20 (23,3%) – второй ( $\chi^2=0,45$ ,  $p=0,5$ ).

У 10 (11,9%) матерей девочек-подростков первой группы и у 13 (15,1%) второй группы ( $\chi^2=0,37$ ,  $p=0,54$ ) в анамнезе были угрожающие преждевременные роды (Рисунок 2.1.2.3).

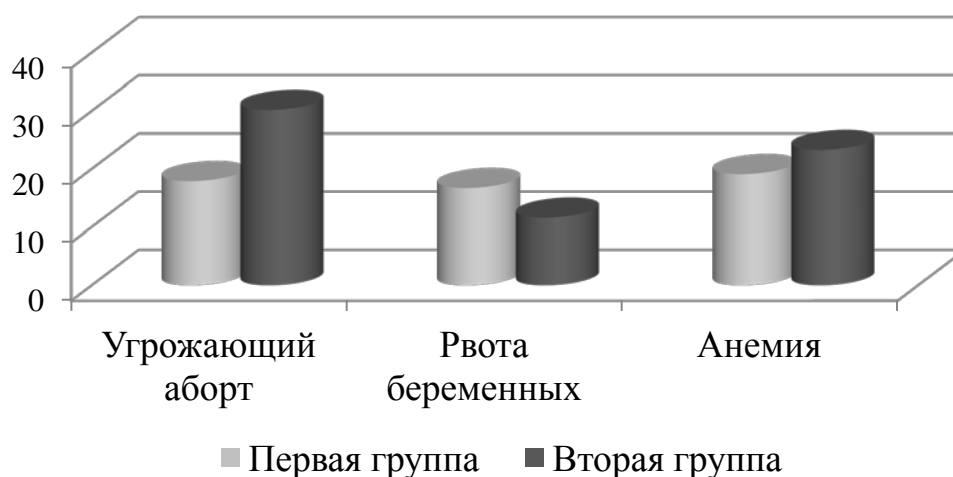


Рисунок 2.1.2.2 – Осложнения первого триместра беременности у матерей девочек-подростков первой и второй групп (%)

Анемия и ВУГ также с одинаковой частотой встречались в исследуемых группах (18 (21,4%) и 14 (16,3%),  $\chi^2=0,73$ ,  $p=0,39$ ; 28 (33,3% и 33 (38,4%),  $\chi^2=0,47$ ,  $p=0,49$  соответственно). Одинаково часто в исследуемых группах в анамнезе у матерей была преэклампсия – 24 (28,6%) и 24 (27,9%) соответственно ( $\chi^2=0,009$ ,  $p=0,92$ ). Отеки во время беременности диагностированы у матерей девочек-подростков второй группы (1,2%), многоводие у матерей девочек-подростков первой группы в (1,2%). Из амбулаторных карт матерей исследуемых девочек нами выявлена значительная доля рецидива герпеса во время беременности: у 29,8% (25) матерей первой группы и у 33,7% (29) – второй ( $\chi^2=0,31$ ,  $p=0,57$ ).

Осложнения родов и раннего послеродового периода у матерей девочек-подростков исследуемых групп представлены на рисунке 2.1.2.4. Нарушения родовой деятельности были у 26 (31,0%) матерей девочек-подростков первой группы против 18 (20,9%) матерей девочек-подростков второй группы ( $\chi^2=2,22$ ,  $p=0,13$ ). Несоответствие размеров таза и плода, кровотечение в раннем послеродовом периоде также встречались одинаково часто в исследуемых группах и не имели значимых различий (2 (2,4%) и 8 (9,3%),  $\chi^2=2,53$ ,  $p=0,11$ ; 7 (8,3%) и 3 (3,5%),  $\chi^2=1,03$ ,  $p=0,31$ ).

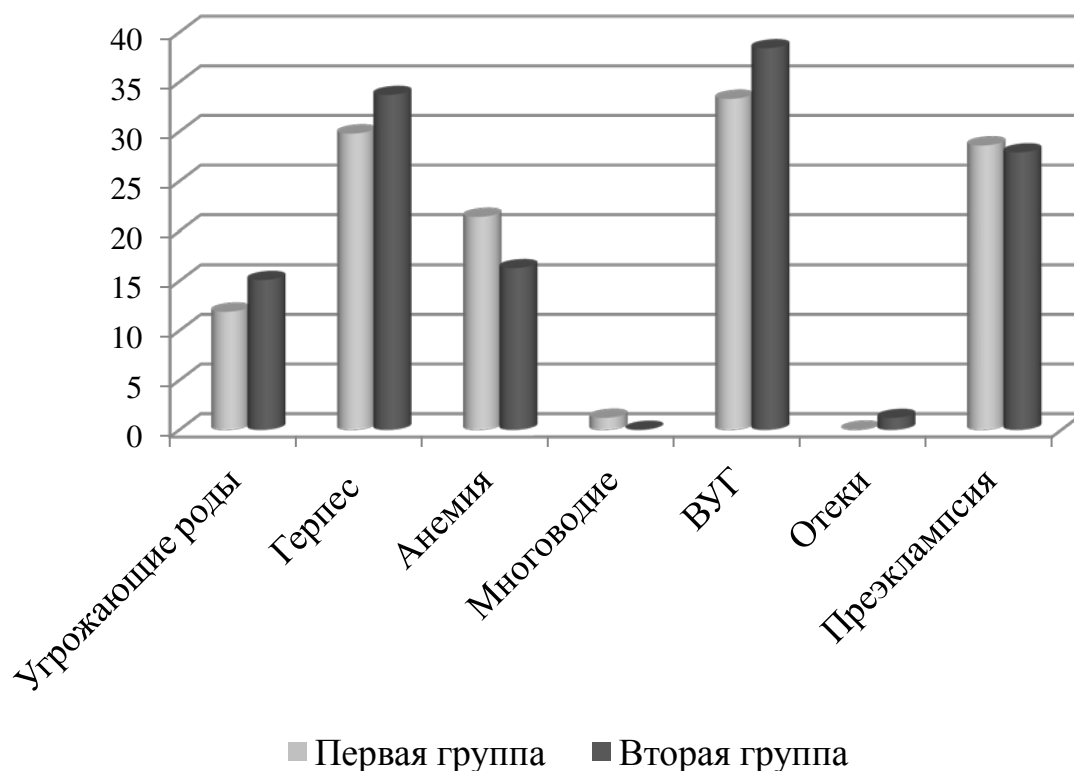


Рисунок 2.1.2.3 – Осложнения второго и третьего триместров беременности у матерей девочек-подростков первой и второй групп (%)

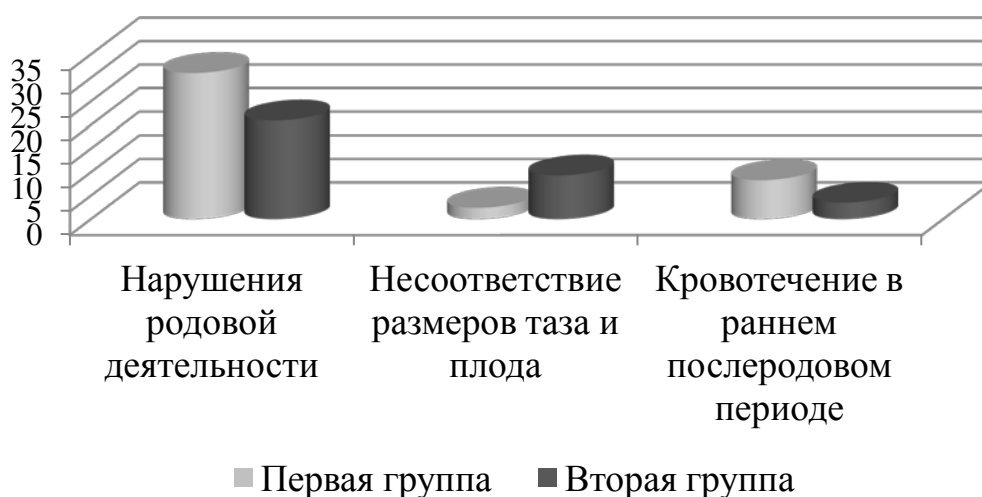


Рисунок 2.1.2.4 – Осложнения родов и раннего послеродового периода у матерей девочек-подростков первой и второй групп (%)

82,1% (69) девочек-подростков первой группы и 79,1% (68) второй группы рождены в срок ( $\chi^2=1,4$ ,  $p=0,24$ ), преждевременно – 7,1% (6) и 5,8% (5) ( $\chi^2=0,001$ ,

$p=0,96$ ), у матерей с перенесенной беременностью – 10,7% (9) и 15,1% (13) ( $\chi^2=0,73$ ,  $p=0,39$ ).

Оперативные роды в анамнезе были у 7 (8,3%) матерей девочек-подростков первой группы против 15 (17,4%) матерей девочек-подростков второй группы ( $\chi^2=3,13$ ,  $p=0,08$ ), выходные акушерские щипцы были наложены 2 (2,4%) и 4 (4,7%) соответственно ( $\chi^2=0,15$ ,  $p=0,69$ ).

Асфиксия при рождении (в первую минуту жизни оценка по шкале Апгар менее 7 баллов) диагностирована у 32 (38,1%) девочек-подростков первой группы против 31 (36,1%) девочки-подростка второй группы ( $\chi^2=0,76$ ,  $p=0,78$ ). Ишемию мозга в неонатальном периоде определяли в группах с одинаковой частотой у 42 (50%) и 35 (40,7%),  $\chi^2=1,48$ ,  $p=0,22$ .

Структура соматических заболеваний у девочек-подростков в исследуемых группах представлена в таблице 2.1.2.1. При анализе полученных данных отмечено, что у девочек-подростков второй группы значимо чаще диагностирован хронический гастрит – 5 (6%) против 15 (17,4%) девочек-подростков первой группы ( $\chi^2=5,4$ ,  $p=0,02$ ). В исследуемых группах высока была доля хронического тонзиллита (66,7% и 60,5%,  $\chi^2=0,71$ ,  $p=0,4$ ), обострений герпетической инфекции более 4 раз в год (55,9% и 54,7%,  $\chi^2=0,06$ ,  $p=0,79$ ) и диффузного (эндемического) зоба (50% и 40,7%,  $\chi^2=1,5$ ,  $p=0,22$ ) без значимых различий в группах. По остальным соматическим заболеваниям различий между исследуемыми группами также не выявлено.

Возраст, в котором отмечался скачок массы тела, в исследуемых группах не имел значимых отличий:  $10,3\pm 4,6$  года и  $10,2\pm 1,3$  года ( $p=0,75$ ). Манифест ДГ у девочек-подростков первой группы составил  $4,2\pm 2,4$  года, второй –  $4,2\pm 2,3$  ( $p=0,91$ ). ИМТ в обеих исследуемых группах не имел достоверных отличий и составил  $30,3\pm 4,3$  кг/м<sup>2</sup> и  $30,6\pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,78$ ).

Таблица 2.1.2.1 – Структура соматических заболеваний девочек-подростков первой и второй групп

Соматическая патология	Код МКБ - 10	Первая группа (n=84)		Вторая группа (n=86)		P ( $\chi^2$ )
		Абс.	%	Абс.	%	
Хронический тонзиллит	J 35.0	56	66,7	52	60,5	0,4
Хронический гастрит	K 29.5	5	6,0	15	17,4	0,02
Хронический пиелонефрит	N 11	11	13,1	10	11,6	0,77
Диффузный (эндемический) зоб	E 01.0	42	50,0	35	40,7	0,22
Пролапс митрального клапана	I 34.1	2	2,4	2	2,3	0,62
ОРИ	J 00	20	23,8	18	20,9	0,65
Герпетическая инфекция	B 00.9	47	55,9	47	54,7	0,79
Детские инфекции	B 05, B 06	17	20,2	24	27,9	0,24
Туберкулез легких	A 15	1	1,2	-	-	-
Аппендицит	K 35	1	1,2	2	2,3	0,57
Переломы	S 52, S 82	-	-	1	1,2	-
Миопия	H 52.1	17	20,2	12	14,0	0,27
Примечание – P – значимость различий при сравнении данных девочек-подростков первой и второй групп.						

При оценке полового развития у девочек-подростков первой и второй групп не выявлено значимых различий в развитии молочных желез (Ма  $4,1 \pm 0,12$  и  $4,2 \pm 0,28$ ,  $p=0,16$ ), лобкового (Рв  $3,82 \pm 0,43$  и  $3,89 \pm 0,53$ ,  $p=0,18$ ) и подмышечного (Ах  $3,34 \pm 0,61$  и  $3,4 \pm 0,48$ ,  $p=0,19$ ) оволосения. Проведена сравнительная оценка менструальной функции по следующим показателям: возраст начала менархе, регулярность менструального цикла, структура НМЦ.

Средний возраст начала менархе у девочек-подростков первой и второй групп не имел достоверных отличий и составил  $11,5 \pm 0,9$  года и  $11,6 \pm 0,8$  года ( $p=0,45$ ). Половой жизнью девочки-подростки обеих исследуемых групп жили с одинаковой частотой – 2 (2,4%) и 1 (1,2%) соответственно,  $\chi^2=0,000$ ,  $p=0,98$ .

У 29 (34,5%) девочек-подростков первой группы и у 36 (41,9%) – второй в анамнезе отмечен регулярный менструальный цикл ( $\chi^2=0,96$ ,  $p=0,32$ ). Все девочки-подростки первой и второй групп на момент госпитализации в гинекологическое отделение имели НМЦ. Олигоменорея и аменорея диагностированы одинаково часто ( $\chi^2=1,99$ ,  $p=0,16$  и  $\chi^2=1,99$ ,  $p=0,16$ ) у девочек-подростков обеих исследуемых групп (Таблица 2.1.2.2). Обильные менструации и дисменорея в исследуемых группах выявлялись с одинаковой частотой ( $\chi^2=0,80$ ,  $p=0,37$  и  $\chi^2=0,62$ ,  $p=0,42$ ). Вторичная аменорея диагностирована у 24 (28,6%) девочек-подростков первой группы и у 19 (22,1%) – второй ( $\chi^2=0,94$ ,  $p=0,33$ ). АМК у девочек-подростков в исследуемых группах отмечались в анамнезе с одинаковой частотой у 18 (21,4%) и 24 (27,9%), соответственно ( $\chi^2=0,96$ ,  $p=0,33$ ).

Таблица 2.1.2.2 – Структура НМЦ у девочек-подростков первой и второй групп

Исследуемый параметр	Код МКБ 10	Первая группа (n=84)		Вторая группа (n=86)		P ( $\chi^2$ )
		Абс.	%	Абс.	%	
Олигоменорея	N 91.3, N 91.4	52	61,9	62	72,1	0,16
Аменорея	N 91, N 91.1	32	38,1	24	27,9	0,16
Обильные менструации	N 92	16	19,1	12	14,0	0,37
Дисменорея	N 94.4	5	6,0	9	10,5	0,42

Примечание – P – значимость различий при сравнении данных девочек-подростков первой и второй групп.

Таким образом, сравнительная характеристика основных медико-биологических показателей пубертатного периода, включающих структуру жалоб у девочек-подростков с ДГ в пубертатном периоде, соматический анамнез



родителей, анамнез осложнений беременности, родов у матери, неонатального периода, состояние соматического здоровья в пубертатном периоде, полового развития и нарушений менструальной функции, у 84 участников, выбывших из исследования (первая группа), и 86 участников, включенных в дальнейшее исследование (вторая группа), не выявила существенных различий. Отмечено, что у девочек-подростков с ДГ в пубертатном периоде, включенных в дальнейшее исследование, значимо чаще диагностирован хронический гастрит – 5 (6%) против 15 (17,4%) девочек-подростков с ДГ, выбывших из исследования. На основании полученных нами данных (глава 7) при оценке факторов риска ожирения и нарушения репродуктивного здоровья у девочек-подростков с ДГ хронический гастрит как фактор риска не значим. Проведенное исследование показывает, что внутренняя валидность соблюдена, включенные в дальнейшее исследование результаты можно обобщить без ограничений.

## **2.2. Методы исследования**

Для решения поставленных задач использованы клинические, социологические, лабораторные, функциональные и инструментальные методы исследования.

### **2.2.1. Анализ медицинской документации**

Проведен анализ данных медицинских карт стационарного больного (учетная форма № 003/у) гинекологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница», карт стационарного больного (учетная форма № 003/у) и амбулаторных карт (учетная форма № 025/у) отделения рентген-эндоскопической хирургии и гинекологического отделения ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» и гинекологического отделения ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница», амбулаторных карт (учетная форма № 025/у) и историй родов (учетная форма № 096/у)

Амурского областного перинатального центра ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница», а также выкопировка данных из первичных медицинских документов: медицинской карты стационарного и амбулаторного больного и истории родов.

### **Анкетный опрос**

Исследование проводили с помощью анкеты-опросника для девочек в пубертатном периоде, созданной на основе анкеты, разработанной в Норвегии университетом г. Бергена (HBSC – Health Behavior among School-Aged Children) [174]. Данная анкета была адаптирована, дополнена с учетом разработок и рекомендаций отечественных авторов [42, 49]. Вопросы анкеты были объединены в разделы: характеристика семьи (состав, материальное положение, взаимоотношения с родителями); характер и особенности питания; физическая активность; вредные привычки (приложение). Анкета исследования женщин репродуктивного возраста с ДГ в анамнезе включала вопросы: характер и особенности питания, субъективная оценка сна (анкета балльной оценки субъективных характеристик сна Я.И. Левина, 1995 г.), стрессоустойчивость (психометрическая шкала самооценки актуального уровня стресса Holmes и Rahe, 1967) (приложение).

### **2.2.2. Общеклинические методы исследования**

Общеклиническое исследование девочек-подростков и женщин репродуктивного возраста с ДГ в анамнезе включало установление жалоб, сбор анамнеза, общее физикальное обследование, осмотр шейки матки в зеркалах, бимануальное ректальное или влагалищное исследование.

При сборе анамнеза внимание уделялось наследственной предрасположенности к ожирению по линии отца и матери, АГ, сахарному диабету, сведениям о приеме лекарств, влияющих на углеводный и липидный обмен. Выясняли перенесенные в детстве инфекционные заболевания и сопутствующую соматическую заболеваемость, время возникновения избыточной

массы тела и ожирения, вторичных половых признаков, возраст наступления менархе и характер ее становления, НМЦ, перенесенные гинекологические заболевания, объем лечения и реабилитации, хирургические вмешательства. Изучали акушерский анамнез: паритет родов, сведения о каждой из предшествующих беременностей – исход для матери и плода, течение родов, послеродового периода, оперативные вмешательства.

Для оценки степени ожирения вычислялся ИМТ по формуле (G.Brey, 1978). Использовали антропометрические показатели – длину и массу тела. Избыточную массу тела и ожирение у девочек-подростков определяли по данным стандартных отклонений ИМТ (SDS — standard deviation score) с учетом ИМТ и возраста, согласно федеральным клиническим рекомендациям 2013 г. по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков [84]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, ожирение у детей и подростков определяли как  $+2,0$  SDS, а избыточную массу тела от  $+1,0$  до  $+2,0$  SDS. Для женщин репродуктивного возраста с ДГ в анамнезе использовалась классификация избыточной массы тела и ожирения по ИМТ [63].

Характер распределения жировой ткани определялся путем определения объема талии (ОТ) [54]. ОТ измеряли сантиметровой лентой на середине расстояния между нижним ребром и краем гребня подвздошной кости (согласно критериям Международной группы по ожирению).  $ОТ > 90$  процентиля в пубертатном периоде,  $ОТ > 0,80$  см у женщин репродуктивного возраста – свидетельство андроидного (абдоминального, висцерального) типа ожирения, согласно границам, установленным Международной диабетической федерацией [41, 63, 84].

Из объективных данных также регистрировалось АД, проводилась оценка трофических кожных проявлений (наличие стрий), аспе, гирсутизма (Н) по шкале Ferriman D. и Galwey I. (1961 г.), оценка половой формулы по J. Tanner (1976 г.) (Ма Рв Ах).

Критерии МС у детей и подростков включали (рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину у взрослых в третьем пересмотре

(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP/ATP III), в модификации для детского возраста [41, 84]:

1. Ожирение (+2,0 SDS), ОТ > 90 перцентиля.
2. Уровень АД >130 и 85 мм рт. ст.
3. Повышение уровня ТГ ( $\geq 1,7$  ммоль/л).
4. Снижение уровня ХС ЛПВП (<1,03 ммоль/л).
5. Повышение уровня ХС ЛПНП (>3,0 ммоль/л).
6. Нарушенная гликемия натощак – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л.

Критерии МС у женщин репродуктивного возраста включали (рекомендации Национальной образовательной программы по холестерину у взрослых в третьем пересмотре (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP/ATP III) [63]:

1. Центральный (абдоминальный) тип ожирения – ОТ >80 см.
2. Уровень АД >140 и 90 мм рт. ст.
3. Повышение уровня ТГ ( $\geq 1,7$  ммоль/л).
4. Снижение уровня ХС ЛПВП (<1,2 ммоль/л).
5. Повышение уровня ХС ЛПНП (>3,0 ммоль/л).
6. Нарушенная толерантность к глюкозе – повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при пероральном глюкозотолерантном тесте (ПГТТ)  $\geq 7,8$  и <11,1 ммоль/л.
7. Нарушенная гликемия натощак – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq 6,1$  и <7,0 ммоль/л.

МС выставлялся при наличии трех и более симптомов.

Осмотр акушера-гинеколога включал пальпацию молочных желез, оценку наличия и степени галактореи, осмотр шейки матки в зеркалах с забором мазков для бактериологического и цитологического исследований, а также бимануальное влагалищное исследование.

В репродуктивном возрасте оценка категорий фертильности проводилась в соответствии с классификационным алгоритмом [86].

1. Фертильные – имевшие беременность в течение текущего года или продолжающие сохранять беременность в данное время.

2. Предполагаемо фертильные – имевшие в анамнезе беременность более 1 года назад.

3. Первично бесплодные – в анамнезе которых не было беременности, несмотря на регулярные половые контакты в течение года при условии отсутствия использования методов контрацепции.

4. Вторично бесплодные – бесплодные женщины с наличием беременности в анамнезе.

5. С неизвестной фертильностью – женщины с отсутствием беременности в анамнезе вследствие использования методов контрацепции и/или при условии нерегулярных половых контактов.

Критерии выставления диагноза СПКЯ в репродуктивном возрасте включали [43, 78, 110]:

1. Признаки поликистозных яичников (ПКЯ) по данным эхографического исследования: объем левого/правого яичника (1 размер x 2 размер x 3 размер x 0,523)/1000) – более 9 см<sup>3</sup>, количество фолликулов левого/правого яичника – более 12.

2. Гиперандрогенемия (НА) (тестостерон >2,92 ).

3. Н (число Ферримана-Галвея ≥6).

4. Олиго/ановуляция (ОА).

Критерии исключения из СПКЯ: гипотиреоз, гиперпролактинемия, гипергонадотропное состояние (ФСГ>20), врожденная гиперплазия коры надпочечников (17-гидроксипрогестерон (17-ОН Пр) ≥6), гипогонадотропное состояние (ФСГ<1).

Фенотипы СПКЯ в репродуктивном возрасте:

1. НА / Н / ОА / ПКЯ (NIN1).

2. НА / Н / ОА (NIN2).

3. НА / Н / ПКЯ (Rott1).
4. ОА / ПКЯ (Rott2).

Обследование девочек-подростков, женщин репродуктивного возраста и беременных женщин было проведено согласно диагностическим мероприятиям в соответствии с приказом «Об утверждении Порядка оказания акушерско-гинекологической помощи», утвержденным Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации 2.10.2009 г. № 808н) и «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования ВРТ)», утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации 01.11.2012г. №572н. Полученные фактические материалы в виде количественных и качественных признаков регистрировались в компьютерной базе данных (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2016621094 в реестре баз данных 10.08.2016). Характер выявленных гинекологических нарушений рубрифицировали в соответствии с МКБ-10.

### **2.2.3. Лабораторные методы исследования**

#### **Углеводный обмен**

Содержание глюкозы определяли всем девочкам-подросткам, женщинам репродуктивного возраста и беременным при сроке 7–8 недель и 24–25 недель в сыворотке венозной крови натощак, после 8–12-часового голодания, ферментативным глюкозооксидазным методом с окислением ортотоллидина. Гипергликемия натощак вне беременности оценивалась с учетом глюкозы в венозной крови  $>6,1$  ммоль/л, у девочек-подростков  $>5,6$  ммоль/л [41, 63, 84].

ПГТТ включал определение глюкозы в венозной крови натощак и через 120 минут после пероральной нагрузки глюкозой в количестве 75 г. Проводился всем обследуемым девочкам-подросткам, женщинам репродуктивного возраста и беременным при сроке 24–25 недель. Критериями диагностики нарушений толерантности к глюкозе вне беременности были уровень гликемии через 2 часа в

плазме венозной крови  $\geq 7,8$  ммоль/л  $\leq 11,1$  ммоль/л, критериями ГСД – уровень гликемии натощак в плазме венозной крови  $> 5,1 < 7,0$  ммоль/л или через 2 часа  $> 8,5$  ммоль/л [24, 79].

Содержание иммунореактивного инсулина определялось в сыворотке венозной крови натощак после 8–12-часового голодания у девочек в пубертатном периоде и у женщин в репродуктивном возрасте неконкурентным методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-набора Monobind Insulin (США) с моноклональными биотинилированными антителами, конъюгированными со стрептавидином. Для определения ИР использовали индекс НОМА (Homeostatic Model Assessment) (уровень глюкозы крови (ммоль/л)  $\times$  уровень иммунореактивного инсулина (мкМЕ/мл)/22,5), индекс НОМА выше 3,43 указывал на ИР [41, 84].

### **Липидный обмен**

Исследование липидного спектра крови проводилось всем обследуемым девочкам-подросткам, женщинам репродуктивного возраста в сыворотке венозной крови натощак, после 8–12-часового голодания.

**ОХС** определяли в сыворотке крови ферментативным колориметрическим методом CHOD-PAF на биохимическом полуавтоматическом анализаторе. ТГ определяли в сыворотке крови ферментативным колориметрическим методом GRO-PAF. ХС ЛПВП определяли методом с осаждением фосфорно-вольфрамовой кислотой и хлористым магнием с использованием набора «Новохол кат. № В-8024». ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Friedwald: ХС ЛПНП = ОХС – ХС ЛПВП – (ТГ  $\times$  0,45). Референтные значения указаны в таблице 2.2.3.1.

Таблица 2.2.3.1 – Референтные значения показателей липидного обмена

Исследуемый показатель, единицы измерения	Референтные значения
ОХС, ммоль/л	3,08 – 5,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,03 – 1,91
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,53 – 3,0
ТГ, ммоль/л	0,4 – 1,7

### **Показатели клеточного звена иммунитета**

Уровень TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-10 определяли в сыворотке венозной крови натощак, после 12-часового голодания, у девочек в пубертатном периоде, у женщин в репродуктивном возрасте – на 21-й день менструального цикла, у беременных – при сроке 7–8 недель, у женщин репродуктивного возраста – в аспирате из полости матки на 21-й день менструального цикла и в гомогенате хориона (при самопроизвольном аборте) ИФА с помощью наборов «Интерлейкин 1-ИФА-БЕСТ», «альфа-TNF-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск), «Интерлейкин 10» (Bender Med Systems, США) согласно протоколам для постановки ИФА от фирмы-производителя. Референтные значения указаны в таблице 2.2.3.2.

Таблица 2.2.3.2 – Референтные значения уровня цитокинов в сыворотке крови

Исследуемый показатель, единицы измерения	Референтные значения
TNF- $\alpha$ , пг/мл	0 – 8,21
IL-1 $\beta$ , пг/мл	<5,0
IL-10, пг/мл	<9,1

### **Активность транскрипционного ядерного фактора**

Активность NF-kB определялась в аспирате из полости матки на 21-й день менструального цикла и в гомогенате хориона (при самопроизвольном аборте) у женщин репродуктивного возраста с помощью наборов Cayman (США) согласно протоколам для постановки ИФА от фирмы-производителя.

### **Содержание гормонов, уровня ингибина В, гликоделина**

Уровень ФСГ, ЛГ, пролактина, E<sub>2</sub>, кортизола, тестостерона, дегидроэпиандростерона (ДГЭАС), 17-ОН Пр исследовали в сыворотке венозной крови у девочек в пубертатном периоде и у женщин в репродуктивном возрасте на 3-й день менструального цикла методом ИФА с использованием наборов «Гонадотропин ИФА-ФСГ», «Гонадотропин ИФА-ЛГ», «ИФА-пролактин», «Стероид ИФА-E<sub>2</sub>» «Стероид ИФА-кортизол», «Стероид ИФА-тестостерон»,



«Стероид ИФА-ДГЭАС», «Стероид ИФА-17-ОН Прогестерон ООО «Алкор Био», г. Санкт-Петербург. Содержание прогестерона исследовали в сыворотке венозной крови методом ИФА с использованием набора «Стероид ИФА-Прогестерон-01» у девочек-подростков и женщин на 21-й день менструального цикла. Референтные значения указаны в таблице 2.2.3.3.

Таблица 2.2.3.3 – Референтные значения уровня гормонов

Исследуемый показатель, единицы измерения	Референтные значения
ФСГ, мМЕ/л	1,9 – 130
ЛГ, мМЕ/л	0,9 – 72,0
Пролактин, мМЕ/л	67,0 – 726,0
E <sub>2</sub> , пмоль/л	143 – 335
Прогестерон, нмоль/л	0 – 89,0
Тестостерон, нмоль/л	0,5 – 4,3
Кортизол, нмоль/л	150 – 660
17-ОН Пр, нмоль/л	1,24 – 8,2
ДГЭАС, мкг/мл	1,1 – 3,9

Определение уровня ингибина В проводилось в сыворотке крови у девочек-подростков на 3-й день менструального цикла с помощью системы Inhibin B Gen II ELISA, основанной на твердофазном ИФА (ELISA) и предназначенной для количественного определения ингибина В в человеческой сыворотке.

Содержание гликоделина определялось в сыворотке менструальной крови у девочек в пубертатном периоде и у женщин в репродуктивном возрасте на 3-й день менструального цикла методом ИФА с использованием тест-набора Bioserv Glicodelin-Elisa для количественного определения белка.

#### **Содержание растворимых рецепторов**

Содержание PGR и ER $\alpha$  определяли в аспирате из полости матки на 21-й день менструального цикла у женщин репродуктивного возраста с помощью

наборов Cloud-Clone Corporation (США) согласно протоколам для постановки ИФА от фирмы-производителя.

Регистрацию результатов ИФА проводили на аппарате ридер Stat-Fax 2100 (США) при длине волны 450 нм, длина сравнения 620 нм.

Кровь для ИФА получали из локтевой вены путем венепункции в 8 часов утра, натощак, в количестве 5 мл. Исследования проводились в парных сыворотках. Образцы сывороток хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Для приготовления гомогената из ворсинчатого хориона хорион забирали в течение 10-15 мин. после выскабливания стенок полости матки. Его поверхность со стороны базальной пластинки отмывали большим количеством физиологического раствора. Плодовая часть срезалась скальпелем пластинками площадью 2-3 см и толщиной не более 1 мм. Кусочки ткани помещали в 200 мл физиологического раствора, отмывали от клеток крови, перемешивая в течение 15 минут на магнитной мешалке. Для получения экстрактов отмывые кусочки хориона слегка подсушивали на фильтровальной бумаге, взвешивали, растирали пестиком в фарфоровой ступке и гомогенизировали до однородной массы. К полученному гомогенату добавляли физиологический раствор в объеме, равном изначальному весу ткани (на 1 г – 1 мл физиологического раствора). Взвесь помещали в пластиковые пробирки Falcon и подвергали замораживанию при  $-20^{\circ}\text{C}$  в течение суток. Затем гомогенат размораживали и центрифугировали при 4000g при температуре  $+4^{\circ}\text{C}$ . Надосадочную жидкость разливали мелкими аликвотами и хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведения ИФА.

#### **2.2.4. Функциональные методы исследования**

**Ультразвуковое исследование** проводили всем девочкам в пубертатном и женщинам в репродуктивном возрасте на стационарном аппарате ACCUVIX – XQ (Корея), трансабдоминальным конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц и датчиком трансвагинального сканирования с частотой 9 МГц. Оценивали размеры матки, толщину М-эхо, структуру миометрия, эндометрия, яичников на 7-й и

25–26-й день менструального цикла. Для каждого яичника определяли объем, структуру, число антральных фолликулов диаметром 2–9 мм, средний диаметр наибольшего фолликула на 7-й день, наличие и размеры желтого тела на 21-й день менструального цикла. Объем яичников вычислялся по формуле:  $V = L \times H \times F \times 0,52$ , где L – длина яичника; H – толщина яичника; F – высота яичника; 0,523 – коэффициент. Всем беременным проводился трехкратный ультразвуковой скрининг с помощью аппарата Portable isinear ultrasound scanner MFD с доплерометрической приставкой SIM 5000 Plus (Япония). Использовались трансабдоминальные конвексные датчики с частотой 3,5 МГц и трансвагинальные внутриволостные конвексные датчики с частотой 7 МГц при сроках 11–14, 18–21 и 30–34 недели. Во втором и третьем триместрах всем беременным проводилась доплерометрия с исследованием кровотока в маточных артериях, артерии пуповины, аорте плода и по показаниям в средней мозговой артерии, с расчетом систолодиастолического отношения и индекса резистентности.

**Электроэнцефалография** проводилась девочкам в пубертатном периоде. Для регистрации использовался 10-канальный электроэнцефалограф фирмы Nihon Kohden (Япония). При записи применялась международная система «10–20». После записи фоновой электроэнцефалографии проводились функциональные пробы с ритмической фотостимуляцией и дозированной гипервентиляцией. Для фотостимуляции использовались короткие вспышки света, близкого по спектру к белому, достаточно высокой интенсивности (0,1–0,6 Дж), частотой 8–20 Гц. Проба с гипервентиляцией осуществлялась в конце исследования. Запись проводилась на фоне пробы и после ее окончания в течение 30 сек. При оценке записи фоновой электроэнцефалографии и при функциональных пробах применялась калиброванная линейка с оценкой всех показателей (амплитуда, частота, мощность ритма, наличие патологических феноменов).

**Реоэнцефалограмма** проводилась девочкам в пубертатном периоде с помощью 4-канального реоэнцефалографа «Рео-Спектр-2/Р». В работе использовались контурные характеристики нормальной реоэнцефалограммы,

отражающие повышение артериального тонуса и недостаточность тонуса вен и венозного оттока, предложенные В.Н. Штоком и соавт. в 1996 г.

### **2.2.5. Инструментальные методы исследования**

**Аспирационная биопсия эндометрия** проводилась женщинам репродуктивного возраста на 21-й день менструального цикла. Материал из полости матки получали посредством введения в полость матки через цервикальный канал пайпеля диаметром около 3 мм с боковым отверстием на конце. После введения пайпеля в полость матки поршень извлекался на половину длины, создавая отрицательное давление в цилиндре и производя аспирацию. Содержимое помещали в пробирку. Для получения экстрактов аспират из полости матки центрифугировали с физиологическим раствором в объеме 1 мл при 4000g при температуре +4°C. Супернатант отбрасывали, клеточную взвесь растирали пестиком в фарфоровой ступке и гомогенизировали до однородной массы. К полученному гомогенату добавляли физиологический раствор в объеме 1:1. Клеточный экстракт помещали в пластиковые пробирки Falcon и подвергали замораживанию при -20°C в течение суток. Затем гомогенат размораживали и центрифугировали при 4000g при температуре +4°C. Надосадочную жидкость разливали мелкими аликвотами и хранили при -20°C до проведения ИФА.

**Гистероскопия и лапароскопия** выполнялись женщинам в репродуктивном возрасте с использованием эндоскопической стойки фирмы Karl Storz (Германия). Использовался жесткий гистероскоп, состоящий из оптической системы и тубуса с каналом для поступления жидкости. Исследование проводилось под внутривенным наркозом с расширением цервикального канала расширителями Гегара до № 9. Осматривались стенки полости матки, область устьев маточных труб, цервикальный канал. При осмотре обращалось внимание на цвет и толщину эндометрия, форму и величину полости матки, наличие

патологических образований, рельеф стенок, состояние устьев маточных труб. Лапароскопия проводилась по стандартной методике.

### **2.2.6. Морфологическое исследование**

Для микроскопического исследования забор и фиксация ткани ворсинчатого хориона проводились не позднее одного часа после получения материала. Фиксация осуществлялась в 10% растворе нейтрального формалина, изготовление блоков – по методике заливки материала в парафин. Из полученных блоков на микротоме изготавливали срезы 5–10 мкм, которые после депарафинизации окрашивали гематоксилином и эозином.

Для получения полутонких и ультратонких срезов кусочки ворсинчатого хориона фиксировали в 2,5% глютаровом альдегиде на 0,1 М фосфатном буфере по методике J.J.Coalson, V.T. Vinteret et. al. (1986). После дофиксации в 1% растворе четырехоксида осмия на 0,1 М растворе фосфатного буфера материал обезвоживали в спиртах восходящей концентрации – 50%, 60%, 70%, затем контрастировали в уранил-ацетате на 70% спирте, обезвоживали в 96% спирте, в двух сменах абсолютного спирта и ацетоне по 10 минут. Заливка в блоки и полимеризация проводились в течение 72 часов при температуре +60<sup>0</sup>С. Полутонкие и ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме LKB NOWA 8800 (Швеция). Полутонкие срезы окрашивались метиленовым синим по методу Sato. Электронное микроскопическое исследование и фотографирование проводили на электронном микроскопе Technai G2 Spirit Twin (Голландия). Микроскопирование и фотографирование препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, а также полутонких срезов осуществляли на фотомикроскопе Microphot-FXA (Nikon, Япония). Обработку материала для растровой электронной микроскопии проводили по методу Ю.А. Ровенского (1979), просмотр препаратов – на микроскопе S3400 (Япония). Гистоморфологическое исследование эндометрия проводилось по общепринятой методике.

### 2.2.7. Статистические методы исследования

При статистическом анализе данных применяли программы Statistica 6.1 (Statsoft Inc., R США) (правообладатель лицензии – ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека») и систему для статистических расчетов R с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Величина уровня статистической значимости ( $p$ ) принята равной 0,05. При точечной оценке непрерывные величины были представлены как средние и стандартные отклонения в формате  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение, при соответствии нормальному закону распределения. Категориальные данные представлены в виде долей, частот и процентов.

Поскольку выборка характеризовалась преимущественно неправильным распределением, различия количественных показателей между изучаемыми группами оценивали методами статистического анализа для независимых выборок с использованием критериев Манна – Уитни (Mann – Whitney U-Test). Принимались во внимание уровни значимости ( $p$ ) – 0,05; 0,01; 0,001.

Анализ различия частот в двух независимых исследуемых группах проводился с помощью критерия Пирсона  $\chi^2$ , при значении абсолютных частот в таблицах сопряженности меньше 10 использовался критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Исследование связи между количественными признаками осуществляли при помощи парного коэффициента линейной корреляции Спирмена ( $r$ ).  $r=0,7-1$  – сильная зависимость;  $r=0,69-0,3$  – умеренная зависимость;  $r>0,29$  – слабая зависимость.

Для оценки рисков использовались четырехпольные таблицы сопряженности. Воздействие конкретного фактора оценивали по величине ОР и 95% доверительного интервала (ДИ). Показатель ОР сравнивался с 1 для определения характера связи фактора и исхода: ОР=1 – исследуемый фактор не влияет на вероятность исхода (отсутствие связи между фактором и исходом); ОР>1 – фактор повышает частоту исходов (прямая связь); ОР<1 – фактор снижает

вероятность исхода (обратная связь). Фактор, снижающий частоту исходов, принят как фактор антириска.

Интервальная оценка долей и частот проводилась подсчетом 95% ДИ. Подсчет ДИ для частот и долей производился онлайн калькулятором, разработанным Jeff Sauro в 2005 г. (Sauro J., Lewis J.R., 2005) ([http://www.measuringu.com/wald#point.](http://www.measuringu.com/wald#point)), где представлен метод расчета Вальда с коррекцией по Агрести – Коуллу (Adjusted Wald) (Agresti A., Coull B., 1998) и онлайн-калькулятором, предложенным порталом Vassar Stats: Web Site for Statistical Computation (<http://vassarstats.net/>), где представлен метод Уилсона (Wilson) и Уилсона (Wilson), с поправкой на непрерывность (Newcombe, Robert G., 1998) [62, 107]. Если оба значения – и нижней, и верхней границы – находятся по одну сторону от 1, ДИ не включает 1, то делался вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом с вероятностью ошибки  $p < 0,05$ . Если нижняя граница 95% ДИ меньше 1, а верхняя – больше, то делался вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на частоту исхода независимо от величины показателя ОР ( $p > 0,05$ ).

Подсчет 95% ДИ для среднего значения осуществлялся по следующей формуле:

$$95\%CI_{\text{mean}} = M \pm t \times m,$$

где  $M$  – среднее значение;  $t$  - значение критерия Стьюдента, соответствующее выбранному уровню статистической значимости и числу степеней свободы;  $m$  – стандартная ошибка среднего значения (число степеней свободы равно  $n-1$ , где  $n$  – это число объектов исследования в выборке).

Многофакторный анализ был проведен с использованием моделей логистической регрессии. Результаты моделирования представлялись в виде значений ОШ и 95% ДИ для факторов, которые рассматривались как потенциально значимые относительно тестируемых гипотез и для оценки их вклада в реализацию риска.

Объем исследований в соответствии с основными разделами представлен в таблице 2.2.7.1.

Таблица 2.2.7.1 – Методы и объем исследования в соответствии с основными разделами

Метод исследования	Количество обследований	
	Пубертатный период	Репродуктивный возраст
Клинические исследования	170	158
Биохимические исследования:		
- исследование глюкозы в сыворотке крови	340	144
- липидный спектр в сыворотке крови	170	72
- TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ и IL-10 в сыворотке крови	156	114
- инсулин в сыворотке крови	170	72
- ФСГ, ЛГ, ПРЛ, E <sub>2</sub> , К, тестостерона, ДГЭАС, 17-ОН Пр, прогестерон в сыворотке крови	170	72
- ингибин В в сыворотке крови	81	-
- гликоделин в менструальной крови	80	55
- TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ и IL-10 в аспирате из полости матки	-	55
- рецепторы ER $\alpha$ и PGR в аспирате из полости матки	-	55
- NF-kB в аспирате из полости матки	-	55
- NF-kB в гомогенате хориона	-	8
- TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ и IL-10 в гомогенате хориона	-	8
Функциональные исследования:		
- Ультразвуковое исследование	170	144
- ЭЭГ	170	-
- РЭГ	170	-
Инструментальные исследования:		
- аспирационная биопсия эндометрия	-	54
- гистероскопия	-	9
- лапароскопия	-	20
Морфологическое исследование:		
- эндометрия	-	63
- хориона	-	8
<b>ВСЕГО:</b>	<b>1847</b>	<b>1166</b>



### ГЛАВА 3

## РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН С ДИСФУНКЦИЕЙ ГИПОТАЛАМУСА В ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

### 3.1. Структура нарушений полового развития, менструальной функции и соматического здоровья у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и ожирением

Проведено когортное исследование 170 девочек-подростков с ДГ, госпитализированных в гинекологическое отделение ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» с 2000 по 2014 г.

На первом этапе проведена сравнительная характеристика полового развития, состояния менструальной функции, соматического здоровья 66 девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и 104 – с ожирением (I степени – у 78 (75%), II степени – у 19 (18,3%), III степени – у 7 (6,7%).

Группы девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением были сопоставимы по возрасту ( $14,18 \pm 1,89$  года и  $14,56 \pm 1,62$  года,  $p=0,17$ ). В обеих группах девочки были учащимися школ – 56 (84,9%) и 87 (83,7%) и колледжей – 10 (15,2%) и 17 (16,4%) с одинаковой частотой ( $\chi^2=0,04$ ,  $p=0,83$ ). В сельской местности проживали 20 (30,3%) девочек-подростков с избыточной массой тела и 23 (22,1%) с ожирением, городскими жителями были 46 (69,7%) и 81 (77,9%) обследуемых соответственно ( $\chi^2=1,43$ ,  $p=0,23$ ). ИМТ тела у девочек-подростков с ожирением был закономерно выше, чем при избыточной массе тела ( $33,36 \pm 3,03$  кг/м<sup>2</sup> и  $26,11 \pm 1,42$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,000$ ).

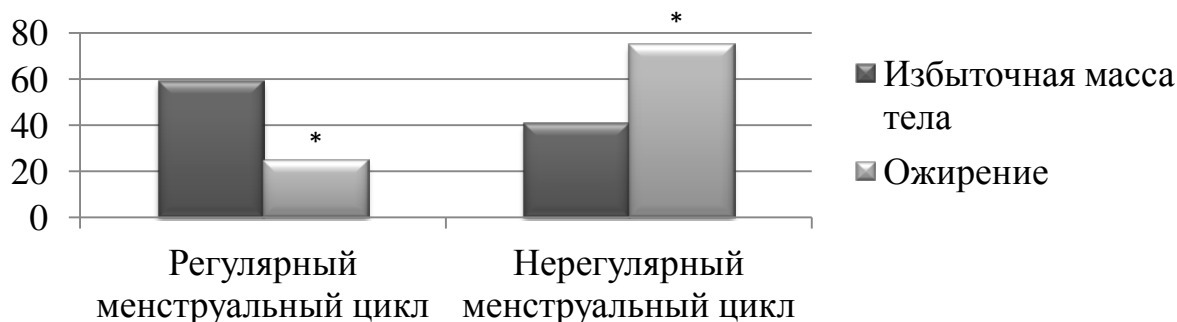
Для ИМТ в общей группе ( $n=170$ )  $30,54$  кг/м<sup>2</sup> 95% ДИ: 29,88–31,20, для ИМТ в группе с избыточной массой тела ( $n=66$ )  $26,11$  кг/м<sup>2</sup> 95% ДИ: 25,76–26,46, для ИМТ в группе с ожирением ( $n=104$ )  $33,36$  кг/м<sup>2</sup> 95% ДИ: 32,77–33,95.

При оценке формулы полового развития  $Ma P_v Ax$  у девочек с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением выявлены значимые различия в развитии молочных желез ( $3,82 \pm 0,12$  и  $4,64 \pm 0,23$ ,  $p=0,001$ ), лобковое и подмышечное

оволосение не имело существенных различий ( $3,91 \pm 0,52$  и  $4,02 \pm 0,47$ ,  $p=0,18$ ;  $3,39 \pm 0,56$  и  $3,31 \pm 0,61$ ,  $p=0,19$ ).

При анализе менструальной функции оценка проводилась по следующим показателям: возраст начала менархе, регулярность менструального цикла, структура НМЦ. Средний возраст начала менархе у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела составил  $11,42 \pm 0,89$  года и не имел отличий от одноименного показателя у девочек-подростков с ДГ и ожирением –  $11,65 \pm 0,8$  года ( $p=0,17$ ). Половой жизнью жили только три девочки-подростка с ожирением – 2,9%.

У 39 (59,1%) девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и у 26 (25%) с ожирением отмечен регулярный менструальный цикл ( $p=0,001$ ) – продолжительность менструального кровотечения по 3–6 дней, интервал между менструациями 24–32 дня (Рисунок 3.1.1). Нерегулярный менструальный цикл выявлен у 27 (40,9%) и 78 (75%) соответственно ( $p=0,001$ ).



Примечание – \* – различия значимы при  $p=0,001$  для  $\chi^2$

Рисунок 3.1.1 – Регулярность менструального цикла у девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ (%)

Все девочки-подростки с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением на момент госпитализации в гинекологическое отделение имели НМЦ. Структура НМЦ отражена в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1 – Структура НМЦ у девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ

Исследуемый параметр	Код МКБ 10	ДГ с избыточной массой тела (n=66)		ДГ с ожирением (n=104)		P ( $\chi^2$ )
		Абс.	%	Абс.	%	
Олигоменорея	N91.3 N91.4	52	78,8	62	59,6	0,009
Аменорея	N91.0 N91.1	14	21,2	42	40,4	0,009
Дисменорея	N94.4	5	7,6	9	8,7	0,80

Примечание – P – значимость различий при сравнении данных девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением.

Олигоменорея диагностирована чаще у девочек-подростков с избыточной массой тела, аменорея – с ожирением (Таблица 3.1.1). Дисменорею в исследуемых группах выявляли с одинаковой частотой ( $\chi^2=0,62$ ,  $p=0,80$ ). Вторичная аменорея (Рисунок 3.1.2) диагностирована чаще у девочек-подростков с ДГ и ожирением (30,8% (32) и 16,7% (11),  $\chi^2=4,24$ ,  $p=0,039$ ) в сравнении с девочками-подростками с ДГ и избыточной массой тела, первичная аменорея не имела значимых отличий в исследуемых группах (9,6% (10) и 4,5% (3),  $\chi^2=0,61$ ,  $p=0,83$ ).



Примечание – \* – различия значимы при  $p=0,039$  для  $\chi^2$

Рисунок 3.1.2 – Структура аменореи у девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ

У девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела ретенционные кисты яичников в анамнезе отмечены у 12 (18,2%) против 15 (14,4%) девочек-

подростков с ДГ и ожирением ( $\chi^2=0,42$ ,  $p=0,51$ ), мультифолликулярное строение яичников определяли у 10 (15,2%) и 23 (22,1%) пациенток по группам соответственно ( $\chi^2=1,25$ ,  $p=0,26$ ).

АМК (N92.2) у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением отмечались у 15 (22,7%) и 27 (26%) – практически у каждой четвертой пациентки (Рисунок 3.1.3), но значимых различий между группами не выявлено ( $\chi^2=0,22$ ,  $p=0,63$ ). Аменорея предшествовала АМК у 15 (22,7%) девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и у 12 (11,5%) – с ожирением, олигоменорея предшествовала АМК у 15 (14,4%) девочек-подростков с ДГ и ожирением.

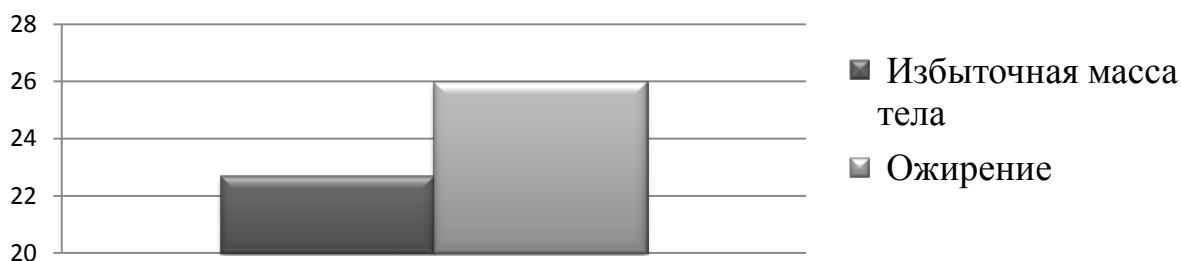


Рисунок 3.1.3 – Частота АМК у девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ (%)

Структура соматических заболеваний у девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ представлена в таблице 3.1.2.

При анализе полученных данных (Таблица 3.1.2) отмечено, что ОРИ в 3,4 раза чаще встречались у девочек-подростков с ДГ и ожирением и составили 30,8%, у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела – 9,1% ( $\chi^2=10,93$ ,  $p=0,000$ ). Хронический гастрит, напротив, выявляли чаще у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела в сравнении с группой девочек-подростков с ДГ и ожирением ( $\chi^2=4,27$ ,  $p=0,03$ ).

Таблица 3.1.2 – Структура соматических заболеваний девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ

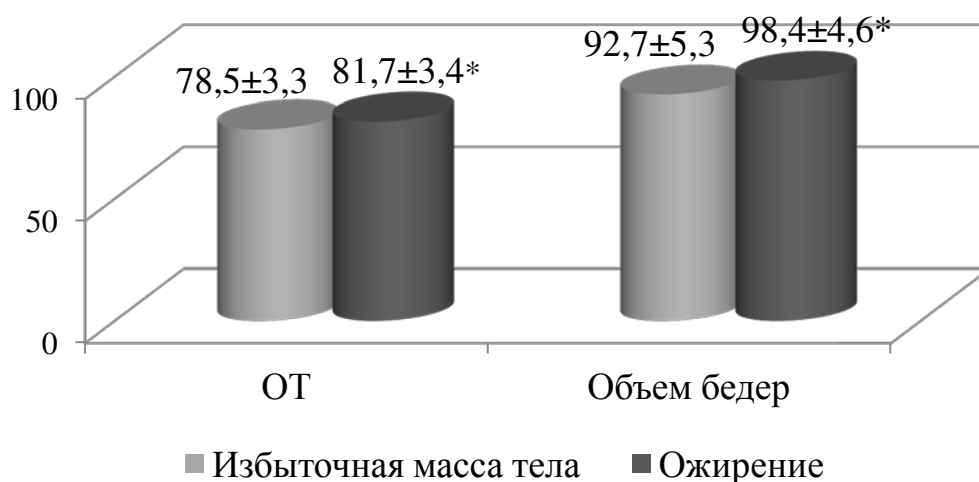
Соматическая патология	Код МКБ - 10	ДГ с избыточной массой тела (n=66)		ДГ с ожирением (n=104)		P ( $\chi^2$ )
		Абс.	%	Абс.	%	
Хронический тонзиллит	J35.0	39	59,1	69	66,4	0,33
Хронический гастрит	K29.5	12	18,2	8	7,7	0,03
Хронический пиелонефрит	N11	10	15,2	11	10,6	0,37
Диффузный (эндемический) зоб	E01.0	26	39,4	51	49,0	0,21
Пролапс митрального клапана	I34.1	3	4,6	1	1,0	0,13
ОРИ	J00	6	9,1	32	30,8	0,000
Герпетическая инфекция	B00.9	36	54,6	58	55,8	0,82
Детские инфекции	B05 B06	17	25,8	24	23,1	0,69
Туберкулез легких	A15	1	1,5	-	-	-
Аппендицит	K35	1	1,5	2	1,9	0,84
Переломы	S52	-	-	1	1,0	-
Миопия	H52.1	12	18,2	17	16,4	0,75
Примечание – P – значимость различий при сравнении данных девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением.						

В исследуемых группах высока была доля хронического тонзиллита (59,1% и 66,4%,  $\chi^2=0,91$ ,  $p=0,33$ ), герпетической инфекции (54,6% и 55,8%,  $\chi^2=0,05$ ,  $p=0,82$ ) и диффузного (эндемического) зоба (39,4% и 49,0%,  $\chi^2=1,5$ ,  $p=0,21$ ) без значимых различий в группах (Таблица 3.1.2).

Возраст, в котором отмечался скачок массы тела в исследуемых группах, имел значимые отличия и составил у девочек-подростков с избыточной массой тела  $10,7\pm 1,1$  года, с ожирением –  $10,0\pm 1,4$  года ( $p=0,001$ ). Манифест ДГ у

девочек-подростков с избыточной массой тела был  $2,08 \pm 1,24$  года, с ожирением –  $4,00 \pm 2,0$  года ( $p=0,003$ ). При избыточной массе тела манифест ДГ от 1 до 3 лет был у 51 (77,3%), от 3 до 5 лет – у 9 (13,6%), более 5 лет – у 6 (9,1%). При ожирении ДГ манифест от 1 до 3 лет – у 17 (16,3%), от 3 до 5 лет – у 42 (40,4%), более 5 лет – у 45 (43,3%).

ОТ и объем бедер (Рисунок 3.1.4) у девочек-подростков с ДГ и ожирением был значимо больше, чем у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела. Абдоминальный тип ожирения был у 28 (42,4%) девочек с ДГ с избыточной массой тела и у 91 (87,5%) – с ожирением ( $\chi^2=39,06$ ,  $p=0,000$ ).



Примечание – \* – различия значимы при  $p < 0,001$  для  $\chi^2$

Рисунок 3.1.4 – Показатели объемов тела у девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ (см)

Для ОТ в общей группе ( $n=170$ ) 80,49 см 95% ДИ: 79,94–81,05, для ОТ в группе с избыточной массой тела ( $n=66$ ) 78,55 см 95% ДИ: 77,73–79,36, для ОТ в группе с ожирением ( $n=104$ ) 81,74 см 95% ДИ: 81,07–82,39.

Таким образом, у девочек-подростков с ДГ и ожирением выявлены ускорение полового развития за счет молочных желез, высокая частота нерегулярного менструального цикла, аменореи в сравнении с одноименными показателями в группе девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела. АМК имели высокую долю в обеих исследуемых группах. ОРИ выявлялась значимо

чаще у девочек-подростков с ДГ и ожирением, хронический гастрит – с избыточной массой тела. Манифест ДГ был ниже у девочек-подростков с ДГ и ожирением. У девочек-подростков с ДГ и ожирением был выше ИМТ, больше ОТ и объем бедер.

### **3.2. Структура гинекологических заболеваний и реализация репродуктивной функции у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе**

Проспективное исследование девочек-подростков с ДГ через  $6,1 \pm 0,46$  года позволило оценить структуру гинекологических заболеваний и репродуктивную функцию у 86 женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе с учетом критериев исключения и включения в исследование.

Средний возраст 86 женщин в репродуктивном возрасте составил  $21,95 \pm 0,2$  года, ИМТ –  $24,7 \pm 3,9$  кг/м<sup>2</sup>.

В репродуктивном возрасте при анализе менструальной функции оценка проводилась по следующим показателям: регулярность менструального цикла, структура НМЦ.

В исследуемой группе женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе возраст начала менархе составил  $11,63 \pm 0,81$  года. У 36 (41,9%) обследуемых в пубертатном периоде в анамнезе отмечен регулярный менструальный цикл (продолжительность менструального кровотечения по 3–6 дней –  $4,68 \pm 0,22$  дня, интервал между менструациями – 24–37 дней –  $24,4 \pm 1,2$  дня).

Гинекологический анамнез в пубертатном периоде у 86 женщин был осложнен (Рисунок 3.2.1) олигоменореей (N91.3, N91.4) у 62 (72,1%) и аменореей (N91.0, N91.1) у 24 (27,9%). АМК (N 92.2) в пубертатном периоде были у каждой четвертой обследуемой – 24 (27,9%). Дисменорея (N 94.4) в пубертатном периоде диагностировалась у 9 (10,5%) обследуемых.



Рисунок 3.2.1 – Структура НМЦ в пубертатном периоде в исследуемой группе женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (%)

В репродуктивном возрасте в исследуемой группе у каждой пятой женщины репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе выявлены (Рисунок 3.2.2) олигоменорея (N91.4) – у 17 (19,8%, 95% ДИ: 12,73–29,4), аменорея (N91.1) – у 3 (3,5%, 95% ДИ: 1,19–9,76) обследуемых. У 66 (76,7%, 95% ДИ: 66,79–84,41) обследуемых женщин в репродуктивном возрасте отмечен регулярный менструальный цикл, у каждой пятой были обильные менструации (N92.0) на фоне регулярного менструального цикла (N92.0) – у 16 (18,6%, 95% ДИ: 11,79–28,1).



Рисунок 3.2.2 – Структура НМЦ в репродуктивном возрасте в исследуемой группе женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (%)

Оценка нарушений менструальной функции в репродуктивном возрасте относительно пубертатного периода показала (Рисунок 3.2.3), что из 62 женщин с олигоменореей в пубертатном периоде у 50 (80,7%) в репродуктивном возрасте



менструальный цикл стал регулярным, у 11 (17,7%) – сохранялась олигоменорея, у 1 (1,6%) – установлена аменорея. Из 24 женщин с аменорей в пубертатном периоде у 16 (66,7%) в репродуктивном возрасте менструальный цикл стал регулярным, у 6 (25%) была олигоменорея, у 2 (8,3%) – аменорея.

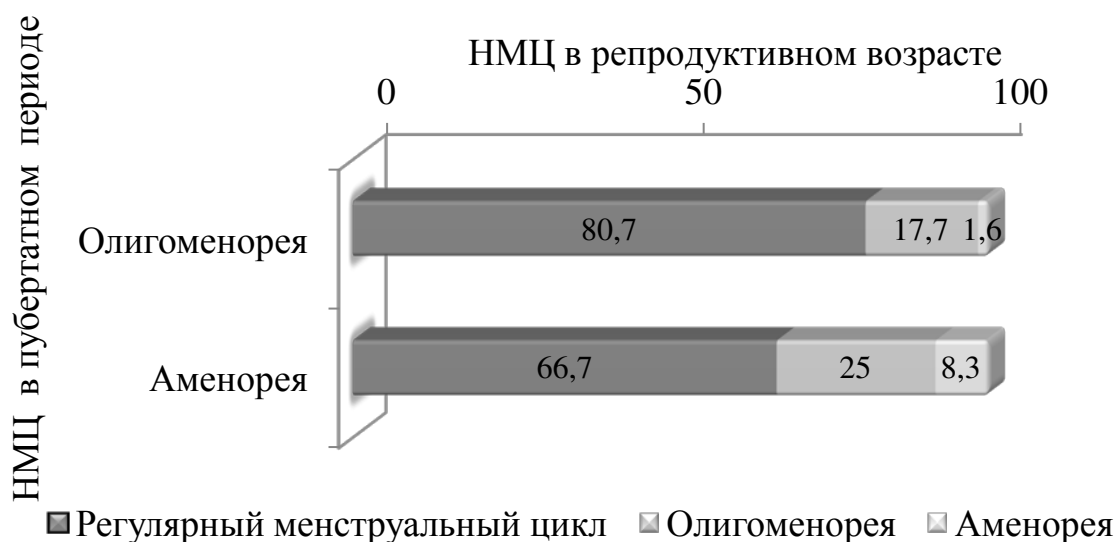


Рисунок 3.2.3 – НМЦ в исследуемой группе женщин в пубертатном периоде и репродуктивном возрасте (%)

Таким образом, установлено, что у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе менструальный цикл стал регулярным у 66 (76,7%), при этом менструальный цикл стал регулярным у 50 (80,7%) из 62 женщин с олигоменореей в пубертатном периоде и у 16 (66,6%) из 24 – с аменореей. В репродуктивном периоде олигоменорея сохранялась у 11 (12,8%), аменорея – у 2 (2,3%), олигоменорея сменила аменорею у 6 (7%), аменорея сменила олигоменорею – у 1 (1,2%) обследуемой женщины.

Медицинский аборт (O04) в репродуктивном возрасте осложнял гинекологический анамнез у 4 (4,7%) женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе. У 6 (7%) женщин в анамнезе выявлен самопроизвольный выкидыш (O03). Роды (O80) были у 7 (8,1%) исследуемых.

Гормональную терапию (низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы, гестагены не менее 6 месяцев) с целью контрацепции и/или

регуляции менструального цикла получали 11 (12,8%) (95% ДИ: 7,29–21,47) женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе до планирования беременности.

При анализе гинекологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (Рисунок 3.2.4) выявлен эндометриоз яичников 1–2 стадии (N80.1), доброкачественное образование яичников (D27) – зрелая тератома, лейомиома матки (D25) с одинаковой частотой у 3 (3,5%) женщин (95% ДИ: 0,91–10,6). При морфологическом исследовании полип эндометрия (N84.0) верифицирован у 4 (4,7%, 95% ДИ: 1,82–11,36), железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (N85.0) – у 7 (8,1%, 95% ДИ: 4,0–15,86) обследуемых.

При анализе гинекологической заболеваемости (Рисунок 3.2.4) СПКЯ (E28.2) диагностирован у 17 (19,8%, 95% ДИ: 12,73–29,4) обследуемых женщин.

Фенотипы СПКЯ у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе диагностировались в соответствии с наличием НА, Н, ОА и ПКЯ по данным эхографического исследования. Все женщины с выявленным СПКЯ были разделены на фенотипы: первый фенотип (NIN1) – НА, ОА, ПКЯ; второй фенотип (NIN2) – НА, ОА; третий фенотип (Rott1) – НА, ПКЯ; четвертый фенотип (Rott2) – ОА, ПКЯ.

В структуре СПКЯ второй фенотип (НА, ОА) преобладал у 14 (82,4%, 95% ДИ: 58,97–93,8), первый фенотип (НА, ОА, ПКЯ) диагностирован у 2 (11,8%, 95% ДИ: 3,29–34,23), четвертый (ОА, ПКЯ) – у 1 (5,9%, 95% ДИ: 1,05–26,98), третий фенотип (НА, ПКЯ) не выявлен (Рисунок 3.2.5). Доля второго фенотипа статистически значимо выше, чем первого и четвертого ( $p=0,000$ ), при этом различия частот первого и четвертого фенотипов статистически незначимы ( $p=0,30$ ).

Ановуляторный цикл был установлен у 39 (45,3%, 95% ДИ: 35,2–55,8) женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе на основании отсутствия желтого тела в одном из яичников по данным эхографического исследования, наличия НМЦ и снижения уровня прогестерона.



Рисунок 3.2.4 – Структура гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (%)

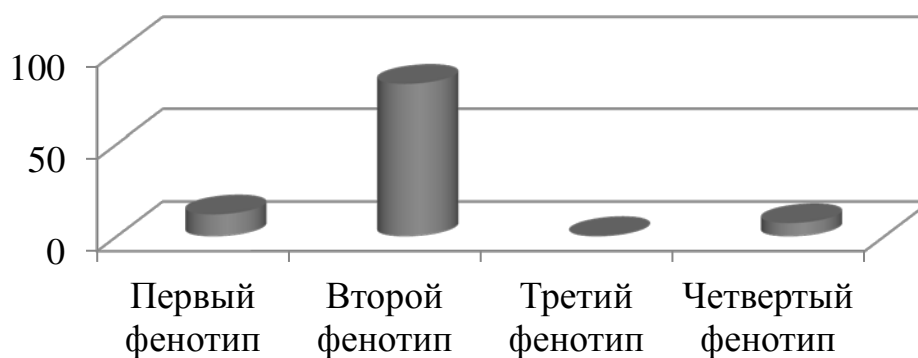


Рисунок 3.2.5 – Структура фенотипов СПКЯ у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (%)

Проведена оценка фертильности у 86 женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (Рисунок 3.2.6). Установлено, что у женщин с ДГ в анамнезе фертильными были 46 (53,5%, 95% ДИ: 43,03–63,66), первично бесплодными – 26 (30,2%, 95% ДИ: 21,54–40,61), вторично бесплодными – 14 (16,3%, 95% ДИ: 9,95–25,49) (Рисунок 3.2.6). Доля первичного бесплодия статистически значимо выше, чем вторичного ( $p=0,030$ ).

К фертильным были отнесены женщины (n=46), у которых наступила беременность в течение текущего года (n=28) или продолжалось вынашивание беременности (n=18). Из 46 женщин 9 (19,6%) явились на прием к гинекологу для проведения прегравидарной подготовки, 18 (39,1%) включены в исследование в центре планирования семьи у перинатолога, 19 (41,3%) – при активном выявлении.

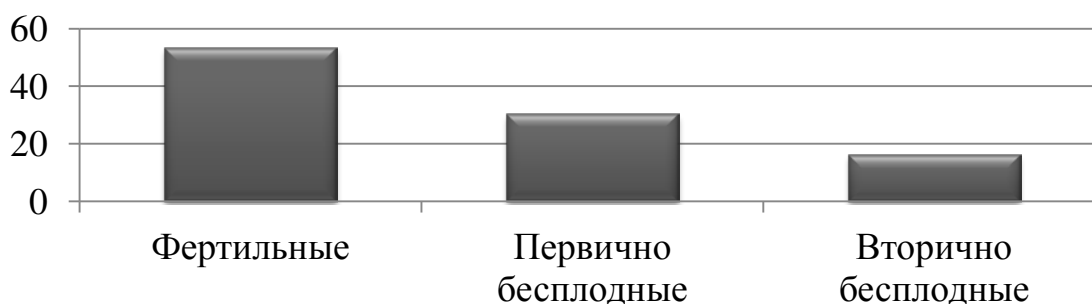


Рисунок 3.2.6 – Распределение женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе по группам фертильности (%)

К первично бесплодным были отнесены женщины, в анамнезе которых не было беременности, несмотря на регулярные половые контакты в течение года и отсутствие контрацепции (n=26), из них 12 (46,2%) женщин были включены в исследование на этапе проведения оперативного вмешательства в отделении рентген-эндоскопической хирургии и гинекологических отделений, 14 (53,8%) – в центре планирования семьи, на приеме у гинеколога. К вторично бесплодным отнесены женщины с наличием беременности в анамнезе и отсутствием беременности в течение года, несмотря на регулярные половые контакты и отсутствие контрацепции (n=14). Из 14 женщин 7 (50%) были включены в исследование на этапе проведения оперативного вмешательства в отделении рентген-эндоскопической хирургии и гинекологических отделений, 3 (21,4%) состояли на учете у гинеколога в центре планирования семьи, 4 (28,6%) – при активном выявлении.

При оценке динамики массы тела у 86 женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе относительно пубертатного

периода выявлено, что избыточная масса тела в пубертатном периоде была диагностирована у 36 (41,9%), ожирение – у 50 (58,1%) обследуемых. ИМТ в пубертатном периоде составил  $30,6 \pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup>, в репродуктивном возрасте –  $24,7 \pm 3,9$  кг/м<sup>2</sup>. Динамика массы тела по ИМТ у женщин репродуктивного возраста относительно пубертатного периода отражена на рисунке 3.2.7. Из 36 (41,9%) женщин с избыточной массой тела в пубертатном периоде в репродуктивном возрасте определялась (Рисунок 3.2.7) нормальная масса тела (ИМТ 18–24,9 кг/м<sup>2</sup>) у 24 (66,7%), избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) – у 4 (11,1%) и ожирение (ИМТ >30,0 кг/м<sup>2</sup>) – у 8 (22,2%). Из 50 (58,1%) женщин с ожирением в пубертатном периоде в репродуктивном возрасте выявлена нормальная масса тела (ИМТ 18–24,9 кг/м<sup>2</sup>) у 32 (64,0%), избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) – у 7 (14,0%) и ожирение (ИМТ >30,0 кг/м<sup>2</sup>) – у 11 (22,0%).

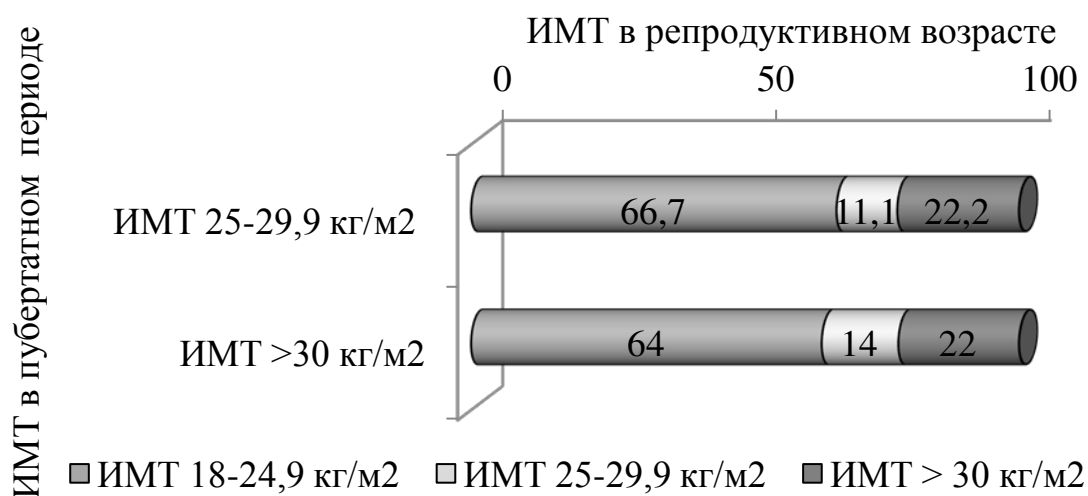


Рисунок 3.2.7 – ИМТ в исследуемой группе женщин в пубертатном периоде и репродуктивном возрасте (%)

Анализ динамики массы тела показал, что снижение массы тела (по ИМТ) в репродуктивном возрасте относительно пубертатного периода произошло у значительного числа женщин – 63 (73,3%), при этом из них у 56 (88,9%) – до нормальной массы тела, у 7 (11,1%) – до избыточной массы тела. В исследуемой когорте у 15 (17,4%) женщин репродуктивного возраста ИМТ не претерпел

изменений в сравнении с пубертатным периодом и соответствовал избыточной массе тела у 4 (26,7%), ожирению – у 11 (73,3%). Увеличение ИМТ > 30,0 кг/м<sup>2</sup> в репродуктивном возрасте в сравнении с пубертатным периодом отмечалось у 8 (9,3%) обследуемых. Следовательно, у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе в репродуктивном возрасте выявлена нормальная масса тела у 65,1% (95% ДИ: 54,6–74,35), избыточная масса тела – у 12,8% (95% ДИ: 7,29–21,5) и ожирение – у 22,1% (95% ДИ: 14,62–31,94).

Таким образом, проспективным исследованием установлено, что у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе была высокая частота гинекологических заболеваний. СПКЯ (E28.2) диагностирован у 19,8% обследуемых женщин с преобладанием второго фенотипа у 82,4%. У каждой пятой женщины выявлялись олигоменорея (N91.4) – 19,8%, обильные менструации (N92.0) – (18,6%). Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (N85.0) диагностирована у 8,1%, полип эндометрия (N84.0) – у 4,7%. С одинаковой частотой в исследуемой группе выявлены эндометриоз яичников 1–2 стадии (N80.1), доброкачественная опухоль яичников (D27), лейомиома матки (D25). Гинекологический анамнез был осложнен медицинским абортom у 4,7%, самопроизвольным – у 7%. Роды в анамнезе были у 8,1% исследуемых. Ановуляторный цикл установлен у 45,3%. Гормональную терапию с целью регуляции менструального цикла и контрацепции использовали 12,8% женщин до планирования беременности. Фертильными были 53,5%, первично бесплодными – 30,2%, вторично бесплодными – 16,3% обследуемых. У женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе в репродуктивном возрасте выявлена нормальная масса тела у 65,1%, избыточная масса тела – у 12,8% и ожирение – у 22,1%.

*Сравнительная характеристика фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе*

Проведена сравнительная характеристика фертильных женщин (n=46) и с первичным бесплодием (n=26), с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

по следующим медико-биологическим показателям: ИМТ, ОТ, структура гинекологических заболеваний.

Средний возраст женщин в исследуемых группах в репродуктивном возрасте не имел значимых отличий и составил  $21,91 \pm 1,11$  года и  $21,85 \pm 0,97$  года соответственно ( $p=0,82$ ).

ИМТ у фертильных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе был достоверно ниже относительно ИМТ у женщин с первичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе и составил  $22,63 \pm 2,68$  кг/м<sup>2</sup> и  $27,05 \pm 4,03$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,000$ ), ОТ –  $66,11 \pm 5,66$  см против  $78,52 \pm 10,54$  см ( $p=0,000$ ), ОТ > 80 см был у 2 (4,4%) и 14 (53,8%) женщин соответственно по группам ( $\chi^2=27,7$ ,  $p=0,000$ ).

В исследуемых группах женщин возраст начала менархе составил  $11,67 \pm 0,76$  года и  $11,52 \pm 0,92$  года и значимо не различался ( $p=0,48$ ). Гинекологический анамнез в репродуктивном возрасте у фертильных и первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе был осложнен олигоменореей (N91.4) у 2 (4,4%, 95% ДИ: 1,2–14,54) и 9 (34,6%, 95% ДИ: 19,4–53,8) соответственно ( $\chi^2=12,9$ ,  $p=0,000$ ) и обильными менструациями (N92.0) у 2 (4,4%, 95% ДИ: 1,2–14,54) и 8 (30,8%, 95% ДИ: 16,5–49,9) соответственно ( $\chi^2=10,4$ ,  $p=0,001$ ). Аменорея (N91.1) в репродуктивном возрасте диагностирована только у 1 (2,2%, 95% ДИ: 0,38–11,3) фертильной женщины с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе.

Медицинский аборт (O04) в репродуктивном возрасте осложнял гинекологический анамнез у 1 (2,2%) фертильной женщины с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе. Самопроизвольных выкидышей у женщин исследуемых групп не было. Роды (O80) в анамнезе были у 2 (4,4%) фертильных женщин. Гормональную терапию с целью регуляции менструального цикла и контрацепции использовали 11 (23,9%, 95% ДИ: 13,9–37,9) фертильных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе до планирования беременности.

При анализе гинекологической заболеваемости выявлено, что лейомиома матки (D 25.0, D 25.2) в репродуктивном возрасте была у 3 (11,5%, 95% ДИ: 4,0–28,9), эндометриоз яичника 1–2 стадии (N80.1) у 2 (7,7%, 95% ДИ: 2,13–24,14) женщин с первичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе. При морфологическом исследовании полип эндометрия (N84.0) верифицирован у 1 (2,2%) фертильной и у 2 (7,7%) женщин с первичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе ( $\chi^2=0,51$ ,  $p=0,47$ ), железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (N85.0) – у 4 (15,4%) женщин с первичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе.

СПКЯ (E28.2) определен у 2 (4,4%) фертильных женщин с ДГ в анамнезе и у 8 (30,8%) – с первичным бесплодием ( $\chi^2=21,49$ ,  $p=0,000$ ). Из 2 фертильных женщин с СПКЯ у 2 (100%) был выявлен второй фенотип. Из 8 женщин с первичным бесплодием с СПКЯ у 1 (12,5%) диагностирован первый, у 6 (75,0%) – второй, у 1 (12,5%) – четвертый фенотип. Ановуляторный цикл установлен у 5 (10,9%) фертильных женщин и у 20 (76,9%) с первичным бесплодием ( $\chi^2=22,4$ ,  $p=0,000$ ) с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе. Мужской фактор бесплодия был установлен у 5 (19,2%) из группы женщин с первичным бесплодием.

Таким образом, сравнительный анализ женщин репродуктивного возраста фертильных и первично бесплодных с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе выявил следующие особенности. ИМТ и ОТ у женщин с первичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе был выше. У женщин с первичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе гинекологический анамнез в репродуктивном возрасте чаще осложнен олигоменореей (N91.4) у 34,6% и обильными менструациями (N92.0) – у 30,8%. Лейомиома матки (D25) в репродуктивном возрасте была у 11,5%, эндометриоз яичников 1–2 стадии (N80.1) – у 7,7%, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (N85.0) – у 15,4% женщин с первичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе. Полип эндометрия с одинаковой частотой выявлялся в обеих исследуемых группах. СПКЯ (E28.2) диагностирован



чаще у женщин с первичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (30,8%). Гормональную терапию с целью регуляции менструального цикла и контрацепции до планирования беременности использовали только фертильные женщины с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (23,9%).

*Сравнительная характеристика фертильных и вторично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе*

Проведена сравнительная характеристика фертильных женщин (n=46) и женщин с вторичным бесплодием (n=14) с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе. Средний возраст женщин в исследуемых группах не имел значимых отличий и составил  $21,91 \pm 1,11$  года и  $22,29 \pm 0,73$  года соответственно ( $p=0,18$ ).

ИМТ у фертильных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе был достоверно ниже относительно ИМТ у женщин с вторичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе и составил  $22,63 \pm 2,68$  кг/м<sup>2</sup> и  $29,08 \pm 2,29$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,000$ ), ОТ –  $66,11 \pm 5,66$  см против  $80,57 \pm 7,59$  см ( $p=0,000$ ) соответственно.

В исследуемых группах женщин возраст начала менархе значимо не различался ( $11,67 \pm 0,76$  года и  $11,64 \pm 0,84$  года,  $p=0,89$ ).

Гинекологический анамнез в репродуктивном возрасте у фертильных и вторично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе был осложнен олигоменореей (N91.4) у 2 (4,4%) и 6 (42,9%, 95% ДИ: 21,4–67,4), обильными менструациями (N92.0) – у 2 (4,4%) и 6 (42,9%, 95% ДИ: 21,4–67,4) ( $\chi^2=10,64$ ,  $p=0,001$ ) и аменореей (N91.1) – у 1 (2,2%) и 2 (14,3%, 95% ДИ: 4,01–39,95) ( $\chi^2=0,25$ ,  $p=0,26$ ) соответственно.

Медицинский аборт (O04) в репродуктивном возрасте осложнял гинекологический анамнез у 1 (2,2%) фертильной женщины и у 3 (21,4%, 95% ДИ: 7,57–47,59) женщин с вторичным бесплодием ( $\chi^2=6,39$ ,  $p=0,011$ ). У 6 (42,9%, 95% ДИ: 27,4–67,41) женщин с вторичным бесплодием в анамнезе выявлен самопроизвольный выкидыш (O03). Роды в анамнезе были чаще у женщин с

вторичным бесплодием (5 (35,7%, 95% ДИ: 16,34–61,23) и 2 (4,4%),  $\chi^2=10,24$ ,  $p=0,001$ ).

Гормональную терапию с целью регуляции менструального цикла и контрацепции использовали 11 (23,9%) фертильных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе до планирования беременности. При анализе гинекологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе выявлены эндометриоз яичников 1–2 стадии (N80.1) у 1 (7,1%), доброкачественная опухоль яичника – зрелая тератома (D27) – у 3 (21,4%) женщин с вторичным бесплодием. При морфологическом исследовании полип эндометрия (N84.0) верифицирован у 1 (2,2%) фертильной женщины и у 1 (7,1%, 95% ДИ: 1,27–31,47) с вторичным бесплодием ( $\chi^2=0,82$ ,  $p=0,36$ ), железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (N85.0) – у 3 (21,4%, 95% ДИ: 7,57–47,59) женщин с вторичным бесплодием.

СПКЯ (E28.2) был у 2 (4,4%) фертильных женщин и у 7 (50%) с вторичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе ( $\chi^2=20,68$ ,  $p=0,000$ ). Из 7 женщин с вторичным бесплодием с СПКЯ у 1 (14,3%, 95% ДИ: 2,6–51,32) диагностирован первый, у 6 (85,7%, 95% ДИ: 48,7–97,43) – второй фенотип ( $p=0,000$ ). Ановуляторный цикл определен у 100% женщин с вторичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе.

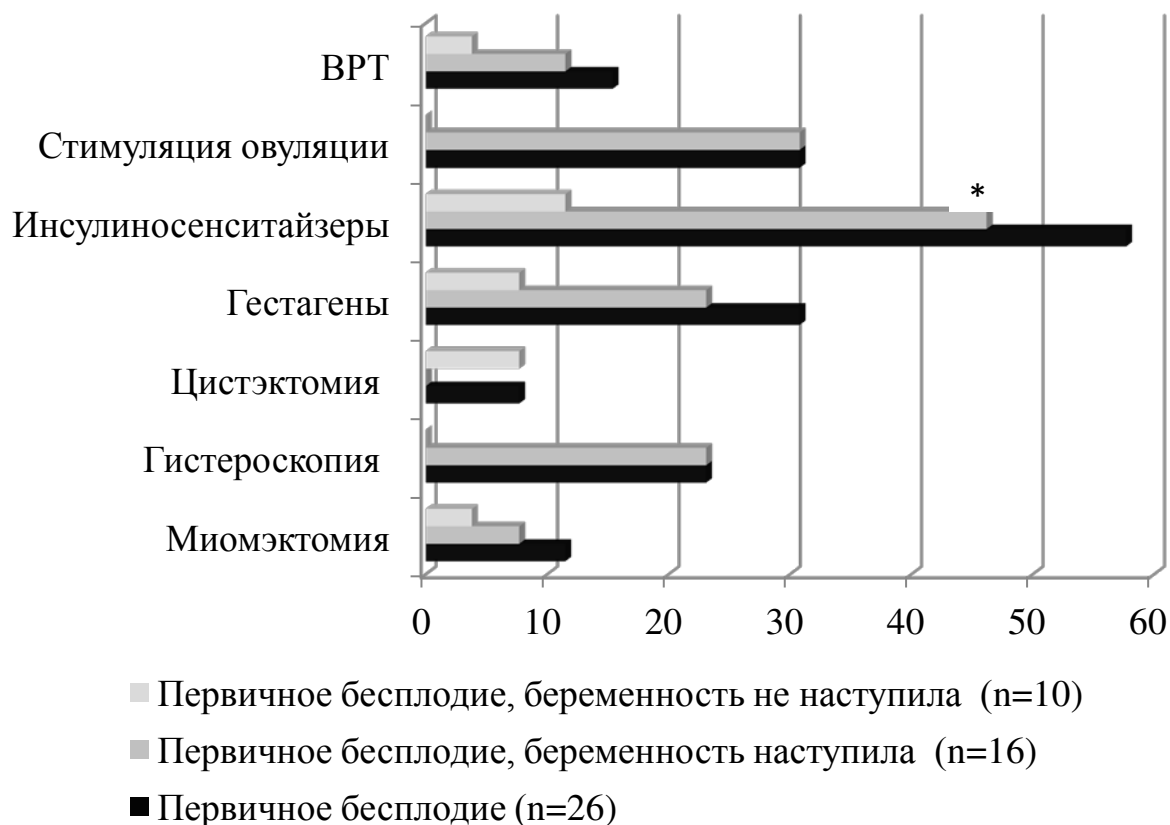
Таким образом, сравнительный анализ женщин репродуктивного возраста с вторичным бесплодием и фертильных с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе выявил следующие особенности. ИМТ и ОТ у женщин с вторичным бесплодием были выше. Возраст начала менархе не различался. У женщин с вторичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе гинекологический анамнез в репродуктивном возрасте чаще осложнен олигоменореей (N91.4) и обильными менструациями (N92.0), с одинаковой частотой у 42,9%. Женщины с вторичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе значимо чаще имели в анамнезе медицинский (21,4%) и самопроизвольный аборт (42,9%), роды (35,7%). При анализе гинекологических заболеваний эндометриоз яичников (N80.1) 1–2 стадии (7,1%), доброкачественная

опухоль яичников (D27) – зрелая тератома (21,4%), железисто-кистозная гиперплазия (N85.0) эндометрия (21,4%) выявлены у женщин с вторичным бесплодием. Полип эндометрия (N84.0) с одинаковой частотой выявлялся в обеих исследуемых группах. СПКЯ (E28.2) определялся значимо чаще у женщин с вторичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (50%), с преобладанием второго фенотипа.

*Оценка эффективности лечения первичного и вторичного бесплодия у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе*

Оценка эффективности лечения первичного и вторичного бесплодия у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе проводилась в течение 2 лет, средняя продолжительность наблюдения составила  $1,8 \pm 0,6$  года.

Из 26 женщин с первичным бесплодием беременность наступила у 16 (61,5%, 95% ДИ: 42,54–77,57), не наступила – у 10 (38,5%, 95% ДИ: 22,43–57,46). Лечение первичного бесплодия отражено на рисунке 3.2.8. Из 26 женщин с первичным бесплодием лейомиома матки диагностирована у 3, беременность наступила после миомэктомии у 2 (7,7%), не наступила – у 1 (3,8%) ( $\chi^2=0,04$ ,  $p=0,84$ ). После проведения лечебно-диагностической гистероскопии у 6 (23,1%) женщин, удаления полипа и железисто-кистозной гиперплазии эндометрия беременность наступила у 2 (7,7%) и 4 (15,4%). В группе женщин с первичным бесплодием, у которых беременность не наступила, данная патология не была диагностирована. У 2 (7,7%) пациенток с эндометриозом яичников 1–2 стадии после лапароскопии беременность не наступила ни в одном случае. Лечебно-диагностическая лапароскопия проведена 6 (23,1%) женщинам с первичным бесплодием с целью исключения трубного бесплодия ( $n=2$ ) и дреллинга яичников ( $n=4$ ).



Примечание – \* – различия значимы между группами у которых беременность наступила и не наступила при  $p=0,02$  для  $\chi^2$

Рисунок 3.2.8 – Лечебные мероприятия, проведенные женщинам в репродуктивном возрасте с первичным бесплодием, с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (%)

Терапия гестагенами для лечения гиперплазии эндометрия ( $n=4$ ) и недостаточности лютеиновой фазы ( $n=4$ ) была эффективной у 6 (23,1%) женщин с первичным бесплодием, неэффективной – у 2 (7,7%) ( $\chi^2=0,25$ ,  $p=0,61$ ). Инсулиносенситайзеры (не менее 6 месяцев) назначались 15 (57,7%) женщинам с первичным бесплодием, у 12 (46,2%) – наступила беременность, у 3 (11,5%) – не наступила ( $\chi^2=5,11$ ,  $p=0,02$ ). Эффективная стимуляция овуляции кломифеном отмечена у 8 (30,8%) женщин, у которых наступила беременность. ВРТ использовались в лечении бесплодия у 4 (15,4%) женщин с первичным бесплодием, из них у 3 (11,5%) они оказались эффективными, у 1 (3,8%) – неэффективными ( $\chi^2=0,36$ ,  $p=0,54$ ).

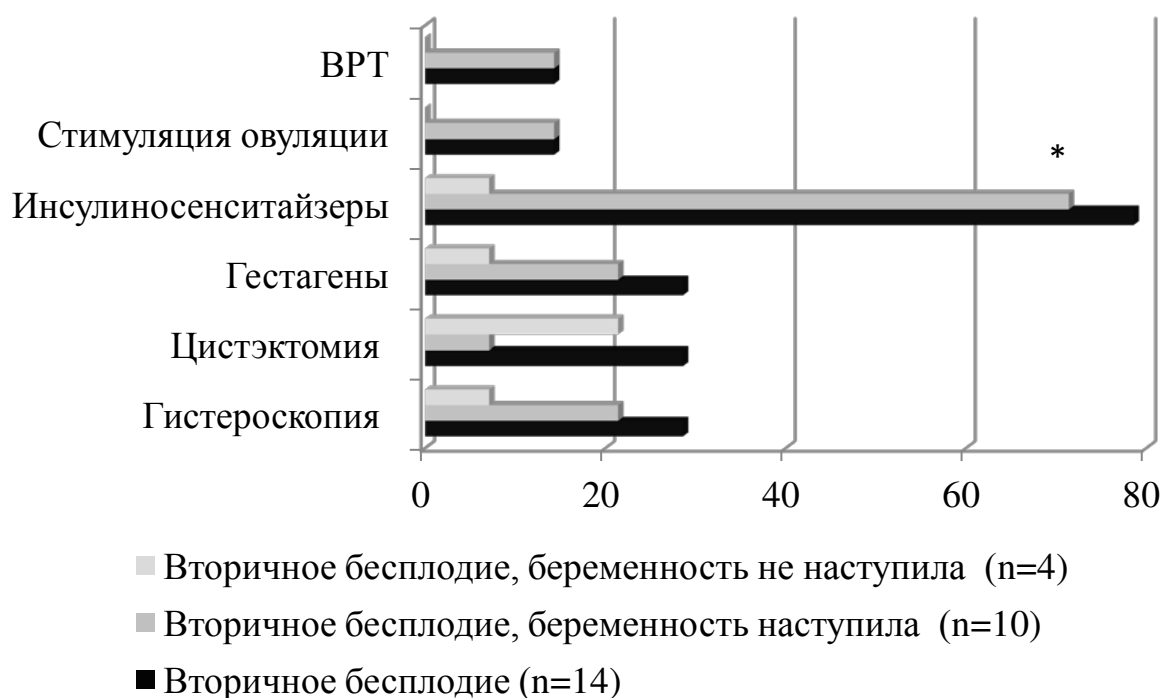
Таким образом, оценка эффективности лечения первичного бесплодия у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе показала, что использование инсулиносенситайзеров чаще приводило к наступлению беременности. Гистероскопия (23,1%) и стимуляция овуляции (30,8%) проводились женщинам, у которых беременность наступила.

Из 14 женщин с вторичным бесплодием у 10 (71,4%, 95% ДИ: 45,35–88,28) беременность наступила, у 4 (28,6%, 95% ДИ: 11,72–54,65) – не наступила. Лечение вторичного бесплодия у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе отражено на рисунке 3.2.9. У 1 (7,1%) из 14 женщин с вторичным бесплодием беременность наступила после проведения гистероскопии и удаления полипа. Удаление железисто-кистозной гиперплазии эндометрия с последующим лечением гестагенами у 3 (21,4%) женщин с вторичным бесплодием привело к наступлению беременности у 2 (14,3%), беременность не наступила у 1 (7,1%) пациентки ( $\chi^2=0,04$ ,  $p=0,83$ ).

Цистэктомия проведена 4 (28,6%) пациенткам, 1 (7,1%) – удаление эндометриодной кисты яичника 2-й стадии, 3 (21,4%) – удаление зрелой тератомы (Рисунок 3.2.9). Беременность наступила у 1 (7,1%) женщины после цистэктомии (удаление зрелой тератомы), у 3 (21,4%) – не наступила (зрелая тератома ( $n=2$ ,  $\chi^2=0,04$ ,  $p=0,83$ ), эндометриодная киста яичника ( $n=1$ )).

Лечебно-диагностическая лапароскопия с целью исключения трубного фактора бесплодия и дреллинга яичников проведена 5 (28,6%) женщинам.

Гестагены были назначены 4 (28,6%) женщинам с вторичным бесплодием (Рисунок 3.2.9), у 3 (21,4%) женщин наступила беременность, у 1 (7,1%) терапия оказалась неэффективной ( $\chi^2=0,03$ ,  $p=0,85$ ). Инсулиносенситайзеры (не менее 6 месяцев) назначались 11 (78,6%) женщинам с вторичным бесплодием, у 10 (71,4%) наступила беременность, у 1 (7,1%) – не наступила ( $\chi^2=9,54$ ,  $p=0,002$ ). Стимуляция овуляции кломифеном и использование ВРТ отмечены с одинаковой частотой у 2 (14,3%) женщин, у которых наступила беременность.



Примечание – \* – различия значимы между группами, у которых беременность наступила или не наступила при  $p=0,002$  для  $\chi^2$

Рисунок 3.2.9 – Лечебные мероприятия, проведенные женщинам в репродуктивном возрасте с вторичным бесплодием, с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (%)

Таким образом, у женщин репродуктивного возраста с вторичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе беременность наступала чаще после использования инсулиносенситайзеров. ВРТ и стимуляция овуляции проводились женщинам, у которых беременность наступила с одинаковой частотой (14,3%).

### 3.3. Осложнения беременности, родов и послеродового периода у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе

Осложнения беременности и родов оценивались у 72 женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, из них у 46 – из группы фертильных,

у 16 – с первичным бесплодием, у 10 – с вторичным бесплодием. ИМТ в исследуемой группе составил  $24,93 \pm 3,82$  кг/м<sup>2</sup>, нормальный ИМТ до беременности имели 46 (63,9%) женщин, соответствующий избыточной массе тела – 9 (12,5%), ожирению – 17 (23,6%).

Осложнения первого триместра беременности у 72 женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе представлены на рисунке 3.3.1. У 12 (16,7%, 95% ДИ: 9,28–26,9) беременных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе в первом триместре беременности был диагностирован угрожающий выкидыш (O20.0), у 8 (11,1%, 95% ДИ: 5,26–21,25) – самопроизвольный (O03). Анемия в первом триместре беременности и рвота беременных – у 8 (11,1%) и 6 (8,3%) соответственно. Неспецифический вагинит (N76.0) в первом триместре беременности диагностирован у 9 (12,5%) обследуемых.

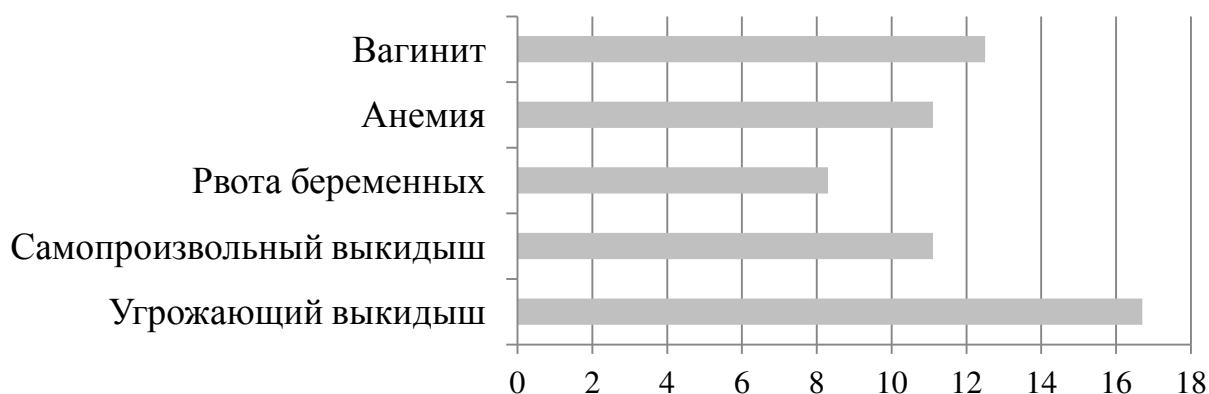


Рисунок 3.3.1 – Осложнения первого триместра беременности у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (%)

Дальнейшее изложение материала осложнений беременности и родов относится к 64 женщинам, в связи с самопроизвольным абортom – у 8 женщин в исследуемой группе. С высокой частотой в третьем триместре беременности (Рисунок 3.3.2) выставлялся диагноз преэклампсия (O14) у – 13 (20,3%), вызванные беременностью отеки с протеинурией (O12.2) – у 11 (17,2%). Угрожающие роды (O60.0) во втором и третьем триместре беременности были у 6

(9,4%), ВУГ (P20) и анемия беременной выявлены с одинаковой частотой у 11 (17,2%). ЗРП (P05) диагностирована у 4 (6,3%), многоводие (O40) – у 2 (3,1%). ГСД (O24.4) диагностирован у 11 (17,2%) беременных в исследуемой группе. Вызванные беременностью отеки (O12.0) выявлены у 3 (4,7%). Герпетическая инфекция рецидивировала во время беременности у 8 (12,5%) обследуемых. Плацентарные нарушения (O43) диагностированы у 32 (50%).

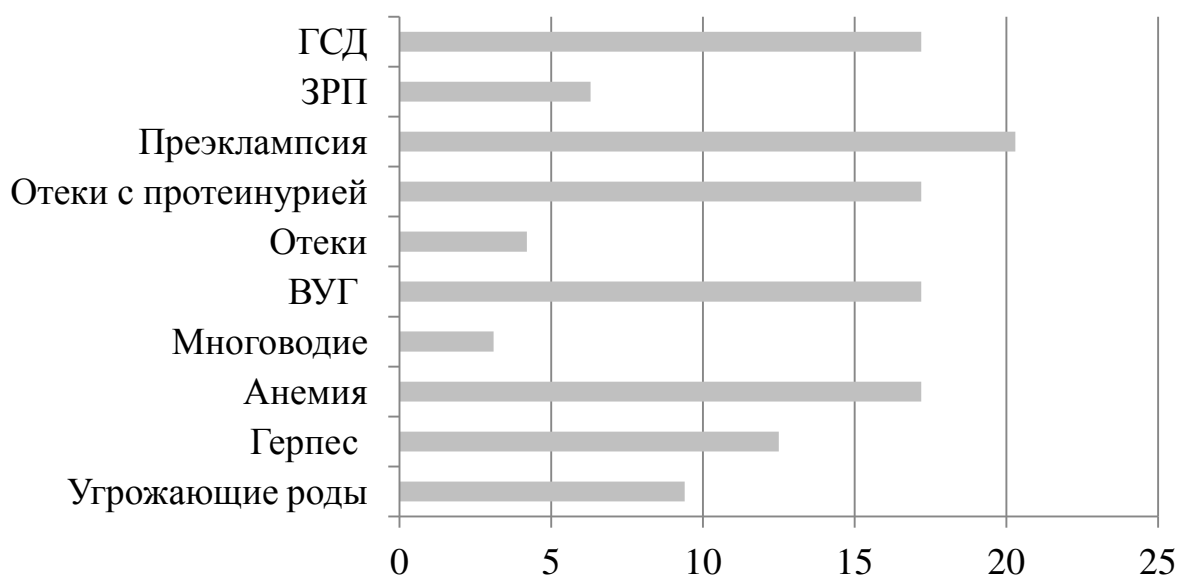


Рисунок 3.3.2 – Осложнения второго и третьего триместров беременности у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (%)

Осложнения родов и раннего послеродового периода у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе представлены на рисунке 3.3.3. Нарушения родовой деятельности (O62) были у 15 (23,4%) беременных, несоответствие размеров таза и плода, кровотечения в раннем послеродовом периоде из-за нарушения механизма отделения плаценты и гипотонии матки встречались одинаково часто у 9 (14,1%). В срок родоразрешились 60 (93,8%) беременных, 4 (6,3%) – преждевременно, из них путем операции КС в 36 недель были родоразрешены две беременные с тяжелой преэклампсией. Родоразрешилась через естественные родовые пути 51 (79,7%) женщина с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе.



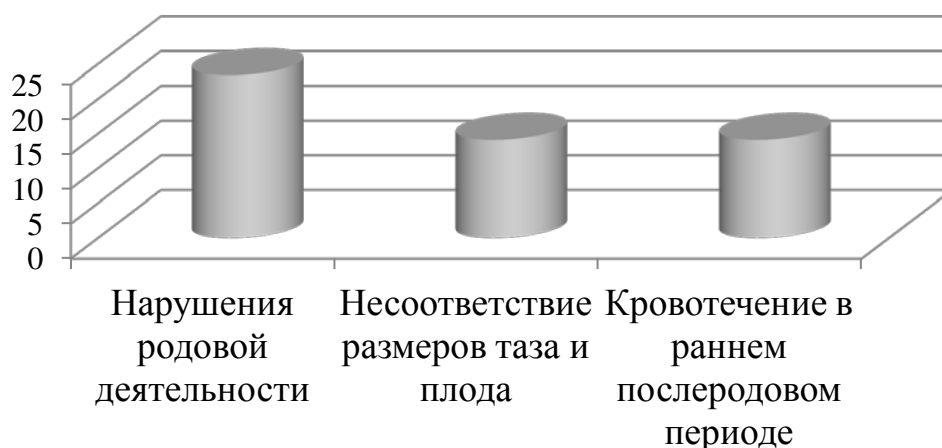


Рисунок 3.3.3 – Осложнения родов и раннего послеродового периода у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (%)

Оперативные роды были у 13 (20,3%) беременных, из них у 11 (17,2%) выполнена операция КС, у 2 (3,1%) – вакуум-экстракция плода. Показаниями к КС у женщин исследуемой группы были: первичная слабость родовой деятельности (n=7), несоответствие размеров таза и плода (n=2), тяжелая преэклампсия (n=2). Разрыв шейки матки 1–2 степени при осмотре родовых путей в раннем послеродовом периоде диагностирован у 2 (3,1%) родильниц. Эндометрит в послеродовом периоде диагностирован у 3 (4,7%) женщин. У 28 (43,8%) родильниц отмечена гипогалактия.

Таким образом, беременность у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе осложнялась угрозой прерывания (O20.0) у каждой шестой пациентки (16,7%), у каждой десятой (11,1%) – закончилась самопроизвольным выкидышем (O03). Во втором и третьем триместрах беременность осложнялась преэклампсией (O14) у 20,3%, отеками с протеинурией (O12.2), ВУГ (P20) и анемией с одинаковой частотой у 17,2%. ГСД (O24.4) диагностирован у каждой пятой беременной (17,2%). В родах наиболее часто встречались нарушения родовой деятельности (O62) у 23,4%, операция КС проведена 17,2%. У каждой второй родильницы отмечена гипогалактия.

## ГЛАВА 4

### ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН С ДИСФУНКЦИЕЙ ГИПОТАЛАМУСА В ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

#### 4.1. Состояние углеводного и липидного обмена у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и ожирением

Для выявления ранних нарушений углеводного обмена у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением проводилось определение уровня глюкозы в сыворотке венозной крови натощак, инсулина и ПГТТ. Показатели углеводного обмена представлены в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1 – Показатели углеводного обмена у девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ

Исследуемый показатель	ДГ с избыточной массой тела (n=66)	ДГ с ожирением (n=104)	P
Глюкоза, ммоль/л	4,48±0,59	4,50±0,57	0,847
Инсулин, мкМЕ/мл	15,07±4,53	23,21±9,02	0,000
Примечание – P – значимость различий при сравнении данных девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением.			

Средний уровень глюкозы в венозной крови натощак в исследуемых группах не имел значимых отличий (Таблица 4.1.1). Уровень инсулина у девочек-подростков с ДГ с ожирением был в 1,5 раза выше ( $p=0,000$ ), чем у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела, что имеет прогностическое значение в нарушении функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

Единые критерии ИР и нормативные показатели инсулина спорны. Для более точной оценки ИР у обследуемых пациенток использовали индекс НОМА ( $>3,43$ ), который определил ИР у 56,1% девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и у 88,5% – с ожирением ( $\chi^2=23,16$ ,  $p=0,000$ ). ПГТТ показал (Рисунок

4.1.1), что нарушение толерантности к глюкозе в исследуемых группах выявлялось с одинаковой частотой ( $\chi^2=1,58$ ,  $p=0,13$ ).

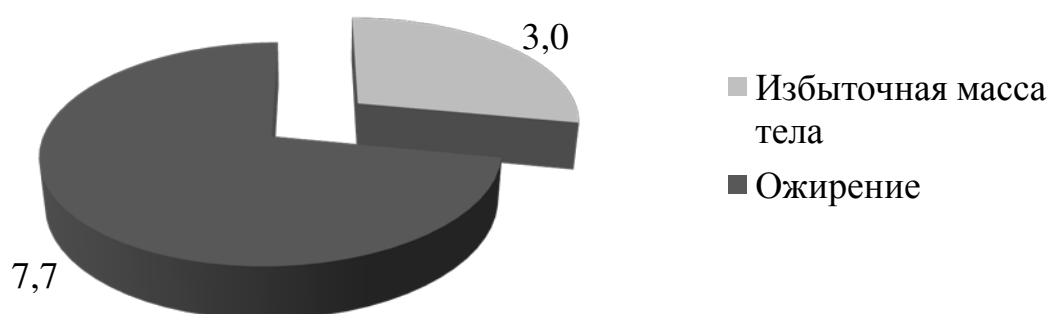


Рисунок 4.1.1 – Частота нарушений толерантности к глюкозе у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (%)

В условиях ИР часто отмечаются нарушения липидного обмена. В связи с этим были изучены показатели липидного обмена у всех девочек-подростков с ДГ в исследуемых группах (Таблица 4.1.2). Все показатели липидного обмена у девочек-подростков с ДГ и ожирением значимо отличались от одноименных показателей у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела. ОХС у девочек-подростков с ДГ и ожирением был значимо выше за счет фракции ХС ЛПНП, уровень ХС ЛПВП, напротив, был ниже в сравнении с одноименными показателями в группе девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела.

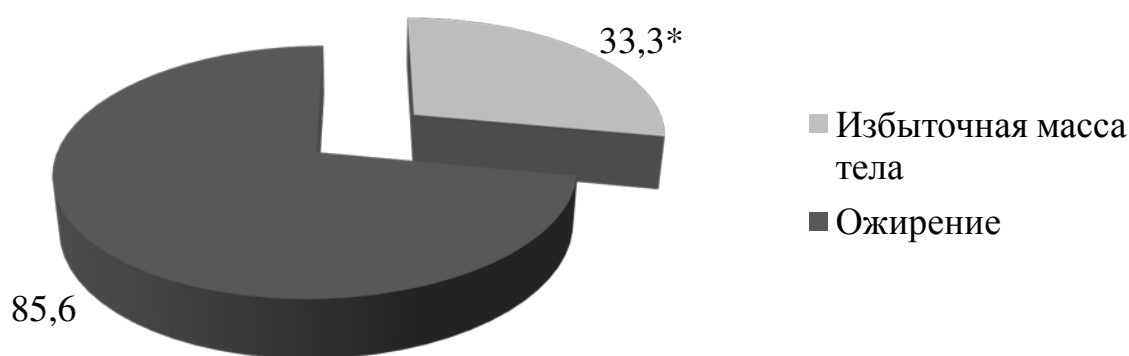
Таблица 4.1.2 – Показатели липидного обмена у девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ

Исследуемый показатель	ДГ с избыточной массой тела (n=66)	ДГ с ожирением (n=104)	P
ОХС, ммоль/л	4,54±0,63	5,15±0,52	0,000
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,32±0,35	1,10±0,27	0,000
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,84±0,68	3,48±0,53	0,000
ТГ, ммоль/л	0,84±0,32	1,26±0,42	0,000

Примечание – P – значимость различий при сравнении данных девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением.

В нашем исследовании уровень ХС ЛПНП  $>3,0$  ммоль/л диагностирован у 37,9% девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и у 82,7% – с ожирением ( $\chi^2=35,78$ ,  $p=0,000$ ), ХС ЛПВП  $<1,03$  ммоль/л – у 21,2% и 48,1% обследуемых соответственно ( $\chi^2=12,41$ ,  $p=0,000$ ). Уровень ТГ  $>1,7$  ммоль/л определялся только у 11,5% девочек-подростков с ДГ и ожирением ( $\chi^2=6,52$ ,  $p=0,000$ ).

МС у девочек с ДГ в пубертатном периоде (Рисунок 4.1.2), с использованием диагностических критериев и рекомендаций Национальной образовательной программы по холестерину у взрослых в третьем пересмотре (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, NCEP/ATP III), в модификации для детского возраста, установлен 22 (33,3%) девочкам-подросткам с ДГ с избыточной массой тела и 89 (85,6%) – с ожирением ( $\chi^2=48,63$ ,  $p=0,000$ ).



Примечание – \*– различия значимы при  $p=0,000$  для  $\chi^2$

Рисунок 4.1.2 – Частота МС у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (%)

#### **4.2. Состояние углеводного и липидного обмена у женщин с репродуктивными нарушениями и дисфункцией гипоталамуса в анамнезе**

Для оценки состояния углеводного обмена у женщин с репродуктивными нарушениями всем фертильным ( $n=46$ ) и первично бесплодным женщинам ( $n=26$ )

репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе проводилось определение уровня глюкозы и инсулина в сыворотке крови натощак, ИР оценивалась по индексу НОМА. Показатели углеводного обмена фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе представлены в таблице 4.2.1.

Анализ показателей углеводного обмена у фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе показал, что средний уровень глюкозы был значимо выше у первично бесплодных женщин ( $p=0,03$ ) (Таблица 4.2.1).

Таблица 4.2.1 – Показатели углеводного обмена у фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Исследуемый показатель	Фертильные (n=46)	Первично бесплодные (n=26)	P
Глюкоза, ммоль/л	4,27±0,51	4,55±0,52	0,03
Инсулин, мкМЕ/мл	9,62±1,99	20,97±10,75	0,000
Примечание – P – значимость различий при сравнении данных фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе.			

Уровень инсулина у фертильных женщин репродуктивного возраста с ДГ в анамнезе был в 2,2 раза ниже ( $p=0,000$ ), чем у первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ в анамнезе. Для оценки ИР у обследуемых женщин репродуктивного возраста применялся индекс НОМА, который определил ИР у 15 (57,7%) первично бесплодных и у 6 (13%) фертильных женщин репродуктивного возраста с ДГ в анамнезе ( $\chi^2=18,18$ ,  $p=0,000$ ).

Показатели липидного обмена у фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе представлены в таблице 4.2.2.

Таблица 4.2.2 – Показатели липидного обмена у фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Исследуемый показатель	Фертильные (n=46)	Первично бесплодные (n=26)	P
ОХС, ммоль/л	4,68±0,47	5,26±0,56	0,000
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,20	1,09±0,43	0,08
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,93±0,41	3,39±0,69	0,001
ТГ, ммоль/л	1,15±0,32	1,63±0,39	0,000

Примечание – P – значимость различий при сравнении данных у фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе.

Уровни ОХС, ХС ЛПНП и ТГ в сыворотке крови у первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе были значимо выше в сравнении с одноименными показателями у фертильных женщин (p=0,000, p=0,001, p=0,000 соответственно). Уровень ХС ЛПВП в исследуемых группах не имел значимых отличий (p=0,08).

У фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе риск развития атеросклеротических изменений в сосудах за счет увеличения уровня ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л был у 5 (10,9%) и 16 (61,5%) соответственно ( $\chi^2=11,6$ , p=0,000), снижения ХС ЛПВП <1,2 ммоль/л – у 7 (15,2%) и 12 (46,2%) соответственно ( $\chi^2=10,49$ , p=0,001) и увеличения ТГ >1,7 ммоль/л – только у 12 (46,2%) первично бесплодных женщин.

#### **4.3. Особенности состояния гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой систем, белковообразовательной функции эндометрия у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и ожирением**

Для оценки состояния гормонального статуса у девочек-подростков с ДГ в зависимости от массы тела в пубертатном периоде изучен уровень гипофизарных

гормонов, яичников и надпочечников. При сопоставлении показателей уровня гипофизарных гормонов в исследуемых группах получены результаты, приведенные в таблице 4.3.1. Уровень ФСГ в группе девочек-подростков с ДГ и ожирением был значимо выше, чем в группе девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела ( $p=0,000$ ), ЛГ и пролактин – не имели отличий. Отношение ЛГ/ФСГ в исследуемых подгруппах значимо не отличалось ( $1,49\pm 1,01$  и  $1,42\pm 0,83$ ,  $p=0,60$  соответственно). У 2 (3,0%) девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела уровень пролактина был выше референтных значений. Опухоль гипофиза у этих девочек-подростков исключена по результатам магнитно-резонансной томографии.

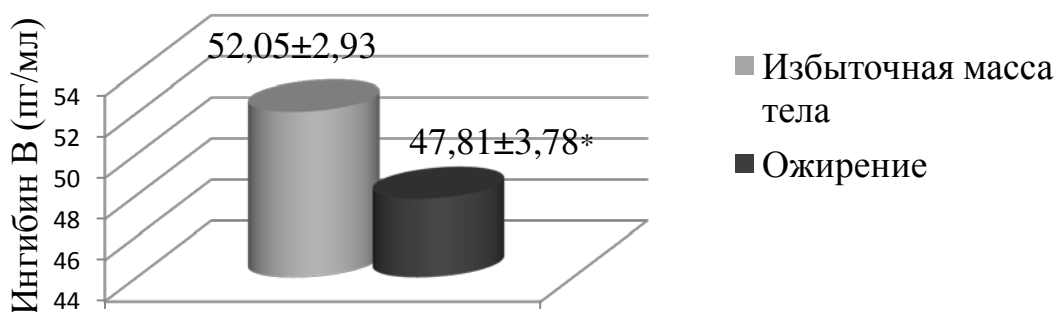
При оценке показателей гормонов яичников выявлено, что уровень  $E_2$  в сыворотке крови в исследуемых группах не имел значимых отличий (Таблица 4.3.1), при этом содержание прогестерона в группе девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела было достоверно выше, чем в группе девочек-подростков с ДГ и ожирением ( $p=0,000$ ).

Таблица 4.3.1 – Уровень гормонов гипофиза, яичников и надпочечников у девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ

Исследуемый показатель	ДГ с избыточной массой тела (n=66)	ДГ с ожирением (n=104)	P
ФСГ, мМЕ/л	4,56±1,45	5,68±1,8	0,000
ЛГ, мМЕ/л	6,4±4,11	7,39±3,9	0,12
Пролактин, мМЕ/л	384,89±185,96	357,98±158,3	0,32
$E_2$ , пмоль/л	162,85±38,80	169,85±58,3	0,39
Прогестерон, нмоль/л	25,79±8,29	17,26±6,02	0,000
Тестостерон, нмоль/л	2,49±0,9	2,91±0,8	0,01
Кортизол, нмоль/л	633,16±128,38	735,82±166,3	0,000
17-ОН Пр, нмоль/л	2,38±0,8	2,27±0,72	0,33
ДГЭАС, мкг/мл	2,79±1,97	2,71±0,85	0,71
Примечание – P – значимость различий при сравнении данных девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением.			

У девочек-подростков с ДГ и ожирением уровень тестостерона был достоверно выше ( $p=0,01$ ), чем у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела, но оставался в пределах референтных значений (Таблица 4.3.1). Сопоставление показателей гормонов надпочечников показало, что уровень кортизола в группе девочек-подростков с ДГ и ожирением был в 1,2 раза выше, чем в группе девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела ( $p=0,000$ ). 17-ОН Пр и ДГЭАС в исследуемых подгруппах не различались и не были выше референтных значений. Определение данных показателей использовали для исключения гиперандрогении надпочечникового генеза.

Для оценки овариальной функции у девочек-подростков с ДГ в пубертатном периоде определен уровень ингибина В. В соответствии с рисунком 4.3.1 уровень ингибина В в группе девочек-подростков с ДГ и ожирением был значимо ниже, чем в группе девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела ( $p=0,000$ ). Значений ниже референтных в исследуемых группах не выявлено.



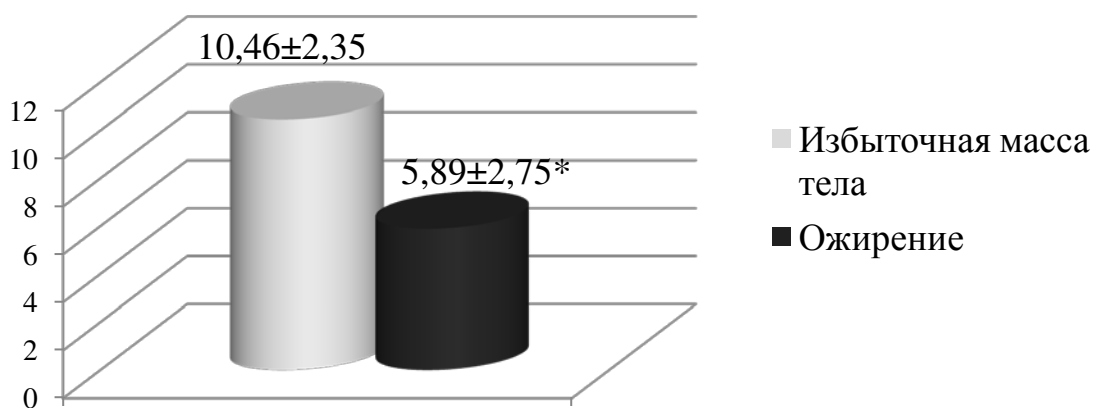
Примечание – \* – различия значимы при  $p=0,000$  для  $\chi^2$

Рисунок 4.3.1 – Уровень ингибина В у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (пг/мл)

Белковообразовательную функцию эндометрия оценивали по содержанию гликоделина в менструальной крови. Содержание гликоделина у девочек-подростков с ДГ в исследуемых группах представлено на рисунке 4.3.2. У девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела содержание гликоделина в менструальной крови было в 1,8 раза выше ( $p=0,000$ ), чем в группе девочек с ДГ и



ожирением. Полученные данные свидетельствовали о снижении белковообразовательной функции эндометрия у девочек с ДГ и ожирением.



Примечание – \*– различия значимы при  $p=0,000$  для  $\chi^2$

Рисунок 4.3.2 – Содержание гликоделина у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (нг/мл)

#### 4.4. Состояние основных звеньев нейроэндокринной регуляции у женщин с репродуктивными нарушениями и дисфункцией гипоталамуса в анамнезе

Для оценки состояния гормонального статуса у фертильных и первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе изучен уровень гормонов гипофиза, яичников и надпочечников. При сопоставлении показателей уровня гипофизарных гормонов в исследуемых группах выявили, что уровень ЛГ в группе первично бесплодных женщин с ДГ в анамнезе был значимо выше, чем одноименный показатель в группе фертильных женщин с ДГ в анамнезе ( $p=0,000$ ), уровень ФСГ и пролактина значимо не различался (Таблица 4.4.1).

Таблица 4.4.1 – Уровень гормонов гипофиза, яичников и надпочечников у фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Исследуемый показатель	Фертильные (n=46)	Первично бесплодные (n=26)	P
ФСГ, мМЕ/л	5,17±1,51	4,79±1,21	0,32
ЛГ, мМЕ/л	6,83±2,14	10,84±2,79	0,000
Пролактин, мМЕ/л	326,24±115,39	343,40±110,81	0,57
E <sub>2</sub> , пмоль/л	177,30±26,57	190,71±26,71	0,06
Прогестерон, нмоль/л	58,31±13,53	28,52±21,59	0,000
Тестостерон, нмоль/л	2,60±0,81	2,45±0,99	0,51
Кортизол, нмоль/л	451,53±121,16	725,19±238,24	0,000
Примечание – P – значимость различий при сравнении данных фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе.			

Содержание прогестерона в сыворотке крови у первично бесплодных женщин было значимо ниже ( $p=0,000$ ), чем в группе фертильных женщин с ДГ в анамнезе, уровень кортизола – выше ( $p=0,000$ ) (Таблица 4.4.1).

## ГЛАВА 5

### ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ЖЕНЩИН С ДИСФУНКЦИЕЙ ГИПОТАЛАМУСА И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ В ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

#### 5.1. Особенности клеточного звена иммунитета у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса и ожирением

Для выявления особенностей клеточного звена иммунитета у девочек-подростков с ДГ в зависимости от массы тела (избыточная масса тела и ожирение) проводилось определение уровня цитокинов в сыворотке крови.

Уровень провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  у девочек-подростков с ДГ и ожирением был значимо выше в сравнении с одноименными показателями в группе девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела (Таблица 5.1.1). На этом фоне отмечалось достоверное снижение противовоспалительного цитокина IL-10 ( $p=0,006$ ).

Таблица 5.1.1 – Уровень цитокинов в сыворотке крови у девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ

Исследуемый показатель	ДГ с избыточной массой тела (n=87)	ДГ с ожирением (n=69)	P
TNF- $\alpha$ , пг/мл	20,32 $\pm$ 3,5	22,59 $\pm$ 4,36	0,04
IL-1 $\beta$ , пг/мл	36,47 $\pm$ 6,5	42,59 $\pm$ 9,4	0,008
IL-10, пг/мл	13,29 $\pm$ 3,1	10,72 $\pm$ 3,36	0,006
TNF- $\alpha$ /IL-10	1,65 $\pm$ 0,6	2,51 $\pm$ 1,56	0,008

Примечание – P – значимость различий при сравнении данных девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением.

Отношение TNF- $\alpha$  / IL-10 в группе девочек-подростков с ДГ и ожирением было в 1,5 раза выше ( $p=0,008$ ), что характеризовало активацию клеточного звена иммунитета в сторону преобладания цитотоксического Th1-ответа над

регуляторным Th2-ответом с формированием воспалительной реакции невысокой интенсивности.

## **5.2. Состояние основных показателей клеточного звена иммунитета, рецепторная и белковообразовательная функции эндометрия у женщин с репродуктивными нарушениями и дисфункцией гипоталамуса в анамнезе**

Для выявления изменений клеточного звена иммунитета у женщин с репродуктивными нарушениями мы оценили уровень про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (Таблица 5.2.1).

Таблица 5.2.1 – Уровень цитокинов в сыворотке крови фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Исследуемый показатель	Фертильные (n=34)	Первично бесплодные (n=21)	P
TNF- $\alpha$ , пг/мл	24,09 $\pm$ 2,11	28,63 $\pm$ 3,85	0,000
IL-1 $\beta$ , пг/мл	39,77 $\pm$ 3,27	43,08 $\pm$ 3,39	0,001
IL-10, пг/мл	13,56 $\pm$ 1,05	10,06 $\pm$ 2,74	0,000
TNF- $\alpha$ /IL-10	1,78 $\pm$ 0,22	3,17 $\pm$ 1,35	0,000

Примечание – P – значимость различий при сравнении данных фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе.

Уровень провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  у первично бесплодных женщин был значимо выше в сравнении с одноименными показателями в группе фертильных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (Таблица 5.2.1). Отмечено достоверное снижение противовоспалительного цитокина IL-10 в 1,4 раза (p=0,000). Отношение TNF- $\alpha$ /IL-10 в группе первично бесплодных было в 1,8 раза

выше в сравнении с одноименным показателем в группе фертильных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, что характеризовало активацию иммунной системы в сторону преобладания цитотоксического Th1-ответа над регуляторным Th2-ответом.

Для выявления локальных иммунных нарушений (на уровне эндометрия) у фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе проведено определение уровня основных цитокинов, участвующих в регуляции воспалительного процесса, и активности NF-κB как одного из регуляторов, контролирующих каскад реакций, связанных с активацией цитокинов, в аспирате из полости матки (Таблица 5.2.2).

Таблица 5.2.2 – Уровень цитокинов в аспирате из полости матки фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Исследуемый показатель	Фертильные (n=34)	Первично бесплодные (n=21)	P
TNF-α, пг/мл	18,95±1,05	19,73±3,91	0,28
IL-1β, пг/мл	28,24±1,41	30,59±2,79	0,000
IL-10, пг/мл	5,87±1,88	4,88±1,87	0,08
TNF-α/IL-10	3,57±1,18	4,59±1,88	0,02

Примечание – P – значимость различий при сравнении данных фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе.

В исследуемых группах уровень провоспалительного цитокина TNF-α в аспирате из полости матки не имел значимых различий (p=0,28), уровень IL-1β в аспирате из полости матки у первично бесплодных женщин с ДГ в анамнезе был значимо выше (p=0,000), чем одноименный показатель в группе фертильных женщин с ДГ в анамнезе (Таблица 5.2.2). Уровень IL-10 в исследуемых группах не имел значимых отличий (p=0,08). При этом отношение TNF-α/IL-10 в группе первично бесплодных женщин было в 1,3 раза выше, чем в группе фертильных женщин с ДГ в анамнезе, и составило 3,57±1,18 и 4,59±1,88 соответственно

( $p=0,02$ ), что указывало на выраженные воспалительные эффекты TNF- $\alpha$  на уровне эндометрия. Дисбаланс в продукции провоспалительных и противовоспалительных факторов свидетельствовал об активации иммунного ответа по Th-1 типу с воспалительной реакцией на уровне эндометрия, что является фактором снижения его имплантационной способности.

Активность NF-kB у фертильных и первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе отражена в таблице 5.2.3. У первично бесплодных женщин NF-kB был в 1,4 раза активней, чем одноименный показатель в группе фертильных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе ( $p=0,000$ ).

Таблица 5.2.3 – Активность NF-kB в аспирате из полости матки фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Исследуемый показатель	Фертильные (n=34)	Первично бесплодные (n=21)	P
NF-kB, пг/мл	6,33±1,0	8,76±1,74	0,000
Примечание – P – значимость различий при сравнении данных фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе.			

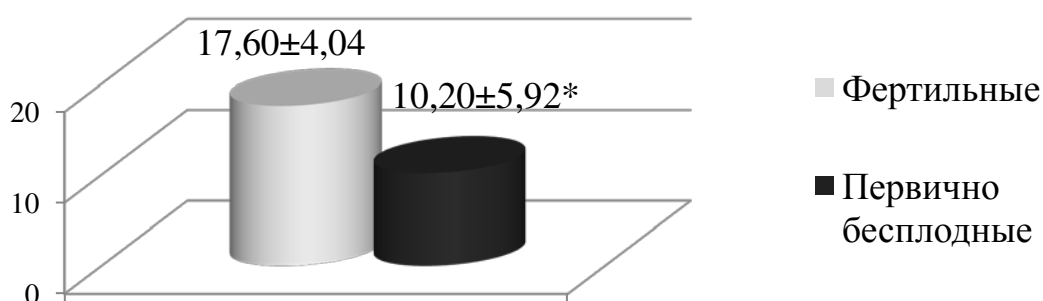
Содержание ER $\alpha$  в аспирате из полости матки не имело значимых различий ( $p=0,15$ ) в исследуемых группах (Таблица 5.2.4). Содержание PGR в аспирате из полости матки у фертильных женщин было в 1,4 раза выше, чем в группе первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе ( $p=0,000$ ). В группе фертильных женщин отношение ER $\alpha$ /PGR в аспирате из полости матки (Таблица 5.2.4) составило 2,41±0,59, что было в 2,3 раза ниже, чем в группе первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе ( $p=0,000$ ).

Таблица 5.2.4 – Содержание ER $\alpha$  PGR в аспирате из полости матки фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Исследуемый показатель	Фертильные (n=34)	Первично бесплодные (n=21)	P
ER $\alpha$ , нг/мл	32,49 $\pm$ 6,17	35,49 $\pm$ 7,81	0,15
PGR, нг/мл	13,79 $\pm$ 1,92	9,98 $\pm$ 3,82	0,000
ER $\alpha$ /PGR	2,41 $\pm$ 0,59	5,45 $\pm$ 4,76	0,000

Примечание – P – значимость различий при сравнении данных фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе.

При оценке белковообразовательной функции эндометрия по уровню гликоделина в менструальной крови в исследуемых группах мы выявили ее снижение в 1,7 раза у женщин с первичным бесплодием относительно фертильных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (p=0,000) (Рисунок 5.2.1).



Примечание – \* – различия значимы при p=0,000 для  $\chi^2$

Рисунок 5.2.1 – Содержание гликоделина в сыворотке менструальной крови фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (нг/мл)

Таким образом, у первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе в сравнении с одноименными показателями в группе фертильных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе выявлено увеличение в сыворотке крови

провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  ( $p=0,000$  и  $p=0,001$  соответственно) на фоне снижения противовоспалительного цитокина IL-10 в 1,4 раза ( $p=0,000$ ) и увеличения отношения TNF- $\alpha$ /IL-10 в 1,8 раза ( $p=0,000$ ); увеличение в аспирате из полости матки IL-1 $\beta$  ( $p=0,000$ ), отношения TNF- $\alpha$ /IL-10 в 1,3 раза ( $p=0,02$ ) и активности NF-kB – в 1,4 раза ( $p=0,000$ ), что указывает на дисбаланс в продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и свидетельствует об активации клеточного звена иммунного ответа по Th-1 типу с формированием воспалительной реакции невысокой интенсивности на уровне эндометрия. Содержание PGR в аспирате из полости матки у первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе ниже ( $p=0,000$ ), а отношение ER $\alpha$ /PGR выше ( $p=0,000$ ), чем в группе фертильных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, содержание гликоделина в менструальной крови ниже в 1,7 раза ( $p=0,000$ ).

### **5.3. Состояние клеточного звена иммунитета у беременных женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе в зависимости от исходов беременности. Морфологическая характеристика хориона**

Для оценки роли клеточного звена иммунитета в развитии самопроизвольного выкидыша (ранних потерь беременности) нами были определены уровни некоторых цитокинов в сыворотке крови у беременных женщин ( $n=72$ ) с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе при сроке 7–8 недель беременности, из них у 64 женщин – с прогрессирующей беременностью и у 8 – с самопроизвольным выкидышем (Таблица 5.3.1).

У женщин с ранними потерями беременности с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе в сыворотке крови выявлено увеличение IL-1 $\beta$  ( $p=0,002$ ) на фоне снижения IL-10 ( $p=0,024$ ) и увеличения отношения TNF- $\alpha$ /IL-10 ( $p=0,036$ ) в сыворотке крови в 2,3 раза в сравнении с одноименными показателями у



беременных женщин с прогрессирующей беременностью с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (Таблица 5.3.1).

Таблица 5.3.1 – Уровень цитокинов в сыворотке крови у беременных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе в зависимости от исхода беременности

Исследуемый показатель	Прогрессирующая беременность (n=51)	Самопроизвольный выкидыш (n=8)	P
TNF- $\alpha$ , пг/мл	72,55 $\pm$ 9,27	79,88 $\pm$ 10,76	0,496
IL-1 $\beta$ , пг/мл	123,24 $\pm$ 20,33	145,65 $\pm$ 6,05	0,002
IL-10, пг/мл	11,09 $\pm$ 3,58	5,00 $\pm$ 1,53	0,024
TNF-a/IL-10	7,48 $\pm$ 3,27	17,09 $\pm$ 5,38	0,036

Примечание – P – значимость различий при сравнении данных женщин, беременность которых прогрессировала и закончилась самопроизвольным выкидышем.

Для выявления механизмов формирования нарушений ранних потерь беременности у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе изучены в гомогенате хориона уровни некоторых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также активность NF-kB (Рисунок 5.3.1).

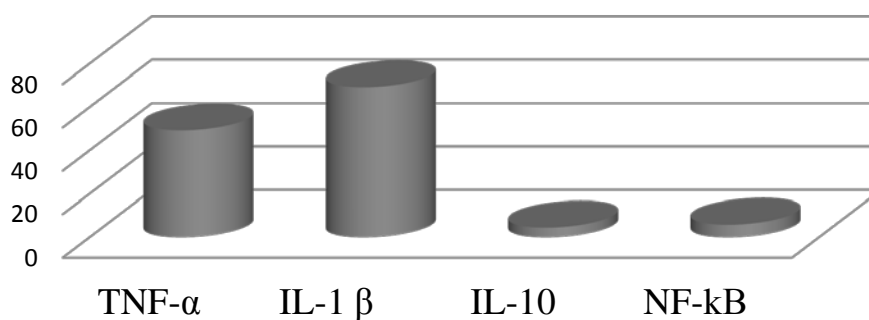


Рисунок 5.3.1 – Уровни цитокинов и активность NF-kB в хорионе при самопроизвольном выкидыше у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (пг/мл)

Уровень TNF- $\alpha$  в хорионе у женщин с самопроизвольным выкидышем с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе составил (Рисунок 5.3.1)  $49,27 \pm 4,27$  пг/мл, IL-1 $\beta$  –  $69,13 \pm 8,433$  пг/мл, на фоне IL-10 –  $4,41 \pm 1,79$  пг/мл. Отношение TNF- $\alpha$ /IL-10 было  $14,63 \pm 11,77$ . Активность NF- $\kappa$ B у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе составила  $5,75 \pm 0,51$  пг/мл.

Для уточнения изменений на уровне хориона у беременных женщин с самопроизвольным выкидышем с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе было проведено его морфологическое исследование (Рисунки 5.3.2 – 5.3.9). Структурной особенностью хориона при самопроизвольном выкидыше ( $n=8$ ) явилось нарушение этапов формирования ворсинчатого дерева, что выражалось в преобладании ворсин промежуточного типа с большим диаметром и с кисточкообразными ответвлениями (Рисунки 5.3.2, 5.3.3). Строма таких ворсин неоднородная, с уплотнениями соединительнотканых волокон в периферической части. В некоторых местах встречались зоны отека. Также следует указать на своеобразный характер строения синцитиотрофобласта, который в некоторых местах истончался над выбухающими капиллярами, заполненными форменными элементами крови, а в других – выявлялись очаги пролиферации в виде нагромождения тесно расположенных гиперхромных ядер. Они заметно набухали над поверхностью синцитиотрофобласта либо образовывали мостики между ворсинами (Рисунки 5.3.3, 5.3.4). В результате на таких участках увеличивалась плотность межворсинчатого пространства, что блокировало доступ материнской крови к ворсинам хориона. Число терминальных ворсин уменьшалось. Они имели вид конусообразных возвышений (Рисунок 5.3.2). У 25% ворсин диаметр составил  $5,2 \pm 0,09$  усл. ед., в остальных случаях –  $14,6 \pm 0,1$  усл. ед. Терминальные ворсины были образованы неоднородной стромой с периферическим соединительнотканым уплотнением волокнистых структур вокруг сосудов (Рисунок 5.3.4). В центральной зоне строма более рыхлая (Рисунок 5.3.2), местами отечная (Рисунок 5.3.8).

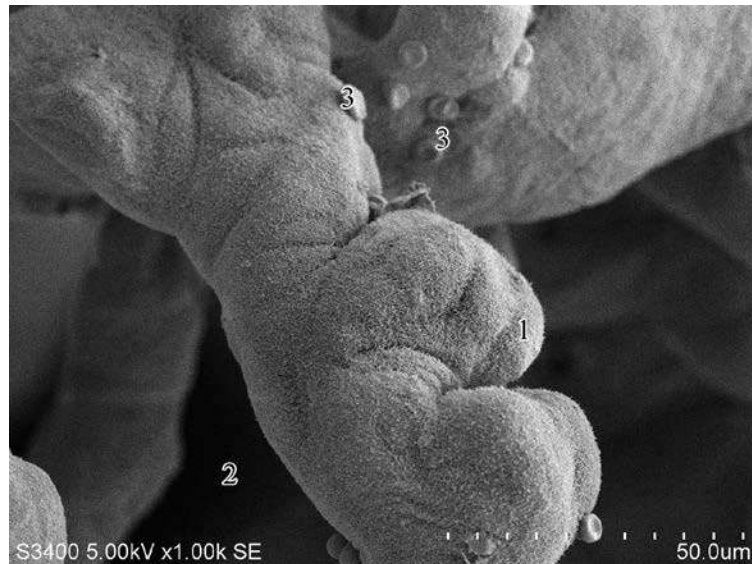
Встречались единичные фибробласты, наблюдалось увеличение количества макрофагов, клеток Кащенко-Гофбауэра и опорных клеток. Клетки Кащенко-

Гофбауэра структурно изменены, часто увеличены в размерах, с большим количеством пиноцитозных вакуолей. Ядра пикнотизированы либо редуцированы (Рисунки 5.3.5 и 5.3.7). Сосуды в терминальных ворсинах морфологически обозначены четко, часто деформированы, имеют узкий просвет (Рисунок 5.3.7), расположены преимущественно в центральной зоне (Рисунки 5.3.4 и 5.3.8).

Синцитиотрофобласт сильно вакуолизирован. Толщина неравномерная, с более узкими (до  $6,1 \pm 0,07$  усл. ед.) и широкими (до  $20,1 \pm 0,09$  усл. ед.) местами. Ядра часто гиперхромные, расположены неравномерно (Рисунок 5.3.5), имеют разную форму и размеры. Хроматин в ядрах представлен преимущественно гетерохроматином, скомпонованным глыбками разного размера. Клетки цитотрофобласта дистрофически изменены, уменьшены в размерах, местами вплоть до разрушения (Рисунок 5.3.5). Ядра гиперхромные, с глыбками гетерохроматина, вследствие чего базальная мембрана формирует многочисленные инвагинаты. Щеточная кайма представлена истонченными микроворсинками (Рисунок 5.3.6). В эндометрии выявлялись децидуальные клетки различного размера, локализовавшиеся группами (Рисунок 5.3.9). Достаточно часто отмечались признаки дезорганизации децидуальных клеток – вакуолизация цитоплазмы, дистрофические изменения ядер.

Увеличивались количество и плотность волокнистых соединительнотканых структур вокруг сосудов, выявлялись зоны инвазии трофобласта в децидуальную ткань. В данном участке соединительная ткань была частично разрушена и некротизирована (Рисунок 5.3.9).

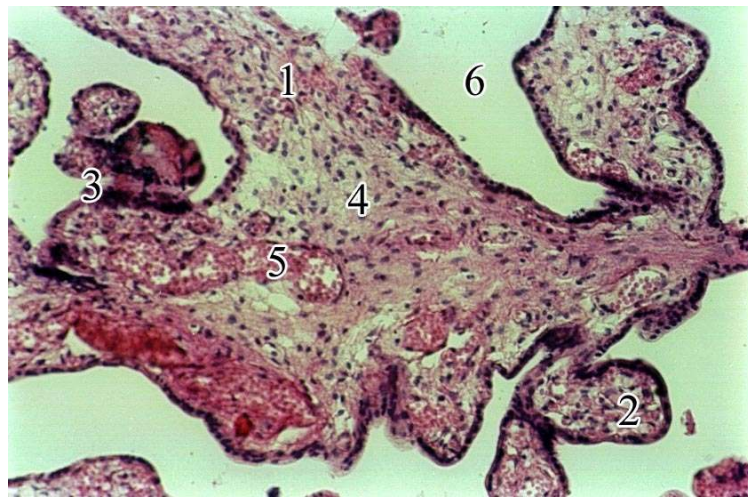
Следовательно, морфологическая картина в хорионе у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, беременность у которых закончилась самопроизвольным выкидышем, характеризовалась серьезными сдвигами в последовательности формирования ворсинчатого дерева, выражающимися на начальных этапах воспалительного процесса в компенсаторной пролиферации трофобластического эпителия, стромы и сосудов ворсин, а в дальнейшем – в выраженной дистрофии и дегенерации клеточных элементов ворсин.



Примечание – 1 – терминальные ворсинки, 2 – межворсинчатое пространство, 3 – эритроциты на поверхности микроворсинок

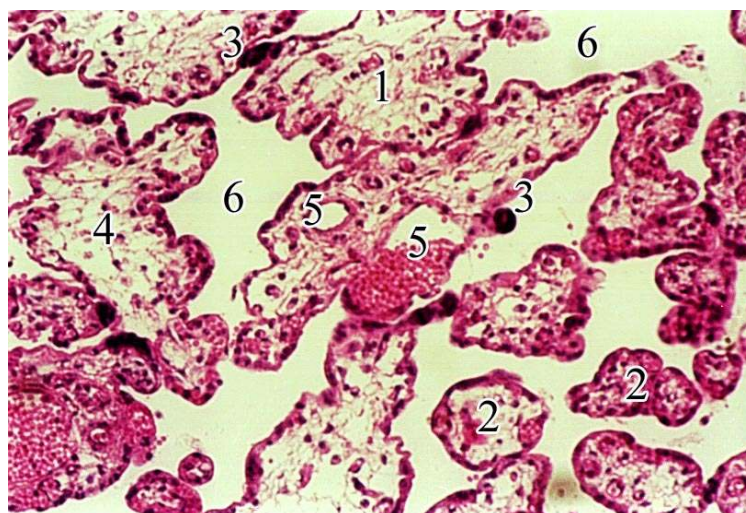
Рисунок 5.3.2 – Фрагмент ворсинчатого дерева хориона, беременность 7–8 недель, самопроизвольный выкидыш. Растровая электронная микроскопия.

Увеличение X 1000



Примечание – 1 – промежуточная ворсинка, 2 – терминальные ворсинки, 3 – синцитиальный узелок, 4 – строма ворсинки, 5 – кровеносный сосуд, 6 – межворсинчатое пространство

Рисунок 5.3.3 – Ворсинчатый хорион женщины с ДГ в анамнезе, беременность 7–8 недель, самопроизвольный выкидыш. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X 300



Примечание – 1 – промежуточная ворсинка, 2 – терминальные ворсинки, 3 – синцитиальный узелок, 4 – строма ворсинки, 5 – кровеносный сосуд, 6 – межворсинчатое пространство

Рисунок 5.3.4 – Ворсинчатый хорион женщины с ДГ в анамнезе, беременность 7–8 недель, самопроизвольный выкидыш. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X 300



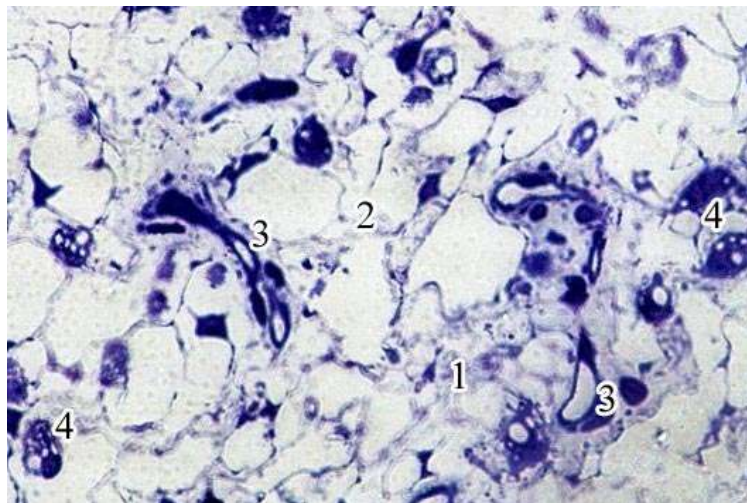
Примечание – 1 – синцитиотрофобласт, 2 – цитотрофобласт, 3 – базофильные гранулы, 4 – вакуоли, 5 – строма ворсинки, 6 – клетка Кашенко-Гофбауэра, 7 – фибробласт

Рисунок 5.3.5 – Ворсинка хориона женщины с ДГ в анамнезе, беременность 7–8 недель, самопроизвольный выкидыш. Полутонкий срез. Окраска метиленовым синим. Увеличение X 1500



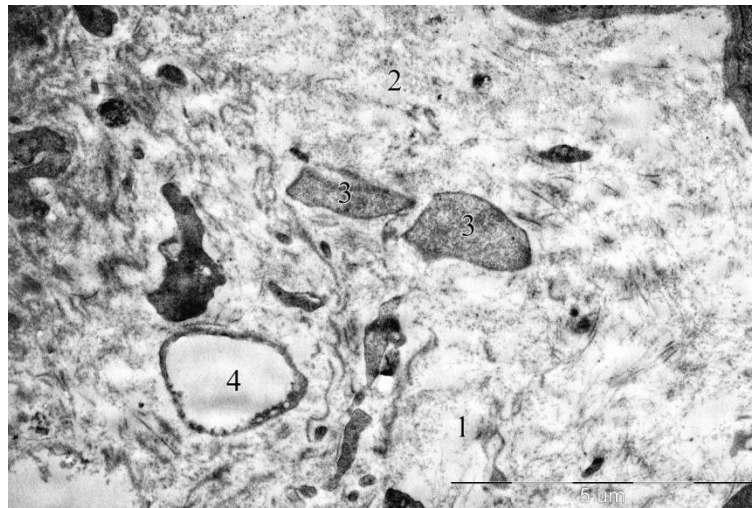
Примечание – 1 – микроворсинки, 2 – зоны слипания микроворсинок, 3 – адсорбированные частицы

Рисунок 5.3.6 – Фрагмент ворсинчатого хориона женщины с ДГ в анамнезе, беременность 7–8 недель, самопроизвольный выкидыш. Растровая электронная микроскопия. Увеличение X 20 000



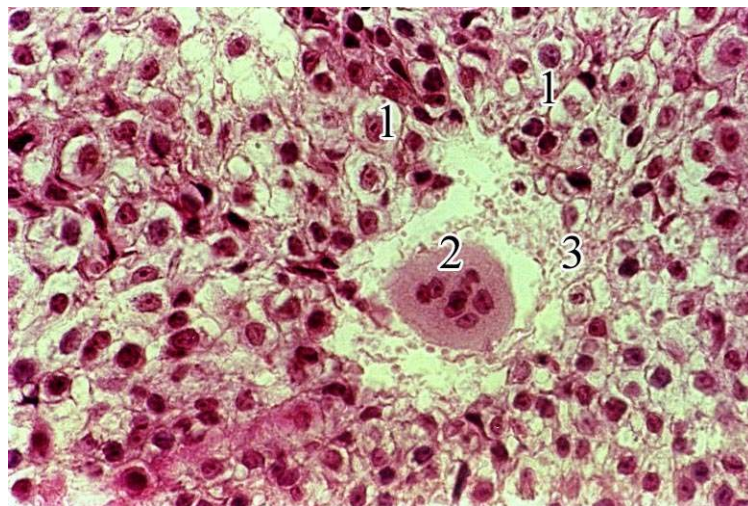
Примечание – 1 – коллагеновые волокна, 2 – строма ворсинки, 3 – кровеносный сосуд, 4 – клетка Кащенко-Гофбауэра

Рисунок 5.3.7 – Ворсинка хориона женщины с ДГ в анамнезе, беременность 7–8 недель, самопроизвольный выкидыш. Полутонкий срез. Окраска метиленовым синим. Увеличение X 720



Примечание – 1 – соединительная ткань, 2 – зоны отека, 3 – фрагменты клеток, 4 – кровеносный сосуд

Рисунок 5.3.8 – Строма ворсинки хориона женщины с ДГ в анамнезе, беременность 7–8 недель, самопроизвольный выкидыш. Электронная микроскопия. Увеличение X 13500



Примечание – 1 – децидуальная клетка, 2 – инвагинация трофобласта, 3 – соединительная ткань

Рисунок 5.3.9 – Децидуальная ткань женщины с ДГ в анамнезе, беременность 7–8 недель, самопроизвольный выкидыш. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X 600

## ГЛАВА 6

### КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ГОРМОНАЛЬНЫХ, МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ДИСФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМУСА

*Корреляционные связи гормональных, метаболических и иммунологических показателей у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением*

Была проведена оценка силы связи между ИМТ и манифестом ДГ у девочек-подростков с ДГ в исследуемых группах (Таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Оценка взаимосвязи ИМТ с манифестом ДГ у девочек-подростков в пубертатном периоде в зависимости от ИМТ

Исследуемые показатели	ДГ с избыточной массой тела (n=66)		ДГ с ожирением (n=104)	
	R	P	R	P
Манифест ДГ				
Длительность заболевания	0,14	0,26	0,28	0,004

Выявлена положительная корреляция слабой силы ИМТ у девочек-подростков с ожирением и манифестом ДГ ( $p=0,004$ ), между ИМТ у девочек-подростков с избыточной массой тела и манифестом ДГ корреляция была незначимой (Таблица 6.1).

Для оценки зависимости биохимических показателей от ИМТ проведена оценка силы связи между ИМТ и клеточным звеном иммунитета, показателями углеводного и липидного обмена у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (Таблица 6.2). Корреляция между ИМТ и показателями клеточного звена иммунитета не выявила зависимости в обеих исследуемых группах девочек-подростков с ДГ. Корреляция между ИМТ и показателями углеводного обмена у девочек-подростков с ДГ в исследуемых группах имела различную силу (Таблица 6.2).



Таблица 6.2 – Оценка взаимосвязи ИМТ с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного и липидного обмена у девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ

Исследуемые показатели	ДГ с избыточной массой тела (n=66)		ДГ с ожирением (n=104)	
	R	P	R	P
Показатели клеточного звена иммунитета				
TNF- $\alpha$	-0,04	0,82	0,08	0,71
IL-1 $\beta$	-0,28	0,13	0,37	0,08
IL-10	0,08	0,69	-0,05	0,82
Показатели углеводного обмена				
Инсулин	0,27	0,03	0,54	0,000
Индекс НОМА	0,26	0,03	0,51	0,000
Показатели липидного обмена				
ОХС	0,30	0,01	0,28	0,004
ХС ЛПВП	-0,17	0,15	-0,34	0,000
ХС ЛПНП	0,39	0,001	0,26	0,08
ТГ	0,19	0,11	0,36	0,000

Определена положительная корреляция слабой силы ИМТ у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела с уровнем инсулина в сыворотке крови натощак ( $p=0,03$ ) и с индексом НОМА ( $p=0,03$ ). Корреляция между ИМТ у девочек-подростков с ДГ и ожирением с уровнем инсулина в сыворотке крови натощак, а также с индексом НОМА имела среднюю силу ( $r=0,51$ ,  $p=0,000$ ). При оценке взаимосвязи ИМТ с ОХС в сыворотке крови выявлена положительная корреляция слабой силы в обеих исследуемых группах. У девочек-подростков с ДГ и ожирением выявлена отрицательная корреляция слабой силы ИМТ с ХС ЛПВП ( $p=0,000$ ), положительная – с ТГ ( $p=0,000$ ), у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела – с ХС ЛПНП ( $p=0,001$ ) (Таблица 6.2).

Для определения зависимости между ИМТ и гормональными показателями, а также белковообразовательной функцией эндометрия и овариальной функцией

(по уровню ингибина В) у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением проведена корреляция и оценена сила связи. Были выявлены значимые статистические связи (Таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Оценка взаимосвязи ИМТ с уровнем гормонов гипофиза, яичников, надпочечников, ингибина В и содержанием гликоделина у девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ

Исследуемые показатели	ДГ с избыточной массой тела (n=66)		ДГ с ожирением (n=104)	
	R	P	R	P
Гормоны гипофиза, яичников и надпочечников				
ФСГ	0,31	0,01	0,29	0,04
ЛГ	-0,14	0,26	0,03	0,76
Пролактин	-0,25	0,04	-0,13	0,17
E <sub>2</sub>	-0,24	0,05	0,22	0,024
Прогестерон	-0,16	0,18	-0,42	0,000
Тестостерон	0,45	0,000	0,11	0,26
Кортизол	0,23	0,06	0,45	0,000
17-ОН Пр	-0,23	0,06	-0,09	0,35
Показатель белковообразовательной функции эндометрия				
Гликоделин	-0,56	0,004	-0,76	0,000
Показатель овариальной функции				
Ингибин В	-0,22	0,17	-0,45	0,002

Корреляция ИМТ с уровнем гипофизарных гормонов в сыворотке крови показала зависимость слабой силы с уровнем ФСГ в обеих исследуемых группах (Таблица 6.3). Корреляция между ИМТ и ЛГ не выявила значимых связей. При оценке взаимосвязей ИМТ с уровнем гормонов яичников выявлена положительная корреляция слабой силы ИМТ у девочек-подростков с ДГ и ожирением с уровнем E<sub>2</sub> в сыворотке крови (p=0,024), у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела корреляция незначимая (p=0,05). ИМТ у девочек-

подростков с ДГ и ожирением имел отрицательную корреляцию с содержанием прогестерона в сыворотке крови ( $p=0,000$ ), у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела корреляция не выявила значимой связи ( $p=0,18$ ).

ИМТ у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела имел положительную корреляцию с уровнем тестостерона ( $p=0,000$ ), у девочек-подростков с ДГ и ожирением – взаимосвязи не выявлено (Таблица 6.3). ИМТ коррелирован с уровнем кортизола в сыворотке крови у девочек-подростков с ДГ и ожирением ( $p=0,000$ ). При оценке взаимосвязи между ИМТ с содержанием гликоделина (Таблица 6.3) в менструальной крови у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела выявлена отрицательная корреляция средней силы ( $p=0,004$ ), у девочек-подростков с ДГ и ожирением корреляция показывала высокую зависимость ( $p=0,000$ ). У девочек-подростков с ДГ и ожирением ИМТ имел отрицательную корреляцию средней силы с уровнем ингибина В ( $p=0,002$ ), у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела корреляция между данными показателями имела слабую силу, но была незначимой ( $p=0,17$ ).

Таким образом, при оценке взаимосвязей ИМТ с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного, липидного обмена, гормонов гипофиза, яичников, надпочечников, овариальной функции, белковообразовательной функции эндометрия у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением нами обнаружены некоторые значимые отличия:

- у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением ИМТ не имеет значимой связи с исследуемыми показателями клеточного звена иммунитета;

- увеличение ИМТ имеет значимую связь с нарушениями углеводного обмена (повышение уровня инсулина и индекса НОМА) как у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела, так и у девочек-подростков с ДГ и ожирением (при ожирении в большей степени);

- увеличение ИМТ имеет значимую связь с нарушениями липидного обмена (повышение уровня ОХС) у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением. Выявлена дополнительно взаимосвязь в группе девочек-подростков

с ДГ и ожирением ИМТ со снижением уровня ХС ЛПВП и увеличением ТГ, у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела – с увеличением ХС ЛПНП;

- у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением увеличение ИМТ имело значимую связь с увеличением уровня ФСГ. У девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела определена значимая связь ИМТ с увеличением уровня тестостерона, у девочек-подростков с ДГ и ожирением – с увеличением уровня  $E_2$ , кортизола и снижением содержания прогестерона в сыворотке крови;

- увеличение ИМТ у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением имело значимую связь со снижением содержания гликоделина в менструальной крови (в большей степени при ожирении);

- увеличение ИМТ имеет значимую связь с уменьшением ингибина В в сыворотке крови у девочек-подростков с ДГ только при ожирении.

Для оценки связи между уровнем гормонов гипофиза, яичников и надпочечников с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного и липидного обмена проанализированы корреляционные взаимосвязи у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (Таблица 6.4).

У девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела выявлена значимая отрицательная корреляция уровня ФСГ с противовоспалительным цитокином IL-10 в сыворотке крови ( $p=0,038$ ), у девочек-подростков с ДГ и ожирением эта связь утрачена (Таблица 6.4). Значимых связей между уровнем цитокинов и кортизола у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела не выявлено. У девочек-подростков с ДГ и ожирением выявлена положительная корреляция средней силы уровня кортизола с TNF- $\alpha$ , сильная – с IL-1 $\beta$ , отрицательная – с IL-10.

При определении взаимосвязи между показателями углеводного обмена и уровнями гормонов выявлены значимые корреляции. У девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением определены положительные корреляции уровня ФСГ с уровнем инсулина в сыворотке крови (Таблица 6.4). Значимая корреляция между уровнем ФСГ и уровнем глюкозы в венозной крови обнаружена только у девочек-подростков с ДГ и ожирением ( $p=0,029$ ).

Таблица 6.4 – Оценка взаимосвязи уровня гормонов гипофиза, яичников и надпочечников с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного и липидного обмена у девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ

Исследуемые показатели		Гормоны гипофиза, яичников и надпочечников	ДГ с избыточной массой тела (n=66)		ДГ с ожирением (n=104)	
			R	P	R	P
Клеточное звено иммунитета	TNF- $\alpha$	Кортизол	0,30	0,105	0,59	0,002
	IL-1 $\beta$	Кортизол	0,24	0,198	0,70	0,000
	IL-10	ФСГ	-0,38	0,038	-0,04	0,83
		Кортизол	-0,26	0,168	-0,61	0,000
Углеводный обмен	Глюкоза	ФСГ	-0,20	0,101	0,21	0,029
		Кортизол	0,23	0,06	0,51	0,000
	Инсулин	ФСГ	0,45	0,000	0,23	0,01
		Прогестерон	-0,02	0,81	-0,37	0,000
		Тестостерон	0,41	0,000	0,21	0,027
		Кортизол	0,85	0,000	0,85	0,000
Липидный обмен	ОХС	ФСГ	0,41	0,000	0,13	0,186
		ЛГ	0,11	0,344	0,21	0,029
		Прогестерон	-0,103	0,407	-0,21	0,025
		Тестостерон	0,37	0,001	0,24	0,012
		Кортизол	0,53	0,000	0,39	0,000
	ТГ	ЛГ	0,19	0,113	0,21	0,029
		Кортизол	0,17	0,166	0,37	0,000
		Прогестерон	-0,06	0,578	-0,35	0,000
	ХС ЛПВП	Прогестерон	-0,01	0,888	0,28	0,003
		Тестостерон	-0,35	0,003	-0,29	0,003
		17-ОН Пр	-0,17	0,15	0,21	0,029

Продолжение таблицы 6.4

Показатели		Гормоны гипофиза, яичников и надпочечников	ДГ с избыточной массой тела (n=66)		ДГ с ожирением (n=104)	
			R	P	R	P
Липидный обмен	ХС ЛПНП	ЛГ	0,09	0,449	0,21	0,029
		ФСГ	0,43	0,000	0,09	0,33
		Прогестерон	-0,07	0,564	-0,21	0,027
		Тестостерон	0,49	0,000	0,29	0,003
		Кортизол	0,49	0,000	0,28	0,004
		17-ОН Пр	-0,024	0,84	-0,24	0,012

У девочек-подростков с ДГ и ожирением уровень кортизола (Таблица 6.4) имел корреляцию средней степени с уровнем глюкозы в венозной крови ( $p=0,000$ ), корреляцию высокой степени – с уровнем инсулина ( $p=0,000$ ), у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела – корреляцию высокой степени с уровнем инсулина ( $p=0,000$ ). У девочек-подростков с ДГ и ожирением выявлена значимая отрицательная корреляция содержания прогестерона с инсулином ( $p=0,000$ ), положительная корреляция содержания тестостерона с инсулином в сыворотке крови ( $p=0,027$ ), у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела – инсулина с тестостероном в сыворотке крови ( $p=0,000$ ).

При определении взаимосвязей между уровнем гормонов в сыворотке крови и показателями липидного обмена получены значимые корреляции (Таблица 6.4). У девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела выявлена значимая корреляция уровня ФСГ с уровнем ОХС ( $p=0,000$ ) и с ХС ЛПНП в сыворотке крови ( $p=0,000$ ), у девочек-подростков с ДГ и ожирением эти корреляции не прослеживаются. У девочек-подростков с ДГ и ожирением определена значимая корреляция уровня ЛГ в сыворотке крови с уровнем ОХС ( $p=0,029$ ), с ТГ ( $p=0,029$ ), с ХС ЛПНП ( $p=0,029$ ), у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела статистически значимых корреляций не выявлено. Содержание прогестерона

имело значимые корреляции с показателями липидного обмена только у девочек-подростков с ДГ и ожирением: отрицательную – с уровнем ОХС, с уровнем ТГ, ХС ЛПНП, положительную – с ХС ЛПВП (Таблица 6.4).

Выявлены значимые положительные корреляции уровня тестостерона и кортизола с уровнем ОХС, с ХС ЛПНП в обеих исследуемых группах (Таблица 6.4). У девочек-подростков с ДГ и ожирением выявлена положительная корреляция слабой силы между уровнем 17-ОН Пр и ХС ЛПВП, отрицательная – между 17-ОН Пр и ХС ЛПНП.

Таким образом, при оценке взаимосвязей уровня гипофизарных гормонов, яичников и надпочечников с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного, липидного обмена у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением нами обнаружены некоторые значимые отличия:

- у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела уровень ФСГ в сыворотке крови имеет обратную зависимость с уровнем противовоспалительного цитокина IL-10, прямую зависимость – с уровнем инсулина, ОХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови; у девочек-подростков с ДГ и ожирением уровень ФСГ в сыворотке крови имеет прямую зависимость с уровнем инсулина и глюкозы в сыворотке крови, связь с IL-10 утрачена;

- у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела уровень ЛГ в сыворотке крови не имел значимых взаимосвязей с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного и липидного обмена; у девочек-подростков с ДГ и ожирением уровень ЛГ имел прямую зависимость с уровнем ОХС, ХС ЛПНП и ТГ в сыворотке крови;

- у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела уровень кортизола в сыворотке крови не имел значимых взаимосвязей с показателями клеточного звена иммунитета, но имел прямую зависимость с уровнем инсулина, ОХС и ХС ЛПНП; у девочек-подростков с ДГ и ожирением выявлена прямая зависимость уровня кортизола в сыворотке крови с IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , обратная – с IL-10, сохранялась зависимость с уровнем инсулина, ОХС, ХС ЛПНП, дополнительно выявлена зависимость с уровнем глюкозы и ТГ в сыворотке крови;

- у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела уровень 17-ОН Пр не имел значимых взаимосвязей с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного и липидного обмена; у девочек-подростков с ДГ и ожирением выявлена прямая зависимость уровня 17-ОН Пр с уровнем ХС ЛПВП, обратная – с ХС ЛПНП в сыворотке крови;

- у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела взаимосвязь содержания прогестерона с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного и липидного обмена не выявила значимой зависимости; у девочек-подростков с ДГ и ожирением не выявлена зависимость с показателями клеточного звена иммунитета, выявлена обратная зависимость с уровнем инсулина, ОХС, ХС ЛПНП, ТГ, прямая – с ХС ЛПВП;

- у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела уровень тестостерона не имел значимых взаимосвязей с показателями клеточного звена иммунитета, выявлена прямая зависимость с уровнем инсулина, ОХС, ХСЛПН, обратная – с ХС ЛПВП в сыворотке крови; у девочек-подростков с ДГ и ожирением уровень тестостерона имел идентичные связи той же силы.

Для оценки связи уровня ингибина В в сыворотке крови с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного и липидного обмена, уровнем гормонов гипофиза, яичников и надпочечников проанализированы корреляционные взаимосвязи у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (Таблица 6.5).

У девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела определена значимая отрицательная корреляция между уровнем ингибина В и TNF- $\alpha$  ( $p=0,026$ ), у девочек-подростков с ДГ и ожирением – отрицательная корреляция средней силы между уровнем ингибина В и IL-1 $\beta$  ( $p=0,008$ ) (Таблица 6.5).

При определении корреляции между уровнем ингибина В в сыворотке крови и показателями углеводного обмена получена отрицательная корреляция высокой степени с уровнем инсулина в обеих исследуемых группах (Таблица 6.5). Уровень глюкозы в сыворотке крови имел значимую отрицательную корреляцию с ингибином В только у девочек-подростков с ДГ и ожирением ( $p=0,000$ ). Оценка



взаимосвязи между уровнем ингибина В и показателями липидного обмена выявила значимую корреляцию у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела с уровнем ОХС ( $p=0,029$ ) и ХС ЛПНП ( $p=0,015$ ), у девочек-подростков с ДГ и ожирением – с уровнем ТГ в сыворотке крови ( $p=0,000$ ).

Таблица 6.5 – Оценка взаимосвязи уровня ингибина В в сыворотке крови с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного и липидного обмена, уровнем гормонов гипофиза, яичников и надпочечников в сыворотке крови у девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ

Исследуемые показатели		ДГ с избыточной массой тела (n=66)		ДГ с ожирением (n=104)	
		R	P	R	P
Клеточное звено иммунитета	TNF- $\alpha$	-0,46	0,026	-0,39	0,163
	IL-1 $\beta$	-0,39	0,06	-0,67	0,008
	IL-10	0,41	0,05	0,47	0,08
Углеводный обмен	Глюкоза	0,07	0,63	-0,48	0,000
	Инсулин	-0,84	0,000	-0,76	0,000
Липидный обмен	ОХС	-0,35	0,029	-0,29	0,056
	ХС ЛПНП	-0,38	0,015	-0,20	0,19
	ХС ЛПВП	0,28	0,08	0,29	0,057
	ТГ	-0,23	0,16	-0,57	0,000
Гормоны гипофиза, яичников и надпочечников	ФСГ	-0,83	0,000	-0,57	0,000
	Прогестерон	0,11	0,52	0,22	0,14
	E <sub>2</sub>	0,38	0,01	-0,06	0,67
	Тестостерон	-0,38	0,02	-0,15	0,34
	Кортизол	-0,72	0,000	-0,73	0,000

При определении корреляции между уровнем ингибина В и уровнем ФСГ в сыворотке крови получена значимая отрицательная корреляция в обеих исследуемых группах, причем у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой

тела – высокая, у девочек-подростков с ДГ и ожирением – средняя (Таблица 6.5). В группе девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела получены значимые корреляции уровня ингибина В с  $E_2$  ( $p=0,01$ ) и тестостероном ( $p=0,02$ ), в группе девочек-подростков с ДГ и ожирением – отсутствовали. В обеих исследуемых группах определена отрицательная корреляция высокой степени с уровнем кортизола в сыворотке крови (Таблица 6.5).

Следовательно, при оценке взаимосвязей уровня ингибина В в сыворотке крови с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного и липидного обмена, гормонов гипофиза, яичников и надпочечников у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением нами обнаружены некоторые значимые отличия:

- при оценке взаимосвязи между уровнем ингибина В и показателями клеточного звена иммунитета у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела выявлена обратная зависимость между уровнем ингибина В и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови, у девочек-подростков с ДГ и ожирением – с IL-1 $\beta$ ;

- при определении взаимосвязи между уровнем ингибина В и показателями углеводного обмена в обеих исследуемых группах выявлена обратная зависимость с уровнем инсулина в сыворотке крови, у девочек-подростков с ДГ и ожирением – дополнительно с уровнем глюкозы в сыворотке крови;

- при оценке взаимосвязи между уровнем ингибина В и показателями липидного обмена у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела определена обратная зависимость с уровнем ОХС, ХС ЛПНП, у девочек-подростков с ДГ и ожирением – с ТГ;

- при оценке взаимосвязи между уровнем ингибина В и уровнем гормонов аденогипофиза в обеих исследуемых группах выявлена обратная зависимость; в обеих исследованных группах уровень ингибина В в сыворотке крови имеет обратную связь с уровнем кортизола в сыворотке крови; у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела выявлена прямая связь уровня ингибина В с уровнем  $E_2$  и обратная – с уровнем тестостерона, у девочек-подростков с ДГ и ожирением зависимость не выявлена.

Определена взаимосвязь между содержанием гликоделина в менструальной крови с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного и липидного обмена, гормонов аденогипофиза, яичников и надпочечников в сыворотке крови у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением. В обеих исследуемых группах не выявлено значимой корреляции между содержанием гликоделина в менструальной крови и показателями клеточного звена иммунитета (Таблица 6.6).

Таблица 6.6 – Оценка взаимосвязи содержания гликоделина в менструальной крови с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного и липидного обмена, уровнем гормонов гипофиза, яичников и надпочечников в сыворотке крови у девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ

Исследуемые показатели		ДГ с избыточной массой тела (n=66)		ДГ с ожирением (n=104)	
		R	P	R	P
Клеточное звено иммунитета	TNF- $\alpha$	0,32	0,307	0,08	0,81
	IL-1 $\beta$	-0,09	0,760	-0,56	0,06
	IL-10	-0,26	0,402	0,04	0,904
Углеводный обмен	Глюкоза	-0,30	0,163	-0,31	0,018
	Инсулин	-0,38	0,07	-0,59	0,000
Липидный обмен	ОХС	-0,32	0,13	-0,37	0,004
	ХС ЛПНП	-0,32	0,13	-0,23	0,07
	ХС ЛПВП	0,17	0,42	0,32	0,013
	ТГ	-0,06	0,75	-0,64	0,000
Гормоны гипофиза, яичников и надпочечников	ФСГ	-0,01	0,94	-0,28	0,03
	Прогестерон	0,30	0,16	0,56	0,000
	E <sub>2</sub>	-0,46	0,025	-0,33	0,009
	Тестостерон	-0,57	0,004	-0,24	0,07
	Кортизол	-0,24	0,27	-0,50	0,000

В группе девочек-подростков с ДГ и ожирением определена значимая отрицательная корреляция содержания гликоделина в менструальной крови с уровнем глюкозы ( $p=0,018$ ) и инсулина ( $p=0,000$ ) в сыворотке крови, у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела – отсутствовала. При оценке взаимосвязи между содержанием гликоделина в менструальной крови и показателями липидного обмена у девочек-подростков с ДГ и ожирением выявлена значимая отрицательная корреляция с уровнем ОХС ( $p=0,004$ ) и с ТГ ( $p=0,000$ ), положительная – с ХС ЛПВП ( $p=0,013$ ), у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела – не выявлена (Таблица 6.6).

У девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела содержание гликоделина в менструальной крови имело значимую отрицательную корреляцию с уровнем ФСГ ( $p=0,000$ ) слабой силы и положительную корреляцию с содержанием прогестерона ( $p=0,000$ ) средней силы в сыворотке крови, у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела – незначимую (Таблица 6.6).

В обеих исследуемых группах содержание гликоделина имело отрицательную корреляцию слабой степени с уровнем  $E_2$  в сыворотке крови (Таблица 6.6). У девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела выявлена отрицательная корреляция средней степени между содержанием гликоделина в менструальной крови и уровнем тестостерона в сыворотке крови ( $p=0,004$ ), у девочек-подростков с ДГ и ожирением – с уровнем кортизола ( $p=0,000$ ).

Следовательно, при оценке взаимосвязей содержания гликоделина в менструальной крови с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного и липидного обмена, гормонов гипофиза, яичников и надпочечников у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением нами обнаружены некоторые значимые отличия:

- в обеих исследуемых группах не выявлено взаимосвязи содержания гликоделина в менструальной крови с показателями клеточного звена иммунитета;

- при оценке взаимосвязи содержания гликоделина в менструальной крови с показателями углеводного обмена у девочек-подростков с ДГ и ожирением

выявлена обратная связь с уровнем глюкозы и инсулина в сыворотке крови, у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела зависимости не выявлено;

- при определении взаимосвязи содержания гликоделина в менструальной крови и показателей липидного обмена у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела не выявлено значимых связей, у девочек-подростков с ДГ и ожирением определена обратная связь с уровнем ОХС, ТГ, прямая – с ХС ЛПВП;

- при оценке взаимосвязи содержания гликоделина в менструальной крови и уровня ФСГ в сыворотке крови у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела связи не выявлено, у девочек-подростков с ДГ и ожирением выявлена обратная связь; содержание гликоделина в менструальной крови имело прямую зависимость с содержанием прогестерона только у девочек-подростков с ДГ и ожирением; в обеих исследованных группах содержание гликоделина в менструальной крови имело обратную связь с уровнем  $E_2$  в сыворотке крови одинаковой силы; у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела содержание гликоделина имело обратную зависимость с уровнем тестостерона, у девочек-подростков с ДГ и ожирением – с уровнем кортизола.

Концептуальные схемы изменений клеточного звена иммунитета, показателей углеводного и липидного обмена, гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой систем, овариальной функции и белковообразовательной функция эндометрия у девочек-подростков в зависимости от ИМТ представлены на рисунках 6.1 и 6.2.

ДГ с избыточной массой тела	ДГ с ожирением
Клеточное звено иммунитета	
Значимые корреляции с ИМТ отсутствуют	↑ TNF-α, ↑ IL-1β, ↓ IL-10 Значимые корреляции с ИМТ отсутствуют
Показатели углеводного обмена	
ИМТ – индекс НОМА (r=0,26, p=0,03)	↑ Инсулин, ↑ индекс НОМА ИМТ – индекс НОМА (r=0,51, p=0,000)
Показатели липидного обмена	
ИМТ – ОХС (r=0,30, p=0,01) ИМТ – ХС ЛПНП (r=0,39, p=0,001)	↑ ОХС, ↑ ХС ЛПНП, ↓ ХС ЛПВП, ↑ ТГ ИМТ – ОХС (r=0,28, p=0,004) ИМТ – ХС ЛПВП (r=-0,34, p=0,000) ИМТ – ТГ (r=0,36, p=0,000)

Рисунок 6.1 – Концептуальная схема изменения клеточного звена иммунитета, показателей углеводного и липидного обмена у девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ

ДГ с избыточной массой тела	ДГ с ожирением
Гипофизарно-яичниковая и надпочечниковая системы	
<p>ИМТ – ФСГ (<math>r=0,31</math>, <math>p=0,01</math>)</p> <p>ИМТ – тестостерон (<math>r=0,45</math>, <math>p=0,000</math>)</p>	<p>↑ ФСГ, ↑тестостерона, ↑ кортизола, ↓прогестерона</p> <p>ИМТ – ФСГ (<math>r=0,29</math>, <math>p=0,04</math>)</p> <p>ИМТ – прогестерон (<math>r=-0,42</math>, <math>p=0,000</math>)</p> <p>ИМТ – кортизол (<math>r=0,45</math>, <math>p=0,000</math>)</p>
Овариальная функция (ингибин В)	
<p>Значимые корреляции с ИМТ отсутствуют</p>	<p>↓ Ингибина В</p> <p>ИМТ – ингибин В (<math>r=-0,45</math>, <math>p=0,002</math>)</p>
Белковообразовательная функция эндометрия	
<p>ИМТ – гликоделин (<math>r=-0,56</math>, <math>p=0,004</math>)</p>	<p>↓ Гликоделина</p> <p>ИМТ – гликоделин (<math>r=-0,76</math>, <math>p=0,000</math>)</p>

Рисунок 6.2 – Концептуальная схема изменения гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой систем, овариальной функции и белковообразовательной функции эндометрия у девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ

*Корреляционные связи гормональных, метаболических и иммунологических показателей у женщин с репродуктивными нарушениями с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе*

Проведена корреляция между ИМТ с показателями углеводного, липидного обмена, клеточного звена иммунитета в сыворотке крови, гормонов гипофиза, яичников, надпочечников и гликоделином у фертильных и первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (Таблица 6.7).

Таблица 6.7 – Оценка взаимосвязи ИМТ с показателями углеводного и липидного обмена, клеточного звена иммунитета, уровнем гормонов гипофиза, яичников, надпочечников и содержанием гликоделина у фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Исследуемые показатели	Фертильные (n=46)		Первично бесплодные (n=26)	
	R	P	R	P
Показатели клеточного звена иммунитета в сыворотке крови				
TNF- $\alpha$	-0,10	0,54	0,72	0,000
IL-1 $\beta$	0,18	0,27	0,54	0,013
IL-10	0,05	0,73	-0,61	0,003
Показатели углеводного обмена				
Глюкоза	0,33	0,017	0,43	0,049
Инсулин	0,07	0,61	0,89	0,000
Индекс НОМА	0,30	0,031	0,88	0,000
Показатели липидного обмена				
ОХС	0,33	0,015	0,28	0,20
ХС ЛПВП	-0,15	0,28	-0,04	0,83
ХС ЛПНП	0,42	0,002	0,18	0,42
ТГ	0,20	0,15	0,44	0,042



Продолжение таблицы 6.7

Исследуемые показатели	Фертильные (n=46)		Первично бесплодные (n=26)	
	R	P	R	P
Гормоны гипофиза, яичников и надпочечников				
ФСГ	0,05	0,72	-0,46	0,034
ЛГ	-0,11	0,41	0,08	0,72
E <sub>2</sub>	-0,11	0,93	0,56	0,007
Прогестерон	-0,003	0,81	-0,48	0,012
Тестостерон	0,05	0,68	-0,34	0,13
Кортизол	0,09	0,52	0,83	0,000
Показатель белковообразовательной функции эндометрия				
Гликоделин	0,13	0,33	-0,49	0,011
Содержание ER $\alpha$ и PGR				
ER $\alpha$	0,36	0,041	0,50	0,04
PGR	-0,21	0,20	-0,52	0,036
Активность NF-kB				
NF-kB	0,23	0,14	0,81	0,000

Корреляция ИМТ у фертильных и первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе с показателями углеводного обмена выявила значимые связи с уровнем глюкозы ( $p=0,017$  и  $p=0,049$ ), с индексом НОМА ( $p=0,031$  и  $p=0,000$ ) в обеих исследуемых группах, с уровнем инсулина – только в группе первично бесплодных женщин с ДГ в анамнезе ( $p=0,000$ ). При оценке корреляции ИМТ с показателями липидного обмена отмечена значимая с ОХС ( $p=0,015$ ), с ХС ЛПНП у фертильных ( $p=0,002$ ) и с ТГ ( $p=0,042$ ) – у женщин с первичным бесплодием с ДГ в анамнезе. ИМТ имел положительные корреляции с уровнем E<sub>2</sub> ( $p=0,007$ ), кортизола ( $p=0,00$ ), отрицательные – с уровнем ФСГ ( $p=0,034$ ), прогестерона ( $p=0,012$ ) и гликоделина ( $p=0,011$ ) у первично бесплодных женщин с ДГ в анамнезе, у фертильных данные корреляции значимы не были. Корреляция ИМТ с показателями клеточного звена иммунитета выявила

значимую зависимость со всеми показателями у женщин с первичным бесплодием с ДГ в анамнезе (Таблица 6.7), в группе фертильных женщин с ДГ в анамнезе – не определялась. ИМТ у первично бесплодных женщин с ДГ в анамнезе имел значимую положительную корреляцию с содержанием  $ER\alpha$  ( $p=0,04$ ) и активностью NF-kB ( $p=0,000$ ), отрицательную – с PGR ( $p=0,36$ ), у фертильных женщин с ДГ в анамнезе – с содержанием  $ER\alpha$  ( $p=0,041$ ).

У первично бесплодных женщин с ДГ в анамнезе уровень инсулина в сыворотке крови имел значимые корреляции с показателями клеточного звена иммунитета ( $TNF-\alpha$   $r=0,63$ ,  $p=0,000$ ;  $IL-1\beta$   $r=0,53$ ,  $p=0,014$ ;  $IL-10$   $r=-0,67$ ,  $p=0,000$ ), уровень глюкозы имел значимую корреляцию с  $TNF-\alpha$  ( $r=0,50$ ,  $p=0,020$ ), с  $IL-1\beta$  и  $IL-10$  – незначимую ( $r=0,42$ ,  $p=0,062$  и  $r=-0,12$ ,  $p=0,59$ ). У фертильных женщин с ДГ в анамнезе выявлена значимая корреляция уровня глюкозы с  $IL-10$  в сыворотке крови ( $r=0,41$ ,  $p=0,014$ ), с уровнем  $TNF-\alpha$  и  $IL-1\beta$  – незначимые ( $r=-0,16$ ,  $p=0,35$  и  $r=-0,08$ ,  $p=0,61$ ), уровень инсулина не имел значимых корреляций с показателями клеточного звена иммунитета ( $TNF-\alpha$   $r=-0,02$ ,  $p=0,89$ ;  $IL-1\beta$   $r=0,25$ ,  $p=0,152$ ;  $IL-10$   $r=-0,13$ ,  $p=0,43$ ).

Уровень ФСГ в группе первично бесплодных женщин с ДГ в анамнезе (Таблица 6.8) имел значимую положительную корреляцию с  $IL-10$  ( $p=0,04$ ) и отрицательную с инсулином ( $p=0,042$ ), ЛГ – положительную с уровнем ХС ЛПНП ( $p=0,022$ ) и ТГ ( $p=0,04$ ), у фертильных женщин с ДГ в анамнезе данные корреляции отсутствовали. Уровень кортизола у первично бесплодных женщин коррелирован с  $TNF-\alpha$ ,  $IL-1\beta$  и  $IL-10$  ( $p=0,007$ ,  $p=0,007$  и  $p=0,014$  соответственно), а также с уровнем глюкозы и инсулина в сыворотке венозной крови натощак ( $p=0,026$  и  $p=0,000$  соответственно), в группе фертильных женщин – с  $TNF-\alpha$  ( $p=0,003$ ).

У женщин с первичным бесплодием с ДГ в анамнезе (Таблица 6.8) содержание прогестерона имело значимые отрицательные корреляции с  $TNF-\alpha$  ( $p=0,016$ ) и инсулином ( $p=0,042$ ), положительную – с  $IL-10$  ( $p=0,042$ ), у фертильных женщин с ДГ в анамнезе – отрицательную с ХС ЛПНП ( $p=0,000$ ).

Тестостерон коррелирует с TNF- $\alpha$  ( $p=0,019$ ) только у женщин с первичным бесплодием с ДГ в анамнезе.

Таблица 6.8 – Оценка взаимосвязи уровней гормонов гипофиза, яичников и надпочечников с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного и липидного обмена у фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Исследуемые показатели		Гормоны гипофиза, яичников и надпочечников	Фертильные (n=46)		Первично бесплодные (n=26)	
			R	P	R	P
Клеточное звено иммунитета	TNF- $\alpha$	ФСГ	-0,01	0,99	-0,28	0,27
		ЛГ	-0,39	0,051	0,28	0,051
		Кортизол	0,46	0,003	0,63	0,007
		Прогестерон	0,16	0,32	-0,53	0,016
		Тестостерон	-0,28	0,07	0,34	0,019
	IL-1 $\beta$	ФСГ	0,01	0,95	-0,41	0,105
		ЛГ	-0,09	0,55	-0,31	0,23
		Кортизол	-0,02	0,87	0,45	0,007
		Тестостерон	-0,05	0,76	-0,07	0,78
	IL-10	ФСГ	0,03	0,84	0,42	0,04
		ЛГ	-0,12	0,46	0,25	0,35
		Кортизол	0,02	0,88	-0,53	0,014
		Прогестерон	-0,07	0,67	0,58	0,006
		Тестостерон	0,04	0,80	0,09	0,72
	Углеводный обмен	Глюкоза	ФСГ	0,06	0,63	0,13
ЛГ			-0,11	0,42	0,20	0,36
Кортизол			0,08	0,54	0,48	0,026
Прогестерон			-0,02	0,83	0,11	0,63
Тестостерон			0,23	0,10	0,02	0,99

Продолжение таблицы 6.8

Исследуемые показатели		Гормоны гипофиза, яичников и надпочечников	Фертильные (n=46)		Первично бесплодные (n=26)	
			R	P	R	P
Углеводный обмен	Инсулин	ФСГ	0,02	0,87	-0,43	0,042
		ЛГ	0,26	0,05	0,03	0,89
		E <sub>2</sub>	0,09	0,52	0,58	0,005
		Прогестерон	-0,12	0,38	-0,39	0,042
		Тестостерон	-0,16	0,23	-0,29	0,20
		Кортизол	0,17	0,22	0,83	0,000
Липидный обмен	ТГ	ФСГ	0,25	0,07	-0,16	0,471
		ЛГ	0,20	0,141	0,44	0,040
	ХС ЛПНП	ЛГ	0,09	0,50	0,44	0,022
		Прогестерон	-0,46	0,000	0,11	0,61

При оценке корреляционных связей уровня цитокинов в аспирате из полости матки и сыворотке крови (Таблица 6.9) у фертильных женщин с ДГ в анамнезе получена значимая связь IL-1 $\beta$  (p=0,004), у первично бесплодных женщин с ДГ в анамнезе – TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  (p=0,001, p=0,000). У первично бесплодных женщин TNF- $\alpha$  в аспирате из полости матки имел положительную значимую связь с глюкозой крови (p=0,031), IL-1 $\beta$  – с глюкозой и инсулином (p=0,026 и p=0,002 соответственно), IL-10 – отрицательную с инсулином (p=0,021).

Активность NF-kB в аспирате из полости матки у фертильных и первично бесплодных женщин с ДГ в анамнезе имела значимые положительные корреляции с уровнем инсулина в сыворотке крови (p=0,000), содержанием ER $\alpha$  (p=0,000, p=0,005), отрицательные – с содержанием PGR (p=0,04, p=0,001) в аспирате из полости матки (Таблица 6.10).

Таблица 6.9 – Оценка взаимосвязи показателей клеточного звена иммунитета в аспирате из полости матки с показателями клеточного звена иммунитета в сыворотке крови и углеводного обмена у фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Исследуемые показатели		Фертильные (n=46)		Первично бесплодные (n=26)	
		R	P	R	P
Показатели клеточного звена иммунитета в сыворотке крови					
TNF- $\alpha$		0,28	0,08	0,72	0,001
IL-1 $\beta$		0,44	0,004	0,75	0,000
IL-10		-0,29	0,75	0,48	0,057
Показатели углеводного обмена					
Глюкоза	TNF- $\alpha$ в аспирате	-0,11	0,47	0,54	0,031
	IL-1 $\beta$ в аспирате	-0,13	0,40	0,55	0,026
Инсулин	IL-1 $\beta$ в аспирате	0,13	0,43	0,69	0,002
	IL-10 в аспирате	0,19	0,23	-0,56	0,021

У первично бесплодных женщин с ДГ в анамнезе выявлены дополнительные корреляции NF-kB (Таблица 6.10) с уровнем провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10) и аспирате из полости матки (IL-1 $\beta$ , IL-10), а также положительная связь с уровнем глюкозы в сыворотке крови ( $p=0,013$ ) и отрицательная – с уровнем прогестерона ( $p=0,034$ ).

Содержание ER $\alpha$  (Таблица 6.11) в аспирате из полости матки у фертильных и первично бесплодных женщин с ДГ в анамнезе коррелировало с уровнем TNF- $\alpha$  в сыворотке крови ( $p=0,025$  и  $p=0,035$  соответственно) и уровнем инсулина ( $p=0,025$  и  $p=0,000$  соответственно), у фертильных – с IL-10 в аспирате из полости матки ( $p=0,042$ ), у первично бесплодных – с IL-1 $\beta$  в аспирате из полости матки ( $p=0,035$ ).

Таблица 6.10 – Оценка взаимосвязи активности NF- $\kappa$ B с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного обмена, уровнем гормонов яичников и содержанием ER $\alpha$  и PGR эндометрия у фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Исследуемые показатели	Фертильные (n=46)		Первично бесплодные (n=26)	
	R	P	R	P
Показатели клеточного звена иммунитета в сыворотке крови				
TNF- $\alpha$	0,08	0,95	0,76	0,000
IL-1 $\beta$	0,22	0,18	0,59	0,015
IL-10	0,12	0,46	-0,55	0,025
Показатели клеточного звена иммунитета в аспирате из полости матки				
TNF- $\alpha$	0,08	0,59	0,36	0,16
IL-1 $\beta$	-0,17	0,52	0,70	0,002
IL-10	0,21	0,19	-0,53	0,001
Показатели углеводного обмена				
Глюкоза	0,13	0,43	0,60	0,013
Инсулин	0,72	0,000	0,92	0,000
Показатели гормонов яичников				
E <sub>2</sub>	-0,09	0,55	0,49	0,050
Прогестерон	-0,20	0,20	-0,53	0,034
Содержание ER $\alpha$ и PGR				
ER $\alpha$	0,51	0,000	0,65	0,005
PGR	-0,33	0,04	-0,73	0,001

Таблица 6.11 – Оценка взаимосвязи содержания E $\alpha$  с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного обмена и уровнем гормонов яичников у фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Исследуемые показатели	Фертильные (n=46)		Первично бесплодные (n=26)	
	R	P	R	P
Показатели клеточного звена иммунитета в сыворотке крови				
TNF- $\alpha$	0,36	0,025	0,47	0,035
IL-1 $\beta$	-0,07	0,67	0,47	0,060
IL-10	-0,12	0,46	-0,32	0,22
Показатели клеточного звена иммунитета в аспирате из полости матки				
TNF- $\alpha$	0,23	0,14	0,47	0,06
IL-1 $\beta$	-0,01	0,93	0,52	0,035
IL-10	0,34	0,042	-0,23	0,38
Показатели углеводного обмена				
Глюкоза	0,068	0,68	0,52	0,035
Инсулин	0,36	0,025	0,93	0,000
Показатели гормонов яичников				
E <sub>2</sub>	-0,13	0,41	0,25	0,34
Прогестерон	-0,002	0,85	-0,107	0,69

Содержание PGR в аспирате из полости матки в обеих исследуемых группах (Таблица 6.12) имело значимые корреляции с содержанием прогестерона. У первично бесплодных женщин с ДГ в анамнезе выявлены дополнительные отрицательные значимые корреляции с уровнем глюкозы ( $p=0,014$ ) и инсулином в сыворотке крови ( $p=0,007$ ), IL-1 $\beta$  – в аспирате из полости матки ( $p=0,042$ ).

При оценке корреляционных связей уровня гликоделина (Таблица 6.13) в менструальной крови в обеих исследуемых группах получена значимая корреляция с содержанием прогестерона ( $p=0,000$  и  $p=0,002$  соответственно). У

первично бесплодных женщин с ДГ в анамнезе дополнительно выявлена значимая корреляция гликоделина с TNF- $\alpha$  в аспирате из полости матки ( $p=0,005$ ).

Таблица 6.12 – Оценка взаимосвязи содержания PGR с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного обмена и уровнем гормонов яичников у фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Исследуемые показатели	Фертильные (n=46)		Первично бесплодные (n=26)	
	R	P	R	P
Показатели клеточного звена иммунитета в сыворотке крови				
TNF- $\alpha$	0,16	0,33	-0,48	0,050
IL-1 $\beta$	0,11	0,48	-0,39	0,12
IL-10	-0,10	0,51	0,36	0,16
Показатели клеточного звена иммунитета в аспирате из полости матки				
TNF- $\alpha$	-0,13	0,43	-0,17	0,51
IL-1 $\beta$	0,01	0,91	-0,45	0,042
IL-10	-0,25	0,11	0,24	0,36
Показатели углеводного обмена				
Глюкоза	-0,18	0,27	-0,59	0,014
Инсулин	-0,04	0,78	-0,63	0,007
Показатели гормонов яичников				
E <sub>2</sub>	-0,04	0,80	-0,26	0,32
Прогестерон	0,39	0,042	0,35	0,017

У беременных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе и самопроизвольным абортom при сроке 7–8 недель определена значимая связь между уровнем про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и хорионе (IL-10 ( $r=0,96$ ,  $p=0,000$ ) и TNF- $\alpha$  /IL-10 ( $r=0,91$ ,  $p=0,001$ )). Корреляций



TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  в сыворотке крови и хорионе не выявлено ( $r=-0,37$ ,  $p=0,36$ ) и ( $r=-0,33$ ,  $p=0,42$ ).

Таблица 6.13 – Оценка взаимосвязи содержания гликоделина с показателями клеточного звена иммунитета, углеводного обмена, уровнем гормонов яичников, содержанием ER $\alpha$  и PGR и активностью NF-kB у фертильных и первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Исследуемые показатели	Фертильные (n=46)		Первично бесплодные (n=26)	
	R	P	R	P
Показатели клеточного звена иммунитета в сыворотке крови				
TNF- $\alpha$	0,31	0,05	0,21	0,42
IL-1 $\beta$	0,01	0,93	0,34	0,19
IL-10	0,17	0,28	-0,16	0,54
Показатели клеточного звена иммунитета в аспирате из полости матки				
TNF- $\alpha$	0,03	0,83	-0,65	0,005
IL-1 $\beta$	-0,26	0,11	0,21	0,42
IL-10	0,22	0,16	0,16	0,54
Показатели углеводного обмена				
Глюкоза	0,21	0,12	-0,07	0,75
Инсулин	-0,19	0,17	-0,101	0,66
Показатели гормонов яичников				
E <sub>2</sub>	-0,14	0,29	0,06	0,76
Прогестерон	0,59	0,000	0,56	0,002
Содержание ER $\alpha$ и PGR				
ER $\alpha$	-0,11	0,51	0,12	0,63
PGR	-0,06	0,70	0,09	0,71
Активность NF-kB				
NF-kB	-0,02	0,88	-0,10	0,65

## ГЛАВА 7

**ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РЕПРОДУКТИВНЫХ  
И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ  
И ЖЕНЩИН С ДИСФУНКЦИЕЙ ГИПОТАЛАМУСА В АНАМНЕЗЕ,  
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭТИХ НАРУШЕНИЙ****7.1. Оценка факторов риска развития ожирения и нарушений  
менструальной функции у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса**

Были проанализированы соматический анамнез, особенности течения беременности и родов у матерей и неонатальный период у девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ.

У матерей девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением АГ и сахарный диабет отмечены с одинаковой частотой (21,2% (14) и 20,2% (21),  $\chi^2=0,02$ ,  $p=0,87$ ; 7,6% (5) и 13,5% (14),  $\chi^2=1,4$ ,  $p=0,23$  соответственно). У 12 (18,2%) девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и у 28 (26,9%) – с ожирением выявлено ожирение у матери ( $\chi^2=1,71$ ,  $p=0,19$ ), у 8 (12,1%) и 16 (15,4%) – ожирение у отца ( $\chi^2=0,35$ ,  $p=0,55$ ).

Осложнения первого триместра беременности и патологические состояния, встречающиеся у матерей девочек-подростков исследуемых групп, представлены на рисунке 7.1.1.

Сравнительный анализ между исследуемыми группами девочек-подростков не выявил особенностей осложнений и патологических состояний в первом триместре беременности у матерей (Рисунок 7.1.1). У 25 (24%) матерей исследуемых девочек с ожирением в анамнезе был угрожающий аборт – против 16 (24,2%) матерей девочек с избыточной массой тела ( $\chi^2=0,009$ ,  $p=0,97$ ), рвота беременных – у 19 (18,3%) и 5 (7,6%) ( $\chi^2=2,97$ ,  $p=0,08$ ) соответственно.

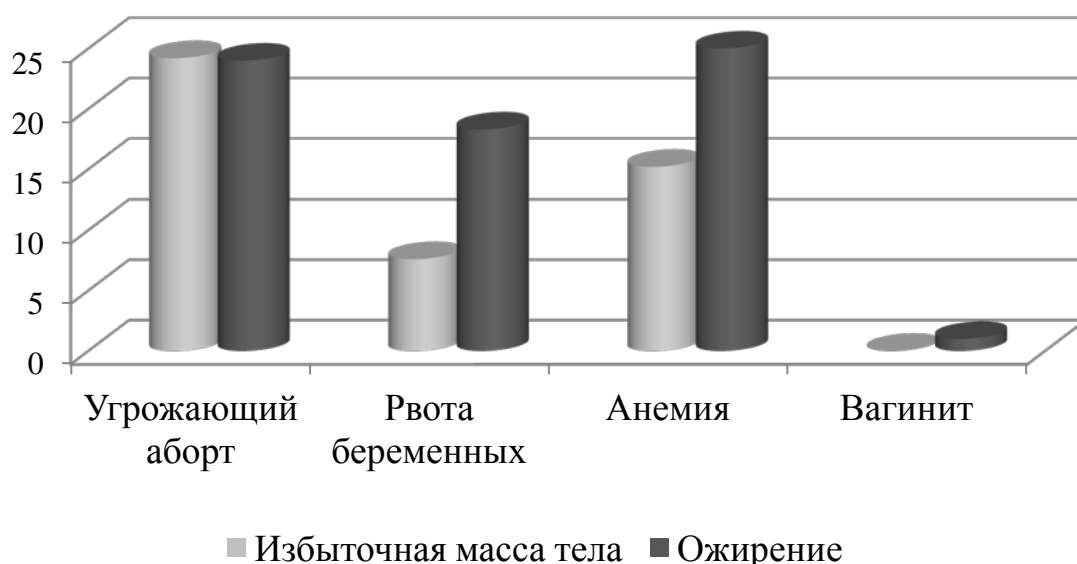
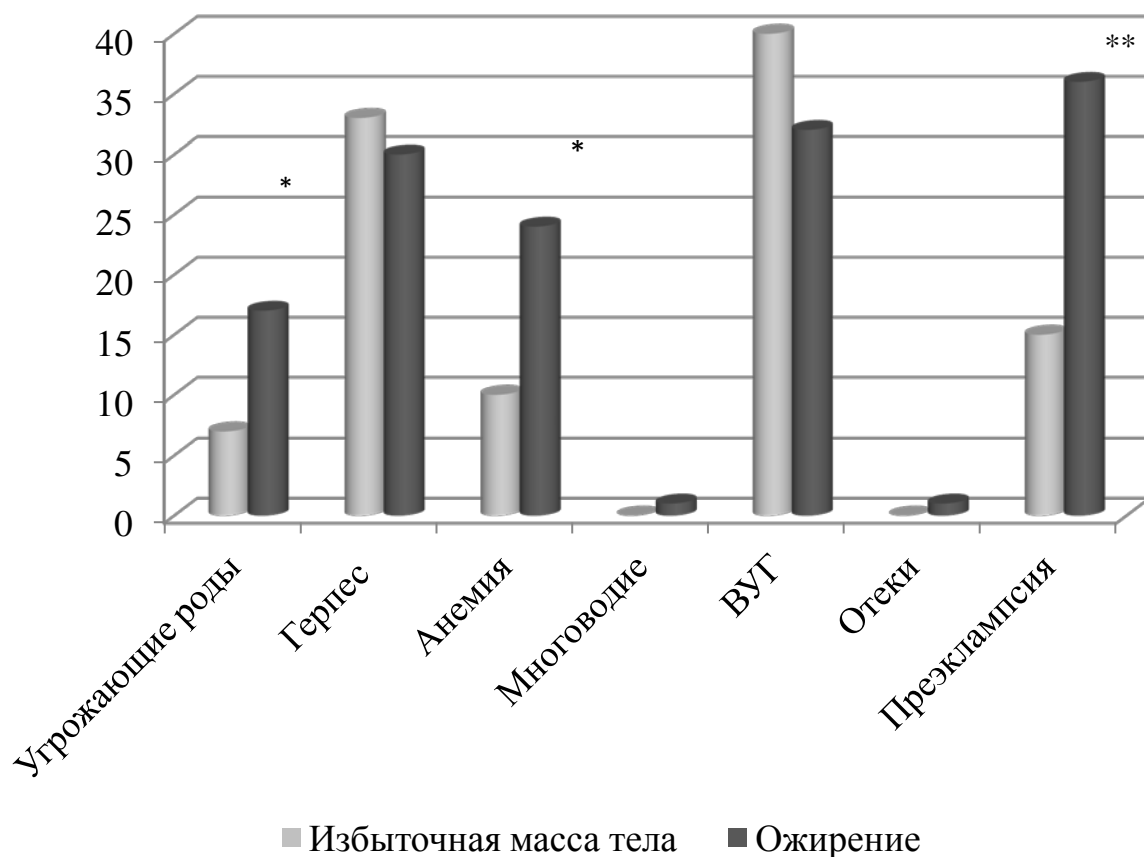


Рисунок 7.1.1 – Осложнения первого триместра беременности у матерей девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ (%)

Анемия в первом триместре беременности (Рисунок 7.1.1) была диагностирована у 10 (15,2%) матерей девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и у 26 (25%) – с ожирением ( $\chi^2=2,34$ ,  $p=0,13$ ), вагинит – только у матерей девочек-подростков с ДГ и ожирением (в 1%).

У 5 (7,6%) матерей девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела и у 18 (17,3%) матерей девочек-подростков с ДГ и ожирением ( $\chi^2=3,91$ ,  $p=0,04$ ) в анамнезе были угрожающие преждевременные роды (Рисунок 7.1.2). Из амбулаторных карт матерей исследуемых девочек нами выявлена значительная доля рецидива герпеса: у 30,8% (32) матерей с ожирением и у 33,3% (22) – с избыточной массой тела ( $\chi^2=0,12$ ,  $p=0,72$ ). Анемия во втором и третьем триместрах была чаще у матерей девочек-подростков с ДГ и ожирением и составила 24% (25) – против матерей девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела – 10,6% (7) ( $\chi^2=3,92$ ,  $p=0,04$ ). ВУГ встречалась с одинаковой частотой в исследуемых группах – 40,9% (27) и 32,7% (34) ( $\chi^2=1,18$ ,  $p=0,27$ ) соответственно.



#### Примечания

\* – различия значимы при  $p=0,04$  для  $\chi^2$

\*\* – различия значимы при  $p=0,002$  для  $\chi^2$

Рисунок 7.1.2 – Осложнения второго и третьего триместров беременности у матерей девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ (%)

Преэклампсия (Рисунок 7.1.2) регистрировалась в 2,4 раза чаще у матерей девочек-подростков с ДГ и ожирением и составила 36,5% (38), у матерей девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела – 15,2% (10) ( $\chi^2=9,11$ ,  $p=0,002$ ). Отеки во время беременности и многоводие диагностированы у матерей девочек-подростков с ДГ и ожирением одинаково часто – в 1%.

Осложнения родов и раннего послеродового периода у матерей девочек-подростков исследуемых групп представлены на рисунке 7.1.3.



Рисунок 7.1.3 – Осложнения родов и раннего послеродового периода у матерей девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ (%)

Нарушения родовой деятельности были у 14 (21,2%) матерей девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела – против 30 (28,9%) матерей девочек-подростков с ДГ и ожирением ( $\chi^2=1,22$ ,  $p=0,26$ ). Несоответствие размеров таза и плода, кровотечение в раннем послеродовом периоде встречались одинаково часто в исследуемых группах и не имели значимых различий (Рисунок 7.1.3).

80,3% (53) девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и 80,8% (84) – с ожирением рождены в срок ( $\chi^2=0,005$ ,  $p=0,94$ ), преждевременно – 9,1% (6) и 4,8% (5) ( $\chi^2=1,22$ ,  $p=0,26$ ), у матерей с перенесенной беременностью – 10,6% (7) и 14,4% (15) ( $\chi^2=0,52$ ,  $p=0,46$ ).

Оперативные роды были в анамнезе у 7 (10,6%) матерей девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела – против 15 (14,4%) матерей девочек-подростков с ДГ и ожирением ( $\chi^2=0,52$ ,  $p=0,46$ ), выходные акушерские щипцы были наложены 4 (6,1%) и 2 (1,9%), соответственно ( $\chi^2=0,9$ ,  $p=0,31$ ).

Асфиксия при рождении (через 1 минуту после рождения оценка по шкале Апгар менее 7 баллов) диагностирована у 21 (31,8%) девочки-подростка с ДГ и избыточной массой тела против 42 (40,4%) девочек-подростков с ДГ и ожирением ( $\chi^2=1,27$ ,  $p=0,25$ ). Согласно записям в амбулаторных картах, ишемию мозга в

неонатальном периоде определяли в группах с одинаковой частотой – у каждой второй новорожденной (30 (45,5%) и 47 (45,2%),  $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,97$ ).

Анализ проведенного опроса показал (Таблица 7.1.1), что в малообеспеченных семьях воспитываются 39,4% девочек-подростков с ДГ с ожирением и 33,3% – с избыточной массой тела ( $p=0,42$ ). Существенно не различались доли девочек-подростков в обеих исследуемых группах по оценке напряженности взаимоотношений в семье ( $p=0,11$ ).

Таблица 7.1.1 – Социально-экономические условия и образ жизни девочек-подростков с ДГ в зависимости от ИМТ (%)

Показатель	ДГ с избыточной массой тела (n=66)		ДГ с ожирением (n=104)		P ( $\chi^2$ )
	Абс.	%	Абс.	%	
Малообеспеченные семьи	22	33,3	41	39,4	0,42
Неполные семьи	9	13,6	15	14,4	0,88
Напряженные взаимоотношения в семье	43	65,2	55	52,9	0,11
Несбалансированное питание	43	65,2	69	66,4	0,87
Гиподинамия	40	60,6	52	50,0	0,17
Курение	12	18,2	19	18,3	0,98
Примечание – P – значимость различий при сравнении данных девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением					

Несбалансированное питание отмечено одинаково часто у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (Таблица 7.1.1). Гиподинамию чаще отмечали девочки-подростки с ДГ и избыточной массой тела, но значимых различий с группой девочек-подростков с ДГ и ожирением не выявлено ( $p=0,17$ ). Курили одинаково часто – 18,2% и 18,3% респондентов. Определены риски ожирения у девочек-подростков с ДГ относительно девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела (Таблица 7.1.2 и Таблица 7.1.3).

Выявлены социально-экономические факторы (Таблица 7.1.2), повышающие риск ожирения у девочек-подростков с ДГ (ОР>1): низкий уровень доходов в семье, несбалансированное питание, курение.

Таблица 7.1.2 – Социально-экономические факторы и показатели риска ожирения у девочек-подростков с ДГ

Социально-экономические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Уровень дохода			
Малообеспеченные семьи	1,11	0,87	1,41
Состав семьи			
Неполная семья	0,94	0,43	2,04
Взаимоотношения с родителями			
Напряженные	0,82	0,65	1,04
Характер питания			
Несбалансированное питание	1,02	0,81	1,27
Образ жизни			
Гиподинамия	0,82	0,79	1,32
Вредные привычки			
Курение	1,01	0,73	1,37

Манифест ДГ 3–5 лет и более 5 лет и ОРИ более 4 раз в год (Таблица 7.1.3) представляли значимый риск ожирения у девочек-подростков с ДГ. Сопутствующие соматические заболевания – хронический тонзиллит, диффузный зоб и герпетическая инфекция в пубертатном периоде – имели ОР ожирения >1, но не были значимыми факторами. Среди осложнений беременности у матери определен значимый риск ожирения у девочек-подростков с ДГ при гипертензивных расстройствах во второй половине беременности – преэклампсии, анемии во втором и третьем триместрах, угрожающих родах.

Таблица 7.1.3 – Медико-биологические факторы и показатели риска ожирения у девочек-подростков с ДГ

Медико-биологические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Манифест ДГ			
1–3 года	0,29	0,19	0,44
3–5 лет	1,58	1,27	1,95
Более 5 лет	1,78	1,44	2,18
Сопутствующие заболевания			
Хронический тонзиллит	1,12	0,85	1,46
Диффузный (эндемический) зоб	1,16	0,91	1,47
Преморбидный фон (перенесенные заболевания)			
Герпетическая инфекция	1,02	0,80	1,29
Детские инфекции	0,94	0,71	1,26
ОРИ	1,54	1,25	1,90
Осложнения беременности			
Угрожающие роды	1,34	1,04	1,73
ВУГ	0,86	0,67	1,13
Преэклампсия	1,46	1,17	1,82
Анемия во втором и третьем триместрах	1,36	1,08	1,72
Герпетическая инфекция	0,92	0,72	4,94
Осложнения родов			
Асфиксия	1,15	0,91	1,45
Осложнения перинатального периода			
Ишемия мозга	0,99	0,78	1,26
Наследственный фактор			
Ожирение у отца	1,11	0,81	1,51
Ожирение у матери	1,19	0,93	1,53
Гипертоническая болезнь	0,98	0,72	1,32
Сахарный диабет	1,24	0,91	1,66



Асфиксия при рождении имела  $OR > 1$ , но не была значимым фактором риска. Среди наследственных факторов риска ( $OR > 1$ ) ожирения у обследованных девочек-подростков с ДГ были выделены: сахарный диабет, ожирение у матери и у отца (Таблица 7.1.3).

Согласно проведенному анализу показателей  $OR$  факторов ожирения у девочек-подростков с ДГ, выделено 16 факторов риска ( $OR > 1$ ). Методом максимального правдоподобия построена модель множественной логистической регрессии путем пошагового исключения предикторных переменных для получения значимой модели. Зависимая переменная – наличие ожирения у девочек-подростков с ДГ. Все независимые переменные, входящие в модель множественной логистической регрессии, бинарные (закодированы: 0 – нет, 1 – да). В массиве данных отсутствующих значений не было. Коэффициент  $\beta$  – коэффициент регрессии каждой переменной.

Модель множественной логистической регрессии (Таблица 7.1.4) позволила выявить совокупность предикторов, наилучшим образом предсказывающих вероятность ожирения у девочек-подростков с ДГ ( $\chi^2=104,07$ ,  $p=0,00000$ ): манифест ДГ от 3 до 5 лет (ОШ = 9,79; 95% ДИ: 2,97–32,8), частые ОРИ более 4 раз в год (ОШ = 3,41; 95% ДИ: 1,1–10,9) и преэклампсия у матери (ОШ = 2,79; 95% ДИ: 1,03–7,6). Правильная суммарная классификация составляет 84,6%.

Таблица 7.1.4 – Табличный отчет о множественной логистической регрессионной модели ожирения у девочек-подростков с ДГ

Переменная	$\beta$	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда $\chi^2$	P	ОШ	95% ДИ
Свободный член	-2,68	0,565	-	-	-	-
Манифест ДГ от 3 до 5 лет	2,28	0,604	14,29	0,000	9,79	2,97–32,8
ОРИ	1,23	0,584	4,41	0,031	3,41	1,1–10,9
Преэклампсия у матери	1,03	0,517	4,13	0,041	2,79	1,03–7,6

Определены показатели риска вторичной аменореи у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (Таблица 7.1.5). Значимый риск аменореи установлен у девочек-подростков с ДГ при напряженных взаимоотношениях в семье и проживании в малообеспеченных семьях. ОР >1 аменореи выявлен при гиподинамии и несбалансированном питании.

Таблица 7.1.5 – Социально-экономические факторы и показатели риска вторичной аменореи у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением

Социально-экономические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Уровень дохода			
Малообеспеченные семьи	1,69	1,11	2,58
Состав семьи			
Неполная семья	0,86	0,44	1,68
Взаимоотношения с родителями			
Напряженные	1,82	1,17	2,79
Характер питания			
Несбалансированное питание	1,09	0,68	1,73
Образ жизни			
Гиподинамия	1,25	0,80	1,94
Вредные привычки			
Курение	0,75	0,39	1,41

Риск аменореи значимо возрастал при манифесте ДГ более 5 лет (Таблица 7.1.6). Асфиксия при рождении увеличивала риск аменореи в 1,7 раза. ОР аменореи >1 выявлен при преэклампсии, угрожающих родах у матери, перенесенной ВУГ, наличии ишемии мозга в неонатальном периоде, сопутствующей соматической патологии – хроническом тонзиллите, диффузном зобе, детских инфекциях, наследственном факторе – ожирении у матери.

Таблица 7.1.6 – Медико-биологические факторы и показатели риска вторичной аменореи у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением

Медико-биологические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Манифест ДГ			
1–3 года	0,28	0,15	0,54
3–5 лет	1,4	0,91	2,15
Более 5 лет	2,02	1,34	3,04
Сопутствующие заболевания			
Хронический тонзиллит	1,12	0,71	1,76
Диффузный (эндемический) зоб	1,39	0,91	2,14
Преморбидный фон (перенесенные заболевания)			
Герпетическая инфекция	0,7	0,45	1,07
Детские инфекции	1,15	0,71	1,85
ОРИ	0,96	0,63	1,24
Осложнения беременности			
Угрожающие роды	1,49	0,96	2,31
ВУГ	1,07	0,69	1,66
Преэклампсия	1,52	0,99	2,33
Анемия во втором и третьем триместрах	0,91	0,52	1,57
Герпетическая инфекция	0,86	0,53	1,39
Осложнения родов			
Асфиксия	1,7	1,11	2,58
Осложнения перинатального периода			
Ишемия мозга	1,39	0,91	2,14
Наследственный фактор			
Ожирение у отца	0,39	0,17	0,62
Ожирение у матери	1,03	0,63	1,49
Гипертоническая болезнь	0,4	0,18	0,57
Сахарный диабет	0,7	0,54	1,62

При определении риска аменореи у девочек с ДГ в пубертатном периоде в зависимости от массы тела выявлен значимый риск при ожирении (ОР – 1,9; 95% ДИ: 1,13–3,2), при избыточной массе тела – незначимый (ОР – 0,52; 95% ДИ: 0,31–0,88).

Согласно анализу показателей ОР факторов аменореи у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением, выделено 16 факторов риска (ОР >1). Методом максимального правдоподобия построена модель множественной логистической регрессии по аналогии с предыдущей. Зависимая переменная – наличие вторичной аменореи у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением. Все независимые переменные – бинарные (закодированы: 0 – нет, 1 – да). В массиве данных отсутствующих значений не было.

Модель множественной логистической регрессии (Таблица 7.1.7) позволила выявить совокупность предикторов, наилучшим образом предсказывающих вероятность вторичной аменореи у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением ( $\chi^2=18,87$ ,  $p=0,00029$ ): напряженные взаимоотношения в семье (ОШ = 2,2; 95% ДИ: 1,11–4,34), асфиксия в родах (в первую минуту жизни оценка по шкале Апгар менее 7 баллов) (ОШ = 2,3; 95% ДИ: 1,16–4,6), ожирение в пубертатном периоде (ОШ = 2,3; 95% ДИ: 1,08–4,73). Правильно классифицированное соотношение в группу составляет 67,1%.

Таблица 7.1.7 – Табличный отчет о множественной логистической регрессионной модели вторичной аменореи у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением

Переменная	$\beta$	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда $\chi^2$	P	ОШ	95% ДИ
Свободный член	-1,94	0,377	-	-	-	-
Асфиксия в родах	0,84	0,348	5,77	0,0163	2,3	1,16–4,60
Напряженные взаимоотношения в семье	0,78	0,346	5,13	0,0235	2,2	1,11–4,34
Ожирение	0,82	0,374	4,75	0,0292	2,3	1,08–4,73

Учитывая высокую частоту АМК у девочек-подростков с ДГ в пубертатном периоде с избыточной массой тела и с ожирением, определили социально-экономические факторы и показатели риска (Таблица 7.1.8). ОР >1 выявлен при неполном составе семьи, проживании в малообеспеченной семье и курении.

Таблица 7.1.8 – Социально-экономические факторы и показатели риска АМК у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением

Социально-экономические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Уровень дохода			
Малообеспеченные семьи	1,04	0,41	1,28
Состав семьи			
Неполная семья	1,43	0,45	2,71
Взаимоотношения с родителями			
Напряженные	0,63	0,37	1,08
Характер питания			
Несбалансированное питание	0,57	0,34	0,95
Образ жизни			
Гиподинамия	0,63	0,37	1,08
Вредные привычки			
Курение	1,05	0,54	2,05

Определены показатели риска медико-биологических факторов АМК у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением в пубертатном периоде (Таблица 7.1.9). Выявлен значимый фактор АМК – обострение герпетической инфекции в пубертатном периоде более 4 раз в год и накануне АМК. ОР АМК >1 был при наличии осложненного течения беременности у матери – угрожающих родов, анемии во втором и третьем триместрах, герпетической инфекции, перенесенной ВУГ, асфиксии при рождении.

Таблица 7.1.9 – Медико-биологические факторы и показатели риска АМК у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением

Медико-биологические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Манифест ДГ			
1–3 года	1,29	0,71	2,36
3–5 лет	0,95	0,56	1,61
Более 5 лет	0,93	0,53	1,65
Сопутствующие заболевания			
Хронический тонзиллит	0,55	0,33	0,92
Диффузный (эндемический) зоб	0,96	0,57	1,62
Преморбидный фон (перенесенные заболевания)			
Герпетическая инфекция	1,71	1,03	2,83
Детские инфекции	1,05	0,57	1,89
ОРИ	0,96	0,57	1,61
Осложнения беременности			
Угрожающие роды	1,57	0,92	2,69
ВУГ	1,13	0,64	1,88
Преэклампсия	0,69	0,35	1,37
Анемия во втором и третьем триместрах	1,48	0,85	2,06
Герпетическая инфекция	1,19	0,69	2,05
Осложнения родов			
Асфиксия	1,19	0,69	2,05
Осложнения перинатального периода			
Ишемия мозга	0,99	0,58	1,69
Наследственный фактор			
Ожирение у отца	0,75	0,46	1,75
Ожирение у матери	1,3	0,82	2,37
Гипертоническая болезнь	0,18	0,11	1,1
Сахарный диабет	0,21	0,16	1,18

Увеличивала риск АМК наследственная патология – ожирение у матери (Таблица 7.1.9). При определении рисков АМК у девочек с ДГ в пубертатном периоде в зависимости от массы тела значимых результатов не получено как при избыточной массе тела (ОР – 0,87; 95% ДИ: 0,51–1,51), так и при ожирении (ОР – 1,14; 95% ДИ: 0,65–1,98).

Согласно проведенному анализу показателей ОР факторов АМК у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением, выделено 13 факторов риска (ОР >1). Построена модель множественной логистической регрессии по аналогии предыдущих. Зависимая переменная – наличие АМК у девочек-подростков с ДГ. Все независимые переменные, входящие в модель множественной логистической регрессии, бинарные (закодированы: 0 – нет, 1 – да).

Модель множественной логистической регрессии (Таблица 7.1.10) позволила выявить совокупность предикторов, наилучшим образом предсказывающих вероятность АМК у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением ( $\chi^2=24,71$   $p=0,00002$ ): воспитание девочек в малообеспеченных семьях (ОШ = 4,19; 95% ДИ: 2,01–8,73) и обострение герпетической инфекции в пубертатном периоде более 4 раз в год и накануне АМК (ОШ = 2,28; 95% ДИ: 1,05–4,95). Правильно классифицированное соотношение в группу составляет 76,1%.

Таблица 7.1.10 – Табличный отчет о множественной логистической регрессионной модели АМК у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением

Переменная	$\beta$	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда $\chi^2$	P	ОШ	95% ДИ
Свободный член	-4,94	1,46	-	-	-	-
Малообеспеченная семья	1,43	0,37	4,8	0,0002	4,19	2,01–8,73
Герпетическая инфекция	0,82	0,39	4,41	0,035	2,28	1,05–4,95

Таким образом, факторами риска ожирения и нарушений менструальной функции у девочек-подростков с ДГ наряду с медико-биологическими являются и социально-экономические. Совокупность предикторов, наилучшим образом предсказывающая вероятность ожирения у девочек-подростков с ДГ: манифест ДГ от 3 до 5 лет, частые ОРИ более 4 раз в год и преэклампсия у матери. Совокупность факторов, определяющая риск аменореи у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением: напряженные взаимоотношения в семье, асфиксия в родах (в первую минуту жизни оценка по шкале Апгар менее 7 баллов) и ожирение в пубертатном периоде; АМК – воспитание девочек в малообеспеченных семьях и обострение герпетической инфекции в пубертатном периоде более 4 раз в год и накануне АМК.

## **7.2. Основные факторы риска развития репродуктивных нарушений у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе**

Оценка факторов риска развития первичного бесплодия в репродуктивном возрасте проводилась у 72 женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, из них у 26 женщин с первичным бесплодием и у 46 фертильных женщин.

Определены социально-экономические факторы пубертатного периода и показатели риска первичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (Таблица 7.2.1). Определено значимое увеличение риска при воспитании в неполной семье в пубертатном периоде. Незначимое увеличение риска выявлено при низком уровне доходов в семье, напряженных взаимоотношениях в семье, несбалансированном питании. Определены показатели риска медико-биологических факторов антенатального и пубертатного периодов в развитии первичного бесплодия (Таблица 7.2.2). Значимым фактором риска первичного бесплодия было осложненное течение беременности у матери – угрожающие роды во втором и третьем триместрах беременности.



Таблица 7.2.1 – Социально-экономические факторы пубертатного периода и показатели риска первичного бесплодия в репродуктивном возрасте у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Социально-экономические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Уровень дохода			
Малообеспеченные семьи	1,34	0,66	2,72
Состав семьи			
Неполная семья	2,58	1,36	4,86
Взаимоотношения с родителями			
Напряженные	1,03	0,49	2,14
Характер питания			
Несбалансированное питание	1,94	0,74	5,06
Образ жизни			
Гиподинамия	0,48	0,78	1,48
Вредные привычки			
Курение	0,95	0,34	2,63

Риск первичного бесплодия увеличивался ( $ОР > 1$ ) при наличии в пубертатном периоде диффузного (эндемического) зоба, ожирения, а также при преморбидном фоне, осложненном герпетической инфекцией. Незначительно увеличивали риск первичного бесплодия осложнения родов – асфиксия новорожденного и осложнения перинатального периода – ишемия мозга. Наследственность, отягощенная СД и ожирением, увеличивала риск развития первичного бесплодия, но не была значимым фактором риска (Таблица 7.2.2).

Наличие НМЦ в пубертатном периоде незначимо увеличивает риск первичного бесплодия в репродуктивном возрасте, в частности аменорея ( $ОР = 1,18$ ; 95% ДИ: 0,52–2,26), не увеличивает – олигоменорея ( $ОР = 0,42$ ; 95% ДИ: 0,41–16,1) и АМК ( $ОР = 0,55$ ; 95% ДИ: 0,21–1,46).

Таблица 7.2.2 – Медико-биологические факторы антенатального и пубертатного периодов и показатели риска первичного бесплодия в репродуктивном возрасте у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Медико-биологические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Сопутствующие заболевания			
Хронический тонзиллит	0,90	0,44	1,83
Диффузный зоб	1,3	0,63	2,59
Ожирение	1,08	0,48	2,09
Абдоминальное ожирение	0,60	0,29	1,24
Преморбидный фон (перенесенные заболевания)			
Герпетическая инфекция	1,1	0,49	2,08
Детские инфекции	0,27	0,07	1,13
Осложнения беременности у матерей			
Угрожающие роды	2,01	1,01	4,13
ВУГ	0,96	0,45	20,03
Преэклампсия	0,53	0,17	1,57
Анемия	0,84	0,30	2,39
Герпетическая инфекция	0,55	0,21	1,43
Осложнения родов			
Асфиксия	1,63	0,81	3,26
Осложнения перинатального периода			
Ишемия мозга	1,19	0,58	2,41
Наследственный фактор			
Ожирение у отца	1,19	0,49	2,87
Ожирение у матери	1,19	0,49	2,87
Гипертоническая болезнь	0,85	0,36	1,98
Сахарный диабет	1,73	0,78	3,87

Определены показатели риска социальных факторов репродуктивного возраста (Таблица 7.2.3).

Таблица 7.2.3 – Социально-экономические факторы репродуктивного возраста и показатели риска первичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Социально-экономические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Образ жизни			
Нарушение сна	2,09	0,92	4,66
Несбалансированное питание	1,66	0,58	4,73
Снижение стрессоустойчивости	1,66	0,58	4,73

Значимых факторов риска первичного бесплодия не выявлено (Таблица 7.2.3). ОР>1 имели нарушение сна, несбалансированное питание и снижение стрессоустойчивости.

Определены значимые медико-биологические факторы и показатели риска первичного бесплодия в репродуктивном возрасте (Таблица 7.2.4) при увеличении ОТ>80 см, ИМТ>24,9 кг/м<sup>2</sup> и АД>140/90 мм рт. ст., НМЦ – олигоменорея и обильные менструации, СПКЯ. Незначительное увеличение риска развития первичного бесплодия в репродуктивном возрасте определялось при полипе эндометрия.

Определение конкретного значения ОР аменореи, медицинского аборта, самопроизвольного выкидыша и родов некорректно в связи с отсутствием данного фактора риска в группе женщин с первичным бесплодием, а железисто-кистозной гиперплазии эндометрия, миомы матки, эндометриоза яичников – в связи с отсутствием данного фактора риска в группе фертильных женщин (Таблица 7.2.4). При подсчете ДИ частоты у женщин с первичным бесплодием гиперплазии эндометрия – у 4 (19,1%) (95% ДИ: 7,6–40,0), миомы матки – у 3 (14,3%) (95% ДИ: 4,98–34,6) и эндометриоза яичников – у 2 (9,5%) (95% ДИ: 2,65–28,9), можно заключить, что эффект данных факторов риска присутствует.

Таблица 7.2.4 – Медико-биологические факторы репродуктивного возраста и показатели риска первичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Медико-биологические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Соматическая заболеваемость			
АД > 140/90 мм рт .ст.	3,22	1,81	5,72
ИМТ >24,9 кг/м <sup>2</sup>	5,44	2,62	11,28
Абдоминальное ожирение ОТ>80 см	6,38	3,13	13,00
Гинекологический анамнез			
Медицинский аборт	-	-	-
Самопроизвольный выкидыш	-	-	-
Роды	-	-	-
Менструальная функция			
Олигоменорея	3,81	2,15	6,77
Аменорея	-	-	-
Обильные менструации	3,51	1,98	6,19
Гинекологическая заболеваемость			
Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия	-	-	-
Полип эндометрия	2,24	0,92	5,43
Миома матки	-	-	-
Эндометриоз яичников	-	-	-
СПКЯ	3,51	1,98	6,19

Гормональную терапию (низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы и гестагены не менее 6 месяцев) с целью контрацепции и/или регуляции менструального цикла принимали 11 (23,9%, 95% ДИ: 13,9–37,9) фертильных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, данный фактор отсутствовал в группе первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе.

Дополнительно проведена оценка воздействия риска изменений биохимических показателей в пубертатном периоде на формирование первичного бесплодия в репродуктивном возрасте у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями анамнезе (Таблица 7.2.5).

Таблица 7.2.5 – Биохимические показатели углеводного и липидного обмена в пубертатном периоде и показатели риска первичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Показатели в пубертатном периоде	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
НОМА	1,27	0,59	2,73
ОХС >3,0 ммоль/л,	0,98	0,48	2,012
ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л	3,58	1,68	7,63
ХС ЛПВП <1,03 ммоль/л п	0,74	0,34	1,59
ТГ >1,7 ммоль/л	2,58	1,36	4,86

Определены значимые изменения биохимических показателей липидного и углеводного обмена в пубертатном периоде и показатели риска первичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (Таблица 7.2.5) при увеличении ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л (ОР – 3,58; 95% ДИ: 1,68–7,63) и ТГ >1,7 ммоль/л (ОР – 2,58; 95% ДИ: 1,36–4,86). Незначительное увеличение риска развития первичного бесплодия в репродуктивном возрасте определялось при увеличении индекса НОМА (ОР>1). Увеличение ОХС >3,0 ммоль/л, снижение ХС ЛПВП <1,03 ммоль/л в пубертатном периоде не были значимы.

Согласно проведенному анализу показателей ОР факторов первичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе выделено 28 факторов риска (ОР >1). Построена модель множественной логистической регрессии. Зависимая переменная – наличие первичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, все независимые переменные, входящие в модель множественной логистической регрессии бинарные.

Предикторы – олигоменорея, обильные менструации, СПКЯ, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия – были объединены в гормонозависимые заболевания, биохимические предикторы (ХС ЛПНП и ТГ) – в критерии МС.

Модель множественной логистической регрессии (Таблица 7.2.6) позволила выявить совокупность предикторов, наилучшим образом предсказывающую вероятность первичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе ( $\chi^2=46,15$ ,  $p=0,0000$ ): гормонозависимые заболевания в репродуктивном возрасте (ОШ = 5,6; 95% ДИ: 2,5–30,2) и критерии МС (ОШ = 9,5; 95% ДИ: 1,7–51,9). Правильно классифицированное соотношение в группу составляет 84%.

Таблица 7.2.6 – Табличный отчет о множественной логистической регрессионной модели первичного бесплодия у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Переменная	$\beta$	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда $\chi^2$	P	ОШ	95% ДИ
Свободный член	-3,22	0,77	-	-	-	-
Гормонозависимые заболевания	3,92	0,89	19,16	0,0000	5,6	2,5–18,2
Критерии МС	2,25	0,85	6,99	0,0081	9,5	1,7–51,9

Таким образом, совокупностью предикторов, наилучшим образом предсказывающей вероятность первичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, являются гормонозависимые заболевания в репродуктивном возрасте и наличие диагностических критериев МС (ХС ЛПНП  $>3,0$  ммоль/л и ТГ  $>1,7$  ммоль/л – дислипидемия) в пубертатном периоде.

Оценка факторов риска вторичного бесплодия в репродуктивном возрасте проводилась у 60 женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, из них у 14 женщин с вторичным бесплодием и у 46 фертильных. Определены социально-экономические факторы пубертатного

периода и показатели риска развития вторичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (Таблица 7.2.7). Определено незначимое увеличение риска вторичного бесплодия при несбалансированном питании, неполной семье в пубертатном периоде, гиподинамии.

Таблица 7.2.7 – Социально-экономические факторы пубертатного периода и показатели риска вторичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Социально-экономические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Уровень дохода			
Малообеспеченные семьи	0,74	0,27	2,08
Состав семьи			
Неполная семья	1,1	0,18	0,27
Взаимоотношения с родителями			
Напряженные	0,52	0,22	1,23
Характер питания			
Несбалансированное питание	1,83	0,57	5,83
Образ жизни			
Гиподинамия	1,12	0,43	2,93
Вредные привычки			
Курение	0,94	0,25	3,53

Определены показатели риска медико-биологических факторов антенатального и пубертатного периодов в развитии вторичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (Таблица 7.2.8). Значимых факторов риска вторичного бесплодия не выявлено. Являлись факторами риска (ОР>1), но не были значимыми: осложненное течение беременности у матери – угрожающие роды, преэклампсия, герпетическая

инфекция у матери во время беременности, ВУГ, асфиксия новорожденного, наследственность, отягощенная ожирением у отца и у матери (Таблица 7.2.8).

Таблица 7.2.8 – Медико-биологические факторы антенатального и пубертатного периодов и показатели риска развития вторичного бесплодия в репродуктивном возрасте у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Медико-биологические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Сопутствующие заболевания			
Хронический тонзиллит	0,92	0,34	2,46
Диффузный зоб	0,36	0,09	1,05
Ожирение	1,27	0,48	3,39
Абдоминальное ожирение	1,06	0,29	3,96
Преморбидный фон (перенесенные заболевания)			
Герпетическая инфекция	0,66	0,25	1,66
Детские инфекции	0,98	0,32	3,02
Осложнения беременности у матерей			
Угрожающие роды	2,06	0,75	5,63
ВУГ	1,61	0,64	3,99
Преэклампсия	1,29	0,51	3,33
Анемия	0,23	0,09	1,02
Герпетическая инфекция	1,61	0,65	3,99
Осложнения родов			
Асфиксия	2,11	0,49	9,07
Осложнения перинатального периода			
Ишемия мозга	0,47	0,15	1,51
Наследственный фактор			
Ожирение у отца	1,78	0,68	4,64
Ожирение у матери	1,1	0,40	3,02
Гипертоническая болезнь	0,54	0,42	1,07
Сахарный диабет	0,21	0,04	1,25



Наличие НМЦ в пубертатном периоде незначимо увеличивает риск развития вторичного бесплодия в репродуктивном возрасте – аменорея (ОР – 1,09; 95% ДИ: 0,36–3,31). Не увеличивали риск – олигоменорея (ОР – 0,42; 95% ДИ: 0,41–16,1) и АМК (ОР – 0,58; 95% ДИ: 0,18–1,86).

Определены показатели риска социальных факторов репродуктивного возраста в развитии вторичного бесплодия (Таблица 7.2.9). Значимо увеличивали риск развития вторичного бесплодия несбалансированное питание и снижение стрессоустойчивости.

Таблица 7.2.9 – Социально-экономические факторы репродуктивного возраста и показатели риска вторичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Социально-экономические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Образ жизни			
Нарушение сна	1,46	0,27	7,65
Несбалансированное питание	3,6	1,63	7,98
Снижение стрессоустойчивости	3,0	1,23	7,30

Определены значимые медико-биологические факторы и показатели риска вторичного бесплодия в репродуктивном возрасте у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (Таблица 7.2.10) при наличии СПКЯ, ИМТ >24,9 кг/м<sup>2</sup>, ОТ>80 см, АД>140/90 мм рт. ст., НМЦ – обильные менструации, олигоменорея и аменорея, медицинском аборте. Незначительное увеличение риска вторичного бесплодия в репродуктивном возрасте определялось при полипе эндометрия (ОР>1) (Таблица 7.2.10). При подсчете у женщин с вторичным бесплодием ДИ частоты самопроизвольного выкидыша у 6 (42,9%) (95% ДИ: 18,82–70,35), железисто-кистозной гиперплазии эндометрия у 3 (21,4%) (95% ДИ: 5,7–51,19), зрелой тератомы яичника у 3 (21,4%) (95% ДИ: 5,7–51,19) можно заключить, что эффект данных факторов риска присутствует, при

эндометриоза яичников у 1 (7,1%) (95% ДИ: 0,37–35,8) – отсутствие воздействия данного фактора.

Таблица 7.2.10 – Медико-биологические факторы репродуктивного возраста и показатели риска вторичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Медико-биологические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Соматическая заболеваемость			
АД > 140/90 мм рт. ст.	4,21	1,97	8,97
ИМТ >24,9 кг/м <sup>2</sup>	5,96	2,84	12,52
Абдоминальное ожирение ОТ>80 см	5,66	2,62	12,26
Гинекологический анамнез			
Медицинский аборт	3,82	1,76	8,28
Самопроизвольный аборт	-	-	-
Роды	4,21	1,97	8,97
Менструальная функция			
Олигоменорея	4,86	2,97	10,34
Аменорея	3,17	1,23	8,15
Обильные менструации	4,88	2,97	10,35
Гинекологическая заболеваемость			
Гиперплазия эндометрия	-	-	-
Полип эндометрия	2,23	0,52	9,66
Эндометриоз яичников	-	-	-
СПКЯ	8,02	3,34	19,26

Гормональную терапию с целью коррекции менструального цикла и контрацепции в анамнезе использовали 11 (23,9%) (95% ДИ: 13,9–37,9) фертильных женщин, данный фактор отсутствовал в группе женщин с вторичным бесплодием.

Согласно проведенному анализу показателей ОР факторов вторичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе выделено 26 факторов риска (ОР >1). Построена модель множественной логистической регрессии. Зависимая переменная – наличие вторичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, все независимые переменные, входящие в модель множественной логистической регрессии бинарные. Предикторы олигоменорея, аменорея, обильные менструации, СПКЯ, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, полип эндометрия были объединены в гормонозависимые заболевания. Модель множественной логистической регрессии (Таблица 7.2.11) позволила выявить совокупность предикторов, наилучшим образом предсказывающую вероятность вторичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе ( $\chi^2=23,81$ ,  $p=0,00009$ ): медицинский аборт (ОШ = 17,9; 95% ДИ: 3,3–97,2) и наличие абдоминального ожирения в репродуктивном возрасте (ОШ = 18,4; 95% ДИ: 1,4–94,6). Правильно классифицированное соотношение в группу – 85,48%.

Таблица 7.2.11 – Табличный отчет о множественной логистической регрессионной модели вторичного бесплодия у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Переменная	$\beta$	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда $\chi^2$	P	ОШ	95% ДИ
Свободный член	-2,18	0,47	-	-	-	-
Абдоминальное ожирение ОТ>80см	2,88	0,84	11,68	0,0006	17,9	3,3–97,2
Медицинский аборт	2,91	1,29	5,08	0,024	18,4	1,4–94,6

Таким образом, совокупностью предикторов, наилучшим образом предсказывающей вероятность вторичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, является наличие абдоминального ожирения (ОТ>80 см) в репродуктивном возрасте и медицинского аборта в анамнезе.

Оценку факторов риска самопроизвольного выкидыша проводили у 72 женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, из них у 64 с прогрессирующей беременностью, у 8 с самопроизвольным абортom. Возраст и ИМТ в репродуктивном возрасте не имели значимых отличий ( $21,63 \pm 0,74$  лет и  $21,92 \pm 0,98$  лет,  $p=0,412$  и  $24,32 \pm 4,12$  кг/м<sup>2</sup> и  $24,81 \pm 4,03$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,454$ ).

Определены социально-экономические факторы пубертатного периода и показатели риска самопроизвольного выкидыша у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (Таблица 7.2.12). Выявлено увеличение риска ( $OR > 1$ ) самопроизвольного выкидыша при проживании девочки в малообеспеченной семье, при гиподинамии. Остальные социально-экономические факторы пубертатного периода имели  $OR < 1$ .

Таблица 7.2.12 – Социально-экономические факторы пубертатного периода и показатели риска самопроизвольного выкидыша в репродуктивном возрасте у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Социально-экономические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Уровень дохода			
Малообеспеченные семьи	2,47	0,64	9,54
Состав семьи			
Неполная семья	-	-	-
Взаимоотношения с родителями			
Напряженные	0,60	0,16	2,20
Характер питания			
Несбалансированное питание	0,68	0,18	2,61
Образ жизни			
Гиподинамия	2,68	0,58	12,42
Вредные привычки			
Курение	0,79	0,11	5,82

Определены показатели риска медико-биологических факторов самопроизвольного выкидыша у исследуемого контингента (Таблица 7.2.13).

Таблица 7.2.13 – Медико-биологические факторы антенатального и пубертатного периодов и показатели риска самопроизвольного выкидыша в репродуктивном возрасте у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Медико-биологические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Сопутствующие заболевания			
Хронический тонзиллит	2,02	0,43	9,33
Диффузный зоб	0,20	0,03	1,88
Ожирение	1,26	0,32	4,87
Абдоминальное ожирение	0,36	0,10	1,34
Преморбидный фон (перенесенные заболевания)			
Герпетическая инфекция	2,02	0,43	9,33
Детские инфекции	2,28	0,61	8,48
Осложнения беременности у матерей			
Угрожающие роды	-	-	-
ВУГ	2,47	0,64	9,54
Преэклампсия	0,75	0,16	3,46
Анемия	2,72	0,74	9,98
Герпетическая инфекция	1,27	0,33	4,89
Осложнения родов			
Асфиксия	0,66	0,14	3,06
Осложнения перинатального периода			
Ишемия мозга	0,52	0,11	2,42
Наследственный фактор			
Ожирение у отца	0,64	0,09	4,82
Ожирение у матери	0,54	0,07	4,08
Гипертоническая болезнь	1,94	0,16	8,13
Сахарный диабет	1,43	0,31	13,80

Значимых факторов не выявлено. Являлись факторами риска ( $OR > 1$ ), но не были значимыми: осложненное течение беременности у матери – анемия во 2 и 3 триместрах беременности, герпетическая инфекция у матери во время беременности, ВУГ; соматические заболевания пубертатного периода – хронический тонзиллит, ожирение, герпетическая и детские инфекции в пубертатном периоде; наследственность, отягощенная гипертонической болезнью и сахарным диабетом (Таблица 7.2.13).

Значимым фактором риска самопроизвольного выкидыша была вторичная аменорея в пубертатном периоде ( $OR = 8,83$ ; 95% ДИ: 2,56–30,41). Первичная аменорея увеличивала риск самопроизвольного аборта, но не была значимой ( $OR = 2,78$ ; 95% ДИ: 0,77–10,6). Олигоменорея и АМК в пубертатном периоде не увеличивали риск самопроизвольного выкидыша в репродуктивном возрасте ( $OR = 0,35$ ; 95% ДИ: 0,09–1,29 и  $OR = 0,75$ ; 95% ДИ: 0,16–3,46).

Определены показатели риска социальных факторов репродуктивного возраста в развитии самопроизвольного выкидыша у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (Таблица 7.2.14). Незначимо увеличивали риск развития самопроизвольного выкидыша несбалансированное питание, снижение стрессоустойчивости, нарушения сна.

Таблица 7.2.14 – Социально-экономические факторы репродуктивного возраста и показатели риска самопроизвольного выкидыша в репродуктивном возрасте у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Социально-экономические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Образ жизни			
Нарушения сна	1,79	0,17	8,09
Несбалансированное питание	1,43	0,16	8,13
Снижение стрессоустойчивости	1,32	0,19	9,27

Определен значимый фактор самопроизвольного выкидыша в репродуктивном возрасте (Таблица 7.2.15) – аменорея, олигоменорея увеличивала риск незначимо. Увеличивали риски самопроизвольного выкидыша: ИМТ >24,9 кг/м<sup>2</sup>, ОТ>80 см и СПКЯ. Наличие в анамнезе медицинского и самопроизвольного абортс также увеличивало риски самопроизвольного выкидыша в репродуктивном возрасте, но не значимо.

Таблица 7.2.15 – Медико-биологические факторы репродуктивного возраста и показатели риска самопроизвольного выкидыша в репродуктивном возрасте у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Медико-биологические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Соматическая заболеваемость			
АД > 140/90 мм рт. ст.	0,71	0,09	5,28
ИМТ >24,9 кг/м <sup>2</sup>	1,06	0,27	4,09
Абдоминальное ожирение ОТ>80 см	1,67	0,44	6,34
Гинекологический анамнез			
Медицинский аборт	3,28	0,57	18,86
Самопроизвольный выкидыш	1,91	0,29	12,64
Роды	-	-	-
Менструальная функция			
Олигоменорея	1,38	0,31	6,12
Аменорея	5,0	1,06	23,55
Обильные менструации	0,59	0,08	4,42
Гинекологическая заболеваемость			
Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия	-	-	-
Полип эндометрия	2,42	0,38	15,24
Эндометриоз яичников	-	-	-
СПКЯ	1,36	0,31	6,02

Согласно проведенному анализу показателей ОР факторов самопроизвольного выкидыша у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе выделено 22 фактора риска (ОР >1). Построена модель множественной логистической регрессии по аналогии предыдущих. Зависимая переменная – наличие самопроизвольного выкидыша у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе. Все независимые переменные, входящие в модель множественной логистической регрессии, бинарные.

Модель множественной логистической регрессии (Таблица 7.2.16) позволила выявить совокупность предикторов, наилучшим образом предсказывающую вероятность самопроизвольного выкидыша у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе ( $\chi^2=8,07$   $p=0,017$ ): вторичная аменорея в пубертатном (ОШ = 24,8; 95% ДИ: 1,81–38,4) и репродуктивном возрасте (ОШ = 12,4; 95% ДИ: 0,63–24,6). Правильно классифицированное соотношение в группу составляет 90,2%.

Таблица 7.2.16 – Табличный отчет о множественной логистической регрессионной модели самопроизвольного выкидыша в репродуктивном возрасте у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Переменная	$\beta$	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда $\chi^2$	P	ОШ	95% ДИ
Свободный член	-2,51	0,46	-	-	-	-
Аменорея в пубертатном периоде	3,21	1,31	6,01	0,014	24,8	1,81–38,4
Аменорея в репродуктивном возрасте	2,52	1,48	2,86	0,091	12,4	0,63–24,6

Таким образом, совокупностью предикторов, наилучшим образом предсказывающей вероятность самопроизвольного выкидыша у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, является вторичная аменорея в пубертатном и репродуктивном возрасте.



Определены социально-экономические факторы пубертатного периода и показатели риска ГСД у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (Таблица 7.2.17). Определено увеличение риска ГСД ( $OR > 1$ ) при проживании девочки в неполной семье, малообеспеченной семье, курении.

Таблица 7.2.17 – Социально-экономические факторы пубертатного периода и показатели риска ГСД в репродуктивном возрасте у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Социально-экономические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Уровень дохода			
Малообеспеченные семьи	1,23	0,41	3,67
Состав семьи			
Неполная семья	2,33	0,74	7,31
Взаимоотношения с родителями			
Напряженные	0,72	0,24	2,13
Характер питания			
Несбалансированное питание	0,72	0,23	2,21
Образ жизни			
Гиподинамия	-	-	-
Вредные привычки			
Курение	1,23	0,31	4,95

Значимым медико-биологическим фактором риска развития ГСД у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе был сахарный диабет у ближайших родственников (Таблица 7.2.18). Являлись факторами риска, но не были значимыми: наличие ожирения, в том числе абдоминального в пубертатном периоде, осложненное течение беременности у матери – преэклампсия, анемия, асфиксия при рождении.

Таблица 7.2.18 – Медико-биологические факторы антенатального и пубертатного периодов и показатели риска ГСД в репродуктивном возрасте у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Медико-биологические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Сопутствующие заболевания			
Хронический тонзиллит	0,65	0,23	1,84
Диффузный зоб	0,55	0,16	1,92
Ожирение	1,32	0,42	4,12
Абдоминальное ожирение	2,20	0,31	15,73
Преморбидный фон (перенесенные заболевания)			
Герпетическая инфекция	0,79	0,23	2,73
Детские инфекции	0,38	0,05	2,74
Осложнения беременности у матерей			
Угрожающие роды	0,70	0,11	4,83
ВУГ	0,84	0,27	2,63
Преэклампсия	1,89	0,64	5,53
Анемия	1,70	0,52	5,55
Герпетическая инфекция	0,81	0,27	2,41
Осложнения родов			
Асфиксия	1,14	0,37	3,52
Осложнения перинатального периода			
Ишемия мозга	0,89	0,28	2,78
Наследственный фактор			
Ожирение у отца	1,7	0,52	5,55
Ожирение у матери	0,84	0,20	3,50
Гипертоническая болезнь	1,21	0,36	4,07
Сахарный диабет	9,6	3,71	24,37

Не выявлено значимых или увеличивающих риск социально-экономических факторов ГСД у женщин с ДГ в анамнезе (Таблица 7.2.19).

Таблица 7.2.19 – Социально-экономические факторы репродуктивного возраста и показатели риска ГСД у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Социально-экономические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Образ жизни			
Нарушения сна	0,21	0,03	1,36
Несбалансированное питание	0,80	0,11	5,45
Снижение стрессоустойчивости	0,80	0,11	5,45

Медико-биологические факторы риска ГСД представлены в таблице 7.2.20.

Таблица 7.2.20 – Медико-биологические факторы репродуктивного возраста и показатели риска ГСД в репродуктивном возрасте у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Медико-биологические факторы	ОР	ДИ 95% (нижняя граница)	ДИ 95% (верхняя граница)
Соматическая заболеваемость			
АД > 140/90 мм рт. ст.	0,50	0,07	3,55
ИМТ >24,9 кг/м <sup>2</sup>	1,47	0,49	4,36
Абдоминальное ожирение ОТ>80 см	1,59	0,52	4,84
Гинекологический анамнез			
Медицинский аборт	-	-	-
Самопроизвольный выкидыш	1,34	0,21	8,47
Роды	1,34	0,21	8,47
Менструальная функция			
Олигоменорея	0,81	0,27	2,38
Аменорея	-	-	-
Обильные менструации	1,55	0,47	5,11

Увеличивали риски развития ГСД ( $OR > 1$ ): увеличение ОТ  $> 80$  см, ИМТ  $> 24,9$  кг/м<sup>2</sup>, самопроизвольный аборт, роды в анамнезе и обильные менструации (Таблица 7.2.20).

Дополнительно мы оценили воздействие терапии, которая проводилась с целью наступления беременности в развитии ГСД. Значим фактором ГСД была индуцированная беременность (стимуляция овуляции / ВРТ) ( $OR = 3,16$ ; 95% ДИ: 1,11–8,97). Прием гестагенов во время беременности ( $OR = 1,41$ ; 95% ДИ: 0,47–4,22) увеличивал риск ГСД, но не был значимым.

Согласно проведенному анализу показателей  $OR$  факторов ГСД у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, выделено 19 факторов риска ( $OR > 1$ ). Построена модель множественной логистической регрессии. Зависимая переменная – наличие ГСД у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, все независимые переменные, входящие в модель множественной логистической регрессии, бинарные. Модель множественной логистической регрессии (Таблица 7.2.21) позволила выявить совокупность предикторов, наилучшим образом предсказывающую вероятность ГСД у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе ( $\chi^2 = 22,114$ ,  $p = 0,0002$ ): наследственный сахарный диабет у ближайших родственников ( $OR = 5,6$ ; 95% ДИ: 1,7–11,9) и индуцированная беременность ( $OR = 1,4$ ; 95% ДИ: 1,04–3,9). Правильно классифицированное соотношение в группу составляет 91,6%.

Таблица 7.2.21 – Табличный отчет о множественной логистической регрессионной модели ГСД у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Переменная	$\beta$	Стандартная ошибка	Статистика критерия Вальда $\chi^2$	P	ОШ	95% ДИ
Свободный член	-2,92	0,59	-	-	-	-
Сахарный диабет	4,03	1,01	15,91	0,00006	5,6	1,7–11,9
Индуцированная беременность	2,52	1,08	5,36	0,021	1,4	1,04–3,9

Таким образом, совокупностью предикторов, наилучшим образом предсказывающей вероятность ГСД у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе является наследственный сахарный диабет в сочетании с индуцированной беременностью.

### **7.3. Математические модели прогнозирования развития репродуктивных нарушений и осложнений беременности у женщин с дисфункцией гипоталамуса в анамнезе**

Для исследования связи нарушений репродуктивной функции у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе с рядом диагностических признаков пубертатного периода были построены две прогностические модели логистической регрессии. Метод логистической регрессии позволяет оценить параметры уравнения регрессии, с помощью которого осуществляется прогноз вероятности принадлежности конкретного объекта к тому или иному состоянию [62]. В качестве признаков предикторов выступали номинальные, ранговые или же количественные признаки. В качестве зависимой переменной был взят бинарный признак – наличие первичного бесплодия / отсутствие первичного бесплодия (фертильность). Отбор независимых переменных, выступающих в качестве количественных переменных, проводился с помощью одномерного анализа на основании собственных исследований. Отобраны следующие переменные: показатели углеводного (инсулин), липидного обмена (ХС ЛПНП, ТГ), нейроэндокринной регуляции (тестостерон, ингибин В), функциональной активности эндометрия (гликоделин), клеточного иммунитета (TNF- $\alpha$ /IL-10). Методом максимального правдоподобия построена модель множественной логистической регрессии путем пошагового исключения предикторных переменных для получения значимой модели. Предварительно проведен корреляционный анализ для непрерывных величин, что позволяет провести проверку независимости признаков. Относительный вклад отдельных предикторов выражали величиной статистики Вальда  $\chi^2$  (Wald Chi-Square), а

также величиной стандартизированного коэффициента регрессии (Standardized Estimate). Вероятность отнесения отдельного пациента к первой градации вычисляли исходя из уравнения регрессии, которое имеет следующий вид:

$$p = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \dots + \beta_k * X_k)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \dots + \beta_k * X_k)}$$

где  $\beta_i$  – коэффициент регрессии для предикторов  $X_i$ .

Величину  $\beta_0$  принято называть свободным членом (Intercept).

Создана первая модель логистической регрессии для прогноза вероятности принадлежности девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (метаболическими нарушениями) к группе первично бесплодных и фертильных женщин в репродуктивном возрасте. В результате проведения многофакторного анализа мы получили совокупность предикторов. Уровень правильной классификации модели составляет 83,3%.

$$\beta = -0,40 + 0,60xX_1 - 0,68xX_2,$$

где 0,40 – свободный член;

$X_1$  – TNF- $\alpha$ /IL-10 (количественный показатель);

$X_2$  – тестостерон (количественный показатель).

Для построенной модели критерий  $\chi^2=15,9914$ ,  $p=0,00016$ .

Для сопоставления между собой предикторов по силе их влияния на прогнозируемый признак (принадлежность к группе фертильных / первично бесплодных) использовалось определение ОШ и ДИ (Таблица 7.3.1).

Таблица 7.3.1 – Табличный отчет первой логистической регрессионной модели первичного бесплодия у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением

Переменная	Стандартная ошибка	Р критерия Вальда $\chi^2$	ОШ	95% ДИ (нижняя граница)	95% ДИ (верхняя граница)
TNF- $\alpha$ /IL-10	0,21	0,005	1,83	1,16	2,53
Тестостерон	0,34	0,047	0,51	0,34	1,09

Таким образом, в данной модели прогноза первичного бесплодия у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (метаболическими нарушениями) наибольшую значимость имеет увеличение отношения TNF-а/IL-10 в пубертатном периоде (ОШ = 1,83; 95% ДИ: 1,16–2,53). Площадь под кривой для данной модели (AUC) = 0,73,3 (Рисунок 7.3.1).

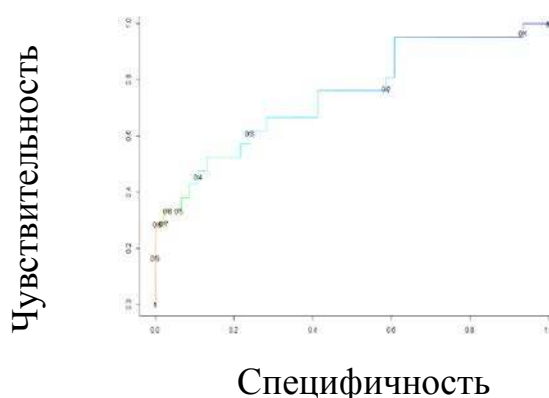


Рисунок 7.3.1 – ROC – кривая первой модели первичного бесплодия

Построена вторая модель прогнозирования первичного бесплодия у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (метаболическими нарушениями). Отобраны идентичные переменные первой модели, но закодированы как категориальные. Категориальные переменные кодировались с учетом данных, полученных в результате одномерного анализа при сравнении показателей девочек-подростков с ДГ и ожирением с одноименными показателями у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела (Главы 4, 5): показатель углеводного обмена (индекс НОМА более 3,43), показатели липидного обмена (ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л, ТГ более 1,7 ммоль/л), показатели нейроэндокринной регуляции (тестостерон –  $2,91 \pm 0,8$  нмоль/л, ингибин В –  $47,81 \pm 3,78$  пг/мл), функциональной активности эндометрия (гликоделин –  $5,89 \pm 2,75$  нг/мл), показатели клеточного иммунитета (TNF-а/IL-10 – количественный показатель).

Методом максимального правдоподобия построена вторая модель множественной логистической регрессии путем пошагового исключения

предикторных переменных в целях получения значимой модели для прогноза вероятности принадлежности девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (метаболическими нарушениями) к группе первично бесплодных и фертильных женщин в репродуктивном возрасте. В результате проведения многофакторного анализа мы получили совокупность предикторов. Уровень правильной классификации модели составляет 83,0%.

$$\beta = 2,16 + 0,44xX_1 - 1,74xX_2 - 1,39xX_3 - 1,08xX_4 + 1,04xX_5 + 1,94xX_6,$$

где 2,16 – свободный член;

$X_1$  – TNF- $\alpha$ /IL-10 (количественный показатель);

$X_2$  – тестостерон (<2,11 нмоль/л – код 1, 2,11 – 3,17 нмоль/л – код 2, >3,71 нмоль/л – код 3);

$X_3$  – индекс НОМА более 3,43 ( $\leq 3,43$  – код 1, >3,43 – код 2);

$X_4$  – ингибин В (<44,03 пг/мл – код 1, 44,03 – 51,59 пг/мл – код 2, >51,59 пг/мл – код 3);

$X_5$  – гликоделин (<3,14 нг/мл – код 1, 3,14 – 8,64 нг/мл – код 2, >8,64 нг/мл – код 3);

$X_6$  – ТГ более 1,7 ммоль/л ( $\leq 1,7$  ммоль/л – код 1, >1,7 ммоль/л – код 2).

Для построенной модели критерий  $\chi^2=24,732$ ,  $p=0,00016$ .

Вероятность отнесения отдельного пациента к первой градации признака (в данном случае – к фертильным), или PRED1, вычисляли по формуле  $PRED1=(EXP(\beta))/(1+EXP(\beta))$ , а вероятность ее отнесения ко второй градации (первично бесплодные)  $PRED2=1 - PRED1$ . Когда вероятность PRED1 более 0,5, обследуемая относится к первой градации (в данном случае – к фертильным).

Для сопоставления между собой предикторов по силе их влияния на прогнозируемый признак (принадлежность к группе фертильных / первично бесплодных) использовалось определение ОШ и ДИ (Таблица 7.3.2). Таким образом, в данной модели прогноза первичного бесплодия у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (метаболическими нарушениями) наибольшую значимость имеет увеличение отношение TNF- $\alpha$ /IL-10 (ОШ = 1,71; 95% ДИ: 1,16–2,53).



Таблица 7.3.2 – Табличный отчет второй логистической регрессионной модели первичного бесплодия у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением

Переменная	Стандартная ошибка	Р критерия Вальда $\chi^2$	ОШ	95% ДИ (нижняя граница)	95% ДИ (верхняя граница)
TNF-a/IL-10	0,24	0,069	1,71	1,16	2,53
Тестостерон	0,66	0,008	0,41	0,15	1,09
Индекс НОМА	0,74	0,061	0,84	0,14	1,45
Ингибин В	0,76	0,156	0,71	0,28	1,82
Гликоделин	0,72	0,147	2,26	0,69	7,44
ТГ	1,11	0,079	4,48	0,96	20,94

Площадь под кривой для данной модели (AUC) = 0,80 (Рисунок 7.3.2).

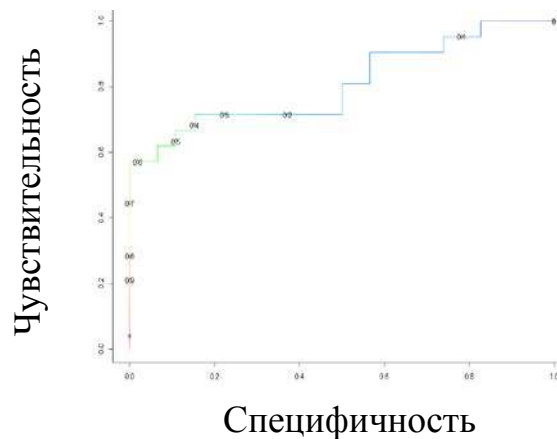


Рисунок 7.3.2 – ROC – кривая второй модели первичного бесплодия

Пример 1.

Обследована пациентка с ДГ в пубертатном периоде (№ карты 61) 15 лет. TNF-a/IL-10 – 1,71, тестостерон – 3,1 нмоль/л, индекс НОМА – 10,43, ингибин В – 40,0 пг/мл, гликоделин – 1,9 нг/мл, ТГ – 1,7 ммоль/л.

$$\beta = 2,16 + 0,44 \times 1,7 - 1,74 \times 2 - 1,39 \times 2 - 1,08 \times 1 + 1,04 \times 1 + 1,94 \times 1 = -1,45$$

Значение экспоненты EXP ( $\beta$ ) определялось с помощью статистического пакета программ Microsoft Excel. В данном случае

вероятность отнесения обследуемой к первой градации признака  $PRED1 = 0,31$ . Соответственно, вероятность отнесения ко второй градации  $PRED2 = 0,69$ . Поскольку вероятность  $PRED1$  менее 0,5, а вероятность  $PRED2$  более 0,5, обследуемая относится ко второй градации (первично бесплодные). В репродуктивном возрасте данная пациентка относилась к категории первично бесплодных женщин.

#### Пример 2.

Обследована пациентка с ДГ в пубертатном периоде (№ карты 66) 16 лет. TNF-а/IL-10 – 5, тестостерон – 3,78 нмоль/л, индекс НОМА – 6,7, ингибин В – 40,8 пг/мл, гликоделин – 3,28 нг/мл, ТГ – 1,6 ммоль/л.

$$\beta = 2,16 + 0,44 \times 5 - 1,74 \times 3 - 1,39 \times 2 - 1,08 \times 1 + 1,04 \times 2 + 1,94 \times 1 = -0,7$$

В данном случае вероятность отнесения обследуемой к первой градации признака  $PRED1 = 0,96$ . Соответственно, вероятность отнесения ко второй градации  $PRED2 = 0,04$ , поскольку вероятность  $PRED1$  более 0,5, а вероятность  $PRED2$  менее 0,5, обследуемая относится к первой градации (фертильные). В репродуктивном возрасте данная пациентка относилась к категории фертильных.

Для исследования связи нарушений репродуктивной функции у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе с рядом диагностических признаков репродуктивного возраста была построена третья прогностическая модель логистической регрессии. В качестве зависимой переменной был взят бинарный признак наличие первичного бесплодия / отсутствие первичного бесплодия (фертильность). Все переменные, входящие в модель, были отобраны на основании собственных исследований с помощью одномерного анализа и выступали в качестве количественных признаков. Отобраны следующие переменные: показатель углеводного обмена (инсулин), показатели липидного обмена (ХС ЛПНП, ТГ), показатели нейроэндокринной регуляции (ЛГ, кортизол), функциональной активности эндометрия (гликоделин), показатели клеточного иммунитета (TNF-а, IL-10, IL-1 $\beta$ ). Построена модель множественной логистической регрессии методом максимального правдоподобия путем

пошагового исключения предикторных переменных для получения значимой модели. Предварительно проведен корреляционный анализ для непрерывных величин, чтобы провести проверку независимости признаков.

Создана третья модель логистической регрессии для прогноза вероятности принадлежности женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе к группе первично бесплодных и фертильных женщин в репродуктивном возрасте. В результате проведения многофакторного анализа мы получили совокупность предикторов. Уровень правильной классификации модели составляет 90%.

$$\beta = 1,75 - 0,55xX_1 - 0,24xX_2 - 2,42xX_3$$

где 1,75 – свободный член;

$X_1$  – IL-10 в сыворотке крови;

$X_2$  – гликоделин в менструальной крови;

$X_3$  – ХС ЛПНП в сыворотке крови.

Для построенной модели критерий  $\chi^2=37,802$ ,  $p=0,00000$ .

Для сопоставления между собой предикторов по силе их влияния на прогнозируемый признак (принадлежность к группе фертильных / первично бесплодных) использовалось определение ОШ и ДИ (Таблица 7.3.3).

Таблица 7.3.3 – Табличный отчет третьей логистической регрессионной модели первичного бесплодия у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Переменная	Стандартная ошибка	Р критерия Вальда $\chi^2$	ОШ	95% ДИ (нижняя граница)	95% ДИ (верхняя граница)
IL-10	0,24	0,019	0,57	0,35	0,93
Гликоделин	0,12	0,044	0,78	0,61	0,99
ХС ЛПНП	1,02	0,018	11,21	1,43	87,59

Таким образом, в данной модели прогноза первичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе наибольшую значимость имеет снижение противовоспалительного (IL-10) цитокина в сыворотке крови

(ОШ = 0,57; 95% ДИ: 0,35–0,93), гликоделина в менструальной крови (ОШ = 0,78; 95% ДИ: 0,61–0,99), повышение ХС ЛПНП (ОШ = 11,2; 95% ДИ: 1,43–87,59).

Площадь под кривой для данной модели (AUC) = 0,85 (Рисунок 7.3.3).

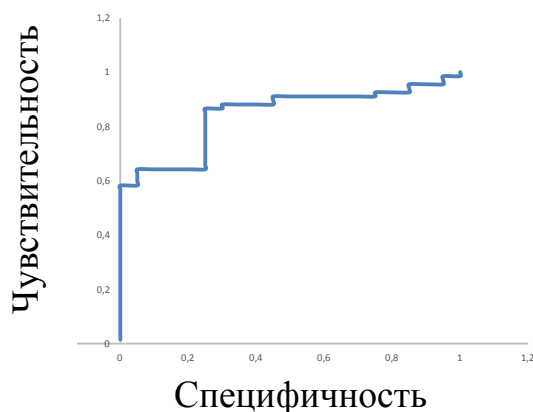


Рисунок 7.3.3 – ROC – кривая третьей модели первичного бесплодия

Для исследования связи осложнений беременности у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе с рядом диагностических признаков репродуктивного возраста были построены прогностические модели логистической регрессии самопроизвольного выкидыша (ранних потерь беременности) и ГСД.

В качестве зависимой переменной был взят бинарный признак – наличие самопроизвольного выкидыша (ранние потери беременности) / отсутствие самопроизвольного выкидыша (прогрессирующая беременность). Отбор независимых переменных проводился с помощью одномерного анализа. Отобраны следующие переменные: ИМТ в репродуктивном возрасте до наступления беременности (количественный показатель) и показатели клеточного иммунитета (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ /IL-10, IL-10 – количественные показатели) в сыворотке крови при сроке беременности 7-8 недель.

Относительный вклад отдельных предикторов и вероятность отнесения отдельного пациента к первой градации вычисляли исходя из уравнения регрессии аналогично предыдущей модели. Предварительно проведены анализ таблиц сопряженности для бинарных признаков и корреляционный анализ для непрерывных величин, что позволяет провести проверку независимости

признаков. Методом максимального правдоподобия построена модель множественной логистической регрессии путем пошагового исключения предикторных переменных в целях получения значимой модели для прогноза вероятности принадлежности женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе к группе с самопроизвольным выкидышем и без самопроизвольного выкидыша (прогрессирующая беременность). В результате проведения многофакторного анализа мы получили совокупность предикторов. Уровень правильной классификации модели составляет 71%.

$$\beta = -11,89 + 0,82xX_1,$$

где 11,89 – свободный член;

$X_1$  – TNF-a/IL-10.

Для построенной модели критерий  $\chi^2=33,52$ ,  $p=0,0003$ . Для сопоставления между собой предикторов по силе их влияния на прогнозируемый признак (принадлежность к группе женщин с самопроизвольным выкидышем (ранние потери беременности) / без самопроизвольного выкидыша (прогрессирующая беременность)) использовалось определение ОШ и ДИ (Таблица 7.3.4).

Таблица 7.3.4 – Табличный отчет логистической регрессионной модели самопроизвольного выкидыша у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Переменная	Стандартная ошибка	Р критерия Вальда $\chi^2$	ОШ	95% ДИ (нижняя граница)	95% ДИ (верхняя граница)
TNF-a/IL-10	0,25	0,001	2,29	1,38	3,79

Таким образом, в данной модели прогноза самопроизвольного выкидыша (ранних потерь беременности) у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе единственно значимым является увеличение отношения про- и противовоспалительных цитокинов TNF-a/IL-10 (ОШ = 2,29; 95% ДИ: 1,38–3,79). Площадь под кривой для данной модели (AUC) = 0,97 (Рисунок 7.3.4).

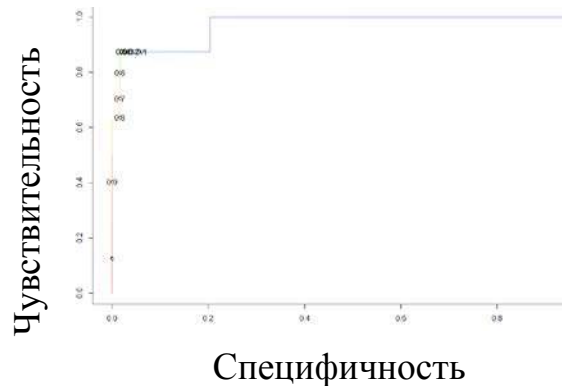


Рисунок 7.3.4 – ROC – кривая модели самопроизвольного выкидыша

Для построения модели ГСД в качестве зависимой переменной был взят бинарный признак – наличие ГСД / отсутствие ГСД. Отбор независимых переменных проводился с помощью одномерного анализа. Отобраны следующие переменные: ИМТ (количественный показатель) и ОТ >80 см (бинарный показатель: 0 – нет, 1 – да), показатели клеточного иммунитета (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ /IL-10 – количественные показатели), показатель углеводного обмена (инсулин – количественный показатель), показатель липидного обмена (ХС ЛПНП – количественный показатель) в репродуктивном возрасте до наступления беременности. Относительный вклад отдельных предикторов и вероятность отнесения отдельного пациента к первой градации вычисляли исходя из уравнения регрессии аналогично предыдущей модели. Предварительно проведены анализ таблиц сопряженности для бинарных признаков и корреляционный анализ для непрерывных величин, что позволяет провести проверку независимости признаков. Методом максимального правдоподобия построена модель множественной логистической регрессии путем пошагового исключения предикторных переменных с целью получения значимой модели для прогноза вероятности принадлежности женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе к группе с ГСД и без ГСД во время беременности. В результате проведения многофакторного анализа мы получили совокупность предикторов. Уровень правильной классификации модели составляет 71%.

$$\beta = -1,52 + 0,12xX_1 - 1,51xX_2,$$

где 1,51 – свободный член;

$X_1$  – инсулин (количественный показатель);

$X_2$  – ИМТ в репродуктивном возрасте (количественный показатель).

Для построенной модели критерий  $\chi^2=6,004$ ,  $p=0,024$ . Для сопоставления между собой предикторов по силе их влияния на прогнозируемый признак (принадлежность к группе женщин с ГСД / без ГСД) использовалось определение ОШ и ДИ (Таблица 7.3.5). Таким образом, в данной модели прогноза развития ГСД во время беременности у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе наибольшую значимость имеет увеличение уровня инсулина до наступления беременности (ОШ = 1,14; 95% ДИ: 1,01–1,28).

Таблица 7.3.5 – Табличный отчет логистической регрессионной модели ГСД у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Переменная	Стандартная ошибка	Р критерия Вальда $\chi^2$	ОШ	95% ДИ (нижняя граница)	95% ДИ (верхняя граница)
Инсулин	0,05	0,033	1,14	1,01	1,28
ИМТ	0,82	0,081	0,96	0,44	2,1

Площадь под кривой для данной модели (AUC) = 0,68 (Рисунок 7.3.5).

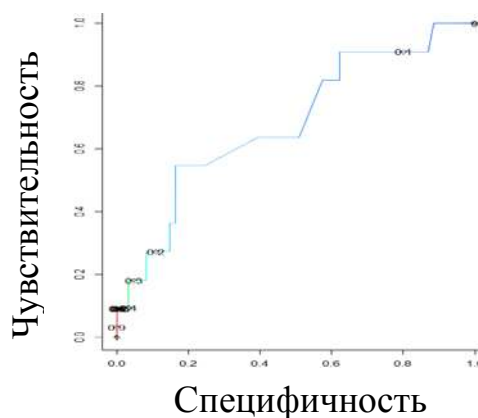


Рисунок 7.3.5 – ROC – кривая модели ГСД

## ГЛАВА 8

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровень здоровья и развития общества во многом определяется здоровьем детей и подростков, составляющих значимую часть в структуре населения и формирующих его репродуктивный потенциал [6, 55, 72]. Распространенность ДГ в пубертатном периоде среди девочек составляет от 7,1 до 25% [19, 36], в 78% сопровождается ожирением [1, 82]. Работы, посвященные изучению последствий нарушений становления репродуктивной функции в пубертатном периоде, единичны [1, 19, 36, 82], рядом авторов эти последствия рассматриваются как факторы нарушений менструальной и репродуктивной функций [3, 35, 178, 195, 217].

Нами впервые проведена проспективная оценка нарушений гинекологического и соматического здоровья у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (метаболическими нарушениями) в пубертатном периоде, реализации ими детородной функции, осложнений беременности и родов, определены факторы риска репродуктивных и метаболических нарушений в пубертатном периоде и в репродуктивном возрасте.

Объектом проспективного исследования на первом этапе в пубертатном периоде были 170 девочек-подростков с ДГ, госпитализированные в гинекологическое отделение ГАУЗ АО «Амурская областная детская клиническая больница» по направлению гинеколога из городов и районов Амурской области с 2000 по 2014 г. (средний возраст госпитализированных составил  $14,41 \pm 0,26$  года, ИМТ –  $31,1 \pm 0,35$  кг/м<sup>2</sup>).

На втором этапе проспективного исследования из 170 потенциальных участников пубертатного периода в репродуктивном возрасте стали 86 женщин, исключены из исследования согласно критериям отбора 84 женщины. Оценка гинекологических заболеваний, реализации детородной функции, осложнений беременности и родов проводилась у 86 женщин репродуктивного возраста с ДГ и



метаболическими нарушениями в анамнезе через  $6,1 \pm 0,46$  года. Средний возраст в репродуктивном возрасте составил  $21,95 \pm 0,2$  года, ИМТ –  $24,7 \pm 3,9$  кг/м<sup>2</sup>.

Из 170 девочек-подростков с ДГ 66 (38,8%) имели избыточную массу тела и 104 (61,2%) – ожирение (I степени у 78 (75%), II степени у 19 (18,3%), III степени у 7 (6,7%). Другими исследователями показано, что избыточная масса тела диагностируется у 17%, ожирение – у 10,6–83,3% обследуемых в общей когорте девочек-подростков с ДГ [1, 19, 81, 88, 90]. Показатели высокой частоты избыточной массы тела и ожирения в нашем исследовании, возможно, связаны с проведением обследования девочек-подростков с ДГ, госпитализированных в стационар. Также следует отметить, что в большинстве вышеперечисленных исследований у девочек-подростков с ДГ учитывалось только наличие ожирения.

ИМТ у девочек-подростков с ДГ и ожирением был выше, чем при избыточной массе тела –  $33,36 \pm 3,03$  кг/м<sup>2</sup> (95% ДИ: 32,77–33,95) и  $26,11 \pm 1,42$  кг/м<sup>2</sup> (95% ДИ: 25,76–26,46) соответственно ( $p=0,000$ ). Возраст манифеста ДГ был ниже у девочек-подростков с ожирением ( $4,00 \pm 2,0$  года) в сравнении с группой девочек-подростков с избыточной массой тела ( $2,08 \pm 1,24$  года,  $p=0,003$ ).

Проведена сравнительная характеристика полового развития (Ma Pв Ax), менструальной функции и соматического здоровья у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела ( $n=66$ ) и с ожирением ( $n=104$ ).

При оценке формулы полового развития Ma Pв Ax у девочек-подростков с ДГ и ожирением выявлено ускоренное развитие молочных желез в сравнении с группой девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела ( $3,82 \pm 0,12$  и  $4,64 \pm 0,23$ ,  $p=0,001$ ). Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследования Е.В. Уваровой и соавт. (2010), в котором показано, что у девочек с ДГ сохранена последовательность стадий полового созревания, но наблюдается несколько опережающее возрастным нормам развитие молочных желез при более раннем наступлении менструации [82]. Многоцентровое исследование школьниц в Китае (609 девочек), которое проводилось на базе медицинского университета г. Чунцин, показало четкую взаимосвязь между ожирением и ускоренным половым созреванием [275]. По данным L. Zhai et al. (2015), у 25,9% девочек с ожирением

отмечено ускоренное половое созревание, что в первую очередь связано с развитием молочных желез и ранним менархе (ОР – 6,3) [114].

При оценке среднего возраста начала менархе у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением значимых отличий не выявлено ( $11,42 \pm 0,89$  года и  $11,65 \pm 0,8$  года,  $p=0,17$ ). В обеих исследуемых группах возраст начала менархе был ниже, чем в общей популяции девочек-подростков Амурской области, который составляет 12,4 года [15]. Многими исследователями отмечено раннее наступление менархе у девочек с ДГ [35, 82]. По данным отечественных и зарубежных исследователей, своевременное наступление менархе наблюдается у 31% девочек-подростков с ДГ, возраст начала менархе колеблется от 9 до 12 лет [3, 36, 114]. Н. Bratke et al. (2017) определили значимый риск развития ранних менархе в общей популяции девочек с ИМТ  $>29,9$  кг/м<sup>2</sup> (ОР – 1,79) и рассматривал раннее наступление менархе как независимый предиктор нарастания массы тела [279].

Нерегулярный менструальный цикл установлен у 27 (40,9%) девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и у 78 (75%) – с ожирением ( $p=0,001$ ). Олигоменорея диагностирована чаще у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела (78,8% и 59,6%,  $p=0,009$ ), аменорея – с ожирением (40,4% и 21,2%,  $p=0,009$ ). Вторичная аменорея выявлена чаще у девочек-подростков с ожирением (30,8% и 16,7%,  $p=0,39$ ). Полученные данные подтверждаются рядом исследовательских работ – частота олигоменореи у девочек-подростков с ДГ достигает 66,7–86,4%, аменореи – 21,2% [1, 40, 82, 225]. Проведенные нами исследования показывают, что у девочек-подростков с ДГ НМЦ усугубляются увеличением массы тела. Несмотря на большое количество исследований в этой области, оценка НМЦ в пубертатном периоде остается чрезвычайно важной проблемой. По мнению некоторых авторов, нарушения менструальной функции в пубертатном периоде способны оказать отрицательное влияние на реализацию репродуктивного потенциала [88, 225], что мы оценили в результате нашего исследования. АМК у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением отмечались практически у каждой четвертой пациентки (22,7% и 26%,

$p=0,63$ ). Частота АМК сопоставима с данными литературы – от 13,3% до 17% [81, 88].

При анализе соматического здоровья с использованием диагностических критериев и рекомендаций национальной образовательной программы по холестерину у взрослых в третьем пересмотре (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III), в модификации для детского возраста, МС установлен у 33,3% девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и у 85,6% – с ожирением ( $\chi^2=48,63$ ,  $p=0,000$ ). Исследования, посвященные диагностике МС у детей и подростков, сравнительно новы. В доступной литературе не найдено данных о частоте МС у девочек с ДГ. По данным отечественных и зарубежных авторов, МС диагностируется у 30–50% детей и подростков как с избыточной массой тела, так и с ожирением [84, 149, 170]. Наши данные сопоставимы с данными систематического обзора, проведенного в университете г. Абердина (Шотландия), который показал, что частота МС у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением колеблется от 29,3% до 66% [164].

ОРИ более четырех раз в год выявлялись в 3,4 раза чаще у девочек-подростков с ДГ и ожирением ( $p=0,000$ ). У девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела в 2,4 раза чаще диагностирован хронический гастрит ( $\chi^2=4,27$ ,  $p=0,03$ ). В обеих исследуемых группах была высока доля хронического тонзиллита (59,1% и 66,4%,  $\chi^2=0,91$ ,  $p=0,33$ ), обострения герпетической инфекции более четырех раз в год (54,6% и 55,8%,  $\chi^2=0,05$ ,  $p=0,82$ ), в связи с этим не исключается влияние инфекционного фактора на формирование ГГНС в период ее становления. Литературные данные также показали высокую частоту респираторных инфекций или наличие очагов хронической инфекции у 48–68,1% девочек-подростков с ДГ [82, 162]. С высокой частотой в группах диагностирован диффузный (эндемический) зоб (39,4% и 49%,  $\chi^2=1,5$ ,  $p=0,21$ ), что согласуется с другими исследованиями [40, 76]. Как известно, Амурская область относится к эндемической зоне по йодной недостаточности.

На втором этапе проспективного исследования из 170 потенциальных участников пубертатного периода стали 86 женщин в репродуктивном возрасте с

ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе. Согласно критериям исключения 84 пациентки из исследования выбыли, из них 13 (15,5%) перенесших воспалительные болезни женских тазовых органов в анамнезе (N70 – N75) с трубным бесплодием (N97.1), 26 (31%) девочек-подростков, на момент обследования не достигших репродуктивного возраста (18 лет), 23 (27,4%) женщины репродуктивного возраста беременность не планировали, у данного контингента фертильность неизвестна, а 22 (26,2%) исключены в связи со сменой места жительства. Проведено исследование внутренней валидности, которое показало, что внутренняя валидность соблюдена, включенные в дальнейшее исследование результаты можно обобщить без ограничений.

При оценке динамики массы тела (n=86) в репродуктивном возрасте относительно пубертатного периода мы получили избыточную массу тела в пубертатном периоде у 41,9%, ожирение – у 58,1% обследуемых. Из 36 женщин с ДГ и избыточной массой тела в пубертатном периоде в репродуктивном возрасте определялась нормальная масса тела у 66,7%, осталась в пределах избыточной – у 11,1%, достигла ожирения – у 22,2%. По нашему мнению, каждая пятая девочка в пубертатном периоде с ДГ и избыточной массой тела представляет собой уязвимый контингент по прогрессированию ожирения ввиду недооценки состояния. Из 50 обследуемых с ожирением в пубертатном периоде в репродуктивном возрасте выявлено снижение массы тела до нормы у 64,0%, до избыточной масса тела – у 14,0%, сохранялось ожирение – у 22,0%. В доступной литературе нами не найдено проспективной оценки динамики ИМТ у пациентов с ДГ. S. Wiegand et al. (2014) в своем ретроспективном исследовании на базе отделения детской эндокринологии и диабетологии (г. Берлин, Германия) на 29 181 пациенте (дети и подростки обоих полов) с избыточной массой тела и с ожирением показали, что в течение 10 лет происходит снижение массы тела у 23,4%, увеличение – у 22,2%, вес остается в пределах пубертатного периода у 40,7% [242]. Наше исследование, проводимое в течение  $6,1 \pm 0,46$  года, показало, что у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе снижение массы тела в репродуктивном возрасте до нормальной по ИМТ происходит у 65,1%, у

12,8% выявляется избыточная масса тела, у 22,1% – ожирение. Отсутствие сопоставимости данных с вышеприведенным исследованием, возможно, связано с величиной когорты исследуемых, возрастом, полом и длительностью наблюдения. Многоцентровое исследование динамики массы тела в репродуктивном возрасте показало увеличение ИМТ на  $1,3 \text{ кг/м}^2$  за 13 лет в общей когорте женщин репродуктивного возраста [191].

При оценке нарушений менструальной функции у 86 женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе у каждой пятой выявлены олигоменорея – у 19,8% (95% ДИ: 12,73–29,4), аменорея – у 3,5% (95% ДИ: 1,19–9,76). У 76,7% (95% ДИ: 66,79–84,41) обследуемых женщин в репродуктивном периоде отмечен регулярный менструальный цикл, у каждой пятой были обильные менструации на фоне регулярного менструального цикла (N92.0) – у 18,6% (95% ДИ: 11,79–28,1). Нами проведен анализ динамики нарушений менструальной функции у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе ( $n=86$ ) относительно пубертатного периода. Менструальный цикл стал регулярным у 76,7%, при этом – у 80,7% с олигоменореей и у 66,6% с аменореей; сохранялась олигоменорея у 12,8%, аменорея – у 2,3%, олигоменорея сменила аменорею у 7%, аменорея сменила олигоменорею – у 1,2% обследуемых. Нами не найдено подобного детального описания нарушений менструальной функции от пубертатного периода до репродуктивного возраста у пациентов с ДГ. В 2014 г. были опубликованы результаты популяционного исследования 4567 человек, проводившегося в течение 10 лет в Финляндии, и в нем показано, что НМЦ в пубертатном периоде увеличивают вероятность этих нарушений в репродуктивном возрасте в общей популяции в 1,3 раза [188]. В результате нашего исследования установлено, что у каждой четвертой женщины с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе сохраняются НМЦ (23,7%). Исследования женщин с ДГ в репродуктивном возрасте показывают высокую частоту олигоменореи (до 60%) и аменореи (до 29%) [5, 59, 217, 243, 245, 271].

В результате проспективной оценки гинекологической заболеваемости у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе СПКЯ (E28.2)

диагностирован у 19,8% обследуемых (95% ДИ: 12,73–29,4). В структуре СПКЯ преобладал второй фенотип (НА, ОА) у 82,4% (95% ДИ: 58,97–93,8), первый фенотип (НА, ОА, ПКЯ) диагностирован у 11,8% (95% ДИ: 3,29–34,23), четвертый (ОА, ПКЯ) – у 5,9% (95% ДИ: 1,05–26,98). Третий фенотип (НА, ПКЯ) не выявлен. Доля второго фенотипа статистически значимо выше, чем первого и четвертого ( $p=0,000$ ), при этом различия частот первого и четвертого фенотипов статистически незначимы ( $p=0,30$ ). Данные об оценке влияния избыточной массы тела и ожирения в детском и подростковом возрасте на гинекологическую заболеваемость в репродуктивном возрасте единичны и в большинстве случаев учитывают только ожирение. Polotsky A.J. et al. (2010) в своих исследованиях выявили значимый риск влияния подросткового ожирения на формирование СПКЯ (ОШ = 2,84) [113]. Известно, что СПКЯ формируется у 30–50% женщин с ожирением [22, 37, 78, 130, 219]. Нашим исследованием показано, что у каждой пятой обследуемой девочки-подростка с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением в репродуктивном возрасте формируется СПКЯ.

У женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе выявлен ряд гинекологических заболеваний, потенциально влияющих на фертильность. Эндометриоз яичников 1–2 степени (N80.1), доброкачественные образования яичников (D27) – зрелая тератома яичника и лейомиома матки (D25) – выявлены с одинаковой частотой у 3,5% женщин (95% ДИ: 0,91–10,6). При морфологическом исследовании полип эндометрия (N84.0) верифицирован у 4,7% (95% ДИ: 1,82–11,36), железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (N85.0) – у 8,1% (95% ДИ: 4,0–15,86) обследуемых. Ановуляторный цикл был установлен у 45,3% (95% ДИ: 35,2–55,8) женщин. Медицинский аборт (O04) в репродуктивном возрасте осложнял гинекологический анамнез у 4,7% женщин. У 7% женщин в анамнезе выявлен самопроизвольный выкидыш (O03). Роды были у 8,1% обследуемых. Гормональную терапию (низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы не менее 6 месяцев, гестагены) с целью контрацепции и регуляции менструального цикла получали 12,8% (95% ДИ: 7,29–21,47) женщин

с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе до планирования беременности.

В ходе проспективного исследования все женщины с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе были разделены на категории в соответствии с классификационным алгоритмом (О.С. Филиппов, 1999). В результате проведенного исследования установлено, что среди женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе фертильными были 53,5% (95% ДИ: 43,03–63,66), первично бесплодными – 30,2% (95% ДИ: 21,54–40,61), вторично бесплодными – 16,3% (95% ДИ: 9,95–25,49). Доля первичного бесплодия статистически значимо выше, чем вторичного ( $p=0,30$ ). Наше исследование показало, что каждая третья женщина с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе была бесплодной, что согласуется с результатами, полученными ранее проведенными исследованиями у пациенток с ожирением в период полового созревания [113]. Многонациональное обсервационное ретроспективное исследование 3154 женщин (США, Бронкс, Нью-Йорк) с ожирением в пубертатном периоде показало высокие шансы развития бесплодия в данной когорте (ОР – 2,84; 95% ДИ: 1,59–5,10) относительно женщин с нормальной массой тела [113]. В доступной литературе нами не найдено проспективной оценки влияния ДГ пубертатного периода на репродуктивную функцию. Исследования женщин с ДГ в репродуктивном возрасте показывают, что частота бесплодия у них достигает 37,1–46%, причем 52% имеют первичное бесплодие [4, 76, 220, 251].

В соответствии с поставленными задачами мы проанализировали в репродуктивном возрасте осложнения беременности и родов у 72 женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, в том числе у 46 из группы фертильных, у 16 – с первичным бесплодием, у 10 – с вторичным бесплодием. Длительность наблюдения и лечения бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе составила  $1,8 \pm 0,6$  года.

Анализ течения беременности у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе показал, что у 16,7% (95% ДИ: 9,28–26,9) в исследуемой

группе в первом триместре беременности был диагностирован угрожающий выкидыш, у 11,1% (95% ДИ: 5,26–21,25) – самопроизвольный. В доступной литературе нами не найдено проспективных исследований влияния избыточной массы тела и ожирения на фоне ДГ пубертатного периода на исходы и течение беременности. Согласно данным литературы, беременность у 35–67% женщин с ДГ в репродуктивном возрасте сопровождается угрозой, в 7–50% – прерыванием беременности на ранних сроках [33, 47, 177, 227, 229]. Имеются данные, что ожирение в репродуктивном возрасте увеличивает частоту самопроизвольного выкидыша (ОР – 1,7), но избыточная масса тела не имеет таких корреляций [103, 126].

С высокой частотой в третьем триместре у беременных с ДГ в анамнезе выставлялись диагнозы умеренная и тяжелая преэклампсия (20,3%) и вызванные беременностью отеки с протеинурией (17,2%). Наши данные сопоставимы с результатами исследований беременных женщин с ДГ и ожирением в репродуктивном возрасте. Авторами показана высокая частота преэклампсии – от 13 до 50% [66, 79, 151]. Значительный диапазон частоты преэклампсии связан, вероятно, с применением различных классификаций гипертензивных расстройств во время беременности. Диагноз ГСД установлен у 17,2% беременных в исследуемой группе. Частота ГСД в нашем исследовании сопоставима с данными литературы, где частота ГСД у женщин с ожирением колеблется от 7 до 15% [68]. Согласно последним международным исследованиям, ГСД является фактором риска развития преэклампсии (ОР – 1,79) и преждевременных родов (ОР – 1,31) [115, 250].

Угрожающие роды во втором и третьем триместрах беременности были у 9,4%, ВУГ и анемия беременной выявлены с одинаковой частотой у 17,2%, плацентарные нарушения (О43) диагностированы у 50% обследуемых. Аналогичная частота угрожающих родов (7,2–17,3%) и плацентарных нарушений (15–86%) отмечена у беременных на фоне избыточной массы тела и ожирения в репродуктивном возрасте [60, 93, 151].

Нарушения родовой деятельности были у 23,4% рожениц, несоответствие размеров таза и плода, кровотечения в раннем послеродовом периоде из-за



нарушения механизма отделения плаценты и гипотонии матки встречались одинаково часто у 14,1%. Другими исследователями выявлены аналогичные осложнения родов у женщин с ДГ и ожирением в репродуктивном возрасте – нарушения родовой деятельности у 6–46%, клинически узкий таз – до 18% [33, 47, 155].

В срок родоразрешились 93,8% беременных, преждевременно – 6,3%, из них операцией КС в 36 недель – две беременные с тяжелой преэклампсией. Родоразрешены через естественные родовые пути 79,7% женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе. Оперативные роды были у 20,3% беременных, из них 17,2% выполнена операция КС, 3,1% – вакуум-экстракция плода. Показаниями к КС у исследуемых женщин были: первичная слабость родовой деятельности (n=7), несоответствие размеров таза и плода (n=2), тяжелая преэклампсия (n=2). Согласно данным литературы, путем операции КС проводится родоразрешение 20–33% женщин с ДГ в репродуктивном возрасте [4, 33, 66].

Эндометрит в послеродовом периоде диагностирован у 4,7% женщин. У 43,8% родильниц отмечена гипогалактия. Наши данные сопоставимы с аналогичными исследованиями у женщин с ДГ в репродуктивном возрасте. Лактация у большинства матерей характеризуется малой продолжительностью, гипогалактия отмечается у 34%, агалактия – у 7% родильниц [47, 66, 227].

Несмотря на большое количество работ, посвященных гормональному гомеостазу у девочек-подростков с ДГ, вопрос о взаимосвязи гормональных нарушений, изменений клеточного звена иммунитета, нарушений углеводного и липидного обмена окончательно не решен. Для уточнения основных патогенетических механизмов формирования метаболических нарушений и становления репродуктивной системы у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением были изучены особенности углеводного и липидного обмена, эндокринной системы и клеточного звена иммунитета.

Результаты оценки гормональных изменений у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением еще раз подтвердили связь нарушений в ГГЯНС и менструальной функции. При оценке гормонального фона у девочек-

подростков с ДГ и ожирением в сравнении с группой девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела выявлено увеличение уровня ФСГ ( $p=0,000$ ), тестостерона ( $p=0,01$ ) и кортизола ( $p=0,000$ ), снижение прогестерона в 1,5 раза ( $p=0,000$ ), что явилось причиной НМЦ у обследованных. Корреляция между ИМТ и уровнем гипофизарных гормонов в сыворотке крови показала зависимость с уровнем ФСГ в обеих исследуемых группах ( $p=0,01$ ,  $p=0,04$ ). ИМТ у девочек-подростков с ДГ и ожирением имел отрицательную корреляцию с содержанием прогестерона ( $r=-0,42$ ,  $p=0,000$ ) и положительную с уровнем кортизолом ( $r=0,45$ ,  $p=0,000$ ), у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела – с уровнем тестостерона ( $r=0,45$ ,  $p=0,000$ ).

Установленные нами изменения гипофизарных, надпочечниковых и яичниковых гормонов в сыворотке крови у девочек-подростков с ДГ не разнятся с данными большинства исследователей, которые проводили сравнительные исследования у пациентов с ДГ и без гипоталамических нарушений с нормальной массой тела [19, 30]. Е.В. Уварова и соавт. (2010) в исследовании девочек с ДГ выявили увеличение уровня ФСГ в зависимости от возрастной нормы у 73,3% [82]. Другими исследователями показано увеличение содержания пролактина, отношения ЛГ/ФСГ, кортизола, тестостерона, что способствовало развитию репродуктивных нарушений у девочек с гипоталамическим синдромом [40, 123, 171]. Вопрос об уровне тестостерона при ожирении остается дискуссионным. Есть научные исследования, показывающие как повышение, так и снижение тестостерона у данных пациентов [217, 256], что свидетельствует о разнонаправленности механизмов формирования нарушений функции яичников при ожирении. По данным отечественных авторов, при ДГ в пубертатном периоде увеличение уровня тестостерона определяется у 58% обследуемых [82]. Гиперандрогения на фоне ожирения является неблагоприятным прогностическим признаком развития СПКЯ [55, 137, 240, 288], в нашем исследовании СПКЯ в репродуктивном возрасте диагностирован у каждой пятой пациентки (19,8%).

Учитывая современные данные и представления о роли жировой ткани в реализации различных патологических процессов [23, 31, 67, 94, 106, 282], а

также противоречивость данных о состоянии клеточного звена иммунитета у подростков [167, 182], мы изучили некоторые показатели клеточного звена иммунитета у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением для определения их роли в развитии метаболических и гормональных нарушений при этой патологии.

При оценке показателей клеточного звена иммунитета у девочек-подростков с ДГ и ожирением выявлено увеличение провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  ( $p=0,04$ ) и IL-1 $\beta$  ( $p=0,008$ ), снижение противовоспалительного цитокина IL-10 ( $p=0,006$ ) и увеличение отношения TNF- $\alpha$ /IL-10 в 1,5 раза ( $p=0,008$ ) относительно одноименных показателей у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела, что оценивается нами как воспалительный процесс невысокой интенсивности. При этом у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением ИМТ не имел значимых корреляций с уровнем провоспалительных цитокинов ( $p>0,05$ ). Отсутствие значимых корреляций уровня провоспалительных цитокинов с ИМТ в нашем исследовании, возможно, связано с их проведением в пубертатном периоде. Исследования воспалительных маркеров у детей и подростков с ожирением ограничены и противоречивы [167, 182]. Результаты нашего исследования сопоставимы с литературными данными, которые показывают увеличение уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у детей с ожирением в пубертатном периоде [182]. Однако J. Goral (2008) в своем исследовании не выявил значимых различий уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у детей и подростков с избыточным весом и с ожирением [167]. Аналогичные исследования, касающиеся репродуктивного возраста, представлены в большем количестве, они показали увеличение уровня цитокинов при ожирении и связь с ИМТ, что рассматривается как воспалительный процесс невысокой интенсивности [67, 94, 135]. Доказано, что секреция провоспалительных цитокинов, в частности TNF- $\alpha$ , ингибирует передачу инсулинового внутриклеточного сигнала, вызывая ИР и повышенную дифференцировку адипоцитов [182], данный механизм применим и в нашем случае. Наряду с увеличением провоспалительных и снижением

противовоспалительных цитокинов, у девочек-подростков с ДГ и ожирением отмечено увеличение уровня инсулина в 1,5 раза ( $p=0,000$ ) в сравнении с девочками-подростками с ДГ и избыточной массой тела. ИР по индексу НОМА определялась у 56,1% девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и у 88,5% – с ожирением ( $p=0,000$ ). Мы получили значимую связь между ИМТ и уровнем инсулина как у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела ( $r=0,27$ ,  $p=0,03$ ), так и у девочек-подростков с ДГ и ожирением ( $r=0,54$ ,  $p=0,000$ ), но в большей степени. Инсулин стимулирует дифференцировку адипоцитов и внутриклеточное накопление липидов, приводя к ожирению [67, 143, 168].

Однако нужно учитывать, что пубертатный период сопровождается физиологической ИР, направленной на снижение уровня глобулина, связывающего половые стероиды, что обеспечивает повышение свободных фракций половых гормонов, необходимых для пубертатного периода [35, 48, 203]. По нашему мнению, физиологическая ИР в условиях системного воспаления у девочек-подростков с ДГ становится патологической, оказывая действие на стероидогенез, и приводит к НМЦ.

Все показатели липидного обмена у девочек-подростков с ДГ и ожирением значимо отличались от одноименных показателей у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела. При ожирении уровень ХС ЛПНП и ТГ был выше, уровень ХС ЛПВП, напротив, ниже ( $p=0,000$ ).

Наши исследования сопоставимы с данными метаанализа 16 исследований метаболических нарушений у девочек-подростков с ожирением [216]. Отмечено снижение ХС ЛПВП, повышение уровня ТГ, инсулина натощак [216]. Аналогичные исследования отечественных авторов выявили у молодых женщин с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением снижение ХС ЛПВП в 1,14 раза и повышение ХС ЛПНП в 1,2 раза в сравнении с соматически здоровыми женщинами с нормальным ИМТ [19].

При оценке овариальной функции у девочек-подростков с ДГ и ожирением выявлено снижение уровня ингибина В ( $p=0,000$ ) в сравнении с девочками-подростками с ДГ и избыточной массой тела. Определение уровня ингибина В у

девочек-подростков с ДГ проводилось в связи с тем, что секреция ингибина В и ФСГ взаимообусловлены, низкий уровень ингибина В отражает уменьшенную популяцию антральных фолликулов и вызывает резкий рост ФСГ [12, 14]. Данные последних исследований показывают, что ингибин В не был оценен в полной мере как маркер овариального резерва, а между тем ингибин В является неотъемлемой частью фолликулярного отбора и способствует дальнейшему росту фолликула [292]. Одним из механизмов формирования овуляторных нарушений у девочек-подростков с ДГ может быть снижение уровня ингибина В и его влияния на рост доминантного фолликула, а ингибин В может рассматриваться как маркер овуляторной дисфункции.

Корреляционная связь между уровнем ингибина В и ИМТ была отрицательной и значимой у девочек-подростков с ДГ и ожирением ( $r=-0,45$ ,  $p=0,002$ ), а у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела – незначимой ( $r=-0,22$ ,  $p=0,17$ ), что свидетельствует о взаимосвязи ИМТ и овуляторной дисфункции у девочек-подростков с ДГ и ожирением.

При оценке белковообразовательной функции эндометрия нами выявлено, что у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела содержание гликоделина в менструальной крови было в 1,8 раза выше, чем у девочек-подростков с ДГ и ожирением ( $p=0,000$ ). При проведении корреляционного анализа установлена значимая отрицательная связь между содержанием гликоделина и ИМТ в обеих исследуемых группах ( $r=-0,56$  и  $p=0,004$ ,  $r=-0,76$  и  $p=0,000$  соответственно).

На основании полученных результатов нами составлена концептуальная схема изменения гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой систем, клеточного звена иммунитета, показателей углеводного и липидного обмена, овариальной функции и белковообразовательной функции эндометрия у девочек-подростков с ДГ и ожирением (Рисунок 8.1).

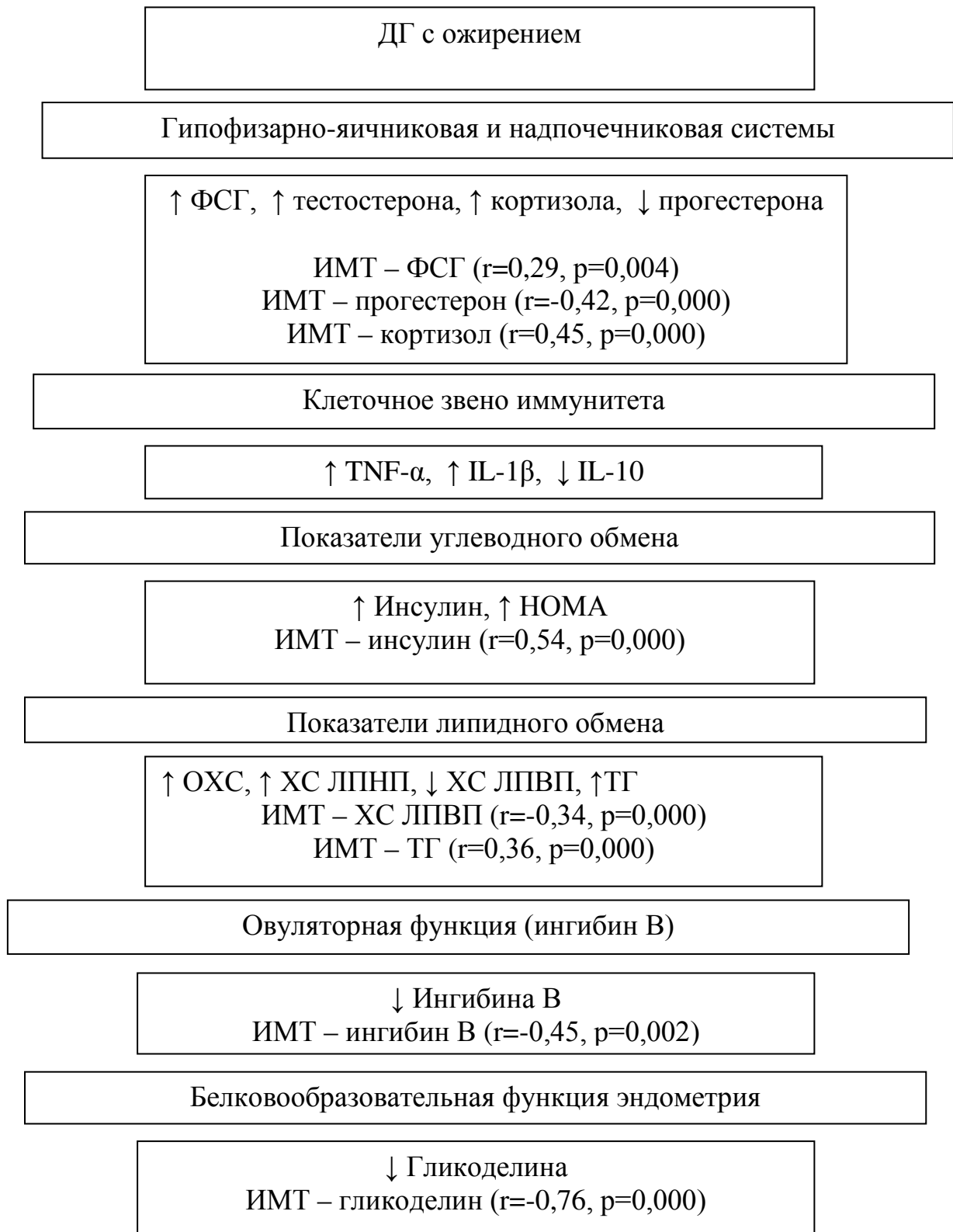


Рисунок 8.1 – Концептуальная схема изменения гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой систем, клеточного звена иммунитета, показателей углеводного и липидного обмена, овариальной функции и белковообразовательной функции эндометрия у девочек-подростков с ДГ и ожирением

Для изучения патогенеза репродуктивных нарушений у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе мы оценили изменения гормонального статуса, клеточного звена иммунитета, углеводного и липидного обмена у фертильных и первично бесплодных женщин. ИМТ у женщин с первичным бесплодием был достоверно выше, чем у фертильных ( $27,05 \pm 4,03$  кг/м<sup>2</sup> и  $22,63 \pm 2,68$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,000$  соответственно).

При оценке гормонального статуса у первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе установлено увеличение уровня ЛГ и кортизола в 1,6 раза ( $p=0,000$ ), снижение прогестерона в 2 раза ( $p=0,000$ ) в сравнении с одноименными показателями у фертильных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе. Результаты исследования гормонального статуса согласуются с данными литературы, в которых указывается, что при ДГ секреция ЛГ и ФСГ хаотична, что сопровождается ановуляцией и, как следствие, снижением секреции прогестерона [36, 228]. Увеличение кортизола является следствием активации ГГНС, а также ИР, что показано нашими дальнейшими исследованиями и сопоставимо с данными, полученными в результате исследования у женщин с бесплодием и ожирением [101, 171].

Состояние углеводного и липидного обмена у первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе характеризовалось повышением уровня глюкозы ( $p=0,03$ ), инсулина ( $p=0,000$ ), индекса НОМА ( $p=0,000$ ), увеличением уровня ХС ЛПНП ( $p=0,001$ ), ТГ ( $p=0,000$ ) в сыворотке венозной крови натощак. У первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе выявлены увеличение уровня провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  ( $p=0,000$ ), IL-1 $\beta$  ( $p=0,001$ ) и снижение противовоспалительного цитокина IL-10 ( $p=0,000$ ), увеличение отношения TNF- $\alpha$ /IL-10 в 1,8 раза ( $p=0,000$ ) в сыворотке крови относительно одноименных показателей у фертильных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, что свидетельствовало о наличии воспалительного процесса невысокой интенсивности, а также значимости показателей клеточного звена иммунитета в

развитии репродуктивных нарушений. У первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе установлены значимые корреляции ИМТ с уровнем ФСГ ( $r=-0,46$ ,  $p=0,034$ ), кортизола ( $r=0,83$ ,  $p=0,000$ ), прогестерона ( $r=-0,48$ ,  $p=0,012$ ). ИМТ у первично бесплодных женщин имел положительную корреляцию с TNF- $\alpha$  ( $r=0,72$ ,  $p=0,000$ ), с IL-1 $\beta$  ( $r=0,54$ ,  $p=0,013$ ), отрицательную – с IL-10 ( $r=-0,61$ ,  $p=0,003$ ) в сыворотке крови. У женщин с первичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе выявлены значимые корреляции ИМТ с показателями углеводного обмена: уровнем глюкозы ( $r=0,43$ ,  $p=0,049$ ), инсулина ( $r=0,89$ ,  $p=0,000$ ), индексом НОМА ( $r=0,88$ ,  $p=0,000$ ), а также липидного обмена – ТГ ( $r=0,44$ ,  $p=0,042$ ) в сыворотке крови. У фертильных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе значимые корреляции ИМТ выявлены с глюкозой ( $r=0,33$ ,  $p=0,017$ ), индексом НОМА ( $r=0,30$ ,  $p=0,031$ ) и ХС ЛПНП ( $r=0,42$ ,  $p=0,002$ ). Отсутствие значимых корреляций ИМТ с показателями клеточного звена иммунитета у фертильных женщин с ДГ в анамнезе, возможно, связано с отсутствием активации про- и противовоспалительных цитокинов на фоне нормальной массы тела в репродуктивном возрасте (ИМТ –  $22,63 \pm 2,68$  кг/м<sup>2</sup>).

Согласно литературным данным, исследования цитокинового статуса проводились у женщин с бесплодием инфекционного генеза, с трубным бесплодием и при эндометриозе [17, 26, 45, 157]. В работах последних лет показана значимость цитокинов (TNF- $\alpha$  и IL) в диагностике неясных форм бесплодия [239, 282]. Результаты нашего исследования сопоставимы с данными, полученными в лаборатории репродуктивной медицины и иммунологии (г. Сан-Франциско, США), в которых показано, что у женщин с первичным бесплодием наблюдается повышение TNF- $\alpha$ /IL-10 в сыворотке крови, более того – рост провоспалительных цитокинов является маркером неудачных попыток ВРТ [156, 239]. В последние годы отмечен повышенный интерес исследователей к изучению показателей клеточного звена иммунитета. Последние работы связаны с изучением цитокинового статуса у пациентов с СПКЯ [289]. Показано, что



увеличение IL-1 $\beta$  в сыворотке крови у женщин с СПКЯ является диагностическим маркером бесплодия [289].

Фундаментальные исследования свидетельствуют, что секреция провоспалительных цитокинов, в частности TNF- $\alpha$ , активирует внутриклеточные сигнальные молекулы, в том числе стресс-киназы, ингибирует передачу инсулинового внутриклеточного сигнала и вызывает ИР [31, 74, 94, 106], что подтверждено и нашими исследованиями. ИР по индексу НОМА диагностирована у 57,7% женщин с первичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе на фоне увеличения провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, у 13% фертильных женщин ( $p=0,000$ ). В свою очередь клеточные механизмы ИР активируют продукцию провоспалительных цитокинов, формируя в итоге порочный круг [74, 160]. Фундаментальными исследованиями показано, что инсулин на фоне ГИ проникает в область гипоталамуса и приводит к выбросу ГРГ, запуская целый ряд гормональных нарушений [228, 244, 247, 253], данный механизм применим и для нашего исследования. Инсулин действует как синергист ЛГ, вызывает преждевременную лютеинизацию гранулезных клеток, останавливает рост фолликулов, ведет к их увеличению и неполноценному функционированию, а в результате к формированию СПКЯ [22, 38, 196, 277]. В нашем исследовании СПКЯ диагностирован у 30,8% первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе.

Нарушения липидного обмена, по данным зарубежных и отечественных исследователей, также имеют значение в развитии бесплодия. Современные исследования показывают, что изменения в липидном спектре крови способствуют образованию продуктов перекисного окисления липидов, накоплению токсических радикалов, нарушая регуляторные функции продуктов липидного обмена и приводя к изменениям клеточного и тканевого метаболизма [36, 37, 105]. Данный механизм описан у бесплодных женщин с СПКЯ [105].

Учитывая полученную значимость показателей клеточного звена иммунитета в развитии системной воспалительной реакции невысокой интенсивности у женщин с первичным бесплодием и ДГ в анамнезе, мы оценили

их влияние на уровне эндометрия с одновременной оценкой рецепторного аппарата и белковообразовательной функции эндометрия для определения соответствующих маркеров. У женщин с первичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе установлено повышение уровня провоспалительного цитокина  $IL-1\beta$  в аспирате из полости матки в сравнении с одноименным показателем у фертильных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе ( $p=0,000$ ), что позволяет говорить о его значимости в диагностике бесплодия у исследуемых пациентов. Повышение  $TNF-\alpha$  ( $p=0,28$ ) и снижение  $IL-10$  ( $p=0,08$ ) в аспирате из полости матки были незначимы. При этом выявлено увеличение отношения  $TNF-\alpha/IL-10$  в 1,3 раза у первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе ( $p=0,02$ ). Большое количество работ посвящено роли цитокинов в исходах беременности у женщин с невынашиванием инфекционного генеза, при этом уровень цитокинов исследовался как на системном, так и на локальном уровне – в цервикальной слизи и характеризовался увеличением  $IL-12$ ,  $TNF-\alpha$  и умеренным снижением уровня противовоспалительных цитокинов  $IL-4$ ,  $IL-10$  [8, 17]. В последние годы уделяется внимание влиянию цитокинов на формирование нарушений на уровне эндометрия и их роли в имплантации [92, 118, 172]. Имплантация во многом определяется соотношением иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов, в регуляции которых принимают непосредственное участие компоненты цитокиновой системы [92, 295]. Зарубежными авторами показано, что у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности уровень  $IL-10$  в стромальных клетках эндометрия снижается относительно фертильных женщин, что может иметь решающее значение для удачной имплантации [144]. Последние исследования о роли цитокинов в успешной имплантации у женщин перед процедурой экстракорпорального оплодотворения показали, что снижение концентрации провоспалительных цитокинов ( $TNF-\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ) на уровне эндометрия приводит к успешному наступлению беременности и живорождению [239, 274].

В поисках нового маркера нарушений репродуктивной функции у обследуемых нами женщин изучена активность на уровне эндометрия NF-κB как одного из регуляторов, контролирующих каскад реакций, связанных с активацией цитокинов и клеточной пролиферацией. У первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе выявлено увеличение активности NF-κB в 1,4 раза в аспирате из полости матки в сравнении с фертильными женщинами с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе ( $p=0,000$ ). В доступных поисковых базах и источниках литературы нами не найдено исследований, касающихся NF-κB как маркера первичного бесплодия независимо от этиологии. Исследования NF-κB применительно к клиническим заболеваниям сравнительно новы. Предполагается его роль в развитии дислипидемии, эндотелиальной дисфункции и атеросклероза [31]. В последние годы появились публикации, посвященные роли активности NF-κB у женщин с осложненным течением беременности, ЗРП, преэклампсией [20]. Вне беременности NF-κB определена роль ключевого регулятора чувствительности эндометрия для рецептор-опосредованного апоптоза, в том числе у женщин с эндометриозом [133, 185]. Литературные данные показывают, что NF-κB модулирует экспрессию более чем 150 генов, вовлеченных в процессы апоптоза, ангиогенеза, дифференцировки и пролиферации [20, 31, 165]. NF-κB является одной из ключевых молекул, реализующих провоспалительные реакции в клетке, стимулируя синтез TNF-α и IL-1β [31, 46, 94, 222, 223, 291]. Полученные результаты исследования и данные литературы свидетельствуют о значимости и необходимости использования показателей клеточного звена иммунитета (Патент на изобретение № 2617491 от 25.02.2017) и их регулятора (NF-κB) (Патент на изобретение № 2617247 от 24.04.2017) в диагностике первичного бесплодия.

При определении рецепторной активности эндометрия у первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе выявлены снижение содержания PGR ( $p=0,000$ ) и повышение отношения ERα/PGR в 2,3 раза ( $p=0,000$ ) в аспирате из полости матки. Это является еще одним фактором, влияющим на успешную трансформацию эндометрия и имплантацию

бластоцисты, что согласуется с данными других исследователей [65, 173, 206]. Можно предположить, что именно дисбаланс отношения  $ER\alpha$  и PGR на локальном уровне является одним из механизмов нарушения репродуктивной функции. Имеются данные, указывающие, что важно не количество рецепторов, а отношение  $ER\alpha$  и PGR [150]. В своем исследовании A.L. Strong et al. (2013) показали опосредованный механизм увеличения  $ER\alpha$  за счет активации эстрогенами жировых стволовых клеток, усиления их ароматазной активности и чувствительности к эстрогенам [267]. Данный механизм применим для обоснования и в нашем случае.

Помимо этого, у женщин с первичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе выявлено снижение гликоделина в менструальной крови в 1,7 раза ( $p=0,000$ ) в сравнении с фертильными, что характеризовало изменения белковообразовательной функции эндометрия и приводило к нарушению репродуктивной функции (Патент на изобретение № 2438136 от 27.12.2011 г.). По имеющимся данным, гликоделин является маркером секреторной трансформации эндометрия, обладает мощной иммуносупрессорной активностью, обеспечивает локальное подавление иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион [166, 169]. Показано снижение уровня гликоделина у женщин с хроническим эндометритом и эндокринным бесплодием [10, 169].

Полученные в ходе нашего исследования результаты позволяют расширить представления о патогенезе первичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе и утверждать, что механизм, снижающий имплантационную способность эндометрия, реализуется несколькими путями: за счет нарушения иммунологических механизмов толерантности эндометрия (изменения клеточного звена иммунитета в сторону провоспалительных цитокинов (увеличение  $IL-1\beta$  и отношения  $TNF-\alpha/IL-10$ ), уменьшения рецептивности эндометрия (снижение PGR, увеличение отношения  $ER\alpha/PGR$ ), увеличения активности NF- $\kappa B$  и снижения белковообразовательной функции эндометрия, что имеет значение в прогнозе наступления беременности у этих пациенток (Рисунок 8.2).

Сыворотка крови	Эндометрий
Гипофизарно-яичниковая и надпочечниковая системы	Регулятор апоптоза, ангиогенеза, дифференцировки, пролиферации, провоспалительных реакций в клетке
↑ЛГ, кортизола; ↓ прогестерона	↑ Активности NF-κB
Клеточное звено иммунитета	Клеточное звено иммунитета
↑TNF-α, IL-1β, TNF-α/IL-10; ↓ IL-10	↑IL-1β, TNF-α/IL-10
Углеводный и липидный обмен	Рецепторная активность эндометрия
↑ Глюкозы, инсулина; ↑ХС ЛПНП, ТГ	↓PGR, ↑ERα/PGR
	Белковообразовательная функция эндометрия
	↓ Гликоделина

Рисунок 8.2 – Нарушения гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой систем, клеточного звена иммунитета, углеводного и липидного обмена, белковообразовательной функции эндометрия у женщин репродуктивного возраста с первичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Учитывая высокую частоту самопроизвольного аборта (11,1%) у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, мы определили предикторы репродуктивных потерь на основании исследования некоторых показателей клеточного звена иммунитета в сыворотке крови. У женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе с ранними потерями беременности выявлены увеличение провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  ( $p=0,002$ ), снижение противовоспалительного цитокина IL-10 в сыворотке крови ( $p=0,024$ ), увеличение соотношения TNF- $\alpha$ /IL-10 в сыворотке крови в 2,3 раза ( $p=0,036$ ) против одноименных показателей у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе с прогрессирующей беременностью. Значимых отличий TNF- $\alpha$  не выявлено ( $p=0,49$ ). На основании проведенного исследования можно сказать, что обнаруженные количественные изменения уровня показателей клеточного звена иммунитета на системном уровне свидетельствуют о влиянии последних на исход беременности. IL-1 $\beta$ , IL-10, отношение TNF- $\alpha$ /IL-10 в сыворотке крови могут быть прогностическими маркерами невынашивания беременности. Нарушение механизмов клеточного звена иммунитета приводит к снижению иммунологической толерантности, в том числе на уровне эндометрия, что сопоставимо с данными литературы [73, 140, 200].

На сегодняшний день доказано, что TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  активируют внутрисосудистую коагуляцию во вновь образовавшихся материнских сосудах под действием того же IL-1 $\beta$  как ангиогенного фактора [73]. Также показано, что IL-1 $\beta$  является одним из цитокинов, повышающих продукцию простагландинов, индуцирующих сократительную способность миометрия [25]. Кроме того, TNF- $\alpha$  вызывает сосудистые нарушения и апоптоз трофобласта [172, 187]. IL-10 принадлежит главная роль в подавлении избыточной продукции провоспалительных цитокинов. Он обладает мощным противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, соответственно, на фоне снижения IL-10 уровень провоспалительных цитокинов будет расти [73]. *In vivo* показано, что снижение продукции IL-10 может уменьшать эффективность фетопротективных механизмов, направленных на защиту плода от деструктивных факторов

материнского организма, и приводить к нарушениям процессов имплантации и самопроизвольному аборту [172, 263], что отмечено у 11,1% беременных в нашем исследовании. Определена значимая взаимосвязь между уровнем про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и хорионе (IL-10 ( $r=0,96$ ,  $p=0,000$ ) и TNF- $\alpha$ /IL-10 ( $r=0,91$ ,  $p=0,001$ )). Доказательством являются данные морфологического исследования хориона, проведенные нами у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе с самопроизвольным абортом. Выявлены серьезные сдвиги в последовательности формирования ворсинчатого дерева, выражающиеся на начальных этапах воспалительного процесса в компенсаторной пролиферации трофобластического эпителия, стромы и сосудов ворсин, а в дальнейшем – в выраженной дистрофии и дегенерации всех клеточных элементов ворсин, что приводило к острым плацентарным нарушениям и самопроизвольному аборту. Аналогичные изменения ворсинчатого хориона описаны при формировании первичной плацентарной недостаточности [70, 75].

Характеристика взаимосвязей гормональных, метаболических и некоторых показателей клеточного звена иммунитета у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением и у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе позволила дополнить патогенетические механизмы и сформировать концептуальные схемы метаболических и репродуктивных нарушений. Оценка данных взаимосвязей у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением позволила выявить ряд значимых корреляций. На сегодняшний день нет однозначного мнения о роли цитокинов в формировании гормональных нарушений [167]. В результате нашего исследования можно сказать, что в пубертатном периоде про- и противовоспалительные цитокины имеют значение при формировании ведущих механизмов гормонально-метаболических нарушений в пубертатном периоде. Это подтверждает корреляционный анализ уровня гипофизарных гормонов и исследуемых цитокинов. Получена значимая отрицательная связь между IL-10 и ФСГ ( $r=-0,38$ ,  $p=0,038$ ) в группе девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела, при ожирении данная связь была незначимой ( $r=-0,04$ ,  $p=0,83$ ). Аналогичных

исследований в доступной нам литературе не найдено. Данная связь может свидетельствовать о наличии компенсаторной реакции и подавлении провоспалительных цитокинов у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела, но отсутствии данного компенсаторного механизма у девочек-подростков с ДГ и ожирением. Также выявлена корреляция про- и противовоспалительных цитокинов с уровнем кортизола у девочек-подростков с ДГ и ожирением (TNF- $\alpha$  –  $r=0,59$ ,  $p=0,002$ ; IL-1 $\beta$  –  $r=0,70$ ,  $p=0,000$ ; IL-10 –  $r=-0,61$ ,  $p=0,000$ ). Аналогичные корреляции у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела были незначимыми. Существуют единичные исследования в этой области, по данным которых провоспалительные цитокины являются мощными модуляторами высвобождения кортикотропин-рилизинг-гормона, приводя к увеличению активности ГГНС и, как следствие, кортизола [11, 285].

На патологическое влияние ИР на ГГЯНС у девочек с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением в пубертатном периоде указывают полученные нами корреляции уровня инсулина с ФСГ ( $r=0,45$ ,  $p=0,000$ ;  $r=0,23$ ,  $p=0,01$ ), с тестостероном ( $r=0,41$ ,  $p=0,000$ ;  $r=0,21$ ,  $p=0,027$ ), с кортизолом ( $r=0,85$ ,  $p=0,000$ ;  $r=0,85$ ,  $p=0,000$ ), с прогестероном у девочек-подростков с ДГ и ожирением ( $r=-0,37$ ,  $p=0,000$ ). В фундаментальных исследованиях показана связь между инсулином и кортизолом, что связано с повышением превращения кортизона в кортизол в условиях ИР [35]. Достаточно новым является утверждение, что именно инсулин стимулирует в гипоталамусе выработку ГРГ, нарушая цирхоральный ритм, тем самым усиливая секрецию ФСГ [228, 235, 247], что подтверждено и нашими исследованиями. По мнению А.О. Шпакова (2010), одна из главных причин повышения тропных гормонов – это усиление секреции ГРГ за счет стимулирующего действия инсулина [96]. В экспериментах на животных было показано, что вызываемая инсулином стимуляция секреторной активности гипоталамических нейронов не связана ни с увеличением их числа, ни с повышением чувствительности этих нейронов к биогенным аминам [96]. Полученные данные указывают на то, что инсулин непосредственно влияет на гипоталамические нейроны.



Нашим исследованием также установлены следующие значимые связи у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением: ХС ЛПВП с тестостероном ( $r=-0,35$ ,  $p=0,003$  и  $r=-0,29$ ,  $p=0,003$  соответственно) и прогестероном у девочек-подростков с ожирением ( $r=0,28$ ,  $p=0,003$ ); ХС ЛПНП с тестостероном ( $r=0,49$ ,  $p=0,000$  и  $r=0,29$ ,  $p=0,003$  соответственно), кортизолом ( $r=0,49$ ,  $p=0,000$  и  $r=0,28$ ,  $p=0,004$  соответственно) и прогестероном у девочек-подростков с ожирением ( $r=-0,21$ ,  $p=0,027$ ); ТГ с кортизолом ( $r=0,37$ ,  $p=0,000$ ) и прогестероном ( $r=-0,35$ ,  $p=0,000$ ) – только у девочек-подростков с ожирением.

Выявлена отрицательная связь уровня ингибина В и ФСГ в обеих исследуемых группах ( $r=-0,83$ ,  $p=0,000$  и  $r=-0,57$ ,  $p=0,000$ ), что сопоставимо с другими исследованиями, в которых определено обуславливающее влияние данных показателей [259]. Определена значимая связь ингибина В с TNF- $\alpha$  у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела ( $r=-0,46$ ,  $p=0,026$ ) и ингибином В и IL-1 $\beta$  – у девочек-подростков с ДГ и ожирением ( $r=-0,67$ ,  $p=0,008$ ). Аналогичные исследования малочисленны. В результате метаанализа 18 статей выдвинуто предположение о влиянии ряда провоспалительных цитокинов на функцию яичников и риске развития гормональных нарушений [288], что сопоставимо с нашими исследованиями.

Выявлена значимая связь ингибина В с инсулином в обеих исследуемых группах ( $r=-0,84$ ,  $p=0,000$  и  $r=-0,76$ ,  $p=0,000$  соответственно). Наши результаты не противоречат результатам аналогичных исследований, где показано, что инсулин может подавлять секрецию ингибина В фолликулами и десинхронизировать работу ГГЯС [259].

У девочек-подростков с ДГ и ожирением получены значимые отрицательные корреляционные связи гликоделина в менструальной крови с инсулином в сыворотке крови ( $r=-0,59$ ,  $p=0,000$ ) и E<sub>2</sub> ( $r=-0,33$ ,  $p=0,009$ ), положительная – с прогестероном ( $r=0,56$ ,  $p=0,000$ ), что свидетельствует о зависимости функциональной активности эндометрия от продуктов секреции яичников. Зарубежными исследователями показана синхронизация фолликулогенеза и уровня гликоделина [166, 269]. Гликоделин является также

высокогликозилированным белком, на 20% состоящим из углеводов, и в условиях ИР тканей процесс синтеза белков, имеющих углеводную основу, нарушается [10], что объясняет механизм снижения белковообразовательной функции эндометрия в нашем исследовании.

Концептуальные схемы нарушений гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой систем, овариальной функции и белковообразовательной функции эндометрия у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением представлены на рисунках 8.3 и 8.4.

При оценке корреляционных взаимосвязей у женщин с первичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе получены значимые корреляции. Уровень ЛГ в сыворотке крови у первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе коррелирован с ХС ЛПНП ( $r=0,44$ ,  $p=0,022$ ), ТГ ( $r=0,44$ ,  $p=0,04$ ); кортизола – с глюкозой ( $r=0,48$ ,  $p=0,026$ ), инсулином ( $r=0,83$ ,  $p=0,000$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0,63$ ,  $p=0,007$ ), IL-1 $\beta$  ( $r=0,45$ ,  $p=0,007$ ), IL-10 ( $r=-0,53$ ,  $p=0,014$ ); прогестерона – с инсулином ( $r=-0,39$ ,  $p=0,042$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=-0,53$ ,  $p=0,016$ ), IL-10 ( $r=0,58$ ,  $p=0,006$ ); тестостерона – с TNF- $\alpha$  ( $r=0,34$ ,  $p=0,019$ ). У фертильных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе определена значимая корреляция уровня кортизола с TNF- $\alpha$  ( $r=0,46$ ,  $p=0,003$ ) и прогестерона с ХС ЛПНП ( $r=-0,46$ ,  $p=0,000$ ). Установленные корреляции свидетельствуют о взаимосвязи изменений в ГГЯНС, клеточном звене иммунитета, углеводном и липидном обмене и аналогичны корреляциям пубертатного периода.

При оценке корреляционных связей уровня цитокинов в аспирате из полости матки и сыворотке крови у первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе получена значимая взаимосвязь TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  ( $r=0,72$ ,  $p=0,001$  и  $r=0,75$ ,  $p=0,000$ ); у фертильных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе корреляция в аспирате и сыворотке крови определялась только у IL-1 $\beta$  ( $r=0,44$ ,  $p=0,004$ ).

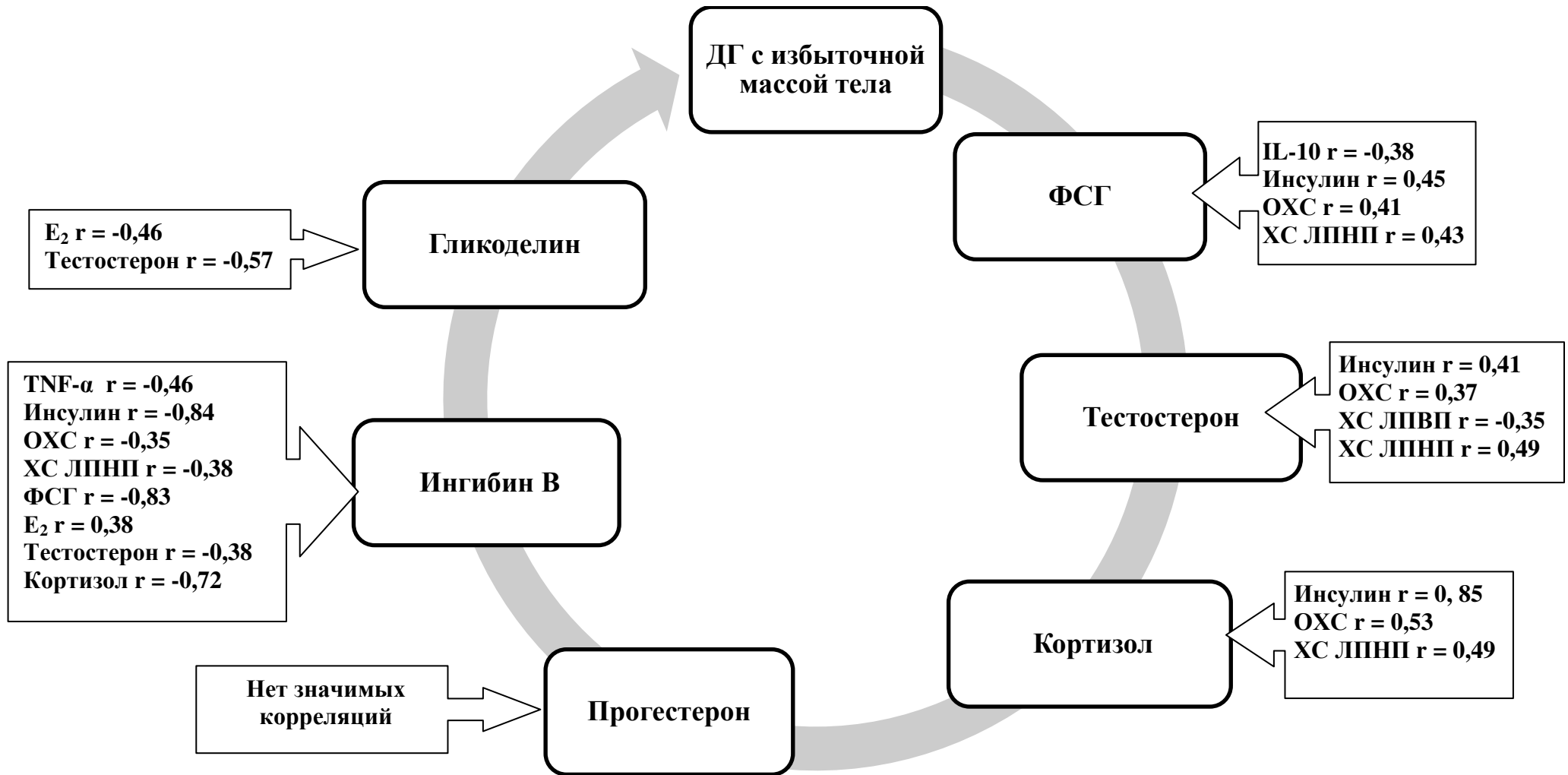


Рисунок 8.3 – Концептуальная схема изменений состояния активности гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой систем, овариальной функции и белковообразовательной функции эндометрия у девочек-подростков с ДГ и избыточной массой тела

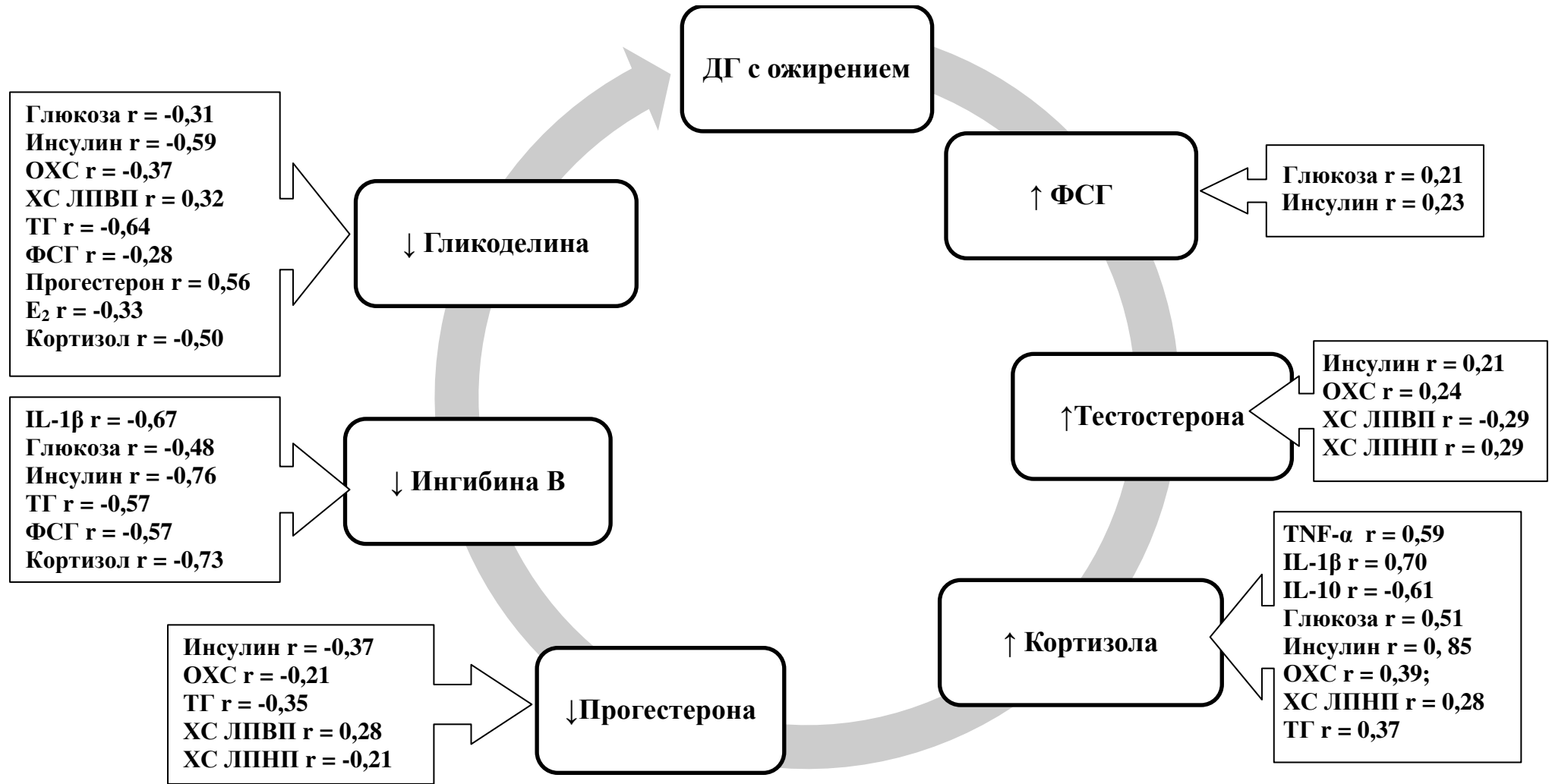


Рисунок 8.4 – Концептуальная схема изменений состояния активности гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой систем, овариальной функции и белковообразовательной функции эндометрия у девочек-подростков с ДГ и ожирением

У первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе TNF- $\alpha$  в аспирате из полости матки имел положительную значимую связь с глюкозой крови ( $p=0,031$ ), IL-1 $\beta$  – с глюкозой и инсулином ( $p=0,026$  и  $p=0,002$  соответственно), IL-10 – отрицательную с инсулином ( $p=0,021$ ). У фертильных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе эти корреляции были незначимыми, что, возможно, связано с отсутствием активации показателей клеточного звена иммунитета на уровне эндометрия и объясняет у них отсутствие репродуктивных нарушений.

Активность NF-kB в аспирате из полости матки у фертильных и первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе имела следующие значимые корреляции: с уровнем инсулина в сыворотке крови ( $r=0,72$ ,  $p=0,000$  и  $r=0,92$ ,  $p=0,000$  соответственно), у первично бесплодных дополнительно с уровнем глюкозы ( $r=0,60$ ,  $p=0,013$ ); с содержанием ER $\alpha$  ( $r=0,51$ ,  $p=0,000$  и  $r=0,65$ ,  $p=0,005$ ), с содержанием PGR ( $r=-0,33$ ,  $p=0,04$  и  $r=-0,73$ ,  $p=0,001$ ) в аспирате из полости матки. У первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе выявлены дополнительные корреляции NF-kB с уровнем провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови (TNF- $\alpha$  –  $r=0,76$ ,  $p=0,000$ ; IL-1 $\beta$  –  $r=0,59$ ,  $p=0,015$ ; IL-10 –  $r=-0,55$ ,  $p=0,025$ ) и в аспирате из полости матки (IL-1 $\beta$  –  $r=0,70$ ,  $p=0,002$ ; IL-10 –  $r=-0,53$ ,  $p=0,001$ ). Следовательно, возможным механизмом нарушения репродуктивной функции на уровне эндометрия у первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе является активация NF-kB глюкозой и инсулином сыворотки крови, который в свою очередь вызывает дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов и снижает образование PGR в эндометрии, что частично показано ранее проведенными исследованиями [223].

Содержание ER $\alpha$  в аспирате из полости матки у фертильных и первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе коррелировало с уровнем TNF- $\alpha$  в сыворотке крови ( $p=0,025$  и  $p=0,035$  соответственно) и уровнем инсулина ( $p=0,025$  и  $p=0,000$  соответственно), у фертильных – с IL-10 в аспирате из полости матки ( $r=0,34$ ,  $p=0,042$ ), у первично

бесплодных – с IL-1 $\beta$  в аспирате из полости матки ( $r=0,52$ ,  $p=0,035$ ). Содержание PGR в аспирате из полости матки в обеих исследуемых группах имело значимые корреляции с содержанием прогестерона в сыворотке крови ( $p=0,042$  и  $p=0,017$  соответственно). У первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе выявлены дополнительные отрицательные значимые корреляции PGR с уровнем глюкозы ( $r=-0,59$ ,  $p=0,014$ ), инсулином в сыворотке крови ( $r=-0,63$ ,  $p=0,007$ ) и IL-1 $\beta$  в аспирате из полости матки ( $r=-0,45$ ,  $p=0,042$ ).

При оценке корреляционных связей содержания гликоделина в менструальной крови в обеих исследуемых группах получена значимая корреляция с содержанием прогестерона в сыворотке крови ( $p=0,000$  и  $p=0,002$  соответственно). У первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе дополнительно выявлена значимая корреляция гликоделина с TNF- $\alpha$  в аспирате из полости матки ( $r=-0,65$ ,  $p=0,005$ ). На основании полученных результатов предложена концептуальная схема изменений гормонального статуса, клеточного звена иммунитета, рецепторной и белковообразовательной функций эндометрия у первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе (Рисунок 8.5).

Учитывая высокую частоту ожирения у девочек-подростков с ДГ (61,2%), аменореи (25,3%) и АМК (24,7%), мы провели оценку основных факторов риска как возможных причин развития ожирения и нарушений менструальной функции у обследуемых нами пациенток, что позволит прогнозировать возможные метаболические и репродуктивные нарушения и своевременно предупреждать их развитие. Нами не выявлено значимых социально-экономических факторов ожирения, при этом низкий уровень доходов в семье – малообеспеченные семьи (ОР – 1,11), несбалансированное питание (ОР – 1,02) и курение (ОР – 1,01) повышали риск развития ожирения у девочек-подростков с ДГ.

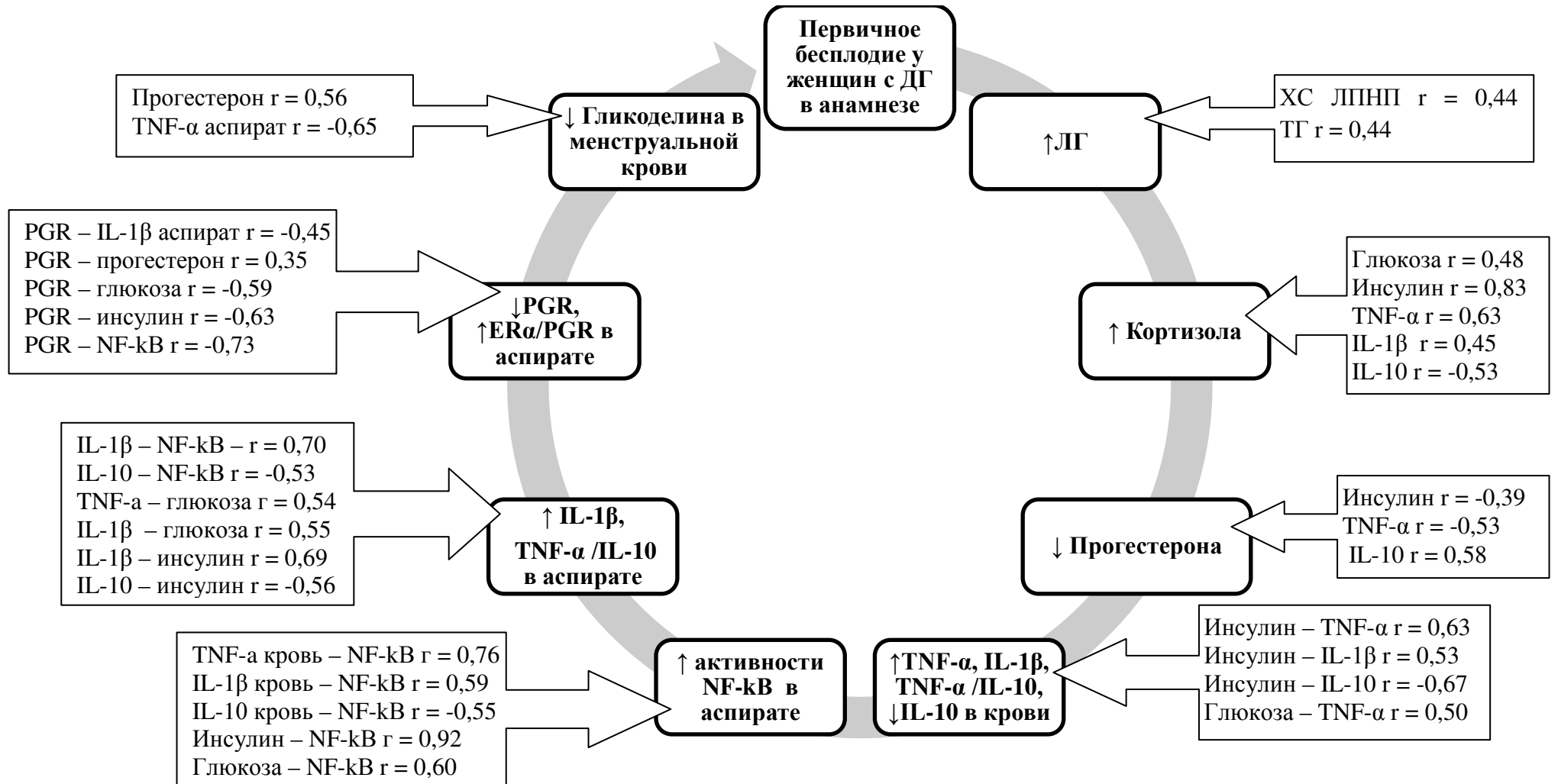


Рисунок 8.5 – Концептуальная схема нарушений гормонального статуса, клеточного звена иммунитета, рецепторной и белковообразовательной функций эндометрия у первично бесплодных женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе

Отсутствие значимости этих факторов мы объясняем особенностью исследования – внутригрупповым анализом, где группа сравнения имеет избыточную массу тела, где данные факторы тоже могли иметь значение. Другими исследователями также показано влияние вышеперечисленных факторов на формировании ожирения у подростков [1, 42,72, 108, 149, 199]. Результаты последних исследований, проведенных у детей школьного возраста (Health Behaviour in School-aged-Children – HBSC) в 27 европейских странах, отраженные в докладе Всемирной организации здравоохранения, показывают, что несбалансированное питание является основным фактором риска развития ожирения у детей и подростков [174]. Рядом авторов отмечено, что к развитию ожирения могут привести избыточное или недостаточное питание в детском возрасте [5, 108, 257], малоподвижный образ жизни, что способствует прогрессированию заболевания и нарушению пищевого поведения [21, 119]. В качестве одного из значимых факторов, негативно влияющих на здоровье детей, исследователями выделен низкий уровень доходов в семье, что, с одной стороны, ограничивает их возможность создавать условия, обеспечивающие хороший уровень детского здоровья [97, 290], а с другой стороны, низкий уровень доходов и его последствия могут привести к снижению позитивных личностных фактов, высокому уровню эмоционального напряжения с выраженными признаками тревоги и гиперфагии как реакции на стресс [1, 11, 56, 81].

Значимыми факторами риска ожирения у девочек-подростков с ДГ среди медико-биологических были: манифест ДГ от 3 до 5 лет (ОР – 1,58), более 5 лет (ОР – 1,78). Нами показано, что длительность нарушений в гипоталамусе более 3 лет определяет развитие ожирения в пубертатном периоде, при манифесте ДГ более 5 лет риски повышаются.

Значимыми факторами развития ожирения в пубертатном периоде у девочек-подростков с ДГ были осложнения антенатального периода: преэклампсия (ОР – 1,46), анемии во втором и третьем триместрах беременности (ОР – 1,36) и угрожающие роды (ОР – 1,34) у матери. Полученные нами данные сопоставимы с исследованиями, проведенными ранее у девочек с различными



эндокринными нарушениями в пубертатном периоде. Зарубежными исследованиями установлено, что преэклампсия у матери – одна из основных причин развития гипоксии, увеличивающей риск развития эндокринных нарушений у девочек в 2,4 раза [224]. По данным систематического обзора и метаанализа на базе Токийского университета (Япония), в который было включено 29 статей, главным фактором риска ВУГ является анемия [208]. Отмечено, что осложнения беременности у матерей, сопровождающиеся гипоксией, являются факторами, обуславливающими нарушения закладки и функционирования всех органов и систем, включая ГГС, это в дальнейшем приводит к метаболическим изменениям и нарушению становления репродуктивного здоровья в пубертатном периоде [100, 207, 252], что может объяснять метаболические нарушения и в нашем исследовании. В эксперименте, проводимом в центре перинатальной биологии (Калифорния), доказано, что преэклампсия у матери во время беременности является причиной ВУГ и активации ГГНС у плода [224]. Причины уязвимости центров гипоталамуса вследствие гипоксического поражения на фоне преэклампсии и анемии – результат топографических особенностей и высокой чувствительности к гипоксии [81].

Значимым фактором риска ожирения у девочек-подростков с ДГ была ОРИ более четырех раз в год (ОР – 1,54). Литературные данные по данному вопросу сравнительно новы и противоречивы [131, 162, 193]. Систематический обзор 343 исследований, проведенный в центре исследования ожирения в государственном университете г. Монклер (США), показал, что аденовирусная инфекция сопровождалась увеличением ИМТ [148]. Nur S.J. et al. предположили, что вирусная инфекция может вызывать ожирение, это связано со снижением липолиза, увеличением аппетита за счет снижения уровней норадреналина и лептина; одновременно ожирение может быть фактором увеличения риска заражения за счет снижения адаптационных возможностей организма на фоне ожирения [179]. Ретроспективное популяционное исследование 104 665

пациентов в Канаде показало, что частота ОРИ увеличивается с увеличением ИМТ (при избыточной массе тела ОР – 1,10, при ожирении – ОР – 1,19) [129].

На основании проведенного нами исследования была сформирована шкала рисков ожирения у девочек-подростков с ДГ, расположенных в порядке убывания (Рисунок 8.6).

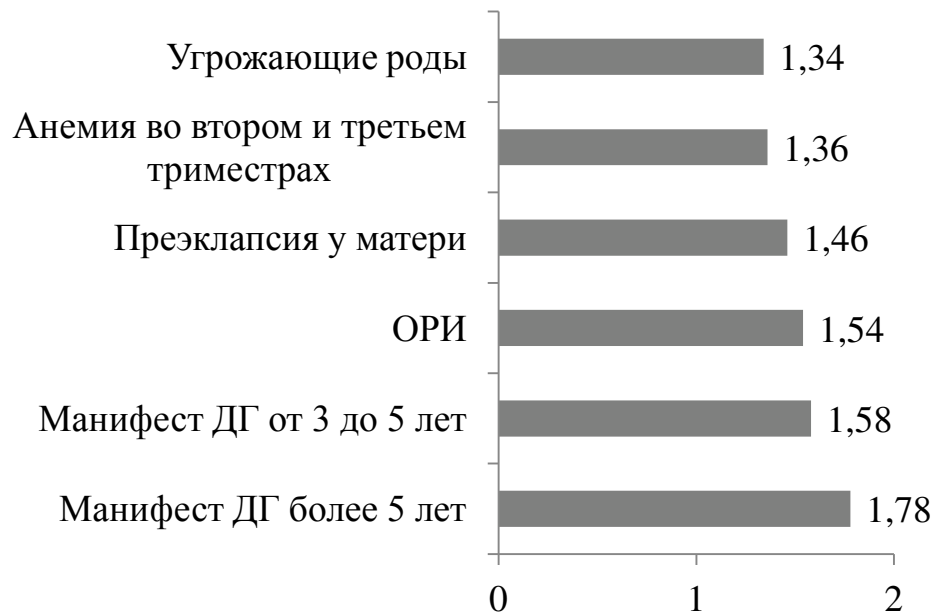


Рисунок 8.6 – Ранговая шкала значимых факторов и показателей риска (ОР) ожирения у девочек-подростков с ДГ

Модель множественной логистической регрессии позволила выявить совокупность предикторов ожирения у девочек-подростков с ДГ: манифест ДГ от 3 до 5 лет (ОШ = 9,79; 95% ДИ: 2,97–32,8), ОРИ более четырех раз в год (ОШ = 3,41; 95% ДИ: 1,1–10,9) и преэклампсия у матери (ОШ = 2,79; 95% ДИ: 1,03–7,6).

При оценке факторов риска развития аменореи у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением отмечалось не менее значимое влияние социально-экономических факторов. Стратегией ВОЗ по профилактике заболеваний важным и наиболее значимым фактором, воздействующим на здоровье, назван образ жизни [174]. К факторам образа жизни относят уровень доходов в семье, условия труда, быта, характер питания и др. Именно они могут существенно ослабить или усилить влияние медико-биологических факторов

риска [42]. Значимый риск аменореи установлен у девочек-подростков с ДГ при напряженных взаимоотношениях в семье (ОР – 1,82), проживании в малообеспеченных семьях (ОР – 1,69). Существенное значение факторов психологического неблагополучия на формирование общей гинекологической заболеваемости показано отечественными и зарубежными авторами. Практически у каждой третьей девочки имеются напряженные взаимоотношения в семье (до 38,6%), а их семьи по уровню доходов – малообеспеченные (до 49,4%) [18, 159, 290].

В нашем исследовании значимым фактором риска аменореи был манифест ДГ более 5 лет (ОР – 2,02). Мы отметили, что манифест ДГ был значимым при формировании у девочек-подростков как ожирения, так и аменореи. Однако в развитии аменореи манифест ДГ значим при длительности более 5 лет.

Полученные нами значимые риски возникновения аменореи при воздействии антенатальных факторов – асфиксии при рождении (ОР – 1,7) не разнятся с мнением большинства исследований [42, 50, 190, 281] и могут быть рассмотрены как первичные повреждающие факторы ГГНС. Известно, что врожденная неполноценность гипоталамической области, на фоне которой впоследствии развивается гормональный дисбаланс, может быть связана с влиянием неблагоприятных перинатальных факторов, среди которых наиболее важными являются состояния, сопровождающиеся гипоксией [42, 52]. Высокая повреждаемость головного мозга у новорожденных связана в первую очередь с антенатальным развитием на фоне преэклампсии и ВУГ и многими авторами также рассматривается как первичный повреждающий фактор центральной нервной системы [102, 257]. В ретроспективном исследовании М.В. Jacobs et al. (2015) показали более высокий риск развития аменореи при наличии осложненного антенатального периода (ОР – 2,54; 95% ДИ: 1,52–4,25) [190], что связано с суммарной оценкой всех факторов антенатального риска.

Ожирение в пубертатном периоде также являлось значимым фактором риска развития аменореи (ОР – 1,9). Ожирение как фактор развития нарушений репродуктивной системы изучалось достаточно хорошо. Благодаря

исследованиям наших соотечественников, проведенным ранее, известно, что подростковое ожирение рассматривается как один из факторов нарушения менструальной функции [3, 35], но определения показателей риска проведено не было. Проспективное когортное исследование 577 девочек-подростков от 14 до 19 лет, которое проводилось на базе Китайского университета Гонконга, показало, что увеличение ИМТ тела более чем на  $23 \text{ кг/м}^2$  является фактором риска олигоменореи и аменореи в общей популяции подростков (ОШ = 1,8; 95% ДИ: 1,0–3,0) [217].

Нами сформирована шкала совокупной оценки медико-биологических и социально-экономических факторов риска развития аменореи у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением с учетом ранжированности факторов (Рисунок 8.7).



Рисунок 8.7 – Ранговая шкала значимых факторов и показателей риска (ОР) аменореи у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением

Модель множественной логистической регрессии позволила выявить совокупность предикторов аменореи у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением: асфиксия в родах (в первую минуту жизни оценка по шкале Апгар менее 7 баллов) (ОШ = 2,3; 95% ДИ: 1,16–4,60), ожирение в пубертатном периоде (ОШ = 2,3; 95% ДИ: 1,08–4,73) и напряженные взаимоотношения в семье (ОШ = 2,2; 95% ДИ: 1,11–4,34).

При оценке факторов риска АМК у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением выявлено 12 факторов риска ( $OR > 1$ ), но значим был только один – обострение герпетической инфекции в пубертатном периоде более четырех раз в год и накануне АМК ( $OR = 1,71$ ). На сегодняшний день нет четкого представления о влиянии герпетической инфекции на функционирование ГГЯНС у человека. Возможным механизмом АМК могут быть изменения, полученные в результате фундаментальных исследований. Исследования на животных показали, что герпетическая инфекция приводит к резкой активации ГГЯНС, в яичниках – к изменениям фолликулярного аппарата и снижению синтеза эстрогенов и прогестерона [104]. Имеются единичные данные о механизмах поражения коркового слоя яичников при воздействии герпетических вирусов у человека. Выдвинуто предположение, что вовлечение тканей яичников может начаться с инфекции в эндотелиальных клетках, после того как вирус попадает в яичник через кровоток, что приводит к локализованному васкулиту и тромбозу в сосудах [121].

При построении модели множественной логистической регрессии фактором риска АМК кроме обострения герпетической инфекции в пубертатном периоде более четырех раз в год и накануне АМК ( $ОШ = 2,28$ ; 95% ДИ: 1,05–4,95) было проживание девочек в малообеспеченных семьях ( $ОШ = 4,19$ ; 95% ДИ: 2,01–8,73). Низкий уровень доходов в семье, согласно данным литературы и полученным в результате нашего исследования, является фактором, негативно влияющим на здоровье детей и подростков, способствует высокому уровню эмоциональной напряженности, что неблагоприятно сказывается на работе центральных звеньев ГГС и в сочетании с другими факторами может приводить к маточным кровотечениям [11, 56].

Таким образом, подводя итог значимым факторам риска в развитии ожирения и нарушений менструальной функции у девочек-подростков с ДГ, нужно отметить воздействие как социально-экономических, так и медико-биологических факторов. Выделенная совокупность факторов риска может определять приоритетные направления в формировании национального

законодательства в сфере охраны репродуктивного здоровья граждан в Российской Федерации, в организации медицинской и социальной помощи детям и подросткам.

В ходе проспективного исследования выявлена высокая частота первичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, нами проведена оценка значимости в его развитии факторов пубертатного периода и репродуктивного возраста. При оценке факторов риска первичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе среди социально-экономических была неполная семья в пубертатном периоде (ОР – 2,58). В литературе имеются данные, что воспитание девочек в неполной семье – мощный негативный фактор, влияющий на становление их репродуктивного здоровья [42]. В нашем исследовании показано, что негативные социальные риски в пубертатном периоде имеют значение и в репродуктивном возрасте. Неблагоприятный семейный опыт родителей является фактором репродуктивных нарушений.

Среди медико-биологических факторов наибольшим риском первичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе было увеличение ОТ>80 см (ОР – 6,38) и ИМТ>24,9кг/м<sup>2</sup> (ОР – 5,44) в репродуктивном возрасте. По данным литературных источников, значимым в развитии бесплодия чаще является ожирение, в первую очередь абдоминальное. Дисфункция в центрах энергетического обмена сопряжена с нарушением работы ГГЯНС, что в итоге приводит к ановуляции и бесплодию. Нами показано, что увеличение ИМТ выше нормы значимо в формировании бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе. Ожирение в пубертатном периоде увеличивало риск развития первичного бесплодия, но не было значимо (ОР – 1,08; 95% ДИ: 0,48–2,09), что связано с особенностями исследования и сравнения пациенток с избыточной массой тела и с ожирением.

Значимыми факторами в развитии первичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе были: осложненный гинекологический анамнез в репродуктивном возрасте: НМЦ – олигоменорея

(ОР – 3,81) и обильные менструации (ОР – 3,51), СПКЯ в репродуктивном возрасте (ОР – 3,51), а также осложненный соматический анамнез – повышение АД более 140/90 мм рт. ст. (ОР – 3,22). Достаточно изучено влияние гинекологического здоровья на репродуктивную функцию. Однако нами четко показано, что у каждой третьей из первично бесплодных женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе в репродуктивном возрасте формируется СПКЯ (30,8%) и, который наряду с нарушениями менструального цикла, имеет высокий риск развития бесплодия.

Значимыми факторами риска развития первичного бесплодия были: осложненное течение беременности у матери угрожающими родами во втором и третьем триместрах беременности (ОР – 2,01). По всей видимости, антенатальные нарушения, в том числе ГГЯНС, имеют отдаленные последствия, что подтверждено и другими исследованиями. Зарубежными авторами выдвинута гипотеза «программирования» плода, которая сводится к тому, что возникшие в период беременности изменения внутриутробной среды могут иметь долговременные и отдаленные последствия, запускать цепь событий, приводящих к развитию функциональных нарушений во взрослом возрасте [53, 183, 281, 285].

Определена значимость железисто-кистозной гиперплазии эндометрия (19,1%, 95% ДИ: 7,6–40,0), миомы матки (14,3%, 95% ДИ: 4,98–34,6), эндометриоза яичников 1–2 стадии (9,5%, 95% ДИ: 2,65–28,9) в развитии первичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, что согласуется с данными исследований, проведенных у женщин с бесплодием [59, 91]. Отсутствие применения гормональных препаратов с целью контрацепции или регуляции менструального цикла расценено как фактор риска развития первичного бесплодия.

При оценке изменений биохимических показателей липидного и углеводного обмена нами впервые установлены значимые факторы риска развития первичного бесплодия за счет изменений липидного обмена в пубертатном периоде – увеличения ХС ЛПНП  $>3,0$  ммоль/л (ОР – 3,58) и ТГ  $>1,7$  ммоль/л (ОР – 2,58). Увеличения ХС ЛПНП  $>3,0$  ммоль/л и ТГ  $>1,7$  ммоль/л

являются показателями МС и рисков развития атеросклеротических изменений. Нами показано, что идентичные изменения липидного спектра в пубертатном периоде приводят к развитию первичного бесплодия в репродуктивном возрасте, что также, возможно, связано с атерогенными изменениями в сосудах. В доступной литературе аналогичных исследований не найдено.

Множественная логистическая регрессия позволила выявить совокупность предикторов, наилучшим образом предсказывающую вероятность первичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе: наличие дислипидемии в пубертатном периоде (компоненты МС – ХС ЛПНП  $>3,0$  ммоль/л и ТГ  $>1,7$  ммоль/л) (ОШ = 9,5; 95% ДИ: 1,7–51,9) и гормонозависимых заболеваний в репродуктивном возрасте (олигоменорея, обильные менструации, СПКЯ, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия) (ОШ = 5,6; 95% ДИ: 2,5–18,2). Следовательно, своевременная коррекция нарушений липидного обмена, начиная с пубертатного периода, и раннее выявление гормонозависимых заболеваний будут способствовать профилактике первичного бесплодия у пациентов с ДГ в анамнезе.

Учитывая, что у 16,3% женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе выявлено вторичное бесплодие, мы провели оценку факторов по аналогии с первичным бесплодием. ИМТ у фертильных женщин был достоверно ниже относительно ИМТ у женщин с вторичным бесплодием и составил  $22,63 \pm 2,68$  кг/м<sup>2</sup> и  $29,08 \pm 2,29$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,000$ ) соответственно.

Оценка факторов риска вторичного бесплодия показала, что социально-экономические и медико-биологические факторы пубертатного периода не были значимыми в развитии вторичного бесплодия у женщин репродуктивного возраста с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, что является логичным в развитии вторичного бесплодия. Более значимы социально-экономические факторы репродуктивного возраста: несбалансированное питание (ОР – 3,6) и снижение стрессоустойчивости (ОР – 3,0). Медико-биологическими факторами риска развития вторичного бесплодия были увеличение АД  $>140/90$  мм рт. ст. (ОР – 4,21), НМЦ – обильные менструации (ОР – 4,88), олигоменорея



(ОР – 4,86), аменорея (ОР – 3,17), медицинский аборт (ОР – 3,82), а также самопроизвольный выкидыш (42,9%, 95% ДИ: 18,82–70,35), железисто-кистозная гиперплазия эндометрия и зрелой тератомы с одинаковой частотой (21,4%, 95% ДИ: 5,7–51,19).

Выявлена совокупность предикторов, наилучшим образом предсказывающая вероятность вторичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе: медицинский аборт (ОШ = 18,4; 95% ДИ: 1,4–94,6) и наличие абдоминального ожирения в репродуктивном возрасте (ОТ >80 см) (ОШ = 17,9; 95% ДИ: 3,3–97,2). Негативный репродуктивный опыт у женщин с ДГ в анамнезе приводит к рецидиву нарушений в ГГЯНС, что становится причиной вторичного бесплодия и согласуется с данными литературы [69]. Следовательно, своевременная коррекция метаболических нарушений и профилактика медицинских абортов будут способствовать увеличению показателей фертильности у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе.

У 11,1% женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе диагностирован самопроизвольный выкидыш при сроке 7–8 недель беременности. Выявлена совокупность предикторов, наилучшим образом предсказывающая вероятность самопроизвольного аборта (ранних потерь беременности): наличие вторичной аменореи в пубертатном (ОШ = 24,8; 95% ДИ: 1,81–38,4) и репродуктивном возрасте (ОШ = 12,4; 95% ДИ: 0,63–24,6). Данные о влиянии аменореи пубертатного периода на исходы беременности отсутствуют. В работах отечественных авторов отмечено, что девочки с НМЦ составляют группу риска по развитию репродуктивных нарушений [1, 82]. Имеются работы, в которых показано, что аменорея в репродуктивном возрасте независимо от причин ее развития связана со снижением живорождения ( $r=0,68$ ,  $p=0,002$ ) [226]. Y.M. Ma (2010) показал, что увеличение менструального цикла до 60 дней и более в репродуктивном возрасте увеличивает частоту самопроизвольного аборта ( $p=0,000$ ), что связано с невыраженной секреторной трансформацией эндометрия [130].

С учетом высокой частоты ГСД у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе определена совокупность предикторов ГСД: сахарный диабет у ближайших родственников (ОШ = 5,6; 95% ДИ: 1,7–11,9) и индуцированная беременность (ОШ = 1,4; 95% ДИ: 1,04–3,9). Полученные данные подчеркивают важность генетической предрасположенности и исходных метаболических нарушений в развитии этого осложнения беременности, что является достаточно известным фактом и подтверждено многими исследованиями [58, 79]. За последние годы появилось большое количество работ, посвященных изучению роли генетических аномалий, принимающих участие в патогенезе сахарного диабета, их роль не вызывает сомнений [94, 127]. Генетические механизмы или способствуют развитию, или снижают возможности компенсаций различных нарушений [136, 163, 194], примером которых может служить ГСД.

Исследования, касающиеся риска ГСД при стимуляции овуляции, в том числе в программах ВРТ, единичны. М. Ashrafi et al. (2014) в своих исследованиях отмечают двукратное увеличение риска ГСД у пациенток после ВРТ [250]. Европейской ассоциацией перинатальной медицины в 2014 году опубликованы данные ретроспективного исследования женщин, беременность у которых наступила после ВРТ (n=1292) или стимуляции овуляции (n=1988), в которых показано, что оплодотворение *in vitro* и стимуляция овуляции являются независимыми факторами риска ГСД (ОР – 1,77) [237]. Данные, полученные на основании фундаментальных исследований зарубежными авторами, позволяют предположить развитие не только ГСД у беременной, но и повышенный риск метаболических нарушений у лиц, зачатых путем экстракорпорального оплодотворения [184], что подтверждает необходимость дальнейшего изучения и обсуждения исследований в этом направлении.

На основании полученных результатов проведенного проспективного исследования у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (метаболическими нарушениями) выделен ряд биохимических предикторов, которые значимы в развитии репродуктивных нарушений и осложнений беременности. У девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела

и с ожирением (метаболическими нарушениями) первостепенным прогностическим предиктором развития первичного бесплодия является увеличение отношения TNF-а/IL-10 в пубертатном периоде, которое служит показателем дисрегуляции клеточного звена иммунитета (преобладание провоспалительных цитокинов над противовоспалительными) (ОШ = 1,83; 95% ДИ: 1,16–2,53), у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе – снижение противовоспалительного цитокина (IL-10) в сыворотке крови (ОШ = 0,57; 95% ДИ: 0,35–0,93), гликоделина в менструальной крови (ОШ = 0,78; 95% ДИ: 0,61–0,99) и повышение ХС ЛПНП (ОШ = 11,21; 95% ДИ: 1,43–87,59) в репродуктивном возрасте. Значимым прогностическим предиктором развития ранних потерь беременности у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе является увеличение отношения про- и противовоспалительных цитокинов TNF-а /IL-10 в сыворотке крови в 7–8 недель беременности (ОШ = 2,29; 95% ДИ: 1,38–3,79), ГСД – увеличение уровня инсулина до наступления беременности (ОШ = 1,14; 95% ДИ: 1,01–1,28).

Таким образом, выявленные факторы риска, механизмы и диагностические предикторы возможного нарушения фертильности у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (метаболическими нарушениями) и женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе, позволяют прогнозировать, а, следовательно, проводить профилактику репродуктивных потерь, что является научным обоснованием по разработке медико-социальной программы, направленной на укрепление репродуктивного здоровья и улучшение демографической ситуации. На основании вышеизложенного нами предложена программа по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением (метаболическими нарушениями) для внедрения в практическое здравоохранение (Рисунок 8.8).

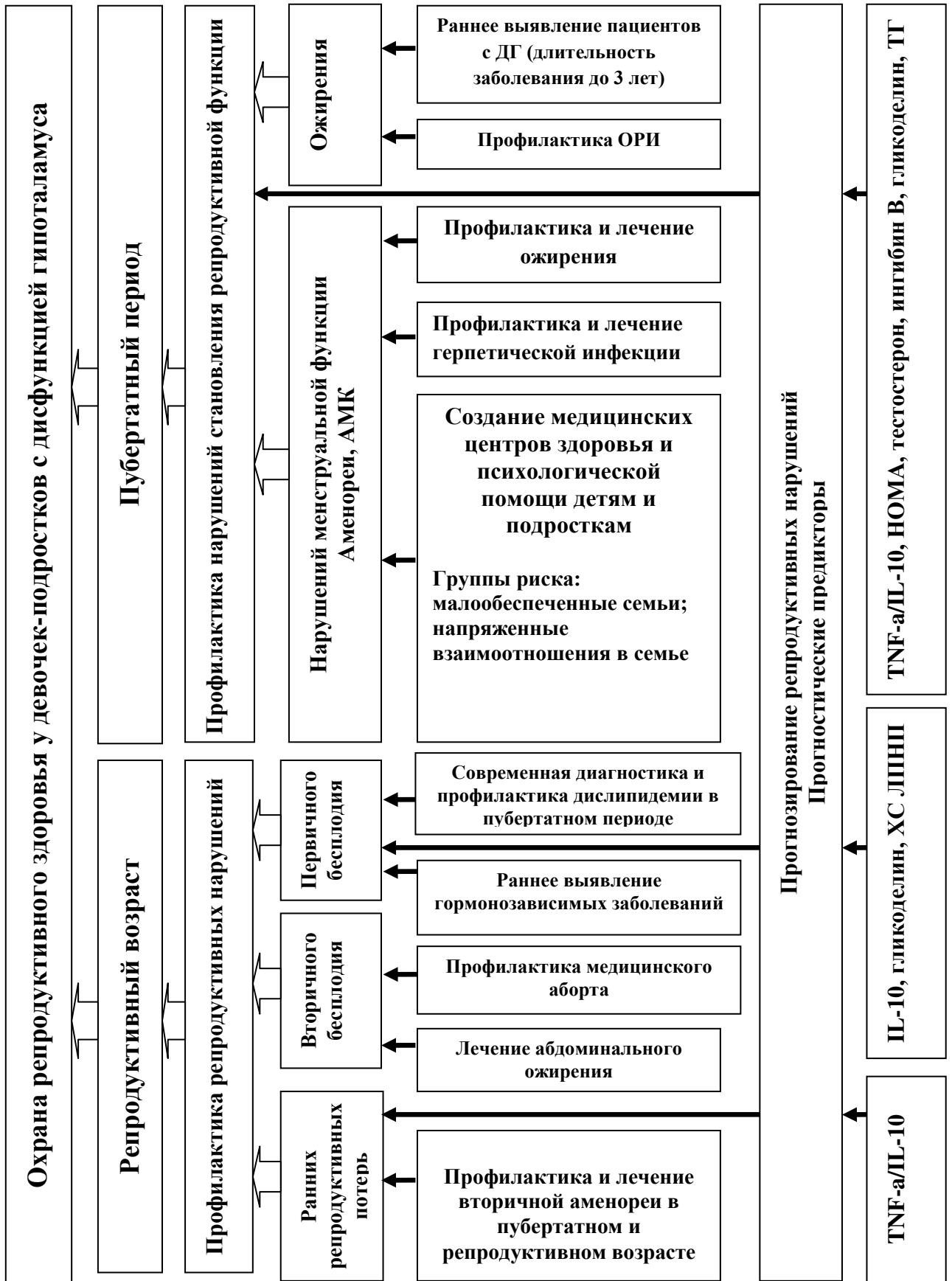


Рисунок 8.8 – Программа сохранения и восстановления репродуктивного здоровья у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением

## ВЫВОДЫ

1. Половое развитие и соматическое здоровье у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса (ДГ) и ожирением характеризуются ускоренным развитием молочных желез ( $4,64 \pm 0,23$ ,  $p=0,001$ ), вторичной аменореей у 30,8% ( $p=0,039$ ), наличием метаболического синдрома у 85,6% ( $p=0,000$ ) и частыми ОРИ у 30,8% ( $p=0,000$ ).

2. Для женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе характерны гинекологические заболевания: СПКЯ у 19,8% (95% ДИ: 12,73–29,4) с преобладанием второго фенотипа ( $p=0,000$ ), полименорея у 18,6% (95% ДИ: 11,79–28,1), олигоменорея у 19,8% (95% ДИ: 12,73–29,4), железисто-кистозная гиперплазия эндометрия у 8,1% (95% ДИ: 4,0–15,86), полип эндометрия у 4,7% (95% ДИ: 1,82–11,36). Фертильными были 53,5% (95% ДИ: 43,03–63,66), первично бесплодными – 30,2% (95% ДИ: 21,54–40,61), вторично бесплодными – 16,3% (95% ДИ: 9,95–25,49).

3. Особенности углеводного и липидного обмена у девочек-подростков с ДГ и ожирением являются увеличение уровня инсулина ( $p=0,000$ ), индекса НОМА ( $p=0,000$ ), уровня ХС ЛПНП ( $p=0,000$ ), триглицеридов ( $p=0,000$ ) и снижение ХС ЛПВП ( $p=0,000$ ); гормонального статуса – увеличение уровня ФСГ ( $p=0,000$ ), тестостерона ( $p=0,01$ ), кортизола ( $p=0,000$ ), снижение прогестерона ( $p=0,000$ ), ингибина В ( $p=0,000$ ) и гликоделина ( $p=0,000$ ); показателей клеточного звена иммунитета – повышение уровня TNF- $\alpha$  ( $p=0,04$ ), IL-1 $\beta$  ( $p=0,008$ ), TNF- $\alpha$ /IL-10 ( $p=0,008$ ) и снижение IL-10 ( $p=0,006$ ).

4. Особенности углеводного и липидного обмена у женщин с первичным бесплодием с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе являются повышение уровня глюкозы ( $p=0,03$ ), инсулина ( $p=0,000$ ), индекса НОМА ( $p=0,000$ ), уровня ХС ЛПНП ( $p=0,001$ ) и триглицеридов ( $p=0,000$ ); нейроэндокринной регуляции – увеличение уровня ЛГ ( $p=0,000$ ), кортизола ( $p=0,000$ ), снижение содержания прогестерона ( $p=0,000$ ); клеточного звена иммунитета – увеличение уровня TNF- $\alpha$  ( $p=0,000$ ), IL-1 $\beta$  ( $p=0,001$ ), TNF- $\alpha$ /IL-10

( $p=0,000$ ) и снижение IL-10 ( $p=0,000$ ) в сыворотке крови, повышение уровня IL-1 $\beta$  ( $p=0,000$ ), TNF- $\alpha$ /IL-10 ( $p=0,02$ ), активности NF-kB ( $p=0,000$ ) в эндометрии; рецепторной и белковообразовательной функций эндометрия – снижение содержания PGR ( $p=0,000$ ), повышение ER $\alpha$ /PGR ( $p=0,000$ ), снижение гликоделина ( $p=0,000$ ).

5. Для женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе характерны осложнения течения беременности: угрожающий выкидыш у 16,7%, самопроизвольный выкидыш у 11,1%, преэклампсия у 20,3%, отеки с протеинурией, гестационный сахарный диабет, внутриутробная гипоксия и анемия – с одинаковой частотой у 17,2%, угрожающие преждевременные роды у 9,4%. Диагностические маркеры развития ранних потерь беременности: увеличение IL-1 $\beta$  ( $p=0,000$ ), TNF- $\alpha$ /IL-10 ( $p=0,02$ ), снижение IL-10 ( $p=0,08$ ) в сыворотке крови, сдвиги в последовательности формирования ворсинчатого дерева с воспалением, дистрофией и дегенерацией ворсин хориона. IL-10 и TNF- $\alpha$ /IL-10 в сыворотке и хорионе имели сильную взаимозависимость ( $r=0,96$ ,  $p=0,000$  и  $r=0,91$ ,  $p=0,001$ ).

6. Для девочек-подростков с ДГ и ожирением взаимосвязь метаболических, гормональных и иммунологических показателей характеризуется наличием корреляционной связи уровня ФСГ ( $r=0,23$ ,  $p=0,01$ ), тестостерона ( $r=0,21$ ,  $p=0,027$ ), кортизола ( $r=0,85$ ,  $p=0,000$ ), прогестерона ( $r=-0,37$ ,  $p=0,000$ ), ингибина В ( $r=-0,76$ ,  $p=0,000$ ) и гликоделина ( $r=-0,59$ ,  $p=0,000$ ) с уровнем инсулина; кортизола и ингибина В – с уровнем IL-1 $\beta$  ( $r=0,70$ ,  $p=0,000$  и  $r=-0,67$ ,  $p=0,008$ ) и отсутствием корреляционной связи уровня ФСГ и IL-10 при ожирении в сравнении с избыточной массой тела ( $p=0,83$ ).

7. У женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе с первичным бесплодием взаимосвязь углеводного и липидного обмена, гормональной системы и клеточного звена иммунитета характеризуется наличием положительной корреляционной связи ЛГ с ХС ЛПНП ( $r=0,44$ ,  $p=0,022$ ) и триглицеридами ( $r=0,44$ ,  $p=0,04$ ); кортизола – с глюкозой ( $r=0,48$ ,  $p=0,026$ ), инсулином ( $r=0,83$ ,  $p=0,00$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0,63$ ,  $p=0,007$ ), IL-1 $\beta$  ( $r=0,45$ ,  $p=0,007$ );

прогестерона – с IL-10 ( $r=0,58$ ,  $p=0,006$ ) и наличием отрицательной связи кортизола с IL-10 ( $r=-0,53$ ,  $p=0,014$ ), прогестерона – с инсулином ( $r=-0,39$ ,  $p=0,042$ ) и TNF- $\alpha$  ( $r=-0,53$ ,  $p=0,016$ ) в сыворотке крови. Уровень инсулина имеет положительную корреляцию с TNF- $\alpha$  ( $r=0,63$ ,  $p=0,000$ ), IL-1 $\beta$  ( $r=0,53$ ,  $p=0,014$ ), отрицательную – с IL-10 ( $r=-0,67$ ,  $p=0,000$ ). В эндометрии IL-1 $\beta$  и PGR имеют корреляционные связи с NF-kB ( $r=0,70$ ,  $p=0,002$  и  $r=-0,73$ ,  $p=0,001$ ). Активность NF-kB коррелирует с глюкозой ( $r=0,60$ ,  $p=0,013$ ) и инсулином в сыворотке крови ( $r=0,92$ ,  $p=0,000$ ). IL-1 $\beta$  в сыворотке крови и IL-1 $\beta$  в эндометрии имеют сильную взаимозависимость ( $r=0,75$ ,  $p=0,000$ ). Гликоделин в эндометрии имеет положительные корреляции с прогестероном в сыворотке крови ( $r=0,56$ ,  $p=0,002$ ), отрицательную – с TNF- $\alpha$  в эндометрии ( $r=-0,65$ ,  $p=0,005$ ).

8. У девочек-подростков с ДГ и метаболическими нарушениями определены совокупности факторов риска развития ожирения – длительность ДГ 3–5 лет (ОШ = 9,79; 95% ДИ: 2,97–32,8), частые ОРИ (ОШ = 3,41; 95% ДИ: 1,1–10,9), преэклампсия у матери (ОШ = 2,79; 95% ДИ: 1,03–7,6); вторичной аменореи – напряженные взаимоотношения в семье (ОШ = 2,2; 95% ДИ: 1,11–4,34), асфиксия в родах (ОШ = 2,3; 95% ДИ: 1,16–4,6), ожирение в пубертатном периоде (ОШ = 2,3; 95% ДИ: 1,08–4,73); АМК – малообеспеченность семьи (ОШ = 4,19; 95% ДИ: 2,01–8,73), обострение герпетической инфекции (ОШ = 2,28; 95% ДИ: 1,05–4,95).

9. Совокупностью факторов риска первичного бесплодия у женщин с ДГ и метаболическими нарушениями в анамнезе являются гормонозависимые заболевания в репродуктивном возрасте (ОШ = 5,6; 95% ДИ: 2,5–18,2), наличие дислипидемии (ХС ЛПНП  $>3,0$  ммоль/л и ТГ  $>1,7$  ммоль/л) в пубертатном периоде (ОШ = 9,5; 95% ДИ: 1,7–51,9); вторичного бесплодия – наличие абдоминального ожирения (ОТ $>80$  см) (ОШ = 17,9; 95% ДИ: 3,3–97,2), медицинский аборт в репродуктивном возрасте (ОШ = 18,4; 95% ДИ: 1,4–94,6); ранних потерь беременности – вторичная аменорея в пубертатном (ОШ = 24,8; 95% ДИ: 1,81–38,4) и репродуктивном возрасте (ОШ = 12,4; 95% ДИ: 0,63–24,6);

ГСД – наследственный сахарный диабет (ОШ = 5,6; 95% ДИ: 1,7–11,9) и индуцированная беременность (ОШ = 1,4; 95% ДИ: 1,04–3,9).

10. Разработаны прогностические модели, позволяющие предсказывать развитие первичного бесплодия у девочек-подростков с ДГ с избыточной массой тела и с ожирением, включающие следующие предикторы в пубертатном периоде: отношения TNF- $\alpha$ /IL-10, индекс НОМА, уровень триглицеридов, тестостерона, ингибина В, содержание гликоделина; в репродуктивном возрасте: уровень ХС ЛПНП, IL-10, содержание гликоделина. Прогностическая модель развития ранних потерь беременности включает: отношение TNF- $\alpha$ /IL-10 в сыворотке крови в 7–8 недель беременности; ГСД – уровень инсулина, индекс массы тела у женщин в репродуктивном возрасте до наступления беременности.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для профилактики развития ожирения у девочек-подростков необходимы ранняя диагностика дисфункции гипоталамуса (3 года от начала заболевания), профилактика частых ОРИ (более четырех раз в год) и проведение этому контингенту оздоровительных мероприятий.

2. Для профилактики нарушений менструальной функции у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса необходимо своевременное определение специфических факторов риска этих нарушений: ожирение и герпетическая инфекция в пубертатном периоде, асфиксия при рождении, проживание в малообеспеченных семьях и с напряженными взаимоотношениями.

3. Для сохранения репродуктивного здоровья у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе рекомендуется активное раннее выявление гормонозависимых гинекологических заболеваний. Для выявления группы повышенного риска первичного бесплодия у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе необходимо учитывать наличие дислипидемии в пубертатном периоде. Для выявления группы повышенного риска вторичного бесплодия у женщин с



дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе необходимо учитывать наличие абдоминального ожирения в репродуктивном возрасте и проводить активную профилактику аборт.

4. В группу риска ранних потерь беременности необходимо включить женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе, имевших вторичную аменорею.

5. В группу риска развития гестационного сахарного диабета необходимо включить женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе, планирующих лечение бесплодия методами ВРТ.

6. У девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса с избыточной массой тела и с ожирением с целью прогнозирования первичного бесплодия необходимо определять отношение TNF- $\alpha$ /IL-10 в сыворотке крови.

7. Для прогнозирования первичного бесплодия у женщин репродуктивного возраста с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе необходимо определять IL-10 и ХС ЛПНП в сыворотке крови и содержание гликоделина в менструальной крови.

8. Для прогнозирования неблагоприятных исходов беременности у женщин с дисфункцией гипоталамуса и метаболическими нарушениями в анамнезе рекомендовано определение TNF- $\alpha$ /IL-10 в сыворотке крови в 7–8 недель беременности; гестационного сахарного диабета – уровня инсулина до наступления беременности.

9. Дано научное обоснование разработанной программы по сохранению и восстановлению репродуктивного здоровья у девочек-подростков с дисфункцией гипоталамуса с избыточной массой тела или ожирением для внедрения в практическое здравоохранение.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АМГ – антимюллеров гормон
- АМК – аномальные маточные кровотечения
- ВУГ – внутриутробная гипоксия
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
- ГГС – гипоталамо-гипофизарная система
- ГГЯНС – гипоталамо-гипофизарно-яичниково-надпочечниковая система
- ГГЯС - гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система
- ГИ – гиперинсулинемия
- ГРГ – гонадотропный рилизинг-гормон
- ГСД – гестационный сахарный диабет
- ДГ – дисфункция гипоталамуса
- ДГЭАС – дегидроэпиандростерон
- ДИ – доверительный интервал
- ЗРП – задержка роста плода
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – инсулинорезистентность
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КС – кесарево сечение
- ЛГ – лютеинизирующий гормон
- МС – метаболический синдром
- НМЦ – нарушения менструального цикла
- ОА – олиго / ановуляция
- ОР – относительный риск
- ОРИ – острая респираторная инфекция
- ОТ – объем талии
- ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПКЯ – поликистозные яичники

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ТГ – триглицериды

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

17-ОН Пр – 17 гидроксипрогестерон

ER $\alpha$  – эстрогеновые рецепторы альфа

IL – интерлейкины

NF-kB – транскрипционный ядерный фактор

PGR – прогестероновые рецепторы

Th-1 – Т-хелперы 1 типа

Th-2 – Т-хелперы 2 типа

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

Ax – подмышечное оволосение

E<sub>2</sub> – эстрадиол

Ma – молочная железа

H – гирсутизм

HA – гиперандрогенемия

Pv – лобковое оволосение

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адамадзе, К.Б. Оценка нарушений репродуктивной функции с учетом психовегетативной регуляции при гипоталамической дисфункции пубертатного периода у девочек-подростков / К.Б. Адамадзе, М.Г. Салий, И.Ю. Налимова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2013. – № 4. – С. 109-113.
2. Активность процессов ПОЛ у женщин с синдромом поликистозных яичников и бесплодием / Л.И. Колесникова, С.И. Колесников, М.А. Даренская [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 9. – С. 300-303.
3. Андреева, В.О. Роль адипоцитокинов в генезе овариальной дисфункции при ожирении у девочек-подростков / О.В. Андреева, В.А. Линде, М.А. Левкович // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – № 3. – С. 51-60.
4. Артымук, Н.В. Репродуктивное здоровье женщин с гипоталамическим синдромом. Система профилактики и реабилитации его нарушений: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.01 / Артымук Наталья Владимировна. – М., 2003. – 37 с.
5. Артымук, Н.В. Пищевое поведение и репродуктивные проблемы женщин с ожирением / Н.В. Артымук, Н.А. Крапивина, О.А. Тачкова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 34-37.
6. Архипова, М.П. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы улучшения / М.П. Архипова, М.Б. Хамошина, С.М. Чотчаева // Доктор Ру. – 2013. – Т. 79, № 1. – С. 70-74.
7. Бабичев, В.Н. Организация и функционирование нейроэндокринной системы / В.Н. Бабичев // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 1. – С. 62-69.
8. Базина, М.И. Иммуноморфологическая оценка эндометрия и обоснование терапии у женщин с нарушением репродуктивной функции / М.И. Базина, С.А. Сыромятникова, А.Т. Егорова // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 10. – С. 46-50.

9. Болотова, Н.В. Состояние сосудистой стенки у детей и подростков с метаболическим синдромом / Н.В. Болотова, Н.В. Посохова, Е.П. Новикова // Клиническая эндокринология. – 2014. – № 2. – С. 9-12.
10. Болтовская, М.Н. Роль изоформ гликоделина в ключевых процессах репродукции человека / М.Н. Болтовская, С.В. Назимова, М.А. Старосветская // Проблемы репродукции. – 2008. – № 1. – С. 19-23.
11. Борисенко, М.Ю. Клинико-патогенетические особенности вторичной аменореи у девочек-подростков при нормогонадотропинемии / М.Ю. Борисенко, Е.В. Уварова, З.К. Батырова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – № 3. – С. 23-36.
12. Боровая, Т.Г. Интраовариальные регуляторы фолликулогенеза / Т.Г. Боровая, Н.В. Шевлягина, Л.В. Диденко // Успехи физиологических наук. – 2010. – № 1. – С. 58-74.
13. Бочкова, Т.А. Артериальная гипертензия у детей с ожирением и метаболическим синдромом: современные подходы к профилактике и лечению / Т.А. Бочкова // Лечащий врач. – 2013. – № 6. – С. 30-38.
14. Боярский, К.Ю. Молекулярные основы фолликулогенеза: от стадии больших антральных фолликулов до овуляции / К.Ю. Боярский, С.Н. Гайдуков // Проблемы репродукции. – 2010. – № 5. – С. 13-23.
15. Быстрицкая, Т.С. Репродуктивный потенциал девочек и девочек-подростков Амурской области / Т.С. Быстрицкая, С.А. Филатов, Д.С. Лысяк // Амурский медицинский журнал. – 2014. – № 2. – С. 42-46.
16. Владимирова, Н.Ю. Генитальный герпес: прегравидарная подготовка и планирование беременности / Н.Ю. Владимирова, В.Г. Никитин, Г.В. Чижова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2012. – № 21. – С. 62-66.
17. Гаджиева, Ф.Р. Цитокины, как патологические маркеры воспалительного процесса при невынашивании беременности инфекционного генеза / Ф.Р. Гаджиева // Проблемы репродукции. – 2011. – № 1. – С. 110-113.
18. Гинекологическая заболеваемость молодежи как медико-социальная и демографическая проблема / Н.И. Фролова, Т.Е. Белокрыницкая,

Е.П. Белозерцева, Д.В. Лопатина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 1. – С. 17-23.

19. Гормонально-метаболические и иммуногенетические характеристики женщин с гипоталамическим синдромом, ожирением и репродуктивными нарушениями / А.В. Лабыгина, Л.И. Колесникова, Л.В. Сутурина, И.Н. Данусевич // Сборник научных трудов Sworld. – 2013. – № 2. – С. 70-78.

20. Гунько, В.О. Участие фактора NF- $\kappa$ B и его регуляторных белков в развитии осложнений беременности / В.О. Гунько, Т.В. Погорелова, В.А. Линде // Проблемы репродукции. – 2013. – № 2. – С. 88-91.

21. Гуркин, Ю.А. Детская и подростковая гинекология: Руководство для врачей / Ю.А. Гуркин. – М.: ООО МИА, 2009. – 696 с.

22. Дамдинова, Л.В. Синдром поликистозных яичников – 80 лет исследований и новые направления в изучении данного вопроса (обзор литературы) / Л.В. Дамдинова, О.Я. Лещенко // Acta Biomedica Scientifica. – 2016. – Т. 1, № 5. – С.181-186.

23. Данусевич, И.Н. Основные маркеры дизрегуляции иммунной, эндокринной систем и свободнорадикального окисления липидов у женщин с репродуктивными нарушениями, ассоциированными с хроническим воспалением эндометрия: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.01 / Данусевич Ирина Николаевна. – Иркутск, 2014. –28 с.

24. Дедов, И.И. Проект Российского консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / И.И. Дедов, В.И. Краснопольский, Г.Т. Сухих // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 1. – С. 23-29.

25. Друккер, Н.А. Участие провоспалительных цитокинов амниотической жидкости в регуляции уровня оксида азота при преждевременных родах / Н.А. Друккер, В.А. Линде, З.В. Зенкина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 3. – С. 16-19.

26. Еще раз о патогенезе наружного генитального эндометриоза (обзор литературы) / В.А. Линде, Л.В. Колесникова, Н.В. Ермолова, А.В. Ширинг // Проблемы репродукции. – 2012. – № 4. – С. 51-54.
27. Жорданидзе, Д.О. Состояние овариального резерва при некоторых формах функционального бесплодия / Д.О. Жорданидзе // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 25-31.
28. Журавская, О.В. Изменения структуры вентромедиального ядра гипоталамуса крыс разного возраста при экспериментальном сахарном диабете / О.В. Журавская // Морфология. – 2013. – Т. 143, № 1. – С. 16-22.
29. Зорина, Р.М. Сравнительное изучение уровня ассоциированного с беременностью гликопротеина и альфа макроглобулина и некоторых цитокинов у беременных и женщин, использующих комбинированные оральные контрацептивы / Р.М. Зорина, Е.В. Керемецкая, В.М. Зорина // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 4. – С. 33-37.
30. Ильина, Е.Ю. Патофизиологические механизмы, клинические проявления и методы лечения гипоталамического ожирения / Е.Ю. Ильина, Н.А. Стребкова // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 2. – С. 39-45.
31. Кайдашев, И.П. Активация ядерного фактора кВ как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома / И.П. Кайдашев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2013. – № 3. – С. 65-72.
32. Келлэт, Е.П. Морфофункциональная характеристика эндометрия у женщин с бесплодием неясного генеза / Е.П. Келлэт, А.В. Шуршалина, И.Е. Корнеева // Проблемы репродукции. – 2011. – № 3. – С. 26-31.
33. Клинико-лабораторные закономерности течения беременности на фоне ожирения и метаболического синдрома / С.А. Леваков, Е.И. Боровкова, А.И. Щеголев, И.В. Мартынова // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2014. – № 2. – С. 19-25.
34. Клинышкова, Т.В. Клиническое значение комплексной оценки рецепторного статуса эндометрия при эндометриальных полипах /

Т.В. Клинышкова, Н.Б. Фролова, С.И. Мозговой // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 3. – С. 37-41.

35. Ковалева, Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функции / Ю.В. Ковалева // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2014. – № 2. – С. 43-51.

36. Колесникова, Л.И. Особенности гормонально-метаболических показателей у девочек 8–12 лет с различными вариантами течения гипоталамического синдрома / Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, Л.В. Рычкова // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 5. – С. 744-747.

37. Колесникова, Л.И. Процессы липопероксидации и антиоксидантный статус при репродуктивных нарушениях / Л.И. Колесникова, Е.В. Осипова, Л.А. Гребенкина // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. – 2012. – № 2 (84). – С. 21-24.

38. Краснопольская, К.В. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностика и терапевтические программы с использованием методов восстановления естественной фертильности и вспомогательных репродуктивных технологий: руководство / К.В. Краснопольская, Т.А. Назаренко. – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2013. – 376 с.

39. Кузмичев, Л.Н. Принципы комплексной оценки и подготовки эндометрия у пациенток программ вспомогательных репродуктивных технологий / Л.Н. Кузмичев, В.Ю. Смольникова, Е.А. Калинина // *Акушерство и гинекология*. – 2010. – № 5. – С. 32-36.

40. Лабыгина, А.В. Основные клинико-патогенетические варианты женского эндокринного бесплодия: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.01 / Лабыгина Альбина Владимировна. – Иркутск, 2010. – 38 с.

41. Леонтьева, И.В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема / И.В. Леонтьева // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2008. – № 3. – С. 4-15.

42. Лещенко, О.Я. Репродуктивный потенциал современного человека (аналитический обзор) / О.Я. Лещенко // *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. – 2013. – № 5. – С. 10-22.



43. Лизнева, Д.В. Современные тенденции диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников (обзор международных рекомендаций) / Д.В. Лизнева, А.И. Синицина, Д.М. Яранов // Проблемы репродукции. – 2014. – № 4. – С. 21-27.
44. Ломова, Н.А. Оценка факторов врожденного иммунитета в тканях последа при плацентарной недостаточности / Н.А. Ломова, Н.Е. Кан, В.Л. Тютюнник // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т. 12, № 5. – С. 41-45.
45. Магомедова, П.М. Провоспалительные цитокины крови при гнойно-воспалительных заболеваниях органов малого таза / П.М. Магомедова, М.М. Магомедов, З.А. Магомедова // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25, № 1. – С. 37-40.
46. Макаренкова, И.Д. Сульфатированные полисахариды бурых водорослей – лиганды толл – подобных рецепторов / И.Д. Макаренкова, Д.Ю. Логунов, А.И. Тухватулин // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, № 3. – С. 318-325.
47. Макаров, И.О. Характер метаболических изменений у беременных с ожирением / И.О. Макаров, Е.И. Боровкова, Р.Д. Казаков // Российский вестник акушера- гинеколога. – 2013. – № 3. – С. 38-41.
48. Маколин, В.И. Метаболический синдром / В.И. Маколин. – М. : ООО «МИА», 2010. – 144 с.
49. Максимова, Т.М. Здоровье населения и социально-экономические проблемы общества / Т.М. Максимова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2003. – № 1. – С. 3-7.
50. Медведев, М.И. Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорожденных: диагностика и принципы восстановительного лечения / М.И. Медведев, М.Г. Дегтярева, А.В. Горбунов // Педиатрия. – 2011. – № 1. – С. 67-72.

51. Нагорная, В.Ф. Эндогенный прогестерон и прогестины в обеспечении физиологической беременности, в профилактике и лечении ее осложнений / В.Ф. Нагорная // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – Т. 13, № 5. – С. 30-44.
52. Нарушения структурно-функциональных свойств гемоглобина в патогенезе гипоксии плода и новорожденного / А.П. Марусов, Л.В. Ледяйкина, Л.А. Балыкова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 54-58.
53. Нетребко, О.К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде / О.К. Нетребко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 58-65.
54. Огороков, П.Л. Методы оценки количества и распределения жировой ткани в организме и их клиническое значение / П.Л. Огороков, О.В. Васюкова, А.В. Воронцов // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 3. – С. 53-58.
55. Особенности диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков (аналитический обзор) / Л.В. Адамян, З.Н. Макиян, Т.Н. Глыбина, Е.В. Сибирская [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – № 3. – С. 16-22.
56. Особенности репродуктивного здоровья современных девочек-подростков (аналитический обзор) / Е.С. Михайлин, Л.А. Иванова, А.Г. Савицкий, И.В. Берлев // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 2. – С. 63-72.
57. Павлова, О.В. Продукция ИЛ-10 и ИЛ-11 *in vitro* как проявление «альтернативной активации» макрофагов плаценты / О.В. Павлова, С.А. Сельков // Иммунология. – 2011. – № 6. – С. 301-306.
58. Перспективы формирования национального законодательства в сфере охраны репродуктивного здоровья граждан в РФ / Г.Т. Сухих, А.Н. Юсупова, Ю.В. Павлова, Л.В. Ерофеева // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 3-5
59. Подзолкова, Н.М. Терапия бесплодия у пациенток с ожирением: современный взгляд на проблему / Н.М. Подзолкова, Ю.А. Колода, А.В. Подзолков // Проблемы репродукции. – 2012. – № 3. – С. 37-40.

60. Покусаева, В.Н. Углеводный и жировой обмен при различном гестационном увеличении массы тела / В.Н. Покусаева, Н.К. Никифоровский, К.Б. Покусаева // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 4. – С. 35-42.
61. Протопопова, Н.В. Оценка состояния плода у беременных высокого перинатального риска / Н.В. Протопопова, Е.В. Одареева, Н.Н. Бондаренко // Бюллетень Восточносибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 3 – С. 55-57.
62. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. М. : Медиасфера, 2006. – 312 с.
63. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. – М., 2013. – 42 с.
64. Рецептивность эндометрия в программе экстракорпорального оплодотворения / Е.В. Митюрин, С.Г. Перминова, Т.А. Демура, Е.М. Галлямова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 2. – С. 14-20.
65. Рецептивность эндометрия у женщин с миомой матки / Е.А. Коган, С.И. Аскольская, П.Н. Бурыкина, Н.М. Файзулина // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 8. – С. 43-48.
66. Савельева, И.В. Беременность и метаболический синдром: состояние проблемы / И.В. Савельева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 2. – С. 28-31.
67. Салихова, А.Ф. Иммунологические особенности ожирения и их взаимосвязь с нарушениями углеводного и липидного обмена / А.Ф. Салихова, Л.М. Фархутдинова // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 5, № 5. – С. 465-470.
68. Сахарный диабет и беременность. Часть II / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, С.В. Апресян, А.И. Чотчаева // Доктор Ру. – 2011. – № 9. – С. 43-48.

69. Серов, В.Н. Профилактика метаболического синдрома после медицинского аборта / В.Н. Серов, А.Ф. Завалко // *Акушерство и гинекология*. – 2010. – № 6. – С. 54-59.
70. Сидорова, И.С. Особенности плацентации при преэклампсии и эклампсии / И.С. Сидорова, А.П. Милованов, Н.А. Никитина // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2014 – № 3. – С. 4-10.
71. Сметник, А.А. Эстрогеновые рецепторы и их функции (обзор литературы) / А.А. Сметник // *Проблемы репродукции* – 2011. – № 3. – С. 31-37.
72. Состояние и проблемы здоровья подростков России / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.Ю. Альбицкий [и др.] // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. – 2014. – Т. 22, № 6. – С. 10-15.
73. Спонтанная и митогениндуцированная продукция цитокинов в ранние сроки беременности в зависимости от ее исходов / И.А. Газиева, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, М.Н. Тарасова // *Иммунология*. – 2013. – № 4. – С. 193-198.
74. Стилиди, Е.И. Роль фактора некроза опухоли альфа и интерликина 6 в патогенезе неалкогольного стеатогепатита / Е.И. Стилиди // *Крымский терапевтический журнал*. – 2012. – № 1. – С. 91-98.
75. Стрижаков, А.Н. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности / А.Н. Стрижаков, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 5-12.
76. Сутурина, Л.В. Гипоталамический синдром: основные звенья патогенеза, диагностика, патогенетическая терапия и прогноз: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.01 / Сутурина Лариса Викторовна. – Иркутск, 2002. – 45 с.
77. Сутурина, Л.В. Основные клиничко-патогенетические варианты бесплодия, связанного с нарушениями овуляции / Л.В. Сутурина, А.В. Лабыгина // *Доктор Ру*. – 2010. – Т. 58, № 7. – С. 9-12.

78. Сутурина, Л.В. Синдром поликистозных яичников в XXI веке / Л.В. Сутурина // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2017. – № 3. – С. 86-89.
79. Сухих, Г.Т. Переход на новый уровень ведения гипертензивных и метаболических осложнений при беременности: современные критерии диагностики гестационного сахарного диабета / Г.Т. Сухих, В.И. Краснопольский, Н.К. Рунихина // *Акушерство и гинекология.* – 2013. – № 3. – С. 5-9.
80. Теряева, Н.Б. Лептин как нейропротектор и фактор функциональной стабильности центральной нервной системы / Н.Б. Теряева // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* – 2013. – № 10 – С. 1138-1145.
81. Ткаченко, Л.В. Оценка психовегетативной регуляции при дисфункции гипоталамуса у молодых женщин с нарушениями репродуктивной функции / Л.В. Ткаченко, М.Г. Салий // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* – 2013. – № 6. – С. 25-31.
82. Уварова, Е.В. Гипоталамическая дисфункция: этиопатогенез и клиника (обзор литературы) / Е.В. Уварова, Е.П. Хащенко // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* – 2010. – № 1. – С. 65-76.
83. Унанян, А.Л. Синдром гиперандрогении: вопросы патогенеза, диагностики, клиники и терапии / А.Л. Унанян, С.Э. Аракелов, Л.С. Полонская // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2014. – № 2. – С. 101-105.
84. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков. – М., 2014. – 20 с.
85. Фетоплацентарная система при обострении герпес-вирусной инфекции во время беременности / М.Т. Луценко, И.А. Андриевская, И.В. Довжикова, А.С. Соловьева. – Новосибирск – Благовещенск, 2010. – 245 с.
86. Филиппов, О.С. Бесплодный брак в Западной Сибири: автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.01 / Филиппов Олег Семенович. – М., 1999. – 20 с.
87. Хащенко, Е.П. Диагностическое значение определения уровня сывороточного антимюллера гормона в периоде полового созревания у девочек

/ Е.П. Хащенко, Н.А. Буралкина, Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – № 1. – С. 41-49.

88. Хащенко, Е.П. Психоэмоциональная характеристика, гендерная идентичность и депрессивные расстройства у девочек-подростков с нарушениями ритма менструации / Е.П. Хащенко, А.В. Баранова, Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2014. – № 6. – С. 74-79.

89. Хныченко, Л.К. Ожирение как реакция на стрессорное воздействие и энергетический баланс / Л.К. Хныченко, Н.С. Сапронов // Успехи физиологических наук. – 2011. – № 3. – С. 64-71.

90. Цаллагова, Е.В. Ожирение и репродуктивная функция: современный взгляд на проблему / Е.В. Цаллагова // Проблемы репродукции. – 2012. – № 4. – С. 23-27.

91. Чернуха, Г.Е. Эндокринно-метаболические характеристики больных с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников / Г.Е. Чернуха, И.В. Блинова, М.И. Купрашвили // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 70-76.

92. Чистякова, Г.Н. Особенности состояния иммунной системы у женщин в ранние сроки беременности, наступившей в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий / Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева, И.И. Ремизова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 5. – С. 9-13.

93. Чулков, В.С. Течение беременности и родов, показатели гемостаза у женщин с избыточной массой тела и ожирением / В.С. Чулков, С.П. Синицин, Н.К. Вереина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 1. – С. 22-26.

94. Шварц, В. Физиологическая и патологическая роль рецепторов врожденной иммунной системы жировой ткани / В. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – № 3 – С. 45-51.

95. Шевяков, С.А. Исследование роли фактора некроза опухоли-альфа в регуляции эритропоэза в культуре эритробластных островков / С.А. Шевяков,

Ю.М. Захаров // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2013. – № 8. – С. 993-1001.

96. Шпаков, А.О. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при сахарном диабете / А.О.Шпаков // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 5. – С. 23-29.

97. Шувалова, М.П. Социально-экономические детерминанты ранних неонатальных потерь в Российской Федерации / М.П. Шувалова, Т.В. Письменская // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 7. – С. 68-73.

98. Шуршалина, А.В. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» / А.В. Шуршалина, Т.А. Демура // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 7. – С. 9-12.

99. Эндометриальное «окно имплантации» при бесплодии / М.В. Самойлов, В.С. Бессмертная, К.Г. Серебренникова, О.Д. Мишнев // Архив патологии. – 2011. – № 3. – С. 13-19.

100. Юровская, В.П. Прогностические факторы риска развития гинекологических заболеваний у девочек-подростков / В.П. Юровская, Е.Ю. Гречко // Кубанский научный медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 145-149.

101. Ялфимова, Е.А. Медико-социальные факторы, оказывающие влияние на нарушения менструальной функции у девочек-подростков с избыточной массой тела / Е.А. Ялфимова, Г.Ф. Кутушева // Педиатрия. – 2015. – Т. 6, № 1. – С. 71-75.

102. Ярыгина Т.В. Формирование репродуктивного потенциала у девочек с задержкой внутриутробного развития при рождении / Т.В. Ярыгина, И.В. Данькова, Е.Ю. Репалова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 58-62.

103. A proteomic analysis of the endometrium in obese and overweight women with recurrent miscarriage: preliminary evidence for an endometrial defect / M. Metwally, R. Preece, J. Thomas [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 12. – P. 75-87.

104. Abdulmedzhidova, A.G. Intrafollicular infection of mammals and human oocytes by the herpes simplex virus / A.G. Abdulmedzhidova // *Vopr. Virusol.* – 2014. – Vol. 1, № 59. – P. 42-46.
105. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility / L.I. Kolesnikova, S.I. Kolesnikov, M.A. Darenskaya [et al.] // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2017. – Vol. 162, № 3. – P. 320-322.
106. Adipose tissue dysfunction, adipokines and low-grade chronic inflammation in PCOS / P.M. Spritzer, S.B. Lecke, F. Satler, D.M. Morsch // *Reproduction.* – 2015. – Vol. 27. – P. 14-35.
107. Agresti, A. Approximate is better than exact for interval estimation of binomial proportions / A. Agresti, B. Coull // *The American Statistician*, 1998. – Vol. 52, № 2. – P. 119-126.
108. Ahima, R.S. Brain regulation of appetite and satiety / R.S. Ahima, D.A. Antwi // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* – 2008. – Vol. 37, № 4. – P. 811-823.
109. An approach toward CNS dysfunction associated with metabolic syndrome; implication of leptin, which is a key molecule of obesity, in depression associated with obesity / N. Yamada-Goto, G. Katsuura, Y. Ochi, K. Nakao // *Nihon shinkei seishin yakurigaku zasshi.* – 2012. – Vol. 32, № 5-6. – P. 245-50.
110. Androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - part 2 / N.F. Goodman, R.H. Cobin, J.S. Futterweit [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2015. – Vol. 21, № 12. – P. 1415-1426.
111. Anti-müllerian hormone and inhibin-a, but not inhibin-b or insulin-like peptide-3, may be used as surrogates in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents: Preliminary Results / A. Yetim, C. Yetim, F. Bas [et al.] // *Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 8, № 3. – P. 288-297.
112. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps / L. Nappi, U. Indraccolo, A. Spiezio Sardo, G. Gentile // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* – 2009. – Vol. 16, № 2. – P. 157-162.



113. Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity--the study of women's health across the nation (SWAN) / A.J. Polotsky, S.M. Hailpern, J.H. Skurnick, J.C. Lo // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 6. – P. 2004-2011.
114. Association of obesity with onset of puberty and sex hormones in chinese girls. A 4-year longitudinal study / L. Zhai, J. Liu, J. Zhao [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 8. – P. 346 - 356.
115. Associations between maternal pregravid obesity and gestational diabetes and the timing of pubarche in daughters / A. Kubo, A. Ferrara, C.A. Laurent [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 34-48.
116. Aye, I.L. Increasing maternal body mass index is associated with systemic inflammation in the mother and the activation of distinct placental inflammatory pathways / I.L. Aye, S. Lager, V.I. Ramirez // *Biol. Reprod.* – 2014. – Vol. 90, № 6. – P. 129-139.
117. Bariatric surgery reduces serum anti-mullerian hormone levels in obese women with and without polycystic ovarian syndrome / F. Chiofalo, C. Formichi, F. Selmi [et al.] // *Obes. Surg.* – 2017. – Vol. 27, № 7. – P. 1750-1754.
118. Bellver, J. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium/ J. Bellver // *Fertil. Steril.* – 2007. – Vol. 88. – P. 446-452.
119. Bereket, A. Hypothalamic obesity in children / A. Bereket, W. Kiess, R.H. Lustig // *Obes. Rev.* – 2012. – Vol. 13, № 9. – P. 780-798.
120. Bigornia, S.J. Relationships between direct and indirect measures of central and total adiposity in children: What are we measuring / S.J. Bigornia, M.P. La Valley, L.L. Benfield // *Obesity (Silver Spring).* – 2013. – Vol. 21, № 10. – P. 2055-2062.
121. Bilateral cytomegalovirus (CMV) oophoritis mimicking widely metastatic carcinoma: a case report and review of the literature / Y.U. Jing, X. Francis, J.R. Solano, R. Raja // *Diagn. Pathol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 50.
122. Biological variability in serum anti-Müllerian hormone throughout the menstrual cycle in ovulatory and sporadic anovulatory cycles in eumenorrheic women /

K.A. Kissell, M.R. Danaher, E.F. Schisterman [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29, № 8. – P. 1764-1772.

123. Body mass index and gonadotropin hormones (LH & FSH) associate with clinical symptoms among women with polycystic ovary syndrome / S. Esmailzadeh, M.G. Andarieh, R. Ghadimi, M.A. Delavar // *Glob. J. Health Sci.* – 2014. – Vol. 28, № 2. – P. 101-106.

124. Body mass index and spontaneous miscarriage / M.J. Turner, C. Fattah, N. O. Connor [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 151, № 2. – P. 168-170.

125. Bohler, H. J. Adipose tissue and reproduction in women / H. J. Bohler, S. Mokshagundam, S.J. Winters // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, № 3. – P. 795-825.

126. Brewer, C.J. The adverse effects of obesity on conception and implantation / C.J. Brewer, A.H. Balen // *Reproduction.* – 2010. – Vol. 140, № 3. – P. 347-364.

127. Butler, M.G. Clinically relevant known and candidate genes for obesity and their overlap with human infertility and reproduction / M.G. Butler, A. Mc Guire, A.M. Manzardo // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2015. – Vol. 32, № 4. – P. 495-508.

128. Calleja-Agius, J. The role of tumor necrosis factor-receptors in pregnancy with normal and adverse outcome / J. Calleja-Agius, S. Muttukrishna, E. Jauniaux // *Intern. J. Interferon Cytokine and Mediator Res.* – 2012. – Vol. 4. – P. 15- 26.

129. Campitelli, M.A. The association between obesity and outpatient visits for acute respiratory infections in Ontario, Canada / M.A. Campitelli, L.C. Rosella, J.C. Kwong // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2014. – Vol. 38, №1. P. 113-119.

130. Characteristics of abnormal menstrual cycle and polycystic ovary syndrome in community and hospital populations / Y.M. Ma, R. Li, J. Qiao [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl).* – 2010. – Vol. 123, № 16. – P. 2185-2189.

131. Characterization of herpes virus entry mediator as a factor linked to obesity / J. Bassols, J.M. Moreno, F. Ortega Sun [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2010. – Vol. 2, № 18. – P. 239-246.

132. Chen, X. Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome / X. Chen, X. Jia, J. Qiao // *J. Mol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 50, № 2. – P. 21-37.
133. Cheng, S.B. Interleukin-10: a pleiotropic regulator in pregnancy / S.B. Cheng, S. Sharma // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – Vol. 11, № 1. – P. 123-129.
134. Cheng, X. Association between levels of serum leptin and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome / X. Cheng, J. Guo, J. Xie // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zh.* – 2014. – Vol. 35, № 12. – P. 1389-1391.
135. Chobanyan-Jürgens, K. Autonomic nervous system activity and inflammation: good ideas, good treatments, or both / K. Chobanyan-Jürgens, J. Jordan // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2015. – Vol. 309, № 12. – P. 1199-2001.
136. Ciechanowska, M. Effekt of stress on the expression of GnRH and GnRH-receptor (GnRH-R) genes in the preoptic area – hypothalamus and GnRH-R gene in the stalk/median eminence and anterior pituitary gland in ewes during follicular phase of the estrous cycle / M. Ciechanowska // *Acta Neurobiol. Exp.* – 2007. – Vol. 67, № 1. – P. 1-12.
137. Combining a nontargeted and targeted metabolomics approach to identify metabolic pathways significantly altered in polycystic ovary syndrome / A.Y. Chang, A.Z. Lalia, G.D. T. Jenkins [et al.] // *Metabolism.* – 2017. – Vol. 71. – P. 52-63.
138. Congenital hyperinsulinism: marked clinical heterogeneity in siblings with identical mutations in the ABCC8 gene / R.R. Kappor, S.E. Flanagan, S. Ellard, K. Hussain // *Clin. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 76, № 2. – P. 312-315.
139. Connor, E.L. Adolescent polycystic ovary syndrome / E.L. Connor // *Adolesc. Med. State Art. Rev.* – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 164-177.
140. Constitutive activity of Erk1/2 and NF- $\kappa$ B protects human endometrial stromal cells from death receptor-mediated apoptosis / H. Fluhr, J. Spratte, M. Bredow [et al.] // *Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 13, № 2. – P. 113-121.

141. Contraception and the obese woman / E. Reifsnider, N. Mendias, Y. Davila, J. Bever Babendure // *J. Am. Assoc. Nurse. Pract.* – 2013. – Vol. 25(5). – P. 223-233.
142. Control of adipocyte differentiation in different fat depots / X. Ma, P. Lee, D.J. Chisholm, D.E. James // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2015. – Vol. 30, № 6. – P. 3389-3399.
143. Crume, T.L. The impact of in utero exposure to diabetes on childhood body mass index growth trajectories: the EPOCH study / T.L. Crume // *J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 14. – P. 634-642.
144. Cytokine profile in the endometrium of normal fertile and women with repeated implantation failure / S. Rajaei, A.H. Zarnani, M. Jeddi-Tehrani [et al.] // *Iran. J. Immunol.* – 2011. – Vol. 8, № 4. – P. 201 – 208.
145. Dag, Z.O. Impact of obesity on infertility in women / Z.O.Dag, B. Dilbaz // *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* – 2015. – Vol. 16, № 12. – P. 111-117.
146. Daousi, C. Endocrine and neuroanatomic features associated with weight gain and obesity in adult patients with hypothalamic damage / C. Daousi // *Am. J. Med.* – 2005. – Vol. 118, № 1. – P. 45-50.
147. Developmental changes in embryonic hypothalamic neurons during prenatal fat exposure / K. Poon, J.R. Barson, S.E. Fagan, S.F. Leibowitz // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 303. – P. 432-441.
148. Dhurandhar, N.V. Interaction of obesity and infections / N.V. Dhurandhar, D. Bailey // *Obes. Rev.* – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 1017-1029.
149. Distinct effects of obesity and puberty on risk and age at onset of pediatric MS / T. Chitnis, J. Graves, B. Weinstock-Guttman [et al.] // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* – 2016. – Vol. 3, № 12. – P. 897-907.
150. Distribution of estrogen and progesterone receptors isoforms in endometrial cancer / H. Kreizman-Shefer, J. Pricop, S. Goldman // *Diagn. Pathol.* – 2014. – Vol. 31, № 9. – P. 77 – 86.

151. Dube, E. Modulation of cholesterol transport by insulin-treated gestational diabetes mellitus in human full-term placenta / E. Dube, M. Ethier-Chiasson, J. Lafond // *Biol. Reprod.* – 2013. – Vol. 88, № 1. – P. 16-21.

152. Eating behavior style predicts craving and anxiety experienced in food-related virtual environments by patients with eating disorders and healthy controls / M. Ferrer-Garcia, J. Pla-Sanjuanelo, A. Dakanalis [et al.] // *Appetite.* – 2017 – Vol. 117. – P. 284-293.

153. Evaluation of a role for NPY and NPY2R in the pathogenesis of obesity by mutation and copy number variation analysis in obese children and adolescents / E. Aerts, E. Geets, L. Sorber [et al.] // *Ann. Hum. Genet.* – 2017. – Vol. 9. – 31 c.

154. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis / K. Horvath, K. Koch, K. Jeitler, E. Matias // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340, № 10. – P. 1708-1720.

155. Ehrenberg, H.M. Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth / H.M. Ehrenberg // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 113. – P. 48-56.

156. Elevated preconception CD56+ 16+ and/or Th1:Th2 levels predict benefit from IVIG therapy in subfertile women undergoing IVF / E.E. Winger, J.L. Reed, S. Ashoush [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2011. – Vol. 65, № 5. – P. 394 – 403.

157. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia / A.V. Kubyskin, L.L. Aliev, I.I. Fomochkina [et al.] // *Inflamm. Res.* – 2016. – Vol. 65, № 10. – P. 785-794.

158. Evidens of proatherogenic inflammation of polycystic ovary syndrome / F. Gonzalez , N.S. Rote , J. Minium, J.P. Kirwan // *Metabolism.* – 2009. – Vol. 58, № 7. – P. 954-962.

159. Examining unanswered questions about the home environment and childhood obesity disparities using an incremental, mixed-methods, longitudinal study design: The Family Matters study / J.M. Berge, A. Trofholz, A. TateSun [et al.] // *Contemp. Clin. Trials.* – 2017. – Vol. 8. – P. 218-225.

160. Exercise and insulin resistance in youth: a meta-analysis / M.V. Fedewa, N.H. Gist, E.M. Evans, R.K. Dishman // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 133, № 1. – P. 163-174.
161. Ferreira, G.D. Are growth factor receptors modulated by metformin in human endometrial stromal cells after stimulation with androgen and insulin / G.D. Ferreira, A. Germeyer, A. de Barros Machado// *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 290, № 2. – P. 361-368.
162. Fleck-Derderian, S. The association between cytomegalovirus infection, obesity, and metabolic syndrome in U.S. adult females / S. Fleck-Derderian, W. McClellan, J.M. Wojcicki // *Obesity*. – 2017. – Vol. 25(3). – P. 626–633.
163. Franca-Neto, A.H. Is newborn abdominal adiposity associated with maternal factors/ A.H. Franca-Neto, M.M. Amorim, V. Oliveira Barros // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 123, № 1. – P. 51- 59.
164. Friend, A. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature / A. Friend, L. Craig , S. Turner // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2013. – Vol. 11, № 2. – P. 71 – 80.
165. Glass, C.K. Nuclear receptor transrepression pathways that regulate inflammation in macrophages and T cells / C.K. Glass, K. Saijo // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10, № 5. – P. 365-376.
166. Glycodelin suppresses endometrial cell migration and invasion but stimulates spheroid attachment / K.H. So, C.L. Lee, W.S. Yeung, K.F. Lee // *Reprod. Biomed. Online*. – 2012. – Vol. 24, № 6. – P. 639-645.
167. Goral, J. TNF-alpha and carbohydrate and lipid parameters in overweight and obese children / J. Goral // *Ann. Acad. Med. Stetin.* – 2008. – Vol. 54, № 2. – P. 14-21.
168. Gotoh, K. Hypothalamic brain-derived neurotrophic factor regulates glucagon secretion mediated by pancreatic efferent nerves / K. Gotoh, T. Masaki, S. Chiba // *J. Neuroendocrinol.* – 2013. – Vol. 25, № 3. – P. 302-311.
169. Gude, D. Glycodelin - newer perceptions / D. Gude // *J. Hum. Reprod. Sci.* – 2011. – Vol. 4, № 3. – P. 156-157.

170. Gynecologic and obstetric consequences of obesity in adolescent girls / L. Elizondo-Montemayor, C. Hernández-Escobar, E. Lara-Torre [et al.] // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2017. – Vol. 30, № 2. – P. 156-168.
171. Hagenauer, M.H. The neuroendocrine control of the circadian system: adolescent chronotype / M.H. Hagenauer, T.M. Lee // *Front. Neuroendocrinol.* – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 211-229.
172. Haider, S. Human tumour necrosis factor: physiological and pathological roles in placenta and endometrium / S. Haider, M. Knöfler // *Placenta.* – 2009. – Vol. 30, № 2. – P.111-123.
173. Haouzi, D. Gene expression profile of human endometrial receptivity: comparison between natural and stimulated cycles for the same patients / D. Haouzi, S. Assou, K. Mahmoud // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 24, № 6. – P. 1436-1445.
174. HBSC obesity writing group. overweight in school-aged children and its relationship with demographic and lifestyle factors: results from the who-collaborative health behaviour in school-aged children (HBSC) study / E. Haug, M. Rasmussen, O. Samdal // *Int. J. Public Health.* – 2009. – Vol. 54. – P. 167-179.
175. He, F. Prevalence of obesity among primary students from 2009 to 2014 in China: an update meta-analysis / F. He, J. Liu // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 5348- 5352.
176. High pre-pregnancy body mass index and the risk of poor obstetrics outcomes among Asian women using BMI criteria for Asians by World Health Organization Western Pacific Region (WPRO): a large cohort study/ C. Somprasit, C. Tanprasertkul, T. Rattanasiri [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2015. – Vol. 98, № 2. – P. 101-107.
177. Hodson, K. Mechanism of insulin resistance in normal pregnancy / K. Hodson, C. Dalla Man, F. Smith // *Hormon Metabol. Res.* – 2013. – Vol. 45, № 8. – P. 567-571.
178. Hsu, M.I. Changes in the PCOS phenotype with age / M.I. Hsu // *Steroids.* – 2013. – Vol.78. – P. 761-766.
179. Hur, S.J. Effect of adenovirus and influenza virus infection on obesity /

S.J. Hur., D.H. Kim, S.C. Chun // *Life Sci.* – 2013. – Vol. 93, № 16. – P. 531-535.

180. Hypothalamic insulin responsiveness is associated with pancreatic insulin secretion in humans / S. Kullmann, A. Fritsche, R. Wagner [et al.] // *Physiol. Behav.* – 2017. – Vol. 1, № 176. – P. 134-138.

181. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in dysphoric children and adolescents: cortisol reactivity to psychosocial stress from preschool through middle adolescence / B.L. Hankin, L.S. Badanes, J.R. Abela, S.E. Watamura // *Biol. Psychiatry.* – 2010. – Vol. 68, № 5. – P. 484-490.

182. IL-6, IL-8 and IL-10 levels in healthy weight and overweight children / C.S. Tam, S.P. Garnett, C.T. Cowell [et al.] // *Horm. Res. Paediatr.* – 2010. – Vol. 73, №2. – P. 128-134.

183. Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children / N. Alexander, F. Rosenlöcher, T. Stalder [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97, № 10. – P. 3538-3544.

184. Impaired glucose metabolism in response to high fat diet in female mice conceived by in vitro fertilization (IVF) or ovarian stimulation alone / M. Chen, L. Wu, F. Wu [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. 113-155.

185. Increased nuclear expression of nuclear factor kappa-B p65 subunit in the eutopic endometrium and ovarian endometrioma of women with advanced stage endometriosis / S.H. Kim, H.J. Ihm, Y.S. Oh [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 70, № 6. – P. 497-508.

186. Infertility patients knowledge of the effects of obesity on reproductive health outcomes / E.R. Cardozo, L.M. Neff, M.E. Brocks, G.E. Ekpo // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 207, № 6. – P. 509-519.

187. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms in women with pregnancy loss: preferential association with embryonic wastage / E. Cochery-Nouvellon, P. Nguyen, R. Attaoua [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2009. – Vol. 80, № 6. – P.1115-1120.

188. Irregular menstruation and hyperandrogenaemia in adolescence are associated with polycystic ovary syndrome and infertility in later life: Northern Finland



Birth Cohort 1986 study / S. West, H. Lashen, A. Bloigu [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29, № 10. – P. 2339-2351.

189. It is not the diet; it is the mental part we need help with." A multilevel analysis of psychological, emotional, and social well-being in obesity / K. Rand, M. Vallis, M. Aston [et al.] // *Int. J. Qual. Stud. Health Well-being.* – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 1306-1421.

190. Jacobs, M.B. Adverse childhood event experiences, fertility difficulties and menstrual cycle characteristics / M.B. Jacobs, R.D. Boynton-Jarrett, E.W. Harville // *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – Vol. 36, № 2. – P. 46-57.

191. Jacobsen, B.K. Body mass index at age 20 and subsequent childbearing: the adventist health study-2 / B.K. Jacobsen, S.F. Knutsen, K. Oda // *J. Womens Health.* – 2013. – Vol. 22, № 5. – P. 460-466.

192. Jayaprakasan, K. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation / K. Jayaprakasan, B. Campbell, J. Hopkisson // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 93, № 3. – P. 855-864.

193. Karjala, Z. Association between HSV1 seropositivity and obesity: data from the National Health and Nutritional Examination Survey, 2007-2008 / Z. Karjala, D. Neal, J. Rohrer // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 5. – P. 190-192.

194. Kiba, T. Relationships between ventromedial hypothalamic lesions and the expressions of neuron-related genes in visceral organs / T. Kiba // *Neurosci. Res.* – 2012. – Vol. 74, № 1. – P.1-6.

195. Klenov, V.E. Obesity and reproductive function: a review of the evidence / V.E. Klenov, E.S. Jungheim // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 26, № 6. – P. 455-460.

196. Kwintkiewicz, J. The interplay of insulin-like growth factors, gonadotropins, and endocrine disruptors in ovarian follicular development and function / J. Kwintkiewicz, L.C. Giudice // *Semin. Reprod. Med.* – 2009. – Vol. 27, № 1. – P. 43-51.

197. Labarta, E. Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis / E. Labarta, J.A. Martinez-Conejero, P. Alama // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, № 7. – P. 1813-1825.

198. Li, X.J. Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis / X.J. Li, Y.X. Yu, C.Q. Liu // *Clin. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 74, № 3. – P. 332-339.

199. Lifestyle as an important factor in control of overweight and obesity among schoolchildren from the rural environment / K. Sygit, W. Kollataj, M. Goździewska [et al.] // *Ann. Agric. Environ Med.* – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 557-561.

200. Lina, X.U. Effects of quercetin on CYP450 and cytokines in aroclor 1254 injured endometrial cells of the pregnant / X.U. Lina, Sun Liyun, Lu Liqin // *Bio. Med. Research. Intern.* – 2014. – Vol. 14. – P. 508-515.

201. Liu, C. Tipping the scales early: probing the long-term effects of obesity / C. Liu, J.K. Elmquist // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122, № 11. – P. 3840-3842.

202. Lopez, L.M. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus / L.M. Lopez, D.A. Grimes, K.F. Schulz // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 18. – P. 133.

203. López-Alarcón, M. Excessive refined carbohydrates and scarce micronutrients intakes increase inflammatory mediators and insulin resistance in prepubertal and pubertal obese children independently of obesity / M. López-Alarcón, O. Perichart-Perera, S. Flores-Huerta // *Mediators Inflamm.* – 2014. – Vol. 16. – P. 1155-1165.

204. Low, S. Review on epidemic of obesity / S. Low, M.C. Chin, M. Denrenberg-Yap // *Ann. Acad. Med. Singapore.* – 2009. – Vol. 38, № 1. – P. 57-59.

205. Makanji, Y. Feedback regulation by inhibins A and B of the pituitary secretion of follicle-stimulating hormone / Y. Makanji, C.A. Harrison, D.M. Robertson // *Vitam. Horm.* – 2011. – Vol. 85. – P. 299-321.

206. Margeaux, W. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network /

W. Margeaux, J. D. Francesco // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 357, № 1–2. – P. 108-118.

207. Maternal and neonatal hormonal profiles from anaemic pregnant women in eastern Sudan / E.Y. Ali, G.K. Adam, S. Ahmed [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2009. – № 29(14). – P. 311-314.

208. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis / M.M. Rahman, S.K. Abe, Rahman M.S. [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2016. – Vol. 103, № 2. – P. 495-504.

209. Maternal high-fat diet during gestation or suckling differentially affects offspring leptin sensitivity and obesity / B. Sun, R.H. Purcell, C.E. Terrillion [et al.] // *Diabetes.* – 2012. – Vol. 61. – P. 2833-2841.

210. Maternal obesity and the risk of infant death in the United States / A. Chen, S.A. Feresu, C. Fernandez, W.J. Rogan // *Epidemiology.* – 2009. – Vol. 20. – P. 74-78.

211. Mc Pherson, N.O. Male obesity and subfertility, is it really about increased adiposity / N.O. Mc Pherson, M. Lane // *Asian J. Androl.* – 2015. – Vol. 23. – P. 1008- 1012.

212. Melatonin improves the oocyte and the embryo in IVF patients with sleep disturbances, but does not improve the sleeping problems / O.G. Eryilmaz, A. Devran, E. Sarikaya [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2011. – Vol. 28, № 9. – P. 815-820.

213. Melo, A.S. Women with polycystic ovary syndrome have a higher frequency of metabolic syndrome regardless of body mass index / A.S. Melo, C.S. Macedo, L.G. Romano // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 34, № 1. – P. 4-10.

214. Menstrual disorders in a paediatric and adolescent gynaecology clinic: patient presentations and longitudinal outcomes / P.W.Chung , S.S.Chan, K.W.Yiu [et al.] // *Hong Kong Med. J.* – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 391-397.

215. Messinis, I.E. Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle / I.E. Messinis, C.I. Messini, K.Dafopoulos // *Reprod. Biomed. Online.* – 2014. – Vol. 28, № 6. – P. 714-722.

216. Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a meta-analysis / L. Li., Q. Feng, M. Ye [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2017. – Vol. 28. – P. 1-12.
217. Metabolic profiling of polycystic ovary syndrome reveals interactions with abdominal obesity / A. Couto-Alves, B. Valcarcel, V.P. Mäkinen [et al.] // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2017. – P. 126-138.
218. Metabolic syndrome: a brain disease / R.B. Singh, S. Gupta, P. Dherange, F. De Meester // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 90, № 9. – P. 1171-1183.
219. Metabolic and cardiovascular impact of oral contraceptives in polycystic ovary syndrome / G.M. Soares, C.S. Vieira, W. Paula Martins [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 63, № 1. – P. 160-169.
220. Milewicz, T. Metformin-new treatment strategies for gynecologic neoplasms / T. Milewicz, M. Kiałka, S. Mrozińska // *Przegl. Lek.* – 2013. – Vol. 70, № 2. – P. 81-85.
221. Mitsi, C. Infertility: psychological-psychopathological consequences and cognitive-behavioural interventions / C. Mitsi, K. Efthimiou // *Psychiatriki.* – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. 293-302.
222. Murphy A.J. Estradiol suppresses NF-kappa B activation through coordinated regulation of let-7a and miR-125b in primary human macrophages Murphy / A.J. Guyre, P.M. Pioli // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184, № 9. – P. 5029-5037.
223. Natoli, G. NF-kB and chromatin: ten years on the path from basic mechanisms to candidate drugs / G. Natoli // *Immunol. Rev.* – 2012. – Vol. 246, № 1. – P. 183-192.
224. Newby, E.A. Fetal endocrine and metabolic adaptation to hypoxia: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / E.A. Newby, D.A. Myers, C.A. Ducusay // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 1, № 5. – P. 429-439.
225. Nooh, A.M. Nature and prevalence of menstrual disorders among teenage female students at Zagazig University, Zagazig, Egypt / A.M. Nooh, A. Abdul-Hady, N. El-Attar // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2015. – Vol. 3. – P. 1083-1088.

226. Northern Finland Birth Cohort 1966 Study. Fecundability and spontaneous abortions in women with self-reported oligo-amenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study / R. Koivunen, A. Pouta, S. Franks [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2008. – Vol. 23, № 9. – P. 2134-2139.

227. Obese pregnant women and complications in relation to pregnancy and birth / C.A. Vinter, M.H. Tanvig, P. Damm, K.V. Naver // *Ugeskr. Laeger.* – 2012. – Vol. 16. – P. 1079-1082.

228. Obesity and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adolescent girls / J.B. Hillman, L.D. Dorn, T.L. Loucks, S.L. Berga // *Metabolism.* – 2012. – Vol. 61, № 3. – P. 341-348.

229. Obesity at age 20 and the risk of miscarriages, irregular periods and reported problems of becoming pregnant: the Adventist Health Study-2 / B.K. Jacobsen, S.F. Knutsen, K. Oda, G.E. Fraser // *Eur. J. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 27, № 12. – P. 923-931.

230. Obesity of reproductive function / E.S. Jungheim, J.L. Travieso, K.R. Carson, K.N. Moley // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2012. – Vol. 39, № 4. – P. 479-493.

231. Obesity with irregular menstrual cycle in young girls / M. Mustaqeem, S. Sadullah, W. Waqar [et al.] // *Mymensingh. Med. J.* – 2015. – Vol. 24, № 1. – P. 161-167.

232. Olszewska, K. Early age at menarche - relationship with socioeconomic status and selected factors connected with health status / K. Olszewska, K. Kliś, I. Teul // *Pomeranian J. Life. Sci.* – 2015. – Vol. 61, № 1. – P. 94-98.

233. Panidis, D. Age- and body mass index-related differences in the prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome / D. Panidis, K. Tziomalos, P. Chatzis // *Eur. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 168, № 2. – P. 145-152.

234. Park, A.S. Serum anti-mullerian hormone concentrations are elevated in oligomenorrheic girls without evidence of hyperandrogenism / A.S. Park, M.A. Lawson, S.S. Chuan // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95, № 4. – P. 1786-1792.

235. Pasquali, R. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sex hormones in chronic stress and obesity: pathophysiological and clinical aspects / R. Pasquali // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2012. – Vol. 1264. – P. 20-35.

236. Patients with functional hypothalamic amenorrhea are characterized by low serum inhibin B concentrations / A. Podfigurna-Stopa, S. Luisi, L. Lazzeri [et al.] // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2010. – Vol. 28, № 167. – P. 350-353.

237. Perinatal outcome of pregnancies following in vitro fertilization and ovulation induction / T. Silberstein, A. Levy, A. Harlev [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2014. – Vol. 27, №13. – P. 1316-13199.

238. Phillips D.I. Is perinatal neuroendocrine programming involved in the developmental origins of metabolic disorders / D.I. Phillips, S.G. Matthews // *World J. Diabetes.* – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 211-216.

239. Pilot study on molecular quantitation and sequencing of endometrial cytokines gene expression and their effect on the outcome of in vitro fertilization (IVF) cycle / D. Sabry, O. Nouh, S. Marzouk, A. Hassouna // *J. Advanc. Res.* – 2014. – Vol. 5, № 5. – P. 595-600.

240. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome / A.P. Delitala, G. Capobianco, G. Delitala [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 22. – P. 4429-4432.

241. Preconception stress increases the risk of infertility: results from a couple-based prospective cohort study--the LIFE study / C.D. Lynch, R. Sundaram, J.M. Maisog [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 29, № 5. – P. 1067-1075.

242. Predicting weight loss and maintenance in overweight/obese pediatric patients / S. Wiegand, K.M. Keller, T. Lob-Corzilius [et al.] // *Horm. Res. Paediatr.* – 2014. – Vol. 82, № 6. – P. 380-387.

243. Pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome comparing the effects of laparoscopic ovarian drilling and clomiphene citrate stimulation in women pre-treated with metformin: a retrospective study / J. Ott, C. Kurz, K. Nouri [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 13, № 8. – P. 45-52.

244. Prpić-Križevac, I. Hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with type 2 diabetes and relations with insulin resistance and chronic complications / I. Prpić-Križevac, S. Canecki-Varžić, I. Bilić-Ćurčić // Wien Klin Wochenschr. – 2012. – Vol. 124, № 11-12. – P. 403-411.

245. Rachoń, D. Ovarian function and obesity-interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options / D. Rachoń, H. Teede // Mol. Cell. Endocrinol. – 2010. – Vol. 316, № 2. – P.172-179.

246. Randolph, J.F. Updated assays for inhibin B and AMH provide evidence for regular episodic secretion of inhibin B but not AMH in the follicular phase of the normal menstrual cycle / J.F. Randolph Jr., S.D. Harlow, M.E. Helmuth // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 29, № 3. – P. 592-600.

247. Reduced melanocortin production causes sexual dysfunction in male mice with POMC neuronal insulin and leptin insensitivity / L. Faulkner, A. Dowling, R. Stuart, E. Nillni // Endocrinology. – 2015. – Vol. 15. – P. 178-188.

248. Reis, W.L. Brain innate immunity regulates hypothalamic arcuate neuronal activity and feeding behavior / W.L. Reis, C.X. Yi, Y. Gao // Endocrinology. – 2015. – №3. – P. 18-49.

249. Relationship between obesity and anti-müllerian hormone in reproductive-aged African American women / L.A. Bernardi, M.R. Carnethon, P.J. de Chavez [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2017. – Vol. 1, № 25. – P. 229-235.

250. Risk of gestational diabetes mellitus in patients undergoing assisted reproductive techniques / M. Ashrafi, R. Gosili, R. Hosseini Sun [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – № 176. – P. 149-152.

251. Role of hypothalamic creb-binding protein in obesity and molecular reprogramming of metabolic substrates / C.L. Moreno, L.Yang, P.A. Dacks [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. 166- 181.

252. Romeo, R.D. Pubertal maturation and programming of hypothalamic-pituitary-adrenal reactivity / R.D. Romeo // Front. Neuroend. – 2010. – Vol. 31. – P. 232-240.

253. Ronicreduction of insulin receptors in the ventromedial hypothalamus produces glucose intolerance and islet dysfunction in the absence of weight gain / O. Paranjape, W. Chan Zhu, R.S. Sherwin // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 301, № 5. – P. 978-983.
254. Sachin, A. Chronic reduction of insulin receptors in the ventromedial hypothalamus produces glucose intolerance and islet dysfunction in the absence of weight gain / A. Sachin // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 301. – P. 978-984.
255. Saito, S. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy / S. Saito, A. Nacashima, T. Shima // *Am. J. Reprrod. Immunol.* – 2010. – Vol. 63. – P. 601-610.
256. Sande-Lee, S. Hypothalamic dysfunction in obesity / S. Sande-Lee, L.A. Velloso // *Endocrinol. Metabol.* – 2012 – Vol. 56. – P.341-350.
257. Schlotz, W.I. Prenatal origins of temperament: fetal growth, brain structure, and inhibitory control in adolescence / W.I. Schlotz, K.M. Godfrey, D.I. Phillips // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 6, № 5. – P. 9671-9675.
258. Seif, M.W. Obesity and menstrual disorders / M.W. Seif, K. Diamond, M. Nickkho-Amiry // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – Vol. 29, № 4. – P. 516-527.
259. Serum inhibin B in polycystic ovary syndrome: regulation by insulin and luteinizing hormone / C.K. Welt, A.E. Taylor, K.A. Martin, J.E. Hall // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 12. – P. 5559-5565.
260. Shang, K. Endometrial abnormality in women with polycystic ovary syndrome / K. Shang, X. Jia, J. Qiao // *Reprod. Sci.* – 2012. – Vol. 19, № 7. – P. 674-683.
261. Simone van de Sande-Lee. Hypothalamic dysfunction in obesity / Simone van de Sande-Lee, A. Licio, I. Velloso // *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 56, № 6. – P. 6341-6350.
262. Sleep, sleep disturbance, and fertility in women / J.D. Kloss, M.L. Perlis, J.A. Zamzow [et al.] // *Sleep. Med. Rev.* – 2015. – № 22. – P. 78-87.



263. Sowmya, S. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms in women with early-onset pre-eclampsia / S. Sowmya, K. Sri Manjari, A. Ramaiah // *Clin. Exp. Immunol.* – 2014. – Vol. 178, № 2. – P. 334-341.
264. Spencer, S.J. Early life programming of obesity: the impact of the perinatal environment on the development of obesity and metabolic dysfunction in the offspring / S.J. Spencer // *Curr Diabetes Rev.* – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 55-68.
265. Stress and eating disorder behavior in anorexia nervosa as a function of menstrual cycle status / M. Leah, M.A. Jappe, D. Li Cao [et al.] // *Int. J. Eat. Disord.* – 2014. – Vol. 47, № 2. – P. 181-188.
266. Stress-induced eating and the relaxation response as a potential antidote: A review and hypothesis / T. Masih, J.A. Dimmock, E.S. Epel, K.J. Guelfi // *Appetite.* – 2017. – Vol. 118. – P. 136-143.
267. Strong, A.L. Obesity associated alterations in the biology of adipose stem cells mediate enhanced tumorigenesis by estrogen dependent pathways / A.L. Strong, T.A. Strong, L.V. Rhodes // *Breast. Cancer. Res.* – 2013. – Vol. 15, № 5. – P. 102-107.
268. Study on environmental and psychological risk factors for female infertility / F. Liu, W.N. Liu, Q.X. Zhao, M.M. Han // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* – 2013. – Vol. 31, № 12. – P. 922-923.
269. Tabbaa, Z.M. KLF11 epigenetically regulates glycodelin-A, a marker of endometrial biology via histone-modifying chromatin mechanisms / Z.M. Tabbaa, Y. Zheng, G.S. Daftary // *Reprod. Sci.* – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 319-328.
270. Talmor, A. Female obesity and infertility/ A. Talmor, B. Dunphy // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2014. – Vol. 7. – P. 241-247.
271. Tang, T. Insulinsensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiroinositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligoamenorrhoea and subfertility. Cochrane Database / T. Tang, J.M. Lord, R.J. Norman // *Syst. Rev.* – 2012. – Vol.5. – P. 345-358.
272. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review / K. Michalakis, G. Mintziori, N.E. Kaprara [et al.] // *Metabolism.* – 2013. – Vol. 62, № 4. – P. 457-478.

273. The effect of obesity of polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis / S.S. Lim, R.J. Norman, M.J. Davies, L.J. Moran // *Obes. rev.* – 2013. – Vol. 13, № 2. – P. 99-109.

274. The relationship between some endometrial secretion cytokines and in vitro fertilization / M.E. Rahiminejad, A. Moaddab, M. Ebrahimi [et al.] // *Iran. J. Reprod. Med.* – 2015. – Vol. 13, № 9. – P. 557-562.

275. The relationship between obesity and body compositions with respect to the timing of puberty in Chongqing adolescents: a cross-sectional study / F. He, P. Guan, Q. Liu [et al.] // *BMC Public. Health.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 664.

276. The role of neuromedin U in adiposity regulation. Haplotype analysis in European children from the IDEFICS Cohort / F. Gianfagna, C. Grippi, W. Ahrens [et al.] // *LoS One.* – 2017 – Vol. 12, № 2. – 269 – 298.

277. The treatment of infertility in polycystic ovary syndrome: a brief update / M.F. Costello, M.L. Misso, J. Wong [et al.] // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2012. – Vol. 52, № 4. – P. 400-403.

278. Timing matters: long term effects of adversities from prenatal period up to adolescence on adolescents' cortisol stress response / N.M. Bosch, H. Riese, S.A. Reijneveld, M.P. Bakker // *Psychoneuroendocrinology.* – 2012. – Vol. 37, № 9. – P. 1439-1447.

279. Timing of menarche in Norwegian girls: associations with body mass index, waist circumference and skinfold thickness / H. Bratke, I.S. Bruserud, B. Brannsether [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2017. – Vol. 1, № 17. – P. 138-145.

280. Trandafir L.M. Pre and post-natal risk and determination of factors for child obesity / L.M. Trandafir, O.R. Temneanu // *J. Med. Life.* – 2016. – Vol. 9, № 4. – P. 386-391.

281. Transgenerational effects of prenatal stress of different etiology / A.V. Graf, T.I. Dunaeva, A.S. Maklakova, M.V. Maslova // *Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol.* – 2012. – Vol. 5. – P. 529-539.

282. Unexplained infertility patients have increased serum IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-21, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  and increased Tfh/CD4 T cell ratio: increased Tfh and IL-21

strongly correlate with presence of autoantibodies / L.F. An, X.H. Zhang , X.T. Sun [et al.] // *Immunol. Invest.* – 2015. – Vol. 44, № 2. – P. 164-73.

283. Van de Sande-Lee S. Hypothalamic dysfunction in obesity / S.Van de Sande-Lee, L.A. Velloso // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2012. – Vol. 56, № 6. – P. 341-350.

284. Vasquez, Y.M. Role of nuclear receptors in blastocyst implantation / Y.M. Vasquez, F. J. DeMayo // *Semin. Cell. Dev. Biol.* – 2013. – Vol. 24, № 10-12. – P. 724-735.

285. Vicennati, V. Cross-talk between adipose tissue and the HPA axis in obesity and overt hypercortisolemic states / V. Vicennati, S. Garelli, E. Rinaldi // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2014. – Vol. 17, № 2. – P. 63-77.

286. Weight gain, overweight and obesity in solid organ transplantation-a study protocol for a systematic literature review / S. Beckmann, N. Ivanović, G. Drent, T. Ruppap // *Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 6, № 1. – P. 1186-2046.

287. Williams, L.M. Hypothalamic dysfunction in obesity / L.M. Williams // *Proc. Nutr. Soc.* – 2012. – Vol. 71, № 4. – P.521-533.

288. Wu, H. Associations between TNF- $\alpha$  and interleukin gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome risk: a systematic review and meta-analysis / H. Wu, K. Yu, Z. Yang // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2015. – Vol. 32, № 4. – P. 625-634.

289. Xia, Y.H. Correlation between IL-1 $\beta$ , IL-1Ra gene polymorphism and occurrence of polycystic ovary syndrome infertility / Y.H. Xia, L. Yao, Z.X. Zhang // *Asian. Pac. J. Trop. Med.* – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 232-236.

290. Yang, H.R. Comparison between a pediatric health promotion center and a pediatric obesity clinic in detecting metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in children / H.R. Yang, D.Y. Yi, H.S. Choi // *J. Korean Med. Sci* – 2014. – Vol. 29, № 12. – P. 1672-1677.

291. Yang, S. Peroxiredoxin 2 inhibits granulosa cell apoptosis during follicle atresia through the NF $\kappa$ B pathway in mice / S. Yang, A. Luo, X. Hao // *Biol. Reprod.* – 2011. – Vol. 84, № 6. – P. 1182-1189.

292. Yding Andersen, C. Inhibin-B secretion and FSH isoform distribution

may play an integral part of follicular selection in the natural menstrual cycle / C. Yding Andersen // *Mol. Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 23, № 1. – P. 16-24.

293. Yogev, Y. Pregnancy and obesity / Y. Yogev, P.M. Catalano // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2009. – Vol. 36, № 2. – P. 285-300.

294. Yüce, O. Prematurity, infection, mortality, morbidity and interleukins: the reason or the result of preterm labor? / O. Yüce, O.S. Bicer, S. Kavuncuoğlu // *Minerva Pediatr.* – 2014. – Vol. 66, № 6. – P. 563-570.

295. Zastavna, D. Cytogenetic and immunogenetic analysis of recurrent pregnancy loss in women / D. Zastavna, K. Sosnina, O. Terpylyak // *Tsitol Genet.* – 2014. – Vol. 48, № 4. – P. 44-50.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### (рекомендуемое)

Анкета для оценки социально-экономических факторов, влияющих на здоровье девочек-подростков с ДГ в пубертатном периоде (на основе анкеты HBSC – Health Behavior among School-Aged Children).

1. К какому социальному слою вы относите свою семью (по уровню дохода)?  
Высокообеспеченные / Достаточно обеспеченные / Недостаточно обеспеченные / Малообеспеченные / Крайне малообеспеченные
2. Уровень дохода в семье  
Менее одного прожиточного минимума / До двух прожиточных минимумов / Более двух прожиточных минимумов
3. Каков социальный статус родителей?  
Руководитель / Служащий / Рабочий / Частный предприниматель / Служащий бюджетной сферы / Домохозяйка / Безработный / Пенсионер
4. Какие у вас жилищные условия?  
Собственный дом / Отдельная квартира / Съемное жилье / Отдельная комната / Общежитие / Отсутствие некоторых удобств в квартире
5. Имеется ли у вас в семье автомобиль?  
Да / Нет
6. Состав вашей семьи?  
Полная / Без отца / Без матери / Без обоих родителей
7. Ваши родители в разводе? Да / Нет
8. Какие у вас взаимоотношения в семье?  
Напряженные взаимоотношения в семье / Хорошие взаимоотношения в семье
9. Вы курите? Да / Нет
10. Вы употребляете алкоголь?  
Да / Нет
11. Сколько раз в сутки вы принимаете пищу?  
1–2 раза / 3–4 раза / 5 раз и более
12. Где вы принимаете пищу?  
Только дома / Дома и в столовой / Только в столовой
13. Как вы питаетесь?  
Сбалансировано / Преимущественно углеводами / Недостаточно по объему и качеству
14. Как часто вы употребляете хлеб в своем рационе?  
Раз в неделю / Несколько раз в день / Несколько раз в неделю / Несколько раз в месяц / 1–2 раза в несколько месяцев / Никогда
15. Как часто вы употребляете молочные продукты в своем рационе?  
Раз в неделю / Несколько раз в день / Несколько раз в неделю / Несколько раз в месяц / 1–2 раза в несколько месяцев / Никогда
16. Как часто вы употребляете мясо в своем рационе?  
Раз в неделю / Несколько раз в день / Несколько раз в неделю / Несколько раз в месяц / 1–2 раза в несколько месяцев / Никогда
17. Как часто вы употребляете фрукты в своем рационе?  
Раз в неделю / Несколько раз в день / Несколько раз в неделю / Несколько раз в месяц / 1–2 раза в несколько месяцев / Никогда
18. Как часто вы употребляете овощи в своем рационе?  
Раз в неделю / Несколько раз в день / Несколько раз в неделю / Несколько раз в месяц / 1–2 раза в несколько месяцев / Никогда
19. Как часто вы употребляете конфеты в своем рационе?

Раз в неделю / Несколько раз в день / Несколько раз в неделю / Несколько раз в месяц / 1–2 раза в несколько месяцев / Никогда

20. Как часто вы употребляете газированные напитки в своем рационе?

Раз в неделю / Несколько раз в день / Несколько раз в неделю / Несколько раз в месяц / 1–2 раза в несколько месяцев / Никогда

21. Как часто вы употребляете чипсы, сухарики, соленые орешки в своем рационе?

Раз в неделю / Несколько раз в день / Несколько раз в неделю / Несколько раз в месяц / 1–2 раза в несколько месяцев / Никогда

22. У вас есть заболевание?

Да / Нет, я здорова

23. Сколько дней на прошлой неделе вы были физически активны в течение 60 минут или более ?

0 дней / Один день / Два дня / Три дня / Четыре дня / Пять дней / Шесть дней / Семь дней

24. За исключением физической культуры в школе, сколько часов в неделю вы тренируетесь в свободное время настолько, что задыхаетесь или вспотеете?

Не тренируюсь / Около 30 минут / Один час / Два часа / Три часа / Четыре часа / Пять часов / Шесть часов

25. Сколько часов в день вы обычно смотрите телевизор (включая DVD и видео) в свободное время?

Нет, вообще / Около 30 минут / Один час / Два часа / Три часа / Четыре часа / Пять часов / Шесть часов / Семь часов

26. Сколько часов в день вы обычно играете на компьютере или в телефоне?

Нет, вообще / Около 30 минут / Один час / Два часа / Три часа / Четыре часа / Пять часов / Шесть часов / Семь часов

27. Сколько часов в день вы обычно используете компьютер для общения в режиме онлайн, интернета, электронной почты, домашнего задания?

Нет, вообще / Около 30 минут / Один час / Два часа / Три часа / Четыре часа / Пять часов / Шесть часов / Семь часов

Психометрическая шкала самооценки актуального уровня стресса в течение последнего года (Holmes и Rahe, 1967)

	Жизненные события	Баллы
1.	Смерть супруга (супруги)	100
2.	Развод	73
3.	Разъезд супругов (без оформления развода), разрыв с партнером	65
4.	Тюремное заключение	63
5.	Смерть близкого члена семьи	63
6.	Травма или болезнь	53
7.	Женитьба, свадьба	50
8.	Увольнение с работы	47
9.	Примирение супругов	45
10.	Уход на пенсию	45
11.	Изменение в состоянии здоровья членов семьи	44
12.	Беременность	40
13.	Сексуальные проблемы	39
14.	Появление нового члена семьи, рождение ребенка	39
15.	Реорганизация на работе	39
16.	Изменение финансового положения	38
17.	Смерть близкого друга	37
18.	Изменение профессиональной ориентации, смена места работы	36
19.	Усиление конфликтности отношений с супругом	35
20.	Ссуда или заем на крупную покупку	31

21.	Окончание срока выплаты ссуды или займа, растущие долги	30
22.	Изменение должности, повышение служебной ответственности	29
23.	Сын или дочь покидают дом	29
24.	Проблемы с родственниками мужа (жены)	29
25.	Выдающееся личное достижение, успех	28
26.	Супруг бросает работу (или приступает к работе)	26
27.	Начало или окончание обучения в учебном заведении	26
28.	Изменение условий жизни	25
29.	Отказ от каких-то индивидуальных привычек, изменение стереотипов поведения	24
30.	Проблемы с начальством, конфликты	23
31.	Изменение условий или часов работы	20
32.	Перемена места жительства	20
33.	Смена места обучения	20
34.	Изменение привычек, связанных с проведением досуга или отпуска	19
35.	Изменение привычек, связанных с вероисповеданием	19
36.	Изменение социальной активности	18
37.	Ссуда или заем для покупки менее крупных вещей (машины, телевизора)	17
38.	Изменение индивидуальных привычек, связанных со сном, нарушение сна	16
39.	Изменение числа живущих вместе членов семьи, изменение характера и частоты встреч с другими членами семьи	15
40.	Изменение привычек, связанных с питанием (количество потребляемой пищи, диета, отсутствие аппетита и т. п.)	15
41.	Отпуск	13
42.	Рождество, встреча Нового года, день рождения	12
43.	Незначительное нарушение правопорядка (штраф за нарушение правил уличного движения)	11

Интерпретация: более 300 баллов – низкая сопротивляемость стрессу.

Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (Левин Я.И., 1995)

1. Время засыпания (мгновенно – 5 баллов, недолго – 4 балла, средне – 3 балла, долго – 2 балла, очень долго – 1 балл);
2. Продолжительность сна (очень долгий – 5 баллов, длинный – 4 балла, средний – 3 балла, короткий – 2 балла, очень короткий – 1 балл);
3. Количество ночных пробуждений (нет – 5 баллов, редко – 4 балла, нечасто – 3 балла, часто – 2 балла, очень часто – 1 балл);
4. Качество сна (отличное – 5 баллов, хорошее – 4 балла, среднее – 3 балла, плохое – 2 балла, очень плохое – 1 балл);
5. Количество сновидений (нет – 5 баллов, временами – 4 балла, умеренное – 3 балла, множественное – 2 балла, множественные и тревожные – 1 балл);
6. Качество утреннего пробуждения (отличное – 5 баллов, хорошее – 4 балла, среднее – 3 балла, плохое – 2 балла, очень плохое – 1 балл).

Интерпретация: < 19 баллов свидетельствует о наличии инсомнии.