

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА
І ГІНЕКОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА О.М.ЛУК'ЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГЛАМАЗДИ МАРИНИ ІГОРІВНИ

УДК 618.1:616-056.2-08:616.33-089-06-036.8

ДИСЕРТАЦІЯ

**СТАН РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ПІСЛЯ
БАРІАТРИЧНОЇ ХІРУРГІЇ**

14.01.01 – Акушерство та гінекологія

Медичні науки

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
(доктора філософії)

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

_____ М.І.Гламазда.

Науковий керівник Тетяна Феофанівна Татарчук,
член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор

Київ 2022

АНОТАЦІЯ

М.І.Гламазда. Стан репродуктивного здоров'я жінок після бариатричної хірургії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Дисертація на здобуття наукового звання кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Київ, 2022.

Представлена дисертаційна робота виконана з метою відновлення репродуктивного здоров'я у жінок з вираженим морбідним ожирінням, що потребують бариатричної хірургії, шляхом розробки комплексу лікувально-профілактичних заходів на основі вивчення взаємоз'язку стану центральної та вегетативної нервової систем, ліпідного та вуглеводного обміну, гормонів жирової тканини, гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової та тиреоїдної систем.

За результатами обстеження 190 жінок репродуктивного віку (від 23 до 45 років) з морбідним ожирінням виявлено високу частоту порушень менструального циклу (73,33% проти 13,33% жінок контрольної групи з нормальною масою тіла), полікістозу яєчників (28,46% проти 6,667% жінок контрольної групи) та гіперпроліферативних процесів ендометрію (33,84 % проти 10,0% жінок контрольної групи). Спостерігалася також вища питома вага лейоміом матки (23,84% проти 6,67% жінок контрольної групи), безпліддя (33,07% проти 6,67% жінок контрольної групи) та дисгормональних захворювань молочних залоз (74,61 % проти 28,33% жінок контрольної групи). Хронічні запальні процеси органів малого тазу вірогідно частіше виникали у пацієток основної групи спостереження (48,46%) на відміну від жінок з нормальною масою тіла (10,0%).

При більш детальному аналізі репродуктивного анамнезу було встановлену високу частоту невиношування вагітностей у пацієток з морбідним ожирінням. При цьому 44,61% пацієток основної групи в анамнезі мали вагітність, пологи – 27,69% та 29,23% аборти, проти пацієток

контрольної групи, відповідно 78,33% мали в анамнезі вагітність, 63,33% - пологи та 10,0% абортів ($p_{1-4, 2-5, 3-6} < 0,05$).

Аналіз структури соматичної захворюваності в обстежених показав, що у жінок з морбідним ожирінням статистично значимо більша частота аутоімунних захворювань (25,38% проти 8,33% жінок контрольної групи), дисфункції щитоподібної залози (31,53% проти 11,67% жінок контрольної групи), захворювань травної системи (22,30% проти 8,33% жінок контрольної групи), а також варикозного розширення вен нижніх кінцівок у жінок з морбідним ожирінням порівняно з жінками контрольної групи (19,23% проти 5,0%).

За результатами ультразвукового дослідження картина мультифолікулярних яєчників майже в 4 рази частіше зустрічалася у жінок основної групи, ніж у жінок групи контролю (28,46% проти 6,67%). Серед гіперпроліферативних процесів репродуктивних органів саме у жінок з морбідним ожирінням найчастіше зустрічались гіперплазія ендометрія (33,84% проти 10,0%), лейоміоми матки (23,84% проти 6,67%), пухлини яєчників (9,23% проти 3,33%) та доброякісні захворювання молочних залоз (36,92% проти 8,33%), що може бути як наслідок хронічної гіперестрогенії на тлі ожиріння, а також ановуляції. В структурі дисгормональних захворювань молочних залоз переважали: дифузна фіброзно-кістозна хвороба та дифузний фіброаденоматоз, а у 7% випадків виявлені вузлові форми.

Аналіз показників гормонального гомеостазу показав вищу сироваткову концентрацію ЛГ у пацієток з МО порівняно з жінками контрольної групи ($13,61 \pm 3,4$ mIU/ml проти $5,71 \pm 2,4$ mIU/ml), ФСГ ($8,4 \pm 3,5$ ОД/л проти $6,8 \pm 1,8$ ОД/л), естрадіолу ($0,35 \pm 0,42$ pg/ml проти $0,26 \pm 0,12$ pg/ml). Аналіз середнього сироваткового рівня пролактину показав, що у пацієток з МО спостерігалось високе його значення на відміну від жінок групи контролю ($23,89 \pm 4,1$ ng/ml проти $10,27 \pm 4,6$ ng/ml). В ході дослідження встановлено негативний кореляційний взаємозв'язок між рівнями АМГ, ІМТ та вмістом

жирової тканини в основних групах дослідження ($r=-0,78$). Середній рівень вітаміну Д був нижчим за норму в усіх групах обстежених жінок в тому числі і у жінок групи контролю. Результати апробації лікарської тактики за результатами динамічного спостереження впродовж 12 місяців показали, що динаміка втрати надмірної ваги була типовою для всіх пацієток після проведеної БХ з різким зниженням ваги у перші 3-4 місяці, незалежно від запропонованого лікувального комплексу. Поряд і з нормалізацією менструального циклу та наявністю домінантного фолікулу у пацієток 1 та 2 груп, протягом 12 місяців відмічалася також стабілізація і рівнів статевих гормонів, але слід зазначити що у пацієток, які отримували УЛК після БХ ці зміни відбувалися швидше. Також виявлено позитивний вплив і на метаболічні параметри у пацієток досліджуваних груп, що були більш вираженими особливо у пацієток, які приймали УЛК.

Наукова новизна одержаних результатів полягає у проведенні аналізу впливу бариатричної хірургії на репродуктивне здоров'я жінок з розробленням лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на досягнення оптимальних результатів бариатричних втручань в аспекті покращення репродуктивного здоров'я. Визначено фактори ризику перебігу та важкості морбідного ожиріння, серед яких важливе місце займають генетична схильність, порушення харчової поведінки, психічне та інтелектуальне навантаження, хронічні стресові ситуації в дорослому та підлітковому періоді, шкідливі звички і тип акцентуації особистості. Уперше запропоновано комплекс реабілітаційних заходів, який сприятиме покращанню соматичного здоров'я, зокрема: нормалізацію маси тіла, усунення інсулінорезистентності, корекцію рівня кардіо-метаболічних показників та вітаміну Д, а також застосування низькодозованої левоноргестрелвмісної ВМС після проведеного бариатричного втручання, що забезпечувало профілактику гіперпроліферативних захворювань ендометрія у пацієток контрольної групи впродовж 12 місяців спостереження.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено рекомендації щодо вибору оптимальної тактики ведення пацієток з морбідним ожирінням, що мають репродуктивні плани. Встановлено необхідність обстеження пацієток з морбідним ожирінням для виявлення у них гіперлептинемії, гіперінсулінемії, гіпоадипонектинемії та пов'язаних з ними порушень, які можуть призвести до розвитку гіперпроліферативної патології. Обґрунтовано доцільність скринінгового обстеження органів малого тазу та молочної та щитоподібної залоз у жінок з МО для попередження розвитку гормонзалежної гінекологічної патології.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, морбідне ожиріння, метаболічний синдром, бариатрична хірургія, кардіо-метаболічні показники, нейроендокринна система, жирова тканина, аутокринно-паракринна система, гіперпроліферативна патологія, низькодозована левоноргестрелвмісна внутрішньоматкова система.

ABSTRACT

M.I. Hlamazda. State of reproductive health of women after bariatric surgery – qualifying research paper as a manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Medical Sciences (Phylosophy Doctor) in specialty 14.01.01. «Obstetrics and gynecology». – Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine, Kyiv, 2022.

The diploma research was carried out with the aim of restoring of reproductive health in women with severe morbid obesity who require bariatric surgery by developing a complex of therapeutic and preventive measures based on the study of the relationship between the state of the central and autonomic nervous systems, lipid and carbohydrate metabolism, hormones of adipose tissue, hypothalamic-pituitary- ovarian and thyroid systems.

According to the results of the examination of 190 women of reproductive age (from 23 to 45 years old) with morbid obesity, a high frequency of menstrual cycle disorders was found (73.33% against 13.33% of women of the control group with normal body weight), polycystic ovaries (28.46% against 6.667% of women of the control group) and hyperproliferative processes of the endometrium (33.84% against 10.0% of women of the control group). There was also a higher specific weight of uterine leiomyomas (23.84% vs. 6.67% of women in the control group), infertility (33.07% vs. 6.67% of women in the control group), and dyshormonal diseases of the mammary glands (74.61% vs. 28, 33% of women of the control group). Chronic inflammatory processes of the pelvic organs probably occurred more often in patients of the main observation group (48.46%) in contrast to women with normal body weight (10.0%).

A more detailed analysis of the reproductive history revealed a high frequency of miscarriage in patients with morbid obesity. At the same time, 44.61% of the patients of the main group had a history of pregnancy, childbirth - 27.69%, and 29.23% of abortions, against the patients of the control group, respectively, 78.33% had a history of pregnancy, 63.33% - childbirth and 10 .0% of abortions ($p_{1-4, 2-5, 3-6} < 0.05$).

Analysis of the structure of somatic morbidity in the examined showed that women with morbid obesity have a statistically significantly higher frequency of autoimmune diseases (25.38% vs. 8.33% of women in the control group), thyroid dysfunction (31.53% vs. 11.67% of women in the control group), diseases of the digestive system (22.30% vs. 8.33% of women in the control group), as well as varicose veins of the lower extremities in women with morbid obesity compared to women in the control group (19.23% vs. 5.0%).

According to the results of ultrasound examination, the picture of multifollicular ovaries was almost 4 times more frequent in women of the main group than in women of the control group (28.46% vs. 6.67%). Among hyperproliferative processes of reproductive organs, endometrial hyperplasia

(33.84% versus 10.0%), uterine leiomyomas (23.84% versus 6.67%), ovarian tumors (9.23% versus 3.33%) and benign diseases of the mammary glands (36.92% vs. 8.33%), which may be a consequence of chronic hyperestrogeny on the background of obesity, as well as anovulation. The structure of dyshormonal diseases of the mammary glands was dominated by: diffuse fibrocystic disease and diffuse fibroadenomatosis, and nodular forms were found in 7% of cases.

Analysis of hormonal homeostasis indicators showed a higher serum concentration of LH in patients with MO compared to women of the control group (13.61 ± 3.4 mIU/ml vs. 5.71 ± 2.4 mIU/ml), FSH (8.4 ± 3.5 units/l versus 6.8 ± 1.8 units/l), estradiol ($.35 \pm 0.42$ pg/ml versus 0.26 ± 0.12 pg/ml). The analysis of the mean serum level of prolactin showed that in patients with MO, its high value was observed, in contrast to women in the control group (23.89 ± 4.1 ng/ml vs. 10.27 ± 4.6 ng/ml). During the study, a negative correlation was established between the levels of AMH, BMI and the content of adipose tissue in the main groups of the study ($r = -0.78$).

The average level of vitamin D was lower than the norm in all groups of examined women, including women in the control group. The results of the approbation of medical tactics based on the results of dynamic observation during 12 months showed that the dynamics of excess weight loss was typical for all patients after the BH with a sharp decrease in weight in the first 3-4 months, regardless of the proposed treatment complex. Along with the normalization of the menstrual cycle and the presence of a dominant follicle in patients of groups 1 and 2, during 12 months, the stabilization of the levels of sex hormones was also noted, but it should be noted that these changes occurred faster in patients who received ULK after BH. A positive effect was also found on metabolic parameters in patients of the studied groups, which were more pronounced especially in patients who took ULK.

The practical significance of the obtained results lies in the analysis of the impact of bariatric surgery on a woman's reproductive health with the development of therapeutic and preventive measures aimed at achieving optimal results of

bariatric interventions to improve reproductive health. Risk factors for the course and severity of morbid obesity have been determined, among which genetic predisposition, eating disorders, mental and intellectual stress, chronic stressful situations in adulthood and adolescence, bad habits and the type of personality accentuation occupy an important place. For the first time, a complex of rehabilitation measures was proposed, which will contribute to the improvement of somatic health, in particular: normalization of body weight, elimination of insulin resistance, correction of the level of cardio-metabolic indicators and vitamin D, as well as the use of a low-dose levonorgestrel-containing IUD after a bariatric intervention, which ensured the prevention of hyperproliferative diseases of the endometrium in patients of the control group during 12 months of observation.

Practical significance of the obtained results. Recommendations have been developed for choosing the optimal management tactics for morbidly obese patients who have reproductive plans. The need to examine patients with morbid obesity to detect hyperleptinemia, hyperinsulinemia, hypoadiponectinemia and related disorders that can lead to the development of hyperproliferative pathology has been established. The expediency of the screening examination of the pelvic organs and the mammary and thyroid glands in women with MO to prevent the development of hormone-dependent gynecological pathology is substantiated.

Key words: reproductive health, morbid obesity, metabolic syndrome, bariatric surgery, cardio-metabolic indicators, neuroendocrine system, adipose tissue, autocrine-paracrine system, hyperproliferative pathology, low-dose levonorgestrel-containing intrauterine system.

Список публікацій здобувача

1. Татарчук Т.Ф., Тутченко Т.М., Перехрестенко О.В., Калашніков О.О., Гламазда М.І. «Метаболічний синдром: Що змінилось за 30 років?» Репродуктивна ендокринологія №5(43)/листопад 2018 р.

2. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Регеда С.І., Тутченко Т.М., Гламазда М.І. «Роль порушень репродуктивного здоров'я в розвитку метаболічного синдрому у жінок» Журнал НАМН України. 2019. Т.25, №1. Ст. 77-87.

3. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Регеда С.І., Калугіна Л.В., Тутченко Т.М., Гламазда М.І., Западенко А.І. «Особливості функції яєчників у жінок з метаболічним синдромом, діагностованим за гармонізованими критеріями 2009 року» Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України 1(43) 2019 р.

4. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Регеда С.І., Тутченко Т.М., Гламазда М.І. «Дефіцит вітаміну Д при різних формах метаболічного синдрому у жінок раннього та активного репродуктивного віку» Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України, 1(45) 2020 р.

5. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Тутченко Т.М., Гламазда М.І. «Оптимізація функції яєчників та метаболічного статусу при синдромі полікістозних яєчників» Репродуктивна ендокринологія № 52 (2020) с.18-22.

6. Tatarchuk Tetiana, Todurov Ivan, Anagnostis Panagiotis, Tutchenko Tetiana, Pedachenko Natalia, Glamazda Marina, Koseii Natalia, Regeda Svitlana «The Influence of Bariatric Surgery on Menstrual Cycle Characteristics of Premenopausal Women with Class III-IV (Morbid) Obesity» Obesity Surgery. The Journal of Metabolic Surgery and Allied Care. Nov, 2021.

7. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Регеда С.І., Гламазда М.І., Шакало І.М. «Корекція вмісту пролактину у відновленні менструального циклу в жінок з ожирінням» Репродуктивна ендокринологія № 6(62)/грудень 2021 р.

8. Гламазда М.І. «Особливості менструальної функції у жінок з морбідним ожирінням» «Репродуктивне здоров'я жінки», №9-10 (54-55)/2021.

9. Гламазда М.І., Регеда С.І., Шакало І.М., Кваша Т.І. «Особливості сімейного анамнезу у жінок з МО», №2, 2021.

10. Татарчук Т.Ф., Регеда С.І., Гламазда М.І., Шакало І.М. «Особливості психоемоційного стану жінок з морбідним ожирінням та метаболічним синдромом» - прийнято до друку та очікують на публікацію.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ	10
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	12
ВСТУП	14
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ І ДІАГНОСТИКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА МЕТОДІВ ЙОГО ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1. Метаболічний синдром як предиктор взаємозалежних поєднаних патологій. Етіопатогенез, діагностичні критерії та сучасні напрямки лікування метаболічного синдрому	19
1.2. Сучасні уявлення про роль статевих та наднирникових гормонів в патогенезі МО та МС Ендотеліальна дисфункція при метаболічному синдромі.	27
1.3. Ендотеліальна дисфункція при МО	32
1.4. Роль вітаміну Д в патогенезі МС та порушень репродуктивного здоров'я	35
1.5. Сучасні підходи до менеджменту ожиріння/ метаболічного синдрому	39
1.6. Роль бариатричної хірургії в менеджменті МС у жінок з морбідним ожирінням і вплив бариатричних втручань на репродуктивну функцію жінки	46
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	50
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП	61
ГЛАВА 4. СТАН РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я У ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП	79
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ АНАТОМО-	

ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗУ, МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП	86
5.1 Ультразвукові особливості стану репродуктивної системи	94
5.2. Ультразвукові особливості молочних залоз у жінок досліджуваних груп	
РОЗДІЛ 6 ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ТА АУТОКРИННО- ПАРАКРИННОЇ ФУНКЦІЇ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП	100
РОЗДІЛ 7 СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМ У ЖІНОК ОБСТЕЖЕНИХ ГРУП	
7.1. Оцінка центральної і вегетативної нервової системи у досліджуваних жінок	117
7.2. Стан вегетативної регуляції у досліджуваних жінок	133
РОЗДІЛ 8 СТАН РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ БАРІАТРИЧНОГО ЛІКУВАННЯ	142
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	157
ВИСНОВКИ	195
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	198
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	199

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

АМГ	–	антимюллерів гормон
АТ	–	артеріальний тиск
АМК	–	аномальні маткові кровотечі
АГ	–	артеріальна гіпертензія
БХ		баріатрична хірургія
ВЖТ	–	вісцеральна жирова тканина
ВШ	-	відношення шансів
ГГНС	-	гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система
ГСПГ		глобулін, що зв'язує статеві гормони
ДГЕА-с	–	дигідроепіандростендіон сульфат
ДІ		довірчий інтервал
ДЗМЗ	-	дисгормональні захворювання молочних залоз
ЖТ	–	жирова тканина
ІМТ	–	індекс маси тіла
іАПФ	–	інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту
ІР	–	Інсулінорезистентність
ЛГ	–	лютеїнізуючий гормон
ЛПВЩ	–	ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	–	ліпопротеїди низької щільності
МЗ		молочна залоза
МС	–	метаболічний синдром
МО		морбідне ожиріння
ОТ	–	окружність талії
РЗ		репродуктивне здоров'я
ССЗ	–	серцево-судинні захворювання

СПКЯ	–	синдром полікістозних яєчників		
УЗД	–	ультразвукове дослідження		
УЛК		удосконалений лікувальний комплекс		
ФСГ	–	фолікулостимулюючий гормон		
ЦД2	–	цукровий діабет 2 типу		
ЩЗ	–	щитоподібна залоза		
SF-36		опитувальник	якості	життя
		«SF-36 Health Status Survey»		

ВСТУП

Актуальність теми. У світі актуальність проблеми морбідного ожиріння (МО) як найбільш вагомий неінфекційної патології в контексті множинних руйнівних наслідків для здоров'я населення прогресивно зростає. Поширеність МО, яка обумовлена поєднанням різних чинників ризику розвитку цукрового діабету II типу (ЦД 2) і серцево-судинних захворювань постійно зростає в тому числі серед жінок репродуктивного віку [1, 25, 28, 33, 34, 56, 82, 118, 119, 120, 134, 154].

Проблема МО в акушерстві та гінекології актуальна через високу частоту оваріально-менструальної дисфункції з наступним розвитком неплідності, невиношування вагітності, ускладнень перебігу вагітності та пологів. Доведено, що кожний з компонентів є потужним епігенетичним фактором, що визначає стан здоров'я поколінь нащадків. Морбідне ожиріння є провідним фактором ризику гіперпроліферативної патології ендометрію, матки, молочної та щитоподібної залоз у жінок як менопаузального так і репродуктивного віку [18, 22, 27, 41, 46, 62, 84, 87, 95].

За даними різних авторів, поширеність МО становить 10-84 % і залежить від статі, віку, етнічної приналежності і використаних критеріїв діагностики. Згідно з даними ВООЗ 650 млн дорослих людей живуть із ожирінням в усьому світі, понад 1,9 млрд мають надмірну масу тіла. В Україні з ожирінням живе кожен четвертий, а 59% — мають надмірну масу тіла [25, 28, 33, 34, 46, 56, 81, 118, 60, 63, 146, 153].

В світі результатів новітніх досліджень стає зрозумілим, що механізми дисфункції жіночої репродуктивної системи є багаторівневими із залученням набагато більшої кількості функціональних систем, ніж вважалося попередньо, що створює необхідність подальших наукових пошуків із застосуванням мультидисциплінарного підходу. Таким чином, існує необхідність поглибленого вивчення стану гіпофізарно-гонадної та гіпофізарно-наднирникової систем; функціонального стану ендометрію, аутокринно-паракринної функції жирової тканини та ендотеліальної

дисфункції у жінок з МО, а також розробки особливих діагностичних підходів МС у жінок репродуктивного віку та створення комплексної системи лікування та профілактики всіх видів його ускладнень у даного контингенту [8, 12, 15, 21, 31, 40, 83, 91, 100, 106, 115, 123, 140, 142, 144, 148, 153].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт ДУ «ШАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» в ході комплексної теми: «Вивчити стан ендометрія у жінок репродуктивного віку залежно від соматичної та гінекологічної патології» (№ державної реєстрації 01.17.U004539) та ДНУ «ЦІМТ НАН України» в ході комплексної теми: «Обґрунтувати комплекс лікувально-профілактичних заходів для збереження і відновлення репродуктивного здоров'я у жінок з метаболічним синдромом» (№ державної реєстрації 0118U004275).

Мета дослідження. Відновлення репродуктивного здоров'я у жінок, що з вираженим морбідним ожирінням, що потребують БХ, шляхом розробки комплексу лікувально-профілактичних заходів на основі вивчення взаємоз'язку стану центральної та вегетативної нервової системи, ліпідного та вуглеводного обміну, гормонів жирової тканини, гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової та тиреоїдної системи.

Завдання дослідження. Для досягнення поставленої мети в роботі передбачалось вирішити наступні завдання:

1. Вивчити особливості способу життя, сімейного анамнезу та соматичної захворюваності у жінок досліджуваних груп.
2. Дослідити стан репродуктивного здоров'я (РЗ) та характеристику менструальної функції у жінок досліджуваних груп.
3. Дослідити гормональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової, тиреоїдної та наднирничкової системи у жінок досліджуваних груп.

4. Вивчити рівень адипонектину та лептину у крові, а також розповсюдженість недостатності та дефіциту вітаміну D у жінок досліджуваної групи, дослідити їх зв'язок з порушеннями РЗ.

5. Дослідити особливості анатомо-функціонального стану органів малого тазу, молочної та щитоподібної залоз у жінок досліджуваних груп.

6. Вивчити особливості відновлення репродуктивного здоров'я у жінок після проведення бариатричної хірургії.

7. Встановити особливості функціонального стану центральної та вегетативної нервової системи у пацієнток досліджуваних груп.

8. На основі отриманих результатів розробити комплекс обстеження та надання лікувально-профілактичної допомоги жінкам з морбідним ожирінням в аспекті покращення жіночого здоров'я та метаболічних показників, здорової ваги та якості життя.

Об'єкт дослідження: репродуктивне здоров'я жінок репродуктивного віку з морбідним ожирінням.

Предмет дослідження: клінічні прояви порушень репродуктивного здоров'я, гомеостаз гіпофізарних, яєчникових, наднирникових, адипопродукуємих гормонів, стан органів малого тазу та молочних залоз.

Методи дослідження: Для вирішення поставлених завдань були застосовані клініко-статистичні, лабораторні, інструментальні, ультразвукові та математично-статистичні методи дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше в Україні проведено ретроспективний аналіз впливу бариатричної хірургії на репродуктивне здоров'я жінок з подальшим розробленням лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на досягнення оптимальних результатів бариатричних втручань в аспекті покращення репродуктивного здоров'я.

Доведено, що МО є часто психоемоційним і вегетативним порушенням, що з віком сильніше впливає на стан фізичного та психічного здоров'я жінки, знижуючи її соціальну активність.

Визначено фактори ризику перебігу та важкості МО, серед яких важливе місце займають генетична схильність, порушення харчової поведінки, психічне та інтелектуальне навантаження, хронічні стресові ситуації в дорослому та підлітковому періоді, шкідливі звички, тип акцентуації особистості, простежувалось переважання факторів програмування розвитку (захворюваність матері при виношуванні вагітності, патологія вагітності), порушення сну, порушення становлення репродуктивної функції.

Ранній розвиток МО та сімейний анамнез щодо репродуктивного здоров'я часто призводить до порушення становлення репродуктивної функції у нащадків.

З урахуванням індивідуальних особливостей запропоновано алгоритм лікування пацієнок, що пройшли БХ та які відмовилися від неї.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено рекомендації щодо вибору оптимальної тактики ведення пацієнок з МО, що мають репродуктивні плани. Встановлено необхідність обстеження пацієнок з МО для виявлення у них гіперлептинемії, гіперінсулінемії, гіпоадипонектинемії та пов'язаних з ними порушень, які можуть призвести до розвитку гіперпроліферативної патології. Обґрунтовано доцільність скринінгового обстеження органів малого тазу та молочної та щитоподібної залоз у жінок з МО для попередження розвитку гормонзалежної гінекологічної патології.

Впровадження результатів досліджень. Результати проведеного дослідження використовуються в практичній роботі таких лікувальних закладів: відділ ендокринної гінекології ДУ "Інституту педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України", відділ репродуктивного здоров'я ДНУ "ЦІМТ НАН України" (м. Київ), Медичний

центр «Verum» (м. Київ), Криворізький міський клінічний пологовий будинок №1 (м. Кривий Ріг).

Матеріали дисертації використовуються в постійному діючому циклі семінарів “Школа ендокринної гінекології” ДУ “Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук’янової НАМН України”.

Особистий внесок здобувача. Здобувач є автором основної ідеї роботи. Дисертантом особисто виконано інформаційно-патентний пошук, аналіз літературних даних, обрано тему та розроблено дизайн дослідження. Здобувачем особисто проведено анкетування, клініко-параклінічне обстеження, кольпоскопічне та ультразвукове дослідження пацієнток, забір матеріалу для ендокринологічних досліджень, сформовано дослідницькі групи. здійснено статистичну обробку, проаналізовано, узагальнено та викладено отримані результати, сформульовано висновки, науково обґрунтовано та впроваджено в роботу лікувально-профілактичних закладів практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Метаболічний синдром в міждисциплінарному аспекті: нові погляди на стару проблему” (Київ, 2020 р.); Gynecological Endocrinology - 19th World congress (Італія, Флоренція, 2020 р.); XV з’їзді акушерів-гінекологів України з міжнародною участю (Київ, 2021 р.); “Синдром полікістозних яєчників. Метаболічний синдром. Ожиріння. Матриця клінічних алгоритмів” науково-практичний майстер-клас, (Київ, 2021 р.); Gynecological Endocrinology - 20th World Congress (Італія, Флоренція, 2022 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць (із них 5 – у фахових виданнях, що рекомендовані ВАК України), у тому числі: 5 статей - у журналах; 2 - у збірнику наукових праць.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 216 сторінках тексту і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та

методів досліджень, 8 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій. Робота ілюстрована 29 рисунками та 38 таблицями. Список літератури налічує 156 найменувань та займає 18 сторінок.

РОЗДІЛ 1.
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ПАТОГЕНЕЗ І
ДІАГНОСТИКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА МЕТОДІВ ЙОГО
ЛІКУВАННЯ.

1.7. Метаболічний синдром як предиктор взаємозалежних поєднаних патологій. Етіопатогенез, діагностичні критерії та сучасні напрямки лікування метаболічного синдрому

Метаболічний синдром – характеризується комплексним порушенням обміну речовин, а саме в організмі відбувається дисбаланс жирів, білків та вуглеводів. В основі цього дисбалансу лежать інсулінорезистентність, лептинорезистентність [8, 12, 13, 15, 21, 27, 51, 52, 55, 59, 61, 63, 69, 84, 91, 96, 98, 105, 114, 120, 128, 156], порушення пуринового обміну, СПКЯ, гіпоандрогенія у чоловіків, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія та абдомінально – вісцеральне ожиріння, що призводить до важкої хронічної ендокринологічної та серцево-судинної патології.

Таким чином, кожна ланка даних симптомів веде до таких ускладнень: порушення обміну холестерину веде до розвитку артеріальної гіпертензії, зниження чутливості клітин організму до інсуліну і розвиток діабету другого типу є наслідком дисбалансу вуглеводів, підвищення рівня сечової кислоти та розвиток подагри відбувається внаслідок порушення обміну пуринів, а при порушенні гормонального гомеостазу страждає репродуктивна функція.

Слід зауважити, що кінцевим результатом МС є ендотеліальна дисфункція судин та порушення архітекtonіки серця, які ведуть до стійкої артеріальної гіпертензії та важких судинних наслідків, таких як інфаркти та інсульти [11, 13, 61, 73, 79, 120, 134, 147, 152].

Зважаючи на всю серйозність даної проблеми, МС є не тільки медико-соціальною, але і економічною катастрофою XXI століття, яка невпинно зростає в залежності від віку та статі, незважаючи на прикутість уваги та подолання її фахівцями різних спеціальностей.

Не дивлячись, на безліч напрямків різних гілок охорони здоров'я в боротьбі з МС, все таки він залишається однією з найважливіших проблем на даний час майже в цілому світі.

Отже, за даними мета-аналізу багатьох широкомасштабних досліджень було діагностовано поширеність МС у світі, що досягла розмірів епідемії і становить 25–35 %, в популяції дорослого населення від 20% в Китаї та до 34% у США. При цьому в Україні дане захворювання становить 30,6% осіб у віці від 30 до 69 років. Слід відмітити, що серед жінок МС у 2,5 рази частіше виявляється, ніж у чоловіків [25, 34, 40, 46, 51, 60, 141, 146, 153].

Якщо порівняти дані дослідження виявлення частоти та поширеності МС в залежності від вікового діапазону Європейської асоціації ендокринного товариства, то у віковій когорті 30-39 років МС зустрічається у 3% осіб, в 40-49 років у – 6,6%, у 50-59 років – 19%, 60-69 років – у 27% досліджуваних, [11, 25, 29, 124, 145, 153] на відміну від результатів дослідження за програмою NHANESIII, яка проводилось в США Експертною групою національної освітньої програми США по холестерину (NCEP ATP III), де поширеність МС складала 23,7 % населення (47 млн), при цьому у віці 20-29 років він зустрічався у 6,7 % осіб, 60-69 років – у 43,5 %, а старше 70 років — у 42 % осіб.

Оцінка результатів даних американського дослідження по ожирінню, як фактору ризику МС констатує, що поширеність МС у жінок під час вагітності зустрічається у 20% та 30% жінок репродуктивного віку. При цьому страждають на МС 33% жінок з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) [51, 55, 57, 64, 89, 94, 139, 143, 149, 151, 156].

За даними Національного інституту здоров'я і харчування (NHANES) відповідно до критеріїв АНА/NHLBI було проведено дослідження, яке

показало, що за період 2011-2016 років поширеність МС у американських жінок репродуктивного віку (18-49 років) збільшилась з 16 до 28%. Проте особливої відмінності серед расової та етнічної приналежності американських жінок NH White, NH Black і мексиканських американських жінок не було відмічено. Жінки, що ненароджували мали найбільш виражений прояв метаболічного синдрому, в той час як серед породіль, які вперше народили та повторнонароджуючих поширеність метаболічного синдрому була аналогічною у всіх досліджуваних груп як серед американців мексиканського походження, так і серед чорношкірих неіспаномовних національностей [60].

Етіологія МС вкрай різноманітна, але до основних причин слід віднести дві основні групи: модифіковані та немодифіковані фактори ризику.

До модифікованих відносять такі основні чинники, як малорухомий спосіб життя, вживання з підвищеним рівнем калорійності харчових продуктів, паління, вживання алкоголю, дисбактеріоз кишківника, порушення сну та гормонального фону. До немодифікованих факторів ризику належать етнічна приналежність, вік, стать, стан екології, емоційно-стресові навантаження, епігенетика, гестаційний цукровий діабет та народження дитини з великою масою тіла.

Живучи в сьогоденні реаліях, не слід забувати й про те, що при інфікуванні COVID-19 жінок з МС потрібно віднести до групи високого ризику, тому що дане захворювання потенціює дію іншого, а разом вони впливають на одні й ті ж самі ланки патогенезу. Внаслідок таких взаємозмін відбувається погіршення якості та тривалості життя до кожної окремо взятої жінки, що мала поєднану патологію [19, 101].

Аналізуючи дані тематичної літератури можна зазначити, що МС має досить складний симптомокомплекс, тому і патогенез у нього багатогранний. Неможливо чітко визначити, що було першопричиною розвитку метаболічних порушень, але за останні десятиріччя було виокремлено нові ланки патогенезу МС, що дали змогу розширити знання про причини

виникнення МС та патогенетичних механізмів. Підставою для визначення діагностичних критеріїв МС, що змінюються на шляху у відповідності до клінічних потреб, було більш поглиблене розуміння патогенетичних механізмів. Багаторічні дослідження щодо більш досконалого вивчення МС нараховують низку критеріїв, запропонованих всесвітніми організаціями: критерії експертів Європейської групи з вивчення інсулінорезистентності (EGIR), критерії ВООЗ та критерії експертів Національної освітньої програми (National Cholesterol Education Programme — NCEP) США по холестерину у рамках програми Adult Treatment Panel III (NCEP АТРІІІ) і ін., мають спільні ключові складові, а це: вісцеральне ожиріння, порушення обміну глюкози і ліпідів та артеріальна гіпертензія. Але слід відмітити, що обов'язковим фактором у діагностичних критеріях ВООЗ є інсулінорезистентність (ІР), натомість в критеріях IDF — це абдомінальне ожиріння. Встановлено, що спадкова схильність до ожиріння у поєднанні з низькою фізичною активністю та надмірним харчуванням визначає розвиток ожиріння з послідуєчим формуванням метаболічного синдрому.

Представники провідних міжнародних організацій дійшли згоди та вирішили виокремити окружність талії як одного із важливіших чинників на первинному етапі обстеження з поміж всіх інших критеріїв та при цьому необхідно використовувати специфічні популяційні та етнічні порогові значення. Дані діагностичні критерії АНА/NHBLI (2009) називаються в джерелах літератури "гармонізованими" [129].

За даними літератури в дослідженні Фреймінгемського серця було доведено вплив абдомінальної вісцеральної та підшкірної жирової тканини (ПЖТ) на кардіометаболічні фактори ризику, але все ж таки ВЖТ залишається найбільш несприятливим фактором метаболічного ризику після обліку всіх стандартних антропометричних показників. Також за висновками цього дослідження, гіпотетично, можна віднести накопичення вісцерального жиру, як депо патогенного жиру. Вимірювання ВЖТ може забезпечити більш

повне розуміння метаболічного ризику, пов'язаного з різними розподілами жиру [39, 43, 98, 126].

Слід відмітити, що в прогресуванні МС та появі його ускладнень, насамперед, важливу роль займають особливості способу життя: занадто мала рухова активність, зловживання їжею надмірної калорійності, постійне емоційне перевантаження, паління (активне, пасивне), тощо.

Таким чином, етіопатогенез МС у сучасних дослідженнях урізноманітнівся за рахунок раніше визнаних чинників, а це дисфункція жирової тканини (ЖТ), генетична спадковість та епігенетична схильність до порушеної функції ЖТ та пренатальний фактор, а також завдяки відкриттю та появі нових етіологічних причин, до яких належать: вплив речовин навколишнього середовища, що призводить до дисфункції ЖТ, побічна дія лікарських засобів та деяка гінекологічна патологія у вагітних.

Зрештою, за результатами останніх досліджень щодо функції ЖТ відбулася зміна визначення «ожиріння», що підлягає більш функціональному поняттю (ожиріння за нормального індексу маси тіла (ІМТ), ожиріння з метаболічними порушеннями при нормальній вазі, метаболічно здорове ожиріння, метаболічно нездорове ожиріння), ніж антропометричному.

За даними дослідження Хебейського медичного університету з квітня 2016 року по квітень 2018 року було встановлено взаємозв'язок між вісцеральним жиром та розвитком міоми матки у дорослих жінок. У дослідженні брало участь 89 пацієнтів з міомою матки, які проходили лікування, контрольну групу становила 81 здорова жінка без міоми матки, яка проходила огляд у той же період. Площа вісцерального жиру (ВЖ), індекс маси тіла (ІМТ), відсоток жиру в тілі, окружність талії, співвідношення талії та висоти та співвідношення талії та стегон позитивно корелювали із рівнем захворюваності на міому матки, а довірчий інтервал (ДІ) становив 95%.
Зі збільшенням площі ВЖ, ІМТ, окружності талії, співвідношення талії та висоти та співвідношення талії до стегон ризик міоми матки був

підвищений. Ці ж самі показники у пацієнтів з міомою матки поступово збільшувались із збільшенням віку, демонструючи статистично значущі відмінності. Збільшення жиру в організмі (особливо внутрішньочеревного жиру) здатне збільшити ризик розвитку міоми матки.

Отже, підводячи підсумок дослідження можна зазначити, що ожиріння є одним із факторів ризику розвитку міоми матки, а збільшення жиру в організмі (особливо внутрішньочеревного жиру в животі) здатне підвищити ризик розвитку міоми матки. Співвідношення талії та стегон у жінок в перименопаузі часто можна виміряти як показник, що обстежує групи міоми матки з високим ризиком. Таким чином, надання рекомендацій щодо харчування та зміна режиму харчування та фізичних вправ є важливими заходами для запобігання розвитку міоми матки [22, 25, 27, 38, 103, 127].

Зважаючи на таку багатогранність патогенезу МС, перспективи досліджень полягають на прискіпливості уваги клініцистів та науковців до більш детального вивчення та прогнозування МС, бо саме він являє собою той фактор програмування розвитку і епігенезу, що визначає передачу та поширення МС та його ускладнень в майбутньому поколінні.

Також існує думка вчених, що у виникненні та прогресуванні МО має місце й ряд іншої патології гормональних порушень репродуктивної системи жінок але на даний час вони залишаються мало вивченими. Тому це дає підстави у подальшій розробці досліджень для більш ширшого наукового пошуку у цьому напрямку [66].

Слід звернути увагу на дані мета-аналізу Р. В. Nolan та співавторів. [118], в якому визначались частота МС та його складових. Результатом 34 досліджень, до яких увійшли 26,609 респондентів, віком 18-30 років, було виявлено частоту МС, що становила 4,8-7,8 %. Вагомою ознакою у даній віковій групі була поширеність атерогенної дисліпідемії або зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) — 26,9-41,2 %, другою за частотою була артеріальна гіпертензія (АГ) (6,8-23,6 %), підвищення тригліцеридів (8,6-15,6 %) та високий рівень глюкози в крові (2,8-15,4 %) [2].

Отже, висновки цього дослідження підтверджують, що проблема МС дуже розповсюджена серед молодого населення і потребує більшого вивчення.

Ще одним важливим дослідженням було розкриття еволюції метаболічного синдрому при СПКЯ. Відомо, що класична фенотипова форма синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) пов'язана з раннім розвитком метаболічних порушень. Однозначно за даними багаточисельної літератури можна стверджувати, що функціональні зміни нейроендокринного синдрому є попередниками МС. Період статевого дозрівання, початок статевого життя, клімактерій, тощо є передумовою формування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), а патологічний перебіг вагітності, аборти та стреси можуть бути пусковим механізмом МС.

Відповідно до результатів мета-аналізу 2008 року, який включав дані 4530 жінок, було досліджено більш високу частоту МС в загальному при СПКЯ (ВШ – 3,35, 95 % ДІ 2,44-4,59). Грунтовно аналізуючи результати цих досліджень було показано беззаперечну властивість МС у жінок з СПКЯ, в яких переважала надлишкова вага та ожиріння (ВШ – 1,88, 95 % ДІ 1,16-3,04), при нормальній вазі у жінок з СПКЯ зв'язок з МС не спостерігався (ВШ – 1,45, 95 % ДІ 0,35-6,12) [51]. Інші дослідження показують протилежні результати, при яких, за наявності інсулінорезистентності (ІР), симптоми МС і ризик його розвитку з віком є вищими у жінок з СПКЯ без ожиріння. Це можливо пояснити тим, що центральним фактором патогенезу СПКЯ якраз і є ІР та як наслідок-гіперінсулінемія. При цьому інсулін регулює метаболічні та мітогенні шляхи, що незалежно функціонують один від одного. Даний феномен може пояснити парадоксальні закономірності чутливості до інсуліну, що виявляються в різних тканинах. Прикладом цього є стійкість у периферичних тканинах та збережена чутливість у корі яєчників. Метаболічну інерцію до інсуліну можна пояснити пошкодженням в сигнальному шляху інсуліну, що відбулось внаслідок аномального серинового фосфорилування рецептора інсуліну. Однак, все-таки

залишається не до кінця вивченим місце та роль IP, як симптома, тобто чи це причинно-наслідкова асоціація чи просто співіснуюча.

СПКЯ пов'язаний із хронічним системним запаленням низького ступеня, яке опосередковує резистентність до інсуліну та прискорює атерогенез. Окрім генетичних відхилень, ожиріння та дієта з високим вмістом глікемії також індукують прозапальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлини-альфа (TNF α) та інтерлейкін-6 (IL-6).

Зважаючи на дані етіопатогенезу СПКЯ, можна визнати, що відбулася зміна парадигми, від простої дисфункції яєчників до багатосистемної багатофакторної аберації з набагато більшими метаболічними наслідками [55, 151, 156].

Корейськими вченими було опубліковано дослідження, в якому обстежили 615 пацієток з міомою матки та таку ж саму кількість жінок контрольної групи [88]. На підставі даних результатів дослідження було встановлено, що група жінок з міомою мала значно вищі показники окружності талії і кількості жирової тканини в організмі, переважав підвищений артеріальний тиск та ліпопротеїди низької щільності відносно групи контролю. Отже, частота МС у жінок з міомою була також вищою, ніж у здорових жінок без міоми (9,3 % проти 5,7 %).

Акцентуючи увагу на безлічі даних сучасної наукової літератури можна знайти велику кількість фактів відносно впливу ятрогенної гіперпролактинемії, що відбувається на фоні антипсихотичних препаратів та пухлинної гіперпролактинемії (аденоми гіпофізу) на регуляцію апетиту ліпідного обміну, секрецію адипокінів та акумуляцію жиру в вісцеральному депо. Крім цього, було виявлено зв'язок гіперпролактинемії зі зниженням толерантності до глюкози та гіперінсулінемією у респондентів при надмірній та нормальній масі тіла.

Таким чином, аналізуючи наведені вище дані, вивчення та дослідження розповсюдженості та особливостей факторів ризику МС у жінок з розладами репродуктивного здоров'я є актуальним питанням для якісного відтворення

повної картини патогенезу даного синдрому, розробки дієвих методів профілактики та лікування.

1.2. Сучасні уявлення про роль статевих та наднирникових гормонів в патогенезі МО та МС

На сьогодні загальне число дорослих у світі, що потерпають від ожиріння, згідно даних різних літературних джерел, становить від 1,1 до 1,7 мільярдів людей. Тому на даному етапі, світова спільнота вчених дуже серйозно сприймає цю проблему та розглядає місце та значення надлишкової ваги та ожиріння в патогенезі МС, а також прицільно вивчає локалізацію та функцію жирової тканини (ЖТ), оскільки вже існує таке поняття, як ожиріння при нормальній масі тіла.

Сучасні критерії МС виділяють центральний тип ожиріння, при якому окружність талії у чоловіків > 94 см, а у жінок > 80 см [39, 95, 98, 102].

Серед адипоцитокінів (АДЦК), що синтезуються жировою тканиною та які безпосередньо впливають на розвиток ускладнень при ожирінні, найбільш вивченими являються адипонектин, лептин, чинник некрозу пухлини-альфа (TNF- α) та кортизол [35].

Однією з гіпотез є те, що при збільшенні розмірів жирової маси в організмі відбувається і збільшення об'єму жирових клітин – так званих «адипоцитів), але без збільшення їх кількості. З цього випливає, чим більший розмір адипоцита, тим самим він втрачає чутливість до інсуліну, через вміст в ньому високої щільності глюкокортикоїдних та андрогенних рецепторів та зниженої щільності α 2-адренорецепторів та рецепторів до інсуліну, а відтак, даний гормон менш здатний впливати на процеси ліполізації. Тобто, при абдомінальному ожирінні (АО) в цих гіпертрофованих адипоцитах секретується більша кількість вільних жирних кислот (ВЖК), які поступають в гепатоцити печінки. Внаслідок цих процесів відбувається підвищення секреції тригліцеридів та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) у крові, що ведуть до розвитку дисліпідемії [2, 4]. Ось тому, вчені вважають, що саме АО відіграє головну роль у порушенні ліпідного метаболізму. Слід також відмітити, що саме в абдомінальній клітковині переважають β -

адренорецептори, в той час як в адипоцитах знаходиться більша кількість α -адренорецепторів.

Таким чином, надлишкове накопичення проміжних продуктів ліпідного обміну в печінці через порталну вену призводить до активації глюконеогенезу, що в свою чергу збільшує вироблення глюкози та пригнічує сприймання інсулінового рецептора- фосфатид-інозитол-3-кінази та веде до порушення транспорту глюкози в клітини, що сприяє розвитку ІР та поліморфізму адипонектину. (ADYPOQ 276 T). Слід відмітити, що абдомінальний тип ожиріння є одним з основних складових МС, що призводить до ІР.

Слід зазначити, що розвиток ожиріння відбувається не лише через збільшення розмірів адипоцитів, але й внаслідок порушення їх функціональної активності, що сприяє появі характерних для ожиріння захворювань.

Наразі вчені виділяють наступні фактори в основі патогенезу МО: пострецепторні порушення утилізації глюкози тканинами; вплив гіперінсулінемії на рецептори яєчників, що сприяє швидкому росту фолікулів та їх персистенцію в фолікулярні кісти. У зв'язку з цим, кісти довгий час продукуючи андрогени ведуть до гіперандрогенії (ГА), натомість андрогени під дією ароматази перетворюються в естрогени, що втратили рецепторну чутливість в тканині ендометрію та спонукають до розвитку гіперплазії ендометрію (ГПЕ). Ще одним із факторів є пригнічення продуктів глобуліну, що зв'язує стероїдні гормони (ГЗСГ), які також є добрим фоном для ГА та гіперестрогенії (ГЕ) [8, 32, 138].

Варто зазначити, що велике абдомінальне ожиріння може супроводжуватися розладами гормонального обміну. Так, за регуляцію вироблення гормонів гіпофіза та пригнічення секреції лютеїнезуючого гормону (ЛГ) відповідає адипонектин. В його функцію входить збільшення вироблення прогестерону і естрадіолу у жінок з СПКЯ, в яких поєднується

ожиріння та ановуляція. Внаслідок дефіциту АДН можливий розвиток оваріальної ГА.

Із основних продуктів жирової тканини (ЖТ) є лептин, якому присвячено теж немало досліджень. Вважається, що порушена функція лептину при ожирінні може бути основним фактором появи ІР та порушення метаболізму жиру та глюкози. Відомо, що лептин, крім ЖТ виробляється у гіпоталамусі, гіпофізі, адипоцитами вісцерального ожиріння (ВО), а ще клітинами плаценти, шлунку, статевих і молочних залоз. Даний гормон бере участь в центральній регуляції апетиту, в регуляції гомеостазу глюкози та захищає периферичні тканини від накопичення ліпідів і виникнення ліпотоксикозу- ектопічного відкладання ліпідів у тканинах, що в нормі не депонують жир.

Вивчаючи різного роду патогенез МС, на основі багатьох сучасних досліджень, ряд авторів дійшли висновку, що це комплекс метаболічних, гормональних та клінічних порушень що відноситься до факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і цукрового діабету (ЦД) 2-типу, яким передують ІР та гіперінсулінемія, при якій створюється секреторний апарат бета-клітин підшлункової залози, що призводить до порушення толерантності до глюкози [13, 123, 125].

Адипонектин (АДН) вважається одним з найважливіших учасників забезпечення фізіології репродуктивної системи у жінок. Було вивчено вплив адипонектину та лептину, з приводу розвитку метаболічних розладів у осіб жіночої статі з гіноїдним типом розподілу жиру (ГТРЖ) та андроїдним типом розподілу жиру (АТРЖ). При ОТ/ОС <85 жінок з надмірною масою тіла та ожирінням відносили до групи з ГТРЖ, а при ОТ/ОС \geq 85 з ожирінням - до групи з АТРЖ. Результати даного дослідження показали, що жінки з АТРЖ характеризувались такими ознаками, як: високий індекс вісцерального ожиріння (ІВО), гіпоадипонектинемія, ІР і метаболічні розлади, що відносяться до високого ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Жінки, що мали МС за ГТРЖ

належали до низької групи ризику, тому цей тип за гормонально-метаболічними показниками можна було б назвати «метаболічно здоровим ожирінням», що характеризується низьким ІВО та нормоадипонектинемією [134].

В даному дослідженні визначали концентрацію інсулінорезистентності (ІР) НОМА-ІР та імунореактивний інсулін (ІРІ), де було визначено, що у жінок з АТРЖ дані показники були вищими на відміну від жінок з ГТРЖ. Також більш помітними були гормонально-метаболічні порушення у жінок з АТРЖ, ніж у жінок з ГТРЖ, при однаковому ступені накопичення жирової тканини.

При дослідженнях лептину було встановлено, що концентрація його була значно вища у жінок з ГТРЖ в порівнянні з пацієнтами з АТРЖ. Дані досліджень теж вказують, що відносна концентрація адипонектина на 1 кг маси тіла при ГТРЖ вище, ніж при АТРЖ. Що може вказувати на те, що у жінок з ГТРЖ в меншій мірі виражений ризик розвитку ССЗ і ЦД 2 типу, ніж у пацієток з АТРЖ.

Слід відмітити, що ожиріння може бути як симптом захворювання так і самостійною хворобою водночас. Причиною даної патології є порушення функцій ендокринних залоз або ураження центральної нервової системи (ЦНС). Роль жирової тканини зводиться до екстрагонадного синтезу андрогенів і естрогенів, які позитивно корелюють з ІМТ.

Відомо, що ожиріння виникає і внаслідок порушень вуглеводного обміну. А саме, збільшений синтез інсуліну при ожирінні є механізмом, завдяки якому здійснюється компенсація ІР. Та деякими дослідниками було описано, що гіперінсулінемія по відношенню до ожиріння є вторинною ознакою, тобто, як наслідок фізіологічної адаптації організму, що обмежує приріст індексу маси тіла [25, 28, 155]. Обмін жирів і вуглеводів в організмі під контролем жіночих статевих гормонів сприяє розщепленню жирів і пригніченню синтезу ліпідних фракцій. В свою чергу, порушення метаболізму ліпідів за умов ІР і ГІ призводить до посилення проліферації

гладком'язевих клітин, фіброblastів, синтезу колагену, що сприяє розвитку атеросклеротичного ураження судин [120, 147].

Ряд досліджень засвідчили закономірність, що надлишок кортизолу спонукає посилення секреції кортизолзалежної ліпопротеїнліпази у капілярах жирових клітин вісцеральної жирової тканини (ВЖТ), черевної стінки і верхньої частини тулуба. Кортизол та інші глюкокортикоїдні гормони, безпосередньо впливають на центри регуляції апетиту і на активність автономної нервової системи. Також під дією кортизолу стимулюється експресія пероксисомних проліфератор-активованих рецепторів, що відповідають за адипогенез. Добре відомо, що в абдомінальній жировій тканині експресується багато рецепторів до кортизолу та менша кількість до інсуліну, а отже при високому рівні кортизолу виникає андройдний тип ожиріння.

Ще одним важливим прозапальним адипоцитокіном є фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α), концентрація якого вища саме у людей із ожирінням, а нейтралізація даного фактору веде до покращення ІР. В одному із досліджень *in vitro*, що проводили на гризунах і паралельно на людях було продемонстровано, що даний фактор TNF- α стимулює ліполіз адипоцитів, внаслідок зниження регуляції експресії периліпіну, асоційованого з ліпідними краплями білка. Вчені вважають, що саме цей білок модулює доступ гормоночутливої ліпази на поверхню жирової краплі [155]. Також існують докази, які вказують на те, що ожиріння може спричинити ІР через запалення [20]. Вперше зв'язок між ожирінням та субклінічним запаленням був описаний вченим Notamisliligil у 2003 р., який продемонстрував позитивну кореляцію між жировою масою та експресією гена, що кодує TNF- α . Оскільки ожиріння пов'язане із запальним процесом, в результатах дослідження спостерігалось підвищення концентрації й інших запальних біомаркерів у осіб, що страждали на ожиріння, таких як інтерлейкін 6 (IL-6) та інтерлейкін 8 (IL-8) та білок гострої фази- С реактивний білок (СРБ) [19, 30, 20,101].

Дослідники акцентували увагу на тому, що ожиріння має надзвичайно негативний вплив на жіночу репродуктивну функцію та здоров'я народжених ними дітей. Багато досліджень довели, що саме в жінок з ожирінням часто виникають аномальні маткові кровотечі, мимовільні викидні, ускладнений перебіг вагітності, субфертильність та неплідність, а також гіперплазія і рак ендометрія, порівняно з жінками з нормальною вагою [7, 59, 133]. Знову таки, потрібно відмітити, що дані відносно механізмів вище перерахованих порушень є досить суперечливими і не завжди достовірними.

В мета-аналізі іранської вченої Moslehi та співавторів (2018р.) досліджувався зв'язок жінок з ожирінням та рівнями показників АМГ та ФСГ, що були знижені на відміну від здорових жінок. Дане дослідження довело, що цей зв'язок існує, тобто АМГ та ФСГ знижені внаслідок надмірної ваги, що дає підставу коригування ваги та діяти на причину [115].

Відомо, що МС часто розвивається з віком саме у осіб з СПКЯ, та дане поняття не однозначне. Різні джерела суперечать між собою наприклад, що є первинним оваріальна дисфункція/гіперандрогенія чи інсулінорезистентність або ж щодо впливу МС на репродуктивне здоров'я жінок не на тлі СПКЯ і можливих механізмів його порушень. У випадках неklasичних форм СПКЯ теж відомо про більшу за популяційну частоту інсулінорезистентності, але її роль в патогенезі репродуктивних порушень є не до кінця вивченою [117, 130].

Отже, вивчення взаємодії різних фенотипів МС зі станом гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, фолікулогенезом та іншими ключовими процесами репродукції є актуальним. Незважаючи на постійне вдосконалення системи охорони здоров'я та на велику кількість досліджень, число жінок фертильного віку з ожирінням постійно збільшується, у зв'язку з чим актуальність цього питання набуває особливу значущість.

Таким чином, після проведеного огляду літератури сучасних результатів досліджень українських та закордонних авторів, можна виокремити найбільш значимі фактори, які найбільш впливають на репродуктивне здоров'я жінок з

МО, що може бути корисним в прегравідарній підготовці жінок та корекції лікування МО.

1.3. Ендотеліальна дисфункція при МО

Ендотелій судин являє собою компетентні клітини, що виконують ендокринну та паракринну функцію, та зсередини вкривають все серцево-судинне дерево. Умовно його ще називають найбільшою «ендокринною залозою» людини, яка контролює всю систему кровообігу та бере участь у регуляції судинного гомеостазу, гемостазу, імунної відповіді, міграції клітин крові в судинну стінку, синтезі факторів запалення та їх інгібіторів, та виконує бар'єрну функцію організму для унеможливлення тромбоутворення на своїй поверхні. Ендотелієм продукується велика кількість біологічно активних речовин, які забезпечують нормальне функціонування серця і судин [79, 82, 110].

Саме ендотелій являється джерелом вазоконстрикторних факторів, котрі регулюють вплив вазодилататорів на судинний тонус. Відомий та найважливіший вазоконстриктор ендотелін-1 (ЕТ-1) – пептид, продукується крім ендотеліоцитів ще й у клітинах гладеньких м'язів судин, нейронах і астроцитах головного та спинного мозку, внутрішньоматкових клітинах, епітеліоцитах молочних залоз, клітинах печінки та нирок. Щодо клітин ендотелію, то вони розташовані між тканинами та циркулюючою кров'ю, що робить їх найбільш вразливими для різних патогенних чинників, які циркулюють в системному і тканинному кровотоку. Саме клітини ендотелію першими зустрічаються з багатьма факторами (реактивними вільними радикалами, окисненими ліпопротеїнами низької щільності (ЛПНЩ), гіперхолестеринемією, артеріальною гіпертензією та гіперглікемією), що призводять до пошкодження ендотелію судин, тобто ведуть до дисфункції ендотелію. Відбувається пошкодження ендотелію та порушується рівновага між продукцією вазоконстрикторних і вазодилатуючих біологічно активних речовин, а це веде до переважання вазоконстрикції, що в свою чергу сприяє

підвищеному тромбоутворенню та розвитку запалення в судинній стінці. Також це сприяє прискореному розвитку ангіопатій та атеросклерозу.

Одним із складових, що виробляється ендотелієм та виконує його основні функції є оксид азоту (NO), роль якого полягає в регулюванні активності та послідовності «запуску» решти біологічно активних речовин. Також оксид азоту має здатність розширювати судини, блокувати проліферацію гладеньких м'язевих клітин, перешкоджає адгезії клітин крові, а також має антиагрегантні властивості [79].

Відносно інсуліну, можна виокремити дві дії впливу його на організм: по-перше, він стимулює вироблення ендотелієм оксиду азоту, як важливого вазодилататора, по-друге, має протилежну дію- опосередковано стимулює вивільнення ендотеліну-1, що є дуже міцним вазоконстриктором.

Результати нещодавніх досліджень показали, що в розвитку ІР, що є основною складовою МС, відіграють продукти перекисного окислення ліпідів та їх підвищена активність. Даний процес обумовлений тим, що до зниження ІР призводить інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ) та може супроводжуватися розвитком гіпоглікемічних станів. В звичайному режимі інсулін має судинно-проективний ефект завдяки активації ферменту фосфатидил-3-кінази в ендотеліальних клітинах та мікросудинах. Потім даний фермент каталізує реакцію утворення фосфатидил-інозитол-3-фосфата, що веде до експресії гена ендотеліальної NO-синтетази і викиду NO ендотеліальними клітинами та інсулін-обумовленої вазодилатації.

Слід зазначити, що продукція NO є найбільш чутливою ланкою метаболічного синдрому, яка реагує будь-які подразники, а порушення ендотеліальної функції веде до значних клінічних наслідків.

Завдяки удосконаленим сучасним молекулярно-біологічним технологіям було діагностовано щільний зв'язок між інсуліном та пострецепторними сигнальними системами ангіотензину II. Також слід відмітити, що їх взаємодія впливає на функціонування ендотелію із метаболізмом інсуліну, а

це допомагає встановити такі порушення, як цукровий діабет, ожиріння та ЕД.

При патологічних станах поєднання ІР та ЕД пришвидшує розлад NO-залежної вазодилатації, поглинання клітинної глюкози, посилення оксидативного стресу та запалення, що веде до атеросклерозу. ІР погіршує судинну реакцію і підвищує серцево-судинний ризик.

За останні роки все більше знаходиться даних, що підтверджують значний вплив багатьох захворювань пов'язаних з МС на виникнення ендотеліальної дисфункції, також і відносно дефіциту адипонектину та порушення архітекtonіки судинної стінки.

Отже, на розвиток ендотеліальної дисфункції при МС впливає безліч факторів, тому що ЕД є наслідком взаємодії різних патогенетичних механізмів. Слід зазначити, що вплив ІР на розвиток ЕД до цього часу є недостатньо вивченим та неоднозначним, що потребує подальшого дослідження.

1.4 Роль вітаміну Д в патогенезі МС та порушень репродуктивного здоров'я

Завдяки багатьом сучасним дослідженням стало відомим особливе значення ролі вітаміну Д в репродуктивному здоров'ї жінок та нації в цілому.

Особливість вітаміну Д як гормону має значення в регулюванні мінерального обміну, кальцієво-фосфорного обміну, а за останні роки з'явилися нові дані про вплив даного жиророзчинного вітаміну на злагоджену роботу репродуктивної системи жінки, як стероїдного гормону [6, 36, 135].

За результатами проведених досліджень було отримано дані, які показали, що майже у всіх представників рас діагностується дефіцит вітаміну Д навіть незалежно від географічної місцевості їх проживання. Результати досліджень українського населення показали, що дефіцит вітаміну Д мають 81,8% українців, недостатність вітаміну Д мають 13,6% респондентів, а

нормальний рівень вітаміну Д у сироватці крові виявили тільки у 4,6% осіб [47, 71, 72, 90, 122].

Дослідження багатьох вчених доводять, що вітамін Д є надважливим компонентом у процесах функціонування організму жінки від стадії ембріону до глибокої старості. Рецептори вітаміну Д, як гормону, присутні в різних клітинах, як органів, так і систем, що в свою чергу забезпечують ряд фізіологічних процесів в організмі людини [146].

На репродуктивну систему жінки можливий вплив Д гормону як через продукцію стероїдних гормонів (естрогенів, прогестерону, тестостерону), які потрібні для дозрівання фолікулів та ендометрія, так і безпосередньо, шляхом контакту з рецепторами, які присутні в придатках матки (яєчниках та фаллопієвих трубах), в матці (ендометрії, плаценті, та децидуальній оболонці), а також у гіпофізі. Під його впливом також відбувається синтез АМГ, зниження гіперандрогенії та гіперплазії ендометрія.

Дослідження недостатності та дефіциту 25(ОН)Д у різні вікові категорії показали ряд порушень організму, які проявлялись метаболічними розладами, підвищенням кардіо-васкулярних показників, розвитком злоякісних та гіперпроліферативних процесів ендометрія, молочної залози, яєчників та товстого кишківника.

Татарчук Т.(2015) та Wehr Е (2010), у проведених ними дослідженнях виявили істотний зв'язок недостатності та дефіциту вітаміну Д у пацієток з СПКЯ. У своїх роботах вони дослідили, що СПКЯ має досить значний вплив на фертильний стан жінок, на їх кардіо-метаболічні розлади та появу ІР [37].

Проте, слід відмітити, що механізми, які є основою відношення низького рівня 25(ОН)D та ожиріння, неоднозначні. В одному з досліджень було показано, що ожиріння може впливати на зменшення циркулюючого в крові вітаміну Д при затримці останнього в жировій тканині, а також за рахунок жирового гепатозу відбувається зниження швидкості гідроксилювання в печінці []. Це обумовлює «патологічне коло патогенезу», через яке відбувається розвиток інсулінорезистентності (ІР) та метаболічного

синдрому при СПКЯ. В інших дослідженнях показано, що недостатнє споживання даного вітаміну може бути предиктором ожиріння [44, 49]. Багатьма авторами описано та доведено, що на розвиток ожиріння та його прогресування впливає недостатність та дефіцит вітаміну Д, який в свою чергу призводить до IP та СПКЯ. Так само, досліджено здатність вітаміну Д впливати на чутливість тканин до інсуліну за двома механізмами: перший - безпосередньо через стимуляцію експресії рецепторів інсуліну в клітинах, та другий механізм - завдяки підвищенню рівня внутрішньо-клітинного кальцію, останній потрібний для забезпечення інсулін-послідовних внутрішньо-клітинних процесів в інсулінозалежних тканинах.

По різних джерелах, жінки з СПКЯ мають підвищений ризик розвитку МС через те, що поширеність даної проблеми удвічі більша порівняно з нормальною популяцією. Вище вказано, що інсулінорезистентність відіграє ключову роль у патогенезі СПКЯ та МБС, тому 50–80% пацієнтів із СПКЯ, за різними авторами, страждають на синдром інсулінорезистентності [67].

Також було продемонстровано, що дефіцит вітаміну Д пов'язаний з резистентністю до інсуліну і особливо впливає на кількість інсуліну, що виділяється з бета-клітин підшлункової залози. Також слід відмітити, що близько 67–85% пацієток з СПКЯ мають концентрацію Д (25) в сироватці крові менше 20 нг / мл. Отже, порушення менструального циклу, розлади овуляції, та безпліддя – це ті наслідки до яких веде низький рівень вітаміну Д [75, 130].

Такий фактор ризику для здоров'я, як ожиріння, є дійсно дуже прогресуючою проблемою у всьому світі. Під впливом цього стану, на жаль, відбуваються і негативні зміни в репродуктивному житті, а це розлади гормональної системи, проблеми з овуляцією та інші, які сприяють прогресуванню СПКЯ. Таким чином, деякі з останніх робіт мають достовірні результати своїх досліджень, які пов'язують ожиріння з дефіцитом вітаміну Д. Тому на даний час можна зробити висновок, який пояснює результати багатьох досліджень про можливість ожиріння та дефіциту вітаміну Д мати

різний рівень ефективності при розвитку СПКЯ серед сприйнятливих осіб. А також поставити нові завдання для більш глибокого вивчення патогенезу вітаміну D під дією різних факторів.

В експериментальному дослідженні Homeira Rashidi та співавторів, в якому було обстежено 88 пацієток з ожирінням та СПКЯ та які не страждають ожирінням, віком від 19 до 40 років, 36 (40,9%) мали нормальну вагу та індекс маси тіла (ІМТ) 20–24,99 кг / м², а 52 (59,1%) мали надлишкову вагу, ІМТ 25–30 кг/м². Сімдесят п'ять жінок (85,2%) мали нормальну концентрацію глюкози в крові натще та сім (8%) пацієток мали порушену концентрацію глюкози в крові натще, а 6 (6,8%) пацієток мали підозру на ЦД. У 74 пацієток (84,1%) був виявлений дефіцит вітаміну D (рівень 25(ОН)D у сироватці крові <20 нг/мл). Середній рівень 25 (ОН)D у сироватці крові становив 14,9 та 15,4 нг/мл у випадках нормальної ваги та надмірної ваги, без суттєвих відмінностей між групами [130].

Автори дійшли висновків, що у даних груп пацієток не було виявлено зв'язку з дефіцитом вітаміну D та підвищеним ризиком метаболічних порушень та резистентності до інсуліну. Дефіцит вітаміну D діагностувався у 84,1% пацієток та його варіації між групами суттєво не відрізнялись. Також спостерігалась значна кореляція між рівнями 25 (ОН) D та віком пацієнтів, і між концентрацією ЛПВЩ у сироватці крові. Але в обох групах із СПКЯ не було вагомого зв'язку між рівнями 25 (ОН) D та індексом інсулінорезистентності.

Також є дослідження, які показують, що підвищений рівень 25(ОН)D через добу після ультрафіолетового опромінення тіла майже на 60 % нижче у людей з ожирінням, ніж без [49].

В ряді клінічних досліджень було доведено зворотній зв'язок рівня вітаміну D у плазмі крові та інсулінорезистентністю у жінок із СПКЯ. Завдяки вивченню поліморфізму генів VDR у жінок із СПКЯ було визначено механізм геномної стимуляції мікросомальної РНК рецептора інсуліну

за допомогою сигналізації VDR, при якому можна пояснити зв'язок карбогідратного обміну з метаболізмом вітаміну Д. Так само, експресія інсулінових рецепторів під дією вітаміну Д сприяє підвищенню активності інсуліну.

Наразі не можна відхилити гіпотезу про те, що розвиток СПКЯ відбувається і на тлі впливу вітаміну Д на карбогідратний обмін. Багато підтверджених досліджень ініціюють саме ці дані.

Багатьма вченими також було констатовано тісний зв'язок поміж рівнем 25(OH)D та АМГ при СПКЯ, внаслідок чого дефіцит вітаміну Д негативно відображався на функції гранульозних клітин. Також Wehr E та співавтори описав роль вітаміну Д у процесах ферментативної ароматизації, при якому андрогени під дією зниженого рівня вітаміну Д перетворюються в естрогени у гранульозних клітинах. Це також розглядається як фактор порушення репродуктивної функції [6, 36, 67, 71, 72]. Але також є позитивні наслідки, які описані декількома авторами в роботах, де відслідкована та доведена нормалізація менструального циклу, зниження рівнів андрогенів у сироватці крові, на фоні прийому препаратів кальцію та вітаміну Д, у жінок із СПКЯ [70, 75]. Тому вчені дедалі більше займаються вивченням гомеостазу кальцію в патогенезі ановуляції, при овуляторній дисфункції у пацієток з СПКЯ.

Заглиблюючись у дію даного гормону, можна дійти висновку, що вітамін Д бере участь в різних фізіологічних процесах, а саме: розмноження, синтез статевих стероїдних гормонів, нормалізації менструального циклу, на перебіг вагітності, реакції імунної системи та метаболічних проявах [20, 94, 112, 124, 130]. Все це дає підстави продовжувати дослідження в даному напрямку, щоб поглибити та розширити знання про вплив вітаміну Д на організм жінок в репродуктивному віці.

Узагальнюючи результати вище згаданих досліджень, можна стверджувати, що патогенез МС на фоні недостатності та дефіциту вітаміну Д є багатограним та полікомпонентним процесом. Всі ці фактори

відіграють особливе місце в прогресуванні даного синдрому, темпу його розвитку та ускладнень. Тому на сьогоднішній час, значення та важливість гормонів жіночої репродуктивної системи в патогенезі порушень функціонування жирових клітин, розладів вуглеводного обміну та розвиток МС й надалі залишається актуальним для більш досконалого вивчення.

1.5 Сучасні підходи до менеджменту ожиріння/ метаболічного синдрому

Прояви МС у жінок репродуктивного віку дуже різноманітні, тому і стандартних уніфікованих рекомендацій щодо лікування не існує. В першу чергу лікування має бути спрямоване на фактори ризику (вік, стать, супутні захворювання) та на окремі компоненти МС. Таким чином, на сьогоднішній день, згідно міжнародних рекомендацій 2017 року основним напрямком в профілактиці та лікуванні МС є модифікація способу життя.

Отже, важливими якостями здорового способу життя, перш за все є фізичні вправи та дотримання певних норм харчування. Первинне втручання при метаболічному синдромі спонукає до змін у способі життя, які б запобігали чи уповільнювали розвиток тих чи інших симптомів у людей з високим ризиком захворювання [3, 23, 24, 26, 93, 121].

Особам, що належним чином не виконують рекомендації лікарів та не дотримуються модифікації способу життя, необхідно рекомендувати вторинні міроприємства або методи лікування, а це- медикаментозна терапія та бариатрична хірургія [45, 58, 86, 131].

Дослідження багатьох років показали, що захворюваність та смертність середземноморських популяцій нижча, ніж у населення, що має типовий західний раціон харчування, багатий насиченими жирними кислотами (НЖК). Малорухливий спосіб життя та раціон харчування є головним фактором у розвитку ожиріння в населення [121].

Відносно фізичних навантажень, то вони сприяють зменшенню рівня смертності від серцево-судинних захворювань, рівня ІР та допомагають

запобігти виникненню цукрового діабету у осіб з МС та ожирінням. Самі навантаження мають бути регулярними та дозованими. Якщо немає протипоказань, то силові вправи дозволяються не більше 3 разів на тиждень. Таким чином, жінкам з МС для покращення клінічних результатів рекомендовано позбутися 5–10% ваги свого тіла протягом першого року після встановлення діагнозу. При зниженні маси тіла відбувається зменшення метаболічно активного вісцерального жиру, який веде до зниження інсулінорезистентності та нормалізації ліпідного профілю, що позитивно впливає на такі стани, як тривожність та депресії. Жінкам, що страждають на МС, щоб покращити свої кардіометаболічні результати рекомендовано регулярно виконувати фізичні вправи щотижня по 2 години 30 хвилин середньої інтенсивності, для утримання ваги в довгостроковій перспективі від 3 годин 20 хвилин до 5 годин на тиждень можуть більш інтенсивні фізичні навантаження. Обов'язково має бути персоніфікований підхід для корекції способу життя, що є запорукою успішного лікування, прогнозу та якості життя пацієнтів.

Важливими підходами до досягнення дієтичних цілей є якість продуктів харчування, їх кількість та інтервали між прийомами їжі. Дані досліджень продемонстрували свої результати дослідження, де було показано, що у жінок із ожирінням на фоні СПКЯ, яким було включено в раціон харчування вуглеводи з низьким глікемічним індексом (ГІ) було значне поліпшення чутливості до інсуліну. Проте продукти з низьким вмістом ГІ не зовсім мали високу поживну цінність. Дані продукти містять харчові волокна, а отже, це частина неперетравленої їжі. При цьому організм відчуває ситість, відбувається повільне засвоєння вуглеводів та знижується рівень холестерину. Відносно білків, то їх засвоєння відбувається довше, ніж вуглеводів, однак може покращити інсуліновий профіль. Поліненасичені жирні кислоти, що містять омега-3 та омега-6 жири, мають гіпотригліцеридемічну дію та допомагають полегшити запалення при метаболічному синдромі. В склад омега-3 жирів входить ейкозапентаєнова

кислота, докозогексанова кислота та альфа-ліноленова кислота. Вміст даних кислот допомагає знизити рівень запальних маркерів, холестерину та тригліцеридів, а також покращити чутливість до інсуліну [16, 54, 74, 110, 137].

Таким чином, для зменшення проявів та кількості випадків МС, необхідно зменшити споживання солі та цукру, червоного м'яса та процесованих м'ясних продуктів, підсолоджених напоїв і транс-жирів, а також в достатній кількості включати в раціон цільнозернові, фрукти та свіжі овочі, нежирні молочні продукти та олію, що містить олеїнову кислоту, нежирне м'ясо та рибу, щоб запобігти небажаним наслідкам, які пов'язані з харчуванням [88, 99, 103, 113, 116].

Заглиблюючись в генетичні дослідження є свідчення авторів, що експресія генів на пряму залежна та регульована поживними та біологічно активними речовинами, які знаходяться в їжі. Внаслідок цього впливу гени модифікуються, що спонукає до серйозних змін у здоров'ї. Праці зарубіжних авторів показують, що при взаємодії генів та середовища відбуваються генетичні поліморфізми, що пов'язані з індивідуальною сприйнятливістю до запалення, дисліпідемії, ожиріння та окисного стресу. Таким чином, анонсує ці дослідження можна зробити висновок, що незбалансована дієта- а це не здорове харчування може вплинути на баланс між здоровими та хворими станами, збільшуючи ризик метаболічних та імунних розладів, особливо у генетично схильних суб'єктів [20, 56, 59, 91, 142].

Аналізуючи дані результати проведених досліджень можна побачити взаємодію між поживними речовинами, дієтичними біоактивними сполуками та генотипами та передбачати можливі профілактичні дії щодо цілеспрямованих стратегій у лікуванні. Тому при такій кількості доказів в галузі хронобіології та нутригенетики, а саме взаємодії генотип-поживні речовини при ожирінні та пов'язаних з ним розладах відкриваються нові шляхи у дієтичній сфері для профілактики МС [118, 125].

Другим важливим етапом є медикаментозна терапія при підтвердженому МС на тла МО, що спрямована на усунення дисліпідемії, гіпертензії та інсулінорезистентності.

При виборі препарату лікування слід віддати належне антигіпертензивним препаратам -інгібіторам ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ). Дані препарати та антагоністи рецепторів до ангіотензину II у дослідженнях HOPE, CAPP, LIFE показали позитивний ефект. При тривалому застосуванні цими препаратами спостерігалось зниження ризику розвитку ЦД 2-го типу. Це може пояснюватись тим, що при поєднанні даних препаратів можливе блокування утворення ангіотензину та його вплив на функцію ендотелію, чутливість периферичних тканин до інсуліну і зменшення ІР.

Пацієнтам з МО, що страждають ще й на артеріальну гіпертензію (АГ) рекомендовано застосування антагоністів кальцію пролонгованої дії-препарат амлодипін, що має кардіопротекторний та ренопротекторний ефект. В одному з досліджень ALLHAT також було доведено та підтверджено його метаболічно-нейтральний вплив на вуглеводний і ліпідний обмін.

Відомо, що в гіпертензивній терапії МС досить часто застосовують β -блокатори з високою селективністю – бісопролол, небіволол та інші, що можуть блокувати тільки β_1 -адренорецептори.

Для запобігання розвитку МС та попередження чи зниження ризику основних серцево-судинних ускладнень є призначення аспірину (HOT, USPHS, ETDRS).

В арсеналі гіпертензивної терапії мають місце і діуретики, проте застосування їх має бути обґрунтовано, оскільки не всі вони безпечні. Застосування діуретиків доцільно рекомендувати пацієнтам з МС, у яких в патогенезі АГ є затримка натрію та гіперволемія. Добре себе зарекомендували препарати центрального типу дії- моксонидин, який

призводить до нормалізації рівня глюкози крові, зниження ІР та нормалізація показників ліпідного обміну.

Пацієнтам, в яких має місце виражена дисліпідемія, яка не коригується дієтою, рекомендовано застосування гіполіпідемічних препаратів, таких як статини (симвастатин, правастатин, аторвастатин) або фібрати [9].

Отже, повноцінне забезпечення та реалізація описаних вище терапевтичних підходів допоможе покращити якість життя пацієнтів та запобігти необхідності медикаментозної корекції МС за рахунок вчасного усунення основних патогенетичних факторів в репродуктивному віці, коли метаболічні зміни ще є зворотніми. А також попередити небезпечних для їх життя кардіоваскулярних ускладнень у перименопаузальному та менопаузальному віці [14, 25, 115].

Особливої уваги заслуговують дисгормональні розлади, при яких необхідно забезпечувати правильну циклічну роботу яєчників за рахунок усунення функціональної гіперпролактинемії, дефіциту вітаміну D, зниження рівня гіперандрогенії та інсулінорезистентності. Все це досягається завдяки корекції рівня вітаміну D та впливу на пострецепторні механізми дії інсуліну, що позитивно впливає на глікемічний і ліпідний профіль при МС в різних вікових групах. Даний напрямок в профілактиці та лікуванні метаболічного синдрому є відносно новим та перспективним, про що свідчать сучасні дослідження [5, 9, 48, 78].

Важливими препаратами, які знайшли своє широке використання в репродуктивній медицині є препарати вітаміну B8 із вмістом інозитолів - міоінозитол та (MI) і D-chiro-інозитол (DCI). Дані препарати було включено в гайдлайни 2018 року з лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Авторами дослідження було визначено, що в жінок із СПКЯ надто підвищена активність епімерази в яєчниках, внаслідок чого MI може трансформуватись в DCI під контролем інсуліну. В результаті даного процесу фолікулярна рідина має низьку концентрацію міо-інозиту та високу – DHI, у зв'язку з цим додаткове надходження DHI при СПКЯ може пошкодити оцити. Тому

важливо, щоб співвідношення даних стереоізомерів MI/DCI було в циркулюючій крові 40:1 та відповідно в яєчнику 100:1. Молекула MI відіграє важливу роль у нормальному функціонуванні репродуктивної системи та розвитку ембріона, а надалі й плода. За її участі відбувається реалізація біологічних ефектів фолатів, що безпосередньо впливають на перебіг вагітності та системи «мати – плацента – плід» [42, 44, 54, 112].

Ще одна із властивостей MI та DHI - це їх функція в ролі інсулін-сенситайзера, MI відповідає за проникнення глюкози в клітину, в той час як DCI відповідає за синтез глікогену. Завдяки подібності до метформіну MI підвищує чутливість тканин до інсуліну. Комбінація ізомерів інозитулу мають позитивну дію щодо ефективності лікування пацієток із СПКЯ та приймають участь в яєчниковому стероїдогенезі, адже DCI дозозалежно впливає на експресію гену ароматази (CYP19A1) і таким чином конверсію тестостерону в естрадіол, а MI виконує роль вторинного месенджера ФСГ.

Внаслідок інсулінорезистентності відбувається аномальний стероїдогенез у яєчниках. Ще з одною із функцій міо-інозитулу є зниження рівня циркулюючих андрогенів та пролактину, підвищення рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони та підвищення чутливості до інсуліну.

У одному з досліджень Facchinetti F., в якому було проведено порівняння між дією метформіну та інозитулу у жінок, що мали СПКЯ, де досліджувались основні складові СПКЯ (рівень інсуліну натще, індекс НОМА, рівень тестостерону, глобуліну, що зв'язує статеві стероїди та індекс маси тіла) було продемонстровано такі результати: найбільше побічних дій зафіксовано від застосування саме метформіну, (відносний ризик становив - 5.17, 95% ДІ: 2.91–9.17, $p < .001$) [68].

За даними іншого клінічного дослідження Rashidi B. Et al., за участю жінок із безпліддям на тлі СПКЯ було показано, що при поєднаній терапії метформіну з кальцієм та вітаміном Д досягався кращий результат відносно збільшення кількості доміантних фолікулів порівняно із застосуванням метформіну і плацебо [130].

Відомі результати досліджень при застосуванні препарату рослинного походження з дофаміноміметичним ефектом (екстракт *Vitex agnus-castus*) на показники МС, що мали позитивний ефект.

Отже, удосконалення методів ранньої діагностики у жінок репродуктивного віку з МС стало метою даного наукового дослідження, при якому вивчались прояви ендотеліальної дисфункції, дефіцит вітаміну Д та розлади гормонального фону для покращення ефективності патогенетичного лікування, перебігу захворювання та розвитку можливих ендокринно-метаболічних ускладнень. Відносно останніх літературних даних в даному напрямку є широкі перспективи попередження прогресування МС і навіть максимального наближення до нормальних показників здоров'я.

1.6 Роль бариатричної хірургії в менеджменті МС у жінок з морбідним ожирінням і вплив бариатричних втручань на репродуктивну функцію жінки

Бариатрична хірургія –це операція на органах шлунково--кишкового тракту, що сприяє зменшенню зайвої ваги пацієнтів, що страждають на ожиріння. Завдяки таким операціям можна досягти таких цілей, як зменшення об'єму їжі, за один прийом за рахунок меншого обсягу шлунку та мінімальне всмоктування поживних речовин в тонкому кишківнику.

На сьогоднішній день, завдяки різним методикам бариатричної хірургії можна досягти найбільш значимого ефекту втрати ваги, ніж при традиційній консервативній терапії. Також, слід відмітити, що БХ зайняла особливе місце в лікуванні ожиріння жінок, що пов'язане з МС та запобігає дуже серйозним наслідкам.

Слід зауважити, що надмірна вага та ожиріння є загальноновизнаними факторами, що сприяють жіночому безпліддю. Зазвичай це характеризується порушенням оваріо-менструального циклу, загостренням овуляторних порушень, синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), зміною якості ооцитів і ембріонів та порушенням рецептивності ендометрія. З акушерських ускладнень це самовільні викидні, вроджені аномалії, прееклампсія, еклампсія та гестаційний діабет. Для того щоб запобігти всім цим ускладненням та наслідкам, в першу чергу, це контроль та нормалізація ваги, щоб позитивно вплинути на клінічні маркери фертильності, перебіг вагітності та пологів.

Згідно таких цілей були розроблені міжнародні рекомендації, що пропонують жінкам, які страждають ожирінням, досягти нормальної ваги, а жінкам, які страждають ожирінням, схуднути до вагітності. Але тривало дотримуватися нормальної ваги надзвичайно складно, тому що при таких станах як вагітність відбувається гормональний дисбаланс.

Інформацію, яку було надано британським Національним бариатричним реєстром, зафіксовано біля 50% від всіх методик бариатричної хірургії, яка

виконується у пацієток репродуктивного віку. І на думку багатьох фахівців ці дані співпадають із світовою статистикою.

Баріатрична хірургія включає різноманітні шлунково-кишкові хірургічні методи, такі як перев'язування шлунка, шлункове шунтування, включаючи Roux-en-Y, біліопанкреатичну диверсію та резекцію шлунка з різними механізмами ефекту [9, 10, 65, 76, 104, 111].

У дослідженні М. Фішмана було показано результати шлункового бандажування в жінок віком до 38 років в обстеженні приймали участь 2958 пацієнтів. Через 12 місяців після лікування було виявлено, що втрата зайвої ваги досягла близько 60-70%. А через 1,6 роки після баріатричної операції середній ІМТ склав близько 29 кг/м², коли на початку дослідження даний показник був 43 кг/м². Також спостерігалися віддалені наслідки серед пацієток, які до операції мали репродуктивні порушення, а це більше 800 жінок, то протягом 1-3-х років після баріатричного лікування була відзначена успішна вагітність у 56,6%.

Отже, роблячи висновок із даних дослідження можна говорити про те, що БХ призводить до більш кращих результатів по втраті ваги, ніж звичайне нехірургічне лікування ожиріння, також спостерігається покращення результатів клінічних станів, таких як СПКЯ, ЦД 2 типу, серцево-судинні захворювання та фактори ризику, включаючи метаболічний синдром, контроль глікемії, гіпертонію та дисліпідемію, сон, якість життя та фертильність [80, 132, 139].

Після баріатричної операції спостерігалася і нормалізація менструального циклу, овуляція та фертильність, внаслідок поліпшення гормонального профілю після хірургічного втручання, зокрема, зниження інсулінорезистентності та гіперандрогенії, естрадіолу та підвищенням рівня ЛГ та ФСГ у жінок з/без СПКЯ [17, 77, 150].

Дослідження Легро та співавторів, що вивчало овуляторну функцію, виявило часткове відновлення функції яєчників у 14 жінок, що страждали ожирінням через 6 місяців після баріатричної операції.

Натомість існує багато питань в безпеці БХ, її ускладнень та наслідків. Добре відомо таке ускладнення як дефіцитне нутритивне порушення – найчастіше спостерігається дефіцит вітаміну В12, вітаміну Д, цинку, фолієвої кислоти, заліза та феритину. Так, за даними дослідження S. Gillon і співавторів, дефіцит вітаміну В12 був виявлений у 19% прооперованих пацієнтів через рік після рукавної лапароскопічної гастропластики, але згодом даний показник прийшов в норму лише через 5 років, а у 3,8% прооперованих хворих дефіцит залишився таким самим.

Щодо інших порушень, то дефіцит фолієвої кислоти через 12-60 місяців був виявлений у 7,6-12,3% прооперованих. За цей же період дослідження спостерігалось виражене зменшення феритину до 36,2% з 11,6%, незважаючи на терапію, хоча анемія спостерігалася лише у 3,6-5,2% пацієнтів. Також у даних респондентів після БХ часто була потреба у вітаміні В12 та полівітамінних комплексах. Проте, найбільший огляд літератури Shekelle P. і співавт. доводить відсутність переконливих даних на користь збільшення частоти ускладнень перебігу вагітності та пологів у разі якщо вагітна адекватно отримувала нутритивну і вітамінну підтримку.

Беручи до уваги вище описані результати досліджень, можна зробити такий висновок, що після раніше перенесених бариатричних операцій та при достатньому наповненні організму нутрієнтами, вагітність не тільки можлива, але й безпечна як для матері, так і для плода.

Щодо жіночої фертильності та СПКЯ після бариатричної хірургії, то було проведено п'ять відповідних досліджень, два з яких провення були дуже позитивним. В останній заяві Європейського товариства ендокринологів щодо СПКЯ рекомендується включати бариатричну хірургію як лікування СПКЯ у жінок із патологічним ожирінням, особливо коли також присутній метаболічний синдром. Недавній систематичний огляд та мета-аналіз оцінили вплив бариатричної хірургії на СПКЯ та виявили 13 досліджень, у яких брали участь 230 пацієнтів. Передопераційна захворюваність на СПКЯ становила 45,6%, що зменшилася до 6,8% ($P < 0.001$) через 12 місяців після

операції. Безпліддя зменшилось з 18,2% до 4,3% ($P = 1/4 .0009$) між передопераційними станами та кінцем дослідження. Подібні суттєві покращення були виявлені при гірсутизмі та порушенні менструального циклу [45, 89, 94, 112].

Одне з досліджень проводили жінкам перед ДРТ (допоміжних репродуктивних технологій), що оцінювало результати характеристик циклу до, та після бариатричної операції. У цьому ретроспективному дослідженні 18 пацієток із 9869 жінок, яким проводили ДРТ, мали бариатричну операцію 7 пацієток як до, так і після бариатричної хірургії (5 лапароскопічних резекцій шлунка, 2 лапароскопічні регульовані шлункові перев'язки) здійснили пряме порівняння. Незважаючи на значне зниження ІМТ (43,1 та 3,3 проти 29,6 та 7,33 кг / м², $P = 1/4,018$), 3 із 7 пацієнтів залишалися з ожирінням та надмірною вагою. Решті пацієнтів було введено менше від загальної кількості ампул гонадотропіну, що необхідні протягом циклу ДРТ після бариатричної операції. В свою чергу це сприяло зниженій вартості лікування та поліпшенню комфорту пацієнта, без негативного впливу на кількість отриманих фолікулів або ооцитів. ДРТ після бариатричної операції також було зареєстровано у 5 пацієнтів (4 RYGB та 1 лапароскопічна регульована перев'язка шлунка), які зачали після першого або другого циклу ДРТ без ускладнень, народилися 4-ри доношені живонароджені.

Слід відмітити, що жінки, які переносять бариатричну хірургію, мають важливі потреби в охороні репродуктивного здоров'я, включаючи надійну контрацепцію та консультування щодо планів післяопераційної вагітності.

За 2019 рік було опубліковано дві клінічні настанови з прегравідарної підготовки, ведення вагітності та післяпологового періоду у жінок, які перенесли бариатричну операцію. Проте необхідні подальші дослідження з оптимізації ведення жінок репродуктивного віку після БХ [45, 50, 53, 92, 97, 107, 108, 109, 126, 132, 136].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основним напрямком роботи стало визначення ролі морбідного ожиріння (МО) в структурі гінекологічної патології у жінок репродуктивного віку.

У нашому дослідженні, на відміну від проведених раніше, діагноз встановлювався згідно об'єднаних критеріїв робочої групи по епідеміології та профілактиці Міжнародної федерації діабету, Національного інституту серця легенів та крові, Американської асоціації серця, Всесвітньої федерації серця, Міжнародного товариства атеросклерозу, Міжнародного товариства по вивченню ожиріння (*International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity*) (табл.2.1).

Дослідження проводилось на клінічних базах відділу ендокринної гінекології ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України" та відділу репродуктивного здоров'я ДНУ "ЦІМТ НАН України".

На I етапі дослідження було проведено клінічний аналіз 180 пацієнок віком від 23 до 45 років з МО, які звернулись у відділення ендокринної гінекології. Основну групу становило 130 жінок з МО. В якості контрольної групи було обстежено 60 здорових жінок того ж віку. Всі пацієнтки були порівняні за віком та дали інформовану згоду на оброблення інформації. Середній вік обстежених пацієнок становив $29,8 \pm 3,2$ роки. Середній ІМТ у пацієнок з МО становив $39,6 \pm 4,4$ кг/м².

Таблиця 2.1

Критерії діагностики метаболічного синдрому (МС) в обстежених жінок

Критерії	Порогові значення показників
Підвищена окружність талії (ОТ)	≥ 88 см (для жінок Європейської популяції)
Підвищені тригліцериди (ТГ) або гіполіпідемічна терапія	≥ 150 мг/100 мл (1,7 ммоль/л)
Зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) або гіполіпідемічна терапія	< 50 мг/100 мл (1,3 ммоль/л) у жінок
Підвищений артеріальний тиск (АТ) або гіпотензивна терапія артеріальної гіпертензії	Систолічний ≥ 130 і / або діастолічний ≥ 85 мм рт. ст.
Підвищений рівень глюкози натще або гіпоглікемічна терапія	$\geq 5,6$ ммоль/л
Діагноз МС може бути виставлений за наявності будь-яких трьох або більше з наведених критеріїв.	

Дані сімейного, репродуктивного, гінекологічного і соматичного анамнезу вивчали за спеціально розробленою анкетною, за результатами комп'ютерної обробки яких оцінювали особливості клінічного перебігу захворювання. Для уточнення патогенетичних механізмів розвитку захворювання особливу увагу приділяли відомостям щодо становлення і функціонування репродуктивної системи в різні вікові періоди. Використовували спеціально розроблені картки спостереження для жінок, які мають в анамнезі або планують барітричні втручання для лікування ожиріння.

Рівень фізичної активності та аналіз харчового раціону визначали за допомогою відповідних опитувальників.

Антропометричні вимірювання проводили в легкому одязі, без взуття. Маса тіла було виміряно з точністю до 0,1 кг. Зріст і окружність талії були виміряні з точністю до 0,5 см.

Відповідно до протоколу збору даних ВООЗ, окружність талії вимірювали між нижнім краєм останнього ребра в середній точці, що прощупується, і верхньої частини гребня клубової кістки. Вимірювання проводиться стійкою до розтягування стрічкою при забезпеченні постійного натягу 100 г. Окружність таза вимірювалась навколо самої широкої частини сидниць, стрічка утримувалась паралельно підлозі. Кожен вимір проводився двічі, коли вимірювання відрізнялися один від одного в межах 1см, розраховували середню величину.

На основі отриманих антропометричних показників обчислювали:

- співвідношення окружності талія/стегна (СОТС);
- індекс маси тіла (ІМТ) — співвідношення маси тіла в кілограмах і довжини тіла в метрах, зведеної в квадрат. Згідно з класифікацією ВООЗ, показники ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м² характеризують нормальну масу тіла, від 25 до 29,9 кг/м² свідчать про надлишкову масу тіла, а показники індексу маси тіла ≥ 30 кг/м² відносять до ожиріння.

За визначенням ВООЗ, абдомінальне ожиріння для жінок відповідає співвідношенню окружності талії і стегон понад 0,85 або індексу маси тіла (ІМТ) вище 30,0.

Вимірювання артеріального тиску (АТ) проводилося в положенні сидячи після як мінімум 10 хвилин відпочинку в стані спокою двічі. Для вимірювання використовувалася манжетка стандартного розміру.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) діагностувався за умов наявності щонайменше двох з наступних трьох симптомів, відповідно до Роттердамських критеріїв (2003 р.):

- 1) клінічна (гірсутизм/акне) та/або біохімічна гіперандрогенія;
- 2) нерегулярні менструації (≤ 6 разів на рік) у зв'язку з оліго- або анвуляцією;

3) характерні ознаки полікістозних яєчників (≥ 12 фолікулів розміром 2-9 мм в яєчнику) під час трансвагінального ультразвукового дослідження.

Клінічна гіперандрогенія визначалась згідно модифікованої шкали Ferriman і Gallwey більше 8 балів, а біохімічна гіперандрогенія діагностувалась при підвищенні рівня тестостерону в сироватці крові вище 97,5 перцентилів, що відповідало $>0,3$ нг/мл для загального тестостерону і $>4,1$ нг/мл для вільного тестостерону.

Визначення вмісту жирової тканини (ВЖТ) проводилось за допомогою методу біоімпедансного аналізу. Згідно класифікації ВООЗ, що базується на визначенні вмісту жирової тканини, нормальні показники становлять 12–22 % для чоловіків та 17–25 % для жінок. Показники вище 25 % для жінок відносять до надлишкової маси жирової тканини. Показник вісцерального жиру нижче 9 % розглядається, як верхня границя норми. Вимірювання проводилось за допомогою вагів Tanita-TBF-543 з точністю виміру вмісту жиру 0,1 %.

В діагностиці розладів репродуктивного здоров'я використовували також визначення рівнів статевих гормонів (естрадіол, прогестерон, андрогени), гонадотропних гормонів (ФСГ, ЛГ), пролактину, наднирникових андрогенів (ДГЕА-с) та антимюллерового гормону (АМГ) методами імунохемолюмінісцентного аналізу та твердофазного імуноферментного аналізу зі стандартною підготовкою.

Всім жінкам здійснювалось ультразвукове дослідження органів малого тазу (матки, ендометрію, придатків) на ультразвуковому апараті Ультразвуковий апарат SIEMENS Acuson X150 із застосуванням вагінального (із змінною частотою 4–7,5 мГц) трансд'юсеру. Дослідження проводили динамічно у фолікулярній та лютеїновій фазі менструального циклу, або у будь-який день циклу за умов оліго-/аменореї.

Крім того, оцінювали стан ендометрію, його товщину та відповідність ехоскопічної структури ендометрію фазі менструального циклу. Вивчали розміри і структуру яєчників та наявність овуляторних ознак. Для своєчасного

виявлення гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) і їх правильної клінічної інтерпретації також оцінювали товщину ендометрію, однорідність структури, особливості ехогенності і контурів М-еха. Збільшення товщини ендометрія більш 16 мм в репродуктивному періоді згідно даним ультразвукового дослідження нами оцінювалася як ГПЕ.

Вивчення регіонарної гемодинаміки проводили також на апараті Ультразвуковий апарат SIEMENS Acuson X150 з використанням трансвагінального конвексного мультичастотного з частотами 4–7,5; мГц та абдомінального конвексного з частотою 3,5 мГц трансдюсерів за можливістю імпульсної доплерометрії.

Скринінгове Ультразвукове дослідження стану щитоподібної залози та молочних залоз здійснювали на Ультразвуковому апараті SIEMENS Acuson X150 із застосуванням лінійного датчика 7,5 мГц. При виявленні об'ємного утворення молочних залоз всі обстежені жінки підлягали в подальшому більш детальному вивченню стану МЗ, з призначенням їм мамографії, для подальшого прийняття рішення щодо необхідності проведення біопсії. Для верифікації діагнозу використовувалася шкала Bi-RADS. Використання даної шкали дозволяє виробити подальшу тактику ведення пацієнок з утвореннями в МЗ.

Дослідження психологічного статусу проводили шляхом визначення рівня особистісної та реактивної тривожності за шкалами, що були запропоновані С.Д. Спілбергером в 1978 році. Кожна з двох шкал містить по 20 стверджень, які характеризують наявність або відсутність тривоги. За бальним підрахунком обчислювали різницю між сумою балів відносно стверджень, що характеризують наявність тривоги, та сумою балів відносно стверджень щодо відсутності тривоги. До отриманої різниці додається число 50. В залежності від станів визначали різні рівні тривожності: високий – при 46 балах та вище, середній – 35–45 балів та низький – 20–34 балів.

Для визначення рівня стресового напруження застосовували шкалу PSM–25 Лемура–Тесьє–Філліона. Згідно якої сумарний бал менше 100 вказує

на стан психологічної адаптованості стан дезадаптації та психологічного дискомфорту. Показник психічного напруження в інтервалі 154–100 балів – середній рівень стресу; більше 155 вказує на високий рівень стресу.

Оцінка якості життя проводилася за допомогою опитувальника SF36, що складається з 8 шкал: фізичного функціонування (ФФ), рольового фізичного функціонування (РФФ), інтенсивності болю (ІБ), загального сприйняття здоров'я (ЗСЗ), життєвої активності (ЖА), соціального функціонування (СФ), рольового емоційного функціонування (РЕФ) та психічного здоров'я (ПЗ); вивчалися також, розраховані на тлі цих шкал, інтегральні показники фізичного (ФКЗ) та психічного компоненту здоров'я (ПКЗ). Варіація за шкалами у балах від 0 до 100; більш високі значення є критерієм високого рівня якості життя (ЯЖ).

В подальшому, для визначення значень загальних показників Фізичний компонент здоров'я (ФКЗ) та психічний компонент здоров'я (ПКЗ) розраховували показник Z для значень усіх восьми шкал.

$$\text{ФФ-Z} = (\text{ФФ} - 84,52404) / 22,89490$$

$$\text{РФФ-Z} = (\text{РФФ} - 81,19907) / 33,797290$$

$$\text{ІБ-Z} = (\text{ІБ} - 75,49196) / 23,558790$$

$$\text{ЗСЗ-Z} = (\text{ЗСЗ} - 72,21316) / 20,16964$$

$$\text{ЖА-Z} = (\text{ЖА} - 61,05453) / 20,86942$$

$$\text{СФ-Z} = (\text{СФ} - 83,59753) / 22,37642$$

$$\text{РЕФ-Z} = (\text{РЕФ} - 81,29467) / 33,02717$$

$$\text{ПЗ-Z} = (\text{ПЗ} - 74,84212) / 18,01189$$

Проводили обчислення значення Фізичного компоненте здоров'я (ФКЗ) за формулою:

$$\text{PHsum} = (\text{ФФ-Z} * 0,42402) + (\text{РФФ-Z} * 0,35119) + (\text{ЗСЗ-Z} * 0,31754) + (\text{СФ} * -0,00753) + (\text{ПЗ-Z} * -0,22069) + (\text{РЕФ-Z} * -0,19206) + (\text{ЖА-Z} * -0,02877) + (\text{ЗСЗ-Z} * -0,24954)$$

$$\text{ФКЗ} = (\text{PHsum} * 10) + 50$$

Проводили обчислення значення Психічного компоненте здоров'я (ПКЗ) за формулою:

$$\text{ПКЗ sum} = (\text{РФ-Z} * -0,22999) + (\text{РФФ-Z} * -0,12329) + (\text{ІБ-Z} * -0,09731) + (\text{ЗСЗ} * 0,26876) + (\text{ПЗ-Z} * 0,48581) + (\text{РЕФ-Z} * 0,43407) + (\text{ЖА-Z} * 0,23534) + (\text{ЗСЗ-Z} * -0,01571)$$

Отримані показники інтерпретували наступним чином:

0%-20% - низький показник якості життя;

21%-40% - знижений показник якості життя;

41%-60% - середній показник якості життя;

61%-80 - підвищений показник якості життя;

81%-100% - високий показник якості життя.

Харчову поведінку оцінювали за допомогою опитувальників: Голландського DEBQ (від англ. Dutch Eating behavior Questionnaire), що містить 33 питання з варіантами відповіді: «ніколи», «зрідка», «іноді», «часто» і «дуже часто» та оцінюється за 5-бальною шкалою, окрім 31-го питання зі зворотним значенням. Даний опитувальник дає можливість визначити екстернальний, емоційний та обмежувальний типи порушення харчової поведінки [15]. Опитувальник TFEQ (від англ. "Three-Factor Eating Questionnaire" ("Анкета з трьох факторів харчування")), що містить 18 питань на які є 4 варіанти відповідей: «однозначно так», «швидше так, ніж ні», «швидше ні, ніж так», «однозначно ні» з оцінюванням за 4-бальною шкалою, при якому оцінюється когнітивно-обмежувальний, неконтрольований (сила голоду) та емоційний типи порушень [17].

Для оцінки функції систем гіпоталамус-гіпофіз-наднирники та гіпоталамус-гіпофіз-яєчники проводилося поглиблене гормональне обстеження. Дослідження функції системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники проводилася з визначенням: фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину, андростендіону, глобулін зв'язуючих статевих гормонів (ГЗСГ), загального та вільного тестостерону, ДГЕА-с, базального кортизолу та антимюллерівго гормону (АМГ) в ранню

фолікулярну фазу циклу. Статус насиченості організму вітаміном Д оцінювали за рівнем 25-гідроксивітаміну Д в крові. Стан ліпідного обміну оцінювали шляхом визначення концентрації загального холестерину, ліпопротеїдів низької та високої щільності, тригліцеридів. Для визначення особливостей стану аутокринно-паракринної системи жирової тканини визначали вміст адипоцитокінів (лептину та адипонектину) у плазмі крові.

Вегетативний стан нервової системи оцінювали за допомогою кардіоінтервалографії, завдяки якій проводили аналіз ВНС з визначенням інтегрального об'єктивного показника стану психовегетативної адаптації. Під час проведення якої були проаналізовані наступні показники: мода (Mo), амплітуда моди (AMo), варіаційний розмах (BP), вегетативний показник ритму (BPP), індекс напруги (IH). При цьому значення Mo зростало при домінуванні впливу на серце парасимпатичного відділу, відповідно, при симпатичному відмічалось зниження цього показнику; амплітуда моди (AMo) - при домінуванні симпатичного відділу відмічається зростання показнику, а парасимпатичного - зниження; варіаційний розмах (BP) - відображає рівень активності парасимпатичного відділу ВНС; вегетативний показник ритму (BPP) - характеризує загальну варіабельність серцевого ритму (BCP) та дозволяє порівняти співвідношення активності симпатичного і парасимпатичного відділів; індекс напруги (IH) - інтегральний показник, відображає рівень функціонування центральної регуляції ритму серця та використовується для характеристики стресу. При цьому виділяють 5 типів або діапазонів IH: ваготонічний - до 30 од., нормотонічний - 31-120 од., симпатикотонічний - 121-300 од., гіперсимпатикотонічний - 301- 600 од., понадмежовий - >600 од.

Стан ВНС вираховували за допомогою визначення вегетативного індексу Кердо (VI), що характеризує співвідношення збудливості її симпатичного та парасимпатичного відділів. Позитивний коефіцієнт (VI) свідчив про переважання симпатичного відділу ЦНС, негативний -

парасимпатичного, а при значені ВІ «0» трактували як ейтонію чи вегетативну рівновагу.

Кількісна оцінка ВСР дозволяє визначити стан вегетативної нервової системи, а саме балансу симпатичного та парасимпатичного її відділів, що дає можливість оцінити стан механізмів регуляції фізіологічних функцій, зокрема загальної активності регуляторного механізму, нейрогуморальної регуляції серця, співвідношення між симпатичним і парасимпатичним відділами вегетативної нервової системи. Дослідження проводилася методом спектрального аналізу, що здійснювався шляхом кардіоінтервалографії під час якої виділяли три основні компоненти: високочастотну HF (High Frequency), пов'язану з диханням і парасимпатичним впливом (за формування HF-комплексу відповідає еферентна вагальна активність, діапазон хвиль 0,15-0,4 Гц), низькочастотну LF (Low Frequency), обумовлену симпатичною активністю, що є маркером ерготропної модуляції (діапазон хвиль 0,04-0,15 Гц) та дуже низькочастотну VLF (Very Low Frequency), що відображає ступінь активації найбільш повільної регуляції кровообігу (діапазон хвиль $<0,04$ Гц) - гуморально-метаболічної, а також надсегментарних вегетативних структур. Маркером певного регуляторного дисбалансу ВНС є домінування VLF над вищими частотами коливань. Взаємовідношення симпатичних і парасимпатичних впливів характеризується співвідношенням LF/HF. Також оцінювалася загальна потужність спектра чи повний спектр частот (TP - Total power), що відображає сумарну активність нейрогуморальних впливів на серцевий ритм. Ступінь напруження регуляторних систем (ступінь переважання активності центральних механізмів регуляції над автономними) визначався за допомогою індексу стресо-стійкості (SI).

Проведено ретроспективний аналіз перебігу захворювання досліджуваних груп, під час якого визначено стан гормонального гомеостазу, здійснено оцінку соматичного здоров'я шляхом визначення стану карбогідратного метаболізму та ліпідного спектра крові. В процесі

дослідження проаналізовано взаємозв'язок гормонального гомеостазу та стану соматичного здоров'я у жінок з морбідним ожирінням.

На етапі вибору лікувальної тактики всім пацієнткам надавались базові лікувальні рекомендації, рекомендації щодо фізичної активності та режиму харчування, а також після консилиумного огляду з хірургом, ендокринологом, кардіологом, гепатологом та психологом – рекомендовані заходи з усунення супутньої патології. Крім того, 60 жінкам віком до 45 років, яким проведено бариатричне хірургічне лікування встановлювали низькодозовану левоноргестрелову внутрішньоматкову систему з інтенсивністю виділення препарату 6 мг/добу. З урахуванням комплаєнтності зазначених рекомендацій в подальшому обстежених розділили на підгрупи:

До Іа підгрупи увійшли 30 пацієнтки, яким було проведено БХ з дотриманням лікувально-профілактичних рекомендацій: сухий екстракт прутняка звичайного 4 мг протягом 3-х місяців, сучасний комплексний препарат (Міо-інозитол - 500 мг, D-хіро-інозитол - 12,5 мг, Quatrefolic (65)-5-метилтетрагідрофолат- 250 мкг) протягом 3-х місяців та вітамін у дозі 4000 МО на добу. Усім пацієнткам була встановлена низькодозована левоноргестрелова внутрішньоматкова система. До Іб підгрупи включено 30 пацієнтки, яким було проведено БХ без застосування додаткових методів лікування окрім низькодозованої левоноргестрелової внутрішньоматкової системи.

Решта (60 жінок), які відмовились від БХ, приймали тільки лікувально-профілактичні рекомендації, не досягли зазначених результатів та не застосовували низькодозовану левоноргестрелову внутрішньоматкову систему.

Показники оцінювали через 3 і 6 і 9 місяців від початку лікування. Загальною кінцевою точкою була оцінка впливу БХ на репродуктивне здоров'я.

Для вирішення поставлених завдань застосовувались наступні методи досліджень:

Статистичний метод – для статистичної обробки отриманих результатів дослідження, визначення їх статистичної достовірності.

Бібліосемантичний метод - для ретроспективного аналізу вітчизняних і зарубіжних джерел інформації щодо оцінки репродуктивного здоров'я жінок з МО.

Отримані цифрові дані обробляли з використанням ліцензійних статистичних програм Excel Microsoft Office 2007 і Stata 12 із застосуванням методів варіаційної статистики. Порівняння кількісних параметрів базувалося на попередній оцінці нормальності розподілу даних за критерієм Шапіро-Уїлка. Для порівняння показників з нормальним характером розподілу використовували t-test (z-test). При відхиленні вихідних характеристик від параметрів нормального розподілу використовували непараметричні критерії Вілкоксона та Манна-Уїтні для попарного порівняння. Статистична значимість відмінностей оцінювалася на рівні не нижче 95% (ризик помилки $p < 0,05$). Оцінка характеру зв'язку між показниками проводилася за допомогою рангових коефіцієнтів кореляції Спірмена і Кендала.

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:

1. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Регеда С.І., Тутченко Т.М., Гламазда М.І. «Роль порушень репродуктивного здоров'я в розвитку метаболічного синдрому у жінок» Журнал НАМН України. 2019. Т.25, №1. Ст. 77-87.
2. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Регеда С.І., Тутченко Т.М., Гламазда М.І. «Дефіцит вітаміну Д при різних формах метаболічного синдрому у жінок раннього та активного репродуктивного віку» Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України, 1(45) 2020 р.
3. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Регеда С.І., Гламазда М.І., Шакало І.М. «Корекція вмісту пролактину у відновленні менструального циклу в жінок з ожирінням» Репродуктивна ендокринологія № 6(62)/грудень 2021 р.

4. Гламазда М.І. «Особливості менструальної функції у жінок з морбідним ожирінням» «Репродуктивне здоров'я жінки», №9-10 (54-55)/2021.
5. Гламазда М.І., Регеда С.І., Шакало І.М., Кваша Т.І. «Особливості сімейного анамнезу у жінок з МО», №2, 2021.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

Для досягнення поставлених задач нами було проведено аналіз за спеціально розробленою анкетною 190 пацієнток віком від 23 до 45 років з МО, які звернулися у відділення ендокринної гінекології. Основну групу становило 130 жінок з МО. В контрольну групи увійшло 60 здорових жінок того ж віку. Всі пацієнтки були порівнянні за віком та дали інформовану згоду на оброблення інформації. Середній вік обстежених пацієнток становив $29,8 \pm 3,2$ роки. Середній ІМТ у пацієнток з МО становив $39,6 \pm 4,4$ кг/м². Ретроспективний аналіз даних проводився на базах відділу ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» та відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України».

В ході проведення клініко-параклінічної оцінки було проаналізовано структуру всіх груп дослідження із урахуванням соціальних та медико-біологічних.

Вивчаючи характер зайнятості та рівень освіченості досліджуваних жінок нами не було виявлено відмінностей за рівнем освіти (таблиця 3.1), однак звертає не себе увагу вища частка жінок, які відмічали високий рівень відповідальності та стресу на роботі, саме в групі жінок з МО, порівняно з групою контролю (табл. 3.1). При чому слід зазначити, що серед пацієнток з МО переважали також наявність стресових ситуацій і в сім'ї, що, в свою чергу, може вказувати також на роль хронічного стресу в розвитку даної патології. Пацієнтки з МО частіше вказували і на наявність психотравмуючих факторів протягом всього життя починаючи з періоду пубертату, тобто дані жінки в період встановлення репродуктивної функції вступали вже з порушеною нейроендокринною регуляцією.

Таблиця 3.1

Розподіл жінок за рівнем освіти та умовами праці, абс.ч. (%)

Показник	Групи жінок	
	Основна (<i>n</i> = 130)	Контроль (<i>n</i> = 60)
Рівень освіти пацієнок		
Середня	49 (37,69%)	21 (35,0%)
Середньо-спеціальна	45 (34,61%)	14 (23,33%)
Вища	36 (27,69%)	25 (41,66%)
Умови праці		
Переважно розумова	87 (66,92%)	44 (73,33%)
Переважно фізична	43 (33,07%)	16 (26,67%)
З високим рівнем відповідальності та стресу	81 (62,07%)*	25 (41,66%)

Примітка: * — різниця вірогідна відносно групи контролю ($p < 0,05$).

Аналіз самооцінки груп спостереження показав, що кожна друга жінка з МО незалежно від віку 78 (60,0%) була незадоволена собою та лише 11 жінок (18,3%) групи контролю ($p < 0,05$). При чому пацієнтки основної групи частіше були незадоволені своїми здобутками, своїм життям, стосунками не лише у сім'ї, але й на роботі, також частіше вони скаржилися і на погані відносини з чоловінком та самореалізацією і це незадоволення зростало з віком ($p < 0,0001$), що може свідчити про негативний вплив компонент МО на якість життя хворих жінок.

При порівнянні якості статевого життя у пацієнок досліджуваних груп було виявлено, що пацієнтки основної групи спостереження з МО значно частіше скаржились на нерегулярність статевого життя та відмічали дисгармонію сексуальних стосунків, ніж пацієнтки групи контролю ($p < 0,05$) (табл. 3.2). Це може свідчити про те, що наявність хронічного стресу на тлі ожиріння та притаманних йому дисгормональних змін також негативно впливає на особистісні психологічні взаємовідносини в сімейних статевих стосунках.

Таблиця 3.2

Регулярність статевого життя у жінок обстежених груп, абс.ч. (%)

Група жінок	Регулярність статевого життя	
	Регулярне	Нерегулярне
Основна група ($n = 130$)	61 (46,92%)*	69 (53,07%)*
Контрольна група ($n = 60$)	47 (78,33%)	13 (21,67%)

Примітка * - різниця статистично значима відносно контрольної групи ($p < 0,01$).

Загальновідомо, що провідну роль в реалізації генетичної схильності та епігенетичних змін відіграють особливості способу життя, що включають харчову поведінку, якісний склад раціону, рівень фізичної активності, а також кількісні та якісні характеристики сну.

Аналіз способу життя пацієток досліджуваних груп, показав що кожна друга жінка з МО мала низький рівень фізичної активності в поєднанні з переважанням в харчуванні простих вуглеводів в порівнянні з жінками контрольної групи (табл. 3.3). Порушення харчової поведінки було виявлено майже у кожній жінки з МО. У більшості життєвих ситуаціях в результаті впливу безлічі різноманітних психологічних факторів їжа відіграє для пацієток з МО роль захисника задоволення. Питома вага пацієток основної групи частіше відмічали сидячу роботу в порівнянні з групою контролю.

Так, більшість пацієток з МО частіше скаржились на нестачу сну внаслідок його порушень, в тому числі через апное. Так, 67 (51,53%) пацієток основної групи відмічали порушення сну в порівнянні з жінками групи контролю (відповідно 10 (16,66%), $p < 0,05$). Нестача сну або його порушення призводить до дисрегуляції нейроендокринної системи і зміни стресореактивності, підвищення активності симпатичної нервової системи вночі, активації прозапальних процесів. Аналіз показників щодо рівня фізичної активності показав, що питома вага жінок з МО мала малорухомий спосіб життя, на відміну від пацієток групи контролю. Саме зміна

харчування разом з фізичною активністю - це зміна способу життя, що складається роками. При чому слід зазначити, що найнижчі значення цих показників були виявлені серед пацієток, які не планують проведення БХ, що може свідчити про малу мотивованість схуднути серед цієї категорії пацієток.

Таблиця 3.3

Особливості способу життя обстежених жінок, абс.ч. (%)

Показник	Групи жінок	
	Основна ($n = 130$)	Контроль ($n = 60$)
Низький рівень фізичної активності	64 (49,23%)*	9 (15,0%)
Харчування з переважанням простих вуглеводів	74 (56,92%)*	11 (18,33%)
Порушення харчової поведінки	102 (78,46%)*	9 (15,0%)
Сон менше 7 годин (в тому числі безсоння, апное)	67 (51,53%)*	10 (16,66%)
Робота в нічні години за змінним графіком	34 (26,15%)*	8 (13,33%)
Сидяча робота	38 (29,23%)*	12 (20,0%)

Примітка: * — різниця достовірна відносно жінок групи контролю ($p < 0,05$).

Аналіз даних щодо вживання алкоголю та тютюнопаління показав (таблиця 3.4), що більша частка пацієток, що активно палили (39,23%) та вживали більше двох порцій алкоголю (37,69%) була серед пацієток основної групи, в порівнянні з жінками групи контролю де цей показник становив відповідно 18,33% та 26,67% ($p_{1-3, 2-4} < 0,05$).

Таблиця 3.4

**Частота тютюнопаління та вживання алкоголю
в досліджуваних групах жінок, абс.ч. (%)**

Група жінок	Частота тютюнопаління	Вживання алкоголю
Основна група ($n = 130$)	51 (39,23%)*	49 (37,69%)*
Контрольна група ($n = 60$)	11 (18,33%)	16 (26,67%)

Примітка: * — різниця достовірна відносно жінок групи контролю ($p < 0,05$);

При вивченні гінекологічного анамнезу (табл. 3.5) нами встановлено наявність вікової залежності розподілу порушень репродуктивної системи при МО. Так, для жінок активного репродуктивного віку переважали такі стани, як безплідність, дисгормональні захворювання молочних залоз, різні форми полікістозу яєчників, аменорея, лейоміома матки. У пацієток основної групи спостереження характерними виявились такі порушення репродуктивної системи, як гіперплазія ендометрію, лейоміома матки, дисгормональні захворювання МЗ, порушення менструального циклу за типом метроррагії (табл. 3.5). Слід зазначити, що найбільш розповсюдженими патологіями у жінок з МО були: лейоміома матки в поєднанні з патологією щитовидної та молочної залози (поєднана міома), гіперпролактинемія, гіперплазія ендометрія, ендометріоз.

Так, хронічні запальні процеси органів малого тазу вірогідно частіше виникали у пацієток основної групи спостереження 63 (48,46%) порівняно з жінками контрольної групи 6 (10,0 %) ($p < 0,05$). При цьому, у пацієток з МО суттєво частіше спостерігаються порушення менструального циклу у вигляді ановуляції, гіпоменструального синдрому, аменореї, аномальних маткових кровотеч (табл. 3.5), як прояв відносної гіперестрогенії на тлі хронічної ановуляції. При цьому оваріальна дисфункція при МО носить більш виражену клінічну маніфестацію. Так, аменорея діагностувалась у 76

(58,48%) жінок з МО проти 5 (8,33%) у жінок групи контролю ($p < 0,05$), дисфункціональні маткові кровотечі зустрічались 34 (26,15%) пацієнток з МО, порівняно з 3 (5,0%) жінок групи контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 3.5

**Частота виявлення патології репродуктивної системи
у жінок досліджуваних груп, абс.ч. (%)**

Варіант патології		Групи пацієнток	
		Основна ($n = 130$)	Контроль ($n = 60$)
Порушення менструальної функції	Аменорея	76 (58,48%)*	5 (8,33%)
	ДМК	34 (26,15%)*	3 (5,0%)
СПКЯ		37 (28,46%)*	4 (6,67%)
Гіперплазія ендометрію		44 (33,84%)*	6 (10,0%)
Лейоміома матки		31 (23,84%)*	4 (6,67%)
Доброякісні пухлини яєчників		12 (9,23%)*	2 (3,33%)
Ендометріоз		23 (17,69%)*	7 (11,67%)
Патологія шийки матки		50 (38,46%)*	12 (20,00%)
Безпліддя		43 (33,07%)*	4 (6,67%)
Запальні захворювання ОМТ		63 (48,46%)*	6 (10,0%)
Доброякісні захворювання МЗ		97 (74,61%)*	17 (28,33%)

Примітка. * – різниця вірогідна відносно групи контролю ($p < 0,05$).

Згідно результатів наших досліджень, у пацієнток з МО найчастіше спостерігається СПКЯ (табл. 3.5), що діагностувався нами згідно критеріїв, прийнятих на Роттердамському консенсусі, 2003 р (28,46% у жінок з МС, порівняно з 6,7% у пацієнток без МС; $p=0,011$).

Також звертає на себе увагу висока частота гіперпроліферативних процесів ендометрію у жінок з МО (див. табл. 3.5), що може трактуватись як наслідок хронічної відносної гіперестрогенії на тлі ожиріння (33,84 % при МО, порівняно з 10,0% у здорових жінок; $p=0,001$). Під час проведеного

дослідження було відмічено кореляційний негативний вплив надмірної ваги та ІМТ на розвиток ГПЕ ($r = -0,89$).

У ході нашого дослідження також з'ясовано, що у жінок з МО достовірно більш високий відсоток діагностування лейоміоми матки (див.табл. 3.5), порівняно з групою здорових пацієток (відповідно 23,84% проти 6,67%, $p < 0,05$). Достовірно частіше на безпліддя страждали пацієнтки з МО, ніж жінки групи контролю (33,07% проти 6,67%; $p < 0,05$).

Звертає на себе увагу також високий відсоток дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок з МО, порівняно із жінками групи контролю (табл. 3.5), що становить відповідно 74,61 % проти 28,33 % ($p < 0,05$). При цьому, аналіз структури МЗ у пацієток з МО більше відповідає перименопаузальному періоду жінки, тобто частіше зустрічається фіброз, інволютивні зміни, що не відповідає віковій нормі, що спричинені гормональним дисбалансом.

Така висока частота зазначених проявів оваріально-менструальної дисфункції у жінок з МО може бути свідченням існування тісного взаємозв'язку між метаболічними змінами, що властиві при наявності МО, та розвитком дисгормональних змін у жіночій репродуктивній системі.

При більш детальному аналізі репродуктивного анамнезу було встановлену високу частоту невиношування вагітностей у пацієток з МО (таблиця 3.6). При цьому 44,61% пацієток основної групи в анамнезі мали вагітність, пологи – 27,69% та 29,23% аборти, проти пацієток контрольної групи, відповідно 78,33% мали в анамнезі вагітність, 63,33% - пологи та 10,0% абортів ($p_{1-4, 2-5, 3-6} < 0,05$). Також пацієнтки основної групи частіше вказували і на патологічний перебіг вагітності 23,84% проти 5,0% пацієток контрольної групи. При чому невиношування вагітності спостерігалось як при настанні спонтанної вагітності, так і при вагітності, що настала за допомогою використання ДРТ, 17,69 % (23 жінки) зазначають настання вагітності за допомогою використання ДРТ, частіше вагітності ускладнювались гестаційним ЦД, гіпертензією та гестозом.

Таблиця 3.6

Особливості репродуктивного анамнезу в обстежених жінок, абс,ч (%)

	Групи жінок	
	Основна (n=130)	Контроль (n=60)
Безпліддя	33 (25,38%)*	4 (6,67%)
Наявність вагітностей	58 (44,61%)*	47 (78,33%)
Наявність пологів	36 (27,69%)*	38 (63,33%)
Викидні	25 (19,23%)*	2 (3,33%)
Аборти	38 (29,23%)*	6 (10,0%)
Патологічний перебіг вагітності	31 (23,84%)*	3 (5,0%)

Примітка: *— різниця вірогідна відносно показника групи контролю, $p < 0,05$.

Аналіз соматичної патології, при якому серцево-судинна патологія та цукровий діабет, які є ускладненням МС, не були включені в дослідження обстежуваних жінок, але слід зазначити, що частота ризику виникнення ССЗ була вища саме у жінок, які відмічали ожиріння з дитинства.

Під час проведеного комплексного обстеження жінок досліджуваних груп виявлено статистично значимо більша частота аутоімунних захворювань та дисфункції щитоподібної залози, а також захворювань травної системи у жінок з МО порівняно з жінками контрольної групи (табл. 3.7). Висока розповсюдженість патології щитоподібної залози і аутоімунних процесів у жінок з МО є очікуваною, також доведена роль дисфункції щитоподібної залози в розвитку гіперпроліферативних захворювань репродуктивних органів [66].

Виявлена висока частота захворювань травної системи і печінки у пацієнок основної групи, вірогідно, пов'язані з високою частотою неалкогольної жирової хвороби печінки, яка останнім часом є предметом активного наукового дослідження. При цьому серед пацієнок з наявністю патології печінки переважала частка жінок з ДЗМЗ.

Таблиця 3.7

Структура соматичної захворюваності обстежених жінок, абс,ч (%)

Патологія	Групи жінок	
	Основна (n=130)	Контроль (n=60)
Апноє	19 (14,61%)*	4 (6,67%)
Захворювання сечовидільної системи	16 (12,30%)*	3 (5,0%)
Травної системи в тому числі печінки	29 (22,30%)*	5 (8,33%)
Дихальної системи	23 (17,69%)*	4 (6,67%)
Шкіри, в т.ч. акне	36 (27,69%)*	6 (10,0%)
Неврологічні	25 (19,23%)*	4 (6,67%)
Аутоімунна	33 (25,38%)*	5 (8,33%)
Щитоподібної залози	41 (31,53%)*	7 (11,67%)
Варикоз вен нижніх кінцівок	25 (19,23%)*	3 (5,0%)
Дитячі інфекції в період пубертату	38 (29,23%)*	4 (6,67%)

Примітка: * — різниця достовірна відносно жінок контрольної групи, ($p < 0,05$).

Варикозне розширення вен нижніх кінцівок було виявлено у 25 (19,23%) обстежених жінок основної групи та 5,0% групи контролю ($p < 0,05$). Наразі доведено, що ожиріння є головним фактором ризику варикозної хвороби. При цьому, слід зазначити, що збільшення індексу маси тіла до 27 кг/м^2 та вище призводить до збільшення частоти захворювання на 33%. Слід зазначити, що високий рівень варикозної хвороби у жінок з МО також може бути обумовлений особливостями їх харчування, у яких в раціоні частіше переважають вуглеводи і, відповідно, незначна кількість сирих овочів і фруктів, що призводить до постійного дефіциту рослинних волокон, що необхідні для ремоделювання венозної стінки.

Очікуваною також була висока питома вага серед пацієнток з МО патологія шлунково-кишкового тракту, відповідно 22,30% проти 8,33% здорових пацієнток.

В результаті проведеного дослідження з'ясувалось також, що 23 (17,69%) жінок з МО страждають на хронічний бронхіт, що може бути наслідком надмірної ваги та гіподинамії. Захворювання сечостатевої системи зустрічались у 21 (15,56%) обстежених жінок з МО.

Щодо захворюваності дитячими інфекціями (кір, краснуха, скарлатина, вітряна віспа) було виявлено, що вірогідно частіше вони припали на період пубертату у 38 (29,23 %) пацієнток основної групи порівняно з контролем (4 (6,67%, $p < 0,05$), саме на період становлення менструальної функції. Отримані дані ще раз підтверджують, що зазначені інфекційні процеси саме в період пубертату негативно впливають на подальше функціонування гіпоталамо-гіпофізарної системи та мають негативні наслідки у вигляді порушень повноцінного оогенезу в подальшому репродуктивному житті жінок.

Отримані результати проведеного дослідження доводять, що своєчасна профілактика розвитку МО жінок фертильного віку може попередити не тільки формування порушень репродуктивної системи, але й уникнути виникнення соматичних захворювань.

Велике значення в порушенні репродуктивної функції відіграє також і вік виникнення ожиріння, і чим раніше виникає дана патологія, тим більш поглибленні зміни відбуваються в нейроендокринній системі регуляції репродуктивної функції. Особливо важливим є пубертатний період, коли формуються функціональні зв'язки регуляції репродуктивної функції, саме в цей період відбувається фізіологічна перебудова всіх органів та систем в стан репродуктивної готовності. Саме в цей період нейроендокринна система стає уразливою до факторів зовнішнього середовища.

Так, збільшенню маси тіла згідно отриманим даним передували морбідний та психологічний стрес, а також пологи. Крім того, вагома частка обстежених жінок відмічала збільшення маси тіла починаючи саме з періоду

пубертату, тобто під час статевого дозрівання, коли в нормі спостерігається фізіологічна інсулінорезистентність як результат підвищення продукції гормону росту. Майже у половини жінок з МО (56,15%) зареєстровано збільшення маси тіла вже під час статевого дозрівання, а в групі контролю аналогічний феномен було зареєстровано лише в 8,33% ($p < 0,05$), це дозволяє віднести наявність надлишкової ваги до факторів ризику з наступними ендокринно-метаболічними змінами у репродуктивному віці (табл. 3.8). При чому у підлітків з ожирінням часто спостерігається і спадкова схильність до ожиріння, а збільшення ваги ще більше посилює ІР та ГІ, тим самим погіршуючи ендокринний статус і клінічні прояви захворювання.

Таблиця 3.8

Розподіл обстежених жінок за періодом формування надлишкової маси тіла, абс.ч.(%)

Групи жінок	Виникнення ожиріння пов'язано з
Пубертатом	
Основна група (n=130)	73 (56,15%)*
Контроль (n=60)	5 (8,33%)
Після пологів	
Основна група (n=36)	13 (36,11%)*
Контроль (n=38)	7 (18,42%)
Хронічним стресом	
Основна група (n=130)	89 (68,46%)*
Контроль (n=60)	11 (18,33%)

Примітки: * — різниця достовірна відносно жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Також звертає на себе увагу високий відсоток пацієнток, що відмічають швидкий набір ваги після пологів та абортів. Третина обстежених пацієнток з МО відмічало різкий набір маси тіла саме після пологів 13 (36,11%) на відміну від пацієнток контролю де цей показник становив 18,42% ($p < 0,05$).

Питома вага пацієток основної групи спостереження також пов'язувала ожиріння з психологічним стресом 68,46 проти 18,33% пацієток групи контролю ($p < 0,05$). Наявність хронічного стресу в період пубертату часто призводить до виникнення у цих пацієток в подальшому СПКЯ та ендокринного безпліддя. Дівчата-підлітки з надмірною вагою в період пубертату часто ізолюються від однолітків, в зв'язку з чим у них формуються різноманітні психологічні комплекси та виявлена прихильність до «харчової радості», що в подальшому пролонгується, посилюється та переходить в репродуктивний період. На наявність хронічного стресу саме в період становлення менструальної функції вказувало 98 (75,38%) пацієток з МО.

Вивчаючи сімейний анамнез було встановлено, що у родичів першого та другого покоління обстежених пацієток з ожирінням було виявлено різноманітні нейроендокринні, вегето-судинні та обмінні порушення у батьків та найближчих родичок (таблиця 3.9).

У пацієток з МО під час опитування було виявлено суттєве переважання частоти перинатальних факторів, що створюють умови для розвитку метаболічного синдрому (МС) в подальшому житті, зокрема: недостатньої та надмірної ваги при народженні, гестаційного діабету, прееклампсії соматичної захворюваності порівняно з групою контролю. Рядом досліджень доведено, що патологічна маса тіла при народженні (як патологічно низька, так і патологічно висока), може бути предиктором розвитку метаболічного синдрому у дорослому віці, а в подальшому розвитком ЦД 2 типу у плода з високою масою тіла, а з низькою – розвитку ожиріння в складі МС.

При проведенні аналізу сімейного анамнезу у жінок з МО чітко прослідковувався спадковий характер ожиріння (наявність ожиріння у батьків та найближчих родичів, ожиріння з дитинства), що може бути пояснено умовами сімейних традицій надмірного харчування і раціону з підвищеним калоражем, тобто у цих пацієток вже з дитинства йде

порушення харчової поведінки. Адже, харчова поведінка – це сукупність звичок і способів реагування, що стосуються харчування та формуються за впливу багатьох факторів, в тому числі і сімейних та формується вже з перших років життя, тому важливо батькам сприяти формуванню правильної харчової поведінки. Так, наявність ожиріння у батьків та найближчих родичів в 2,6 рази збільшує розвиток ожиріння у нащадків. Безумовно, саме по собі ожиріння матері (а як показують нещодавні дослідження), навіть за відсутності ускладнень вагітності є вагомим епігенетичним фактором ризику розвитку метаболічних порушень у нащадків в подальшому, тому відокремлення суто спадкового характеру ожиріння є дещо умовним. Також слід відмітити, що у пацієток, у яких дебют надмірної ваги припав на пубертат в 2,5 разів збільшив у них в подальшому розлади репродуктивної системи. Варто відмітити, що спадковість щодо ЦД2 та ССЗ була обтяжлива у пацієток з МО порівняно з жінками групи контролю.

Анамнез перебігу вагітності та пологів у матерів досліджуваних пацієток показав, що у пацієток з МО вірогідно частіше вагітність ускладнювалась гестозом другої половини вагітності (пreekламсія) порівняно з показником у пацієток контрольної групи ($p < 0,05$). Також пацієтки з МО частіше вказували на гестаційний діабет у матері порівняно з жінками контрольної групи. Також встановлено, що жінки у яких матері під час вагітності мали надмірну вагу частіше мали порушення репродуктивної системи. Порушення МЦ вірогідно частіше виявлено у жінок першого та другого покоління по материнській лінії у пацієток основної групи порівняно з показником у жінок контрольної групи ($p < 0,05$). Отже, у пацієток з ожирінням часто формується хибне репродуктивне коло: хвора дівчинка – хвора жінка - хвора мати – хвора дитина. При цьому слід відмітити що кожна п'ята пацієтка з АГ відмічала патологічний перебіг вагітності- пreekламсію. Тому тучні жінки репродуктивного віку повинні активно модифікувати спосіб життя до запліднення чи в ранні строки вагітності.

Таблиця 3.9

**Розподіл обстежених жінок за наявністю
спадкових та пренатальних факторів ризику МО, абс.ч. (%)**

Показник	Групи обстежених	
	Основна (n = 130)	Контроль (n=60)
Наявність у батьків ожиріння	63 (48,46%)*	8 (13,33%)
Наявність ожиріння у найближчих родичів	55 (42,31%)*	1 (1,67%)
Наявність у батьків ЦД2	58 (44,62%)*	10 (16,67%)
Наявність у батьків ССЗ в молодому віці	54 (41,53%)*	6 (10,0%)
Патологія ЩЗ у батьків	60 (46,15%)*	5 (8,33%)
Порушення МЦ у родичок	58 (44,61%)*	9 (15,0%)
Порушення харчової поведінки в сім'ї (ПХП)	112 (86,15%)*	9 (15,0%)
Поява надлишкової ваги в дитинстві	79 (60,76%)*	5 (8,33%)
Народжені з низькою або надмірною масою тіла	73 (56,15%)*	4 (6,67%)
Народжені недоношеними	45 (34,61%)*	2 (3,33%)
Гестаційний діабет у матері	38 (29,23%)*	3 (5,0%)
Прееклампсія	31 (23,84%)*	1 (1,67%)
Важкі соматичні захворювання у матері під час вагітності	22 (16,92%)	0
Тривалий прийом глюкокортикоїдів під час вагітності	9 (6,92%)	0
Тютюнопаління матері під час вагітності	18 (13,85%)*	1 (1,67%)

Примітки: * — різниця достовірна відносно жінок контрольної групи (p<0,05).

Матері пацієток основних груп частіше палили під час вагітності, що в свою чергу впливає на подальше регулювання маси тіла та сприяє набору

ваги в дитинстві та в наступні роки. Ожиріння, що розвинулося з дитинства, значно ускладнює зниження ваги в подальшому житті.

Результати нашого дослідження свідчать про те, що наявність у пацієток ожиріння зменшує відчуття задоволеності собою, самореалізації та, відповідно, спотворює психо-емоційний статус. Підтвердженням негативного впливу проявів МО на життя також є дисгармонія у сексуальних стосунках в шлюбі у жінок, які на нього страждають.

Також пацієтки з МО частіше відмічають низкий рівень фізичної активності в поєднанні з переважанням в харчуванні простих вуглеводів та вживанням більше двох порцій алкоголю, а також активне куріння.

Аналіз анамнестичних даних щодо факторів ризику розвитку МО у обстежених жінок показав, що були спадкова схильність до ожиріння та аліментарні фактори, чітко простежувалось переважання факторів програмування розвитку (захворюваність матері при виношуванні вагітності, патологія вагітності), порушення сну, порушення становлення репродуктивної функції, що знову ж таки вказує на патогенетичний зв'язок порушень репродуктивного здоров'я і МО.

Добре відомо, що особливості розподілу жирової тканини відіграють визначальну роль в розвитку метаболічних порушень, зокрема доведено, що найбільш метаболічно активним є вісцеральний жир. В той же час за даними недавніх досліджень глибоко розташована ЖТ передньої черевної стінки часто демонструє функціональні властивості характерні для вісцеральної ЖТ, адипоцити ілеофemorального депо також можуть набувати дисфункціональних рис при тривалому ожирінні [98].

У діагностичних критеріях МС індикатором вісцерального ожиріння є окружність талії (ОТ) [25]. Цей індикатор є показовим у осіб з нормальним ІМТ або з надлишковою вагою, проте за наявності ожиріння ($ІМТ \geq 30$), коли має місце збільшення всіх компартментів жирової тканини, за суто антропометричними показниками буває важко визначити, який тип ожиріння є домінуючим (табл. 3.10). Застосування комбінації додаткових методів

обстеження (імпедансометрія) та обчислення середніх показників ОТ та співвідношення окружностей талії і стегон (СОТС) дозволяють отримати більш точну картину розповсюдженості абдомінального ожиріння.

Таблиця 3.10

Значення показнику окружності талії та розподіл обстежених жінок співвідношення окружності талія/стегна, абс.ч.(%)

Група жінок	Значення показнику по групах	
	Основна ($n = 130$)	Контроль
Середні показники ОТ	$111,8 \pm 4,2^*$	$78,7 \pm 2,2$
СОТС $<0,85$	18 (13,85%)*	55 (91,67%)
СОТС $>0,85$	112 (86,15%)*	5 (8,33%)

Примітки: * – різниця достовірна відносно жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 3.11

Середні показники окружності талії та відсотку вісцерального жиру у обстежених жінок, $M \pm m$

Показник	Групи жінок	
	Основна група ($n = 130$)	Контроль
Середній показник ОТ, см	$111,8 \pm 4,2$	$78,7 \pm 2,2$
Середній показник питомої ваги вісцеральної жирової тканини (%)	$30,1 \pm 4,2^*$	$6,8 \pm 1,1$

Примітки: * – різниця достовірна відносно жінок групи контролю, ($p < 0,05$).

В нашому дослідженні звертає на себе увагу більша частота СОТС $>0,85$ в групі жінок з МО порівняно з жінками групи контролю (табл. 3.10). Так, співвідношення об'єм талії / об'єм стегон було більше 0,85 у статистично достовірно більшої кількості жінок з МО проти пацієнток групи контролю (відповідно 86,25% проти 10,0%, $p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001$). Отже, у жінок з МО має місце розподіл жирової тканини за центральним (андроїдним), що часто

корелює з ІР, компенсаторною ГІ та гіперандрогенією і, відповідно, центральне ожиріння, як один із головних критеріїв діагностики МС, мали жінки всіх вікових груп.

Також мали місце статистично значно більші середні показники ОТ (табл. 3.10) та відсотку вісцеральної ЖТ за даними імпедансометрії (табл. 3.11) у жінок з МО незалежно від віку порівняно з жінками контрольної групи.

Таким чином, незважаючи на те, що при ожирінні збільшується кількість як вісцерального так і підшкірного жиру, завдяки застосуванню різних методів обстеження та аналізу даних нам вдалося з'ясувати, що у жінок з МО частота і вираженість вісцерального ожиріння є більшою.

Під час проведеного дослідження встановлено, що у пацієток з МО розповсюдженість окремих компонентів МС була виявлена у 71,53 %. При цьому слід відмітити, що ускладнення МС частіше спостерігалися у пацієток, у яких МО було встановлено в молодому віці, що свідчить про більш раннє виникнення МС і пояснює більш ранні його ускладнення на фоні розладів РЗ. Отримані дані можуть вказувати на наявність не тільки пов'язаних з ожирінням патогенетичних механізмів, що зумовлюють більш швидкі темпи розвитку повного синдрому і відповідно його ускладнень на фоні розладів РЗ.

Вивчення клініко–соціальних особливостей жінок з МО показало набагато більшу насиченість їх існування стресогенними факторами, умовами життя, що потребують постійного напруження механізмів психічної та фізичної адаптації.

Таким чином, результати нашого дослідження свідчать про те, що наявність у пацієток МС і ожиріння, як основної її компоненти, зменшує відчуття задоволеності собою, самореалізації та, відповідно, спотворює психо-емоційний статус. Серед пускових механізмів розвитку МО також можна віднести патологічну вагітність.

Також пацієнтки з МО частіше відмічають низкий рівень фізичної активності в поєднанні з переважанням в харчуванні простих вуглеводів та вживанням більше двох порцій алкоголю, а також активне куріння.

Аналіз анамнестичних даних щодо факторів ризику розвитку МО у обстежених жінок показав спадкову схильність до ожиріння, чітко простежувалось переважання факторів програмування розвитку даної патології (захворюваність матері при виношуванні вагітності, патологія вагітності), порушення сну, харчова поведінка в сім'ї, порушення становлення репродуктивної функції.

Вивчення клініко–соціальних особливостей жінок з МО показало набагато більшу насиченість їх існування стресогенними факторами, умовами життя, що потребують постійного напруження механізмів психічної та фізичної адаптації.

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:

1. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Тутченко Т.М., Гламазда М.І. «Оптимізація функції яєчників та метаболічного статусу при синдромі полікістозних яєчників» Репродуктивна ендокринологія № 52 (2020) с.18-22.
2. Tatarchuk Tetiana, Todurov Ivan, Anagnostis Panagiotis, Tutchenko Tetiana, Pedachenko Natalia, Glamazda Marina, Koseii Natalia, Regeda Svitlana «The Influence of Bariatric Surgery on Menstrual Cycle Characteristics of Premenopausal Women with Class III-IV (Morbid) Obesity» Obesity Surgery. The Journal of Metabolic Surgery and Allied Care. Nov, 2021.
3. Гламазда М.І., Регеда С.І., Шакало І.М., Кваша Т.І. «Особливості сімейного анамнезу у жінок з МО», Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 2021. № 2.

ГЛАВА 4

СТАН РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я У ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

Доведено, що період становлення репродуктивної функції є одночасно критичним для подальшого функціонування репродуктивної системи в цілому і індикатором наявності спадкових порушень гормональної регуляції репродукції та метаболізму. Так, у пацієток з МО достовірно частіше спостерігались частота раннього менархе, нерегулярних циклів протягом більше одного року, альгодисменореї в порівнянні з жінками контрольної групи (табл. 4.1). Частота раннього адренархе, що є вагомим фактором ризику розвитку гіперандрогенії та інсулінорезистентності, в групі жінок з МО незалежно від віку склала 8,46% в групі контролю випадків адренархе не було. Також пацієтки з МО частіше відмічали альгодисменорею з менархе в порівнянні з жінками групи контролю. Слід зазначити, що 73 (56,15%) обстежених пацієток з МО страждали на надмірну вагу у дитинстві до встановлення менархе, при цьому у цих жінок відмічалось раннє та пізнє менархе, що може свідчити про порушення гіпоталамо-гіпофізарної ланки у цих пацієток.

Таблиця 4.1

Розподіл обстежених жінок за особливостями становлення репродуктивної функції, абс.ч.(%)

Показник	Групи обстежених	
	Основна група (n = 130)	Контроль (n = 60)
Раннє менархе	47 (36,15%) *	4 (6,67%)
Пізнє менархе	51 (39,23%) *	7 (11,67%)
Раннє адренархе	11 (8,46%)	0
Порушення становлення МФ	87 (66,92%) *	12 (20,0%)
Альгодисменорея з менархе	37 (28,46%) *	5 (8,33%)

Примітка: * — різниця достовірна відносно жінок групи контролю (p < 0,05).

При вивченні взаємозв'язку між віком та встановленням менструальної функції (табл.4.1) нами було виявлено, що у більшості жінок обстежених груп менархе розпочиналося у віці 12-15 років. Однак у жінок з МО була виявлена тенденція до більш раннього початку менархе (до 11 років) та пізній початок менархе з більш тривалим терміном його встановлення (1,5-3 роки), що суттєво вище за відповідний показник у здорових жінок контрольної групи ($p < 0,001$). Такі результати дослідження можуть бути свідченням того, що як пізній, так і ранній початок менструальної функції у дівчат-підліток з ожирінням може виступати чинним фактором подальшого розвитку саме МО. При чому, середня тривалість міжменструальних проміжків у пацієток з МО $70,2 \pm 8,1$ день та групи контролю $29,8 \pm 5,6$ дні ($p < 0,05$) (Рис. 4.1).



Рис.4.1 Середня тривалість міжменструальних проміжків у жінок обстежених груп, дні ($M \pm m$)

Примітка: * — різниця достовірна відносно жінок групи контролю ($p < 0,05$).

При аналізі тривалості менструації (рис.4.2) з'ясувалося, що у пацієток з МО вона мала затяжний характер $8,5 \pm 1,05$ днів, що вірогідно перевищувало показники у здорових пацієток контрольної групи ($3,8 \pm 0,01$ день, $p < 0,05$). Також слід зазначити, що пацієтки з МО частіше мали порушення менструального циклу у вигляді скорочення та рясних менструацій.

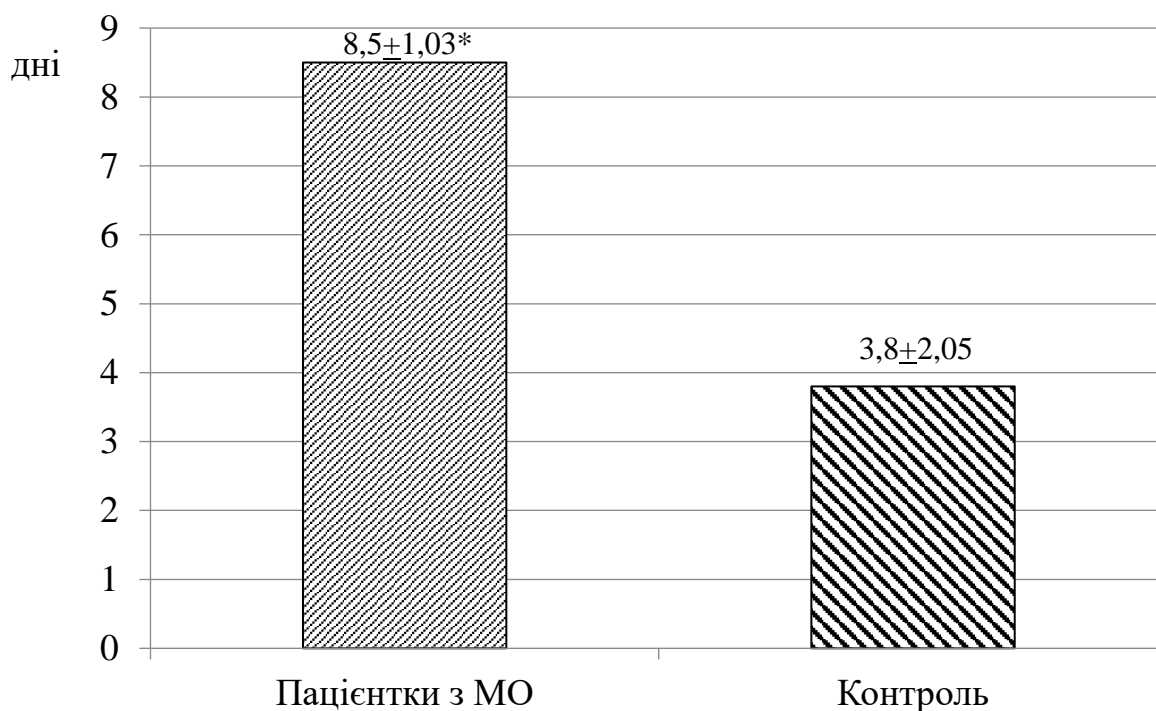


Рис. 4.2 Середня тривалість менструації у жінок обстежених груп, дні ($M \pm m$).

Примітки: * - різниця статистично значима відносно показника контрольної групи ($p < 0,05$).

Згідно отриманих анамнестичних даних (табл. 4.2), у 98 (75,38%) жінок основної групи дослідження та у 8 (13,33%) жінок групи контролю МЦ носив нерегулярний характер ($p < 0,05$), на тлі якого спостерігалась олігоменорея – 65 (67,01%) жінок з МО. При чому слід зазначити, що у пацієток, які страждали на надміру вагу вже з дитинства МЦ вірогідно частіше носив нерегулярний характер порівняно з жінками, у яких МО розвинулося після, відповідно 87,32% проти 12,68% ($p < 0,05$), що може бути обумовлено більш тривалим впливом у них гормональних змін, що відбуваються на тлі ожиріння. Отримані дані показують, що пацієткам з МО притаманні більш часті і серйозні порушення менструального циклу такі як: олігоменорея, аменорея і метроррагія як прояв відносної гіперестрогенії на тлі хронічної ановуляції.

Згідно отриманих анамнестичних даних (табл. 4.2), у 99 (73,33%) жінок основних груп дослідження та у 8 (13,33%) жінок групи контролю МЦ носив нерегулярний характер ($p < 0,05$), на тлі якого спостерігалась олігоменорея – 76 (58,48%) жінок з МО. При чому слід зазначити, що у пацієток старшої вікової категорії МЦ вірогідно частіше носив нерегулярний характер порівняно з жінками активного репродуктивного віку, відповідно 86,79% проти 65,97% ($p < 0,05$), що може бути обумовлено більш тривалим впливом у них гормональних змін, що відбуваються на тлі ожиріння. Отримані дані показують, що пацієткам з МС притаманні більш часті і серйозні порушення менструального циклу такі як: олігоменорея, аменорея і метроррагія як прояв відносної гіперестрогенії на тлі хронічної ановуляції.

Таблиця 4.2

Аналіз тривалості менструального циклу у жінок з МО, абс.ч (%)

Характер циклу	Група жінок	
	Основна група (n=130)	Контроль (n=60)
Регулярний цикл (25-35 дні)	32 (24,62%)*	52 (86,67%)
Нерегулярний цикл (<22 днів або >35 днів)	98 (75,38%)*	8 (13,33%)
Регулярний цикл, скорочений (24,8±1,4)	-	13 (21,67%)
Регулярний цикл, подовжений (32±2,6 днів)	32 (24,62%)*	11 (18,33%)
Нерегулярний цикл, скорочений (<22днів)	-	3 (5,0%)
Нерегулярний цикл, подовжений (>35 днів)	98 (75,38%)*	5 (8,33%)

Примітки: * - різниця статистично значима відносно показника контрольної групи ($p < 0,05$).

Відповідно, виявлено і високу частоту патологічного становлення репродуктивної функції у пацієток з МО, а саме: 87 (66,92%) пацієток з МО скаржились на патологічне становлення менструальної функції, порівняно з 12 (20,0%) жінок групи контролю ($p < 0,005$). Отже фізіологічне становлення менструальної функції відмічали лише 43 (33,08%) жінок з МО у порівнянні з 48 (80,0%) пацієток групи контролю ($p < 0,005$). Таким чином, вірогідність патологічного становлення менструальної функції у пацієток з МО суттєво вище, ніж у здорових жінок ($VP=5,7$, ДІ 3,8 – 8,3, $p < 0,05$).

Під час проведеного дослідження виявлено, що у пацієток з МО гіперменоррея (32 (24,62%) і олігоменоррея (98 (75,38%)) на тлі хронічної гіперестрогенії є одним із клінічних проявів, що підтверджує патогенетичну роль ожиріння не тільки в генезі безпліддя і невиношування, але і в розвитку менорагій, що значно погіршує якість життя. Також у пацієток основної групи частіше переважали такі стани, як безплідність, дисгормональні захворювання молочних залоз, різні форми полікістозу яєчників, аменорея, лейоміома матки, гіперплазія ендометрію, порушення менструального циклу за типом метроррагії (див.табл. 3.5). Слід зазначити, що найбільш розповсюдженими патологіями у жінок з МО були: лейоміома матки в поєднанні з патологією щитоподібної та молочної залози (поєднана міома), гіперпролактинемія, СПКЯ (класичні фенотипові форми).

Олігоменорея була найпоширенішим проявом дисфункції яєчників у досліджуваних пацієток основної групи спостереження. Частота безпліддя була в 2,3 рази перевищувала цей показник у жінок з МО (таблиця 4.3), також у пацієток переважала частота ДРТ на відміну від пацієток групи контролю.

Таким чином, згідно проведеного аналізу було виявлено, що у жінок з МО становлення МФ характеризується раннім (до 10 років) та пізнім менархе (після 15 років), і лише 24,74% своєчасне менархе, на відміну від здорових жінок. Звертає на себе увагу наявність інвертованого пубертату у переважної

більшості жінок досліджуваної групи (80,41%) на відміну від 30% здорових пацієнок.

Таблиця 4.3

Аналіз репродуктивної функції у жінок досліджуваних груп, абс.ч (%)

Показник	Група жінок	
	Основна група	Контрольна група
Порушення МЦ	130 (100,0%)	8 (12,33%)*
Спроби ДРТ	37 (28,46%)	4 (6,67%)*
Наявність вагітностей	59 (45,38%)	46 (76,67%)*
Бажання завагітнити	56 (43,07%)	16 (26,67%)*
Наявність дисгормональної патології, в тому числі гіперпролактинемії	98 (75,38%)	12 (20,0%)*

Примітка:

* – різниця вірогідна відносно групи контролю ($p < 0,05$);

Велике значення в порушенні репродуктивної функції відіграє вік виникнення ожиріння, і чим раніше виникає дана патологія, тим більш поглибленні зміни відбуваються в нейроендокринній системі регуляції репродуктивної функції. Особливо важливим є пубертатний період, коли формуються функціональні зв'язки регуляції репродуктивної функції, саме в цей період відбувається фізіологічна перебудова всіх органів та систем в стан репродуктивної готовності.

Висока частота зазначених проявів оваріально-менструальної дисфункції у жінок з МО може бути свідченням існування тісного взаємозв'язку між наявністю ожиріння та розвитком дисгормональних змін у жіночій репродуктивній системі. Виявлений взаємозв'язок між ІМТ та порушенням МФ свідчить про важливість контролю ваги не тільки у жінок репродуктивного віку, а й особливо у дівчаток-підліток. Саме становлення менструальної функції в подальшому буде впливати на їх репродуктивне здоров'я.

Наявність компонентів МС і наявність ускладнень зростала з віком, що пов'язано з прогресивним перебігом захворювання та підкреслює важливість ранньої діагностики та корекції метаболічних розладів у молодих жінок за наявності факторів ризику.

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу

1. Tatarchuk Tetiana, Todurov Ivan, Anagnostis Panagiotis, Tutchenko Tetiana, Pedachenko Natalia, Glamazda Marina, Koseii Natalia, Regeda Svitlana «The Influence of Bariatric Surgery on Menstrual Cycle Characteristics of Premenopausal Women with Class III-IV (Morbid) Obesity» *Obesity Surgery. The Journal of Metabolic Surgery and Allied Care*. Nov, 2021.

2. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Регеда С.І., Гламазда М.І., Шакало І.М. «Корекція вмісту пролактину у відновленні менструального циклу в жінок з ожирінням» *Репродуктивна ендокринологія* № 6(62)/грудень 2021 р.

3. Гламазда М.І. «Особливості менструальної функції у жінок з морбідним ожирінням» *«Репродуктивне здоров'я жінки»*, №9-10 (54-55)/2021.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ АНАТОМО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОРГАНІВ МАЛОГО ТАЗУ, МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

5.1 Діагностика гормонобумовлених змін та патології ендометрія у жінок досліджуваних груп.

Рядом досліджень доведено, що на тлі МС у жінок частіше спостерігаються порушення в репродуктивній системі [115], часто ожиріння поєднується з гормональною недостатністю яєчників. Так, надмірне накопичення жирової тканини пов'язано з порушеннями менструальної функції, розвитком синдрому полікістозних яєчників, розвитку гіперпластичних змін в ендометрії, а також часто призводить до неплідності.

Приймаючи до уваги, що існує тісний зв'язок кількості жирової тканини та функціонуванням репродуктивної системи, нами всім жінкам досліджуваних груп проводилося УЗД органів малого таза, особливої уваги надавалося вивченню структури яєчників.

Характерними особливостями ультразвукового зображення яєчників у жінок з МО були:

- мультифолікулярні яєчники.
- фолікули різного розміру, розташовані по всій товщині строми або по периферії, в одному зрізі можна нарахувати 10 і більше фолікулів, ехогенність строми відповідає ехогенності незміненого міометрію, об'єм яєчників не збільшений;
- поява більше одного домінантного фолікула в перiovуляторному періоді.

Під час проведення УЗД органів малого таза картина мультифолікулярних яєчників достовірно частіше зустрічалася у жінок з МО, ніж у жінок групи контролю, відповідно 89 (68,46%) проти 16 (26,67%)

($p < 0,05$). При цьому, слід зазначити, що мультифолікулярні яєчники можуть бути як варіантом норми в періоди гормонального становлення (пубертат), так і ознакою дисгормональних змін.

Під час проведення фолікулометрії встановлено, що вихід більше, ніж одного фолікулу на рівень домінантного, достовірно частіше спостерігався у жінок основної групи спостереження в порівнянні з жінками групи контролю, відповідно 52 (40,0%) проти 9 (15,0%), ($p < 0,05$), що може бути свідченням порушення взаємозв'язків між центральними ланками регуляції та органами мішенями і є однозначним предиктором порушення овуляції, що в свою чергу призводить до дисфункції жовтого тіла в даному циклі спостереження.

Найбільш показовою ультразвуковою характеристикою порушення лютеїнової фази у жінок з МО була менша товщина ендометрію на сьому добу після овуляції ($8,86 \pm 0,6$) мм порівняно з такою у жінок групи контролю, де цей показник становив ($12,5 \pm 0,8$) мм ($p < 0,05$).

Для повноцінного аналізу функціонального стану яєчників нами проводилося дослідження яєчникового кровотоку за допомогою кольорової та імпульсної доплерографії, оскільки саме адекватний рівень артеріальної перфузії забезпечує необхідні умови для росту, дозрівання фолікула та синтезу статевих стероїдів.

Під час проведення ультразвукового дослідження з використанням кольорової та імпульсної доплерографії було досліджено середню фолікулярну фазу, періовуляторний період та середину лютеїнової фази. Враховуючи значну варіабельність тривалості першої та другої фаз циклу у досліджуваних пацієнток перифолікулярний кровоток починали вимірювати по досягненні фолікулом діаметру 8 мм, якщо цей період не відхилявся від нормальних параметрів циклу більш ніж на 3 дні. Так само чинили при вивченні періовуляторного періоду. Показники периферичного кровообігу в судинах жовтого тіла вимірювали на сьомий день після овуляції, під час якого оцінювали найбільш показові параметри для цього випадку: максимальну швидкість кровотоку (МШК) та індекс резистентності (IR).

Результати дослідження кровотоку внутрішньояєчникових артерій представлені в таблиці 5.1.1.

Таблиця 5.1.1

Показники інтраоваріального кровотоку активного яєчника у жінок досліджуваних груп, (M±m)

Параметр кровотоку	Значення показнику по групах	
	Жінки з МО	Контроль
IR середина I фази МЦ	0,52±0,01*	0,49±0,01
МШК(см/с) середина I фази МЦ	10,59±0,02*	12,39±0,011
IR періовуляторний період	0,48±0,001*	0,43±0,002
МШК(см/с) періовуляторний період	11,78±0,05*	16,39±0,03
IR середина II фази МЦ	0,51±0,002*	0,45±0,002
МШК(см/с) середина II фази МЦ	12,13±0,015*	18,22±0,021

Примітка. * – різниця вірогідна відносно групи контролю (p<0,05).

Як видно з представлених даних таблиці 5.1.1, зміни кровозабезпечення активного яєчника у пацієток з МО спостерігались вже на ранніх етапах розвитку фолікула, а саме, в середині першої фази про що свідчило достовірно нижчі показники МШК у них ніж в групі контролю, відповідно (10,59±0,02) см/с проти (12,39±0,011) см/с (p<0,05). Низькі значення показників МШК у пацієток з МО були обумовлені відсутністю адекватного зниження IR. В періовуляторному періоді показники IR у жінок з МО продовжували триматись на високих рівнях (0,48±0,001) в порівнянні з показниками у жінок групи контролю. При чому значення показнику МШК в періовуляторний період у жінок з наявністю МО також не досягала необхідних максимумів, що є критичною умовою нормальної, своєчасної овуляції (11,78±0,05) см/с проти (16,39±0,03) см/с в групі контролю (p<0,05).

Причиною недостатності лютеїнової фази як і наслідком порушеної овуляції, що передувала утворенню жовтого тіла є обмеження його кровопостачання, оскільки в умовах зниженого кровопостачання до лютеоцитів не надходить необхідна кількість холестеролу для синтезу прогестерону, що ще раз доводить про порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи.

Згідно отриманих результатів трансвагінальної ультразвукової ехоскопії ультразвукові ознаки полікістозних яєчників і ановуляції (рис. 5.1.1) були виявлені у 57 (43,84%) жінок з МО в порівнянні з жінками групи контролю, де цей показник становив 7 (11,67%, $p < 0,05$).

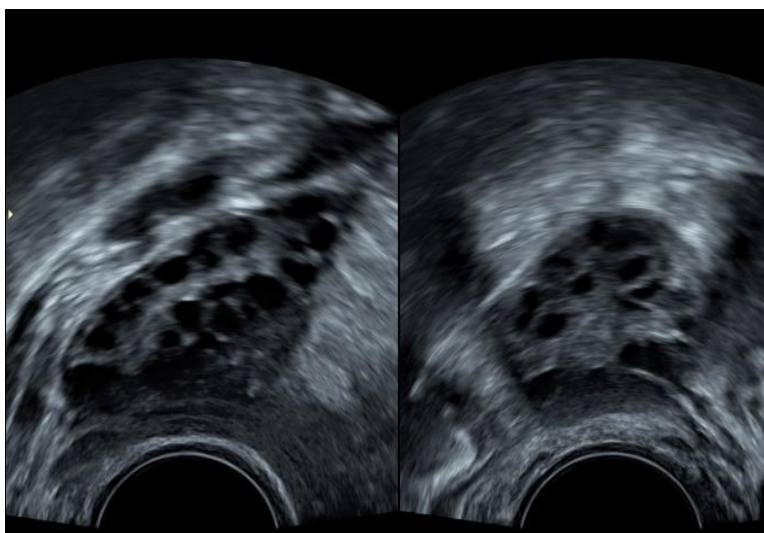


Рис.5.1.1 а

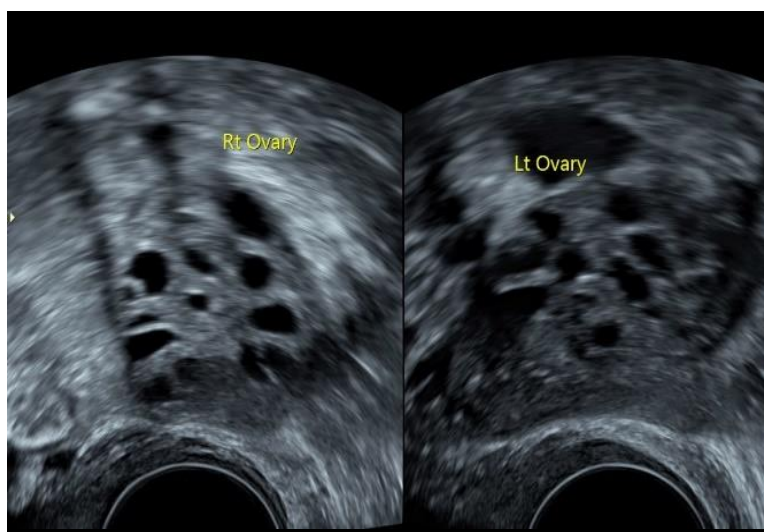


Рис.5.1.1 б

Рис.5.1.1 (а, б) УЗ-картина полікістозу яєчників (пацієнтка М., 29 років).

Аналіз ультразвукових показників органів малого тазу виявив високу частоту гіперпроліферативних процесів ендометрію саме у жінок з МО, що може бути як наслідок хронічної гіперестрогенії на тлі ожиріння, а також ановуляції, маткових кровотеч.

Під час проведення УЗД ОМТ виявлено вірогідно більшу частку пацієток з лейомоміою матки саме серед жінок з МО в порівнянні з жінками групи контролю.

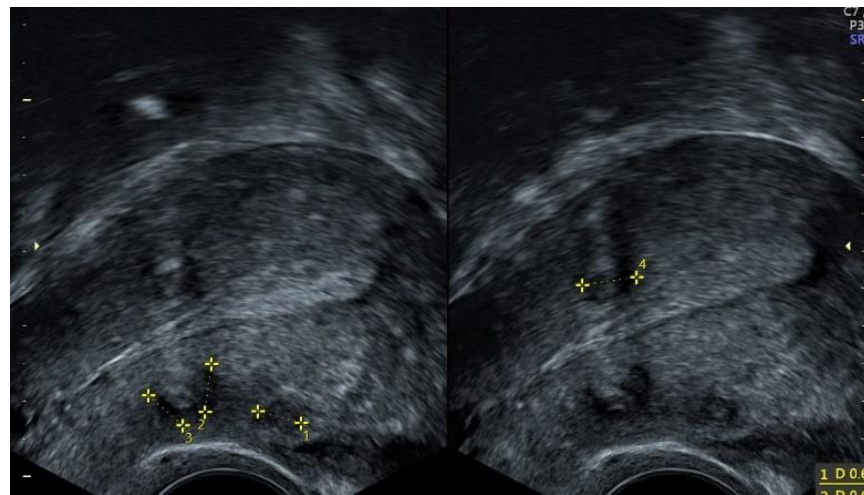


Рис.5.1.2

Рис.5.1.2 УЗ-картина міоми матки (пацієнтка В., 39 років).

Звертає на себе увагу високий відсоток поєднання виявленої патології матки з патологією молочної 23 (74,19%) і щитоподібної 19 (61,29%) залоз, та з гіперплазією ендометрія 13 (41,93%) (табл.5.1.2) у пацієток з МО. Таке комплексне поєднання може бути обумовлено хронічною ановуляцією, яєчникомовою гіперандрогенією та гіперестрогенією у цієї категорії пацієток. При цьому слід зазначити, що міома матки, як і проліферативні процеси ендометрію супроводжується низкою ендокринно-метаболічних порушень. Також саме у цих пацієток частіше зустрічалися гіпертонічна хвороба, ЦД2, бронхіальна астма, варикозне розширення вен. Відмічається статистично значимо більша частота патології ЩЗ у жінок з МО та її поєднання з патологією репродуктивної системи.

Як видно з таблиці 5.1.2, гіперплазія ендометрія вірогідно частіше зустрічалася у пацієток з МО в порівнянні з жінками групи контролю (рис.5.1.3), наявність МО в 1,7 разів збільшує розвиток гіперпластичних процесів ендометрію. Слід зазначити, що якщо лейоміома матки є доброякісною пухлиною у переважній більшості випадків, то гіперплазія ендометрія, особливо на тлі ожиріння та інсулінорезистентності є патологією з високим ризиком малігнізації.

Таблиця 5.1.2

**Частота виявлення патології репродуктивної системи
у жінок досліджуваних груп за результатами УЗД, абс.ч. (%)**

Варіант патології	Групи пацієток	
	Основна (n = 130)	Контроль (n = 60)
СПКЯ	37 (28,46%)*	4 (6,67%)
Гіперплазія ендометрію	44 (33,84%)*	6 (10,0%)
Лейоміома матки	31 (23,84%)*	4 (6,67%)
Доброякісні пухлини яєчників	12 (9,23%)*	2 (3,33%)
Ендометріоз	23 (17,69%)*	7 (11,67%)
Поліпи ендометрію	33 (25,38%)*	1 (1,67%)
Запальні захворювання ОМТ	63 (48,46%)*	6 (10,0%)
Доброякісні захворювання МЗ	58 (44,61%)*	9 (15,0%)
Патологія щитоподібної залози	41 (31,53%)*	7 (11,67%)

Примітки: * – різниця вірогідна відносно показника контрольної групи (p<0,05)

Так, ультразвукові ознаки ГЕ частіше мали місце у жінок основної групи спостереження, що може бути свідченням тривалого гормонального дисбалансу статевих стероїдних гормонів (гіпопрогестеронемія і відносна гіперестрогенія на тлі хронічної ановуляції) при супутніх порушеннях гормонального гомеостазу центрального генезу і включенням мутаційних механізмів трансформації ендометріальною гіперплазії в ендометріальну

інтраепітеліальну неоплазію. На порушення менструальної функції за типом метрорагії скаржилися 34 (26,15%) пацієток з МО на відміну від жінок групи контролю де цей показник становив 5 (8,4%).



Рис.5.1.3 а

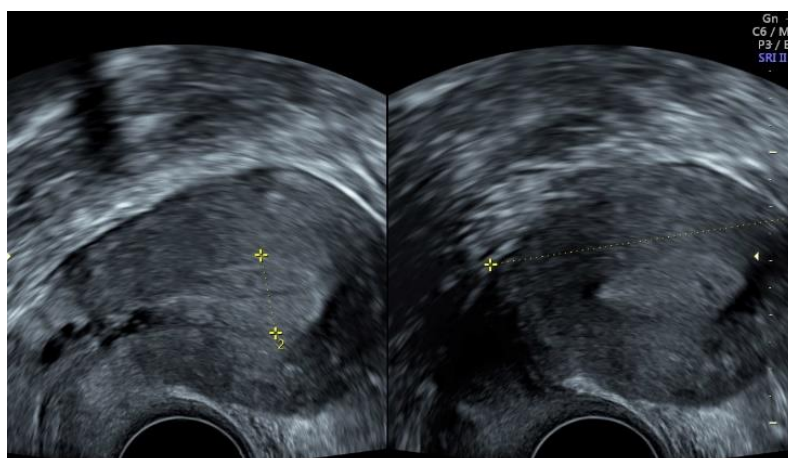


Рис.5.1.3 б

Рис.5.1.3(а, б) УЗ-картина гіперплазії ендометрія (пацієнтка П., 35 років)

При чому наявність поліпів ендометрію також переважала в групі пацієток з МО, ніж у жінок групи контролю, що також може бути свідченням більш тривалим у них гормональним дисбалансом (рис.5.1.4). Таким чином, у жінок з МО на тлі хронічної ановуляції, яєчникової гіперандрогенії та гіперестрогенії частіше розвиваються гіперпроліферативні процеси в ендометрії. Отже, було виявлено, що у жінок з МО суттєво переважають ті форми ГПЕ, які обумовлюються гормональним дисбалансом.

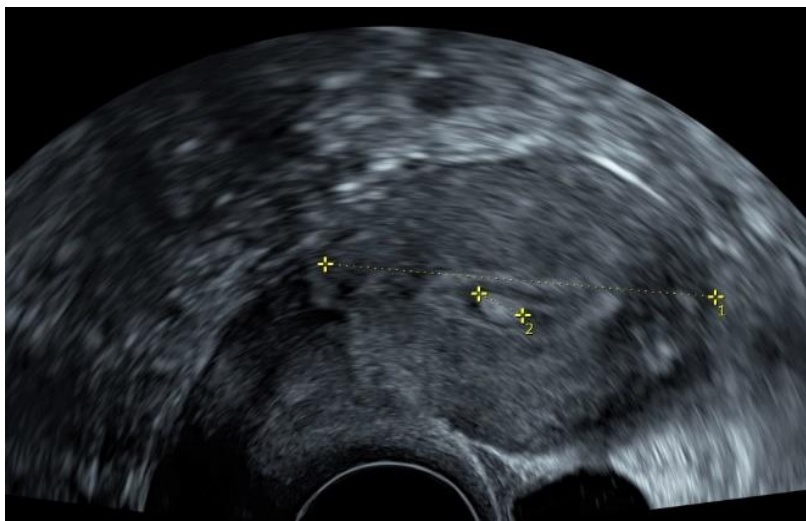


Рис.5.1.4 а

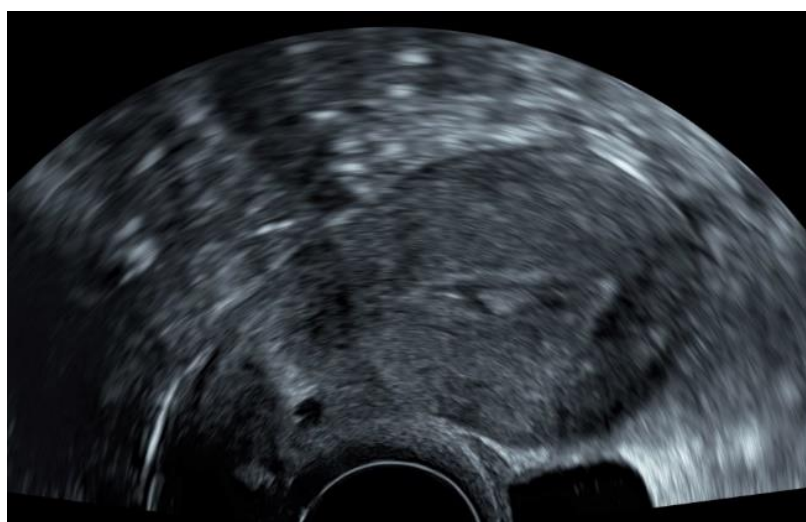


Рис.5.1.4 б

Рис.5.1.4 – УЗ-картина поліпа ендометрія (пацієнтка Н., 34 років)

Під час проведеного дослідження нами виявлено певні закономірності між репродуктивним здоров'ям та наявністю компонентів МС у пацієток основної групи спостереження. Найбільш розповсюджені порушення репродуктивного здоров'я поєднувались з різною частотою кожного з компонентів МС. Так, при лейоміомі матки найбільш розповсюдженими компонентами були: зниження ЛПВЩ- у 25 із 36 жінок (69,44%), підвищення середніх показників ТГ у 23 жінок (63,89%) та АТ у 22 жінок (61,11%). Гіперпролактинемія була у 16 жінок (44,44 %), ОТ у 13 жінок (36,11%), а при гіперпролактинемії – гіперглікемія натще у 48 із 76 жінок (63,16%), зниження середніх рівнів ЛПВЩ у 44 жінок (57,89%), підвищення

середніх показників ТГ у 39 жінок (51,32%), підвищення середні показників АТ у 25 жінок (32, 89%) та ОТ у 22 жіно (28,94%) (рис. 5.1.5).

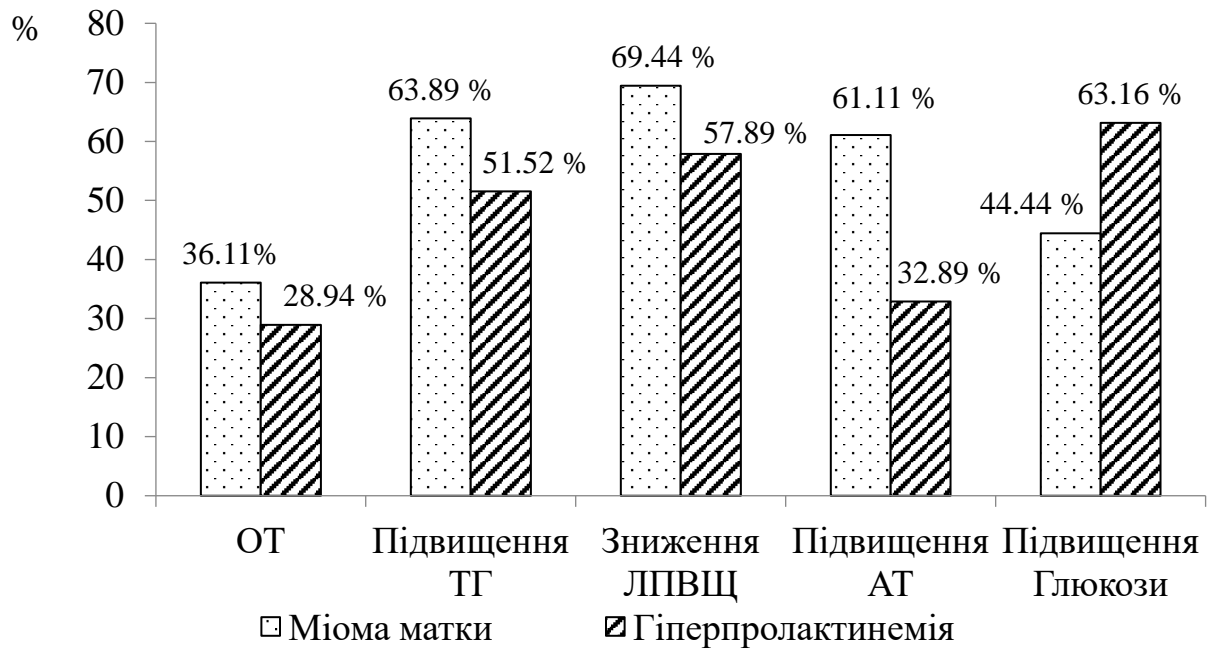


Рис.5.1.5 Поєднання найбільш розповсюджених розладів РЗ з компонентами МС у пацієток досліджуваних груп, абс.ч.(%).

5.2. Структура дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок досліджуваних груп

Окрім змін що відбуваються в органах малого тазу у жінок з МО, найбільш чутливою тканиною є також паренхіма молочної залози, а жирова тканина є джерелом гормонів-естрогенів, тому важливо також оцінювати морфо-функціональні зміни в тканині молочної залози. Поряд із зростанням індексу маси тіла підвищується концентрація гормонів, що закономірно призводить до зростання ризику виникнення раку молочної залози. Крім того, доведено, що розвитку РМЗ сприяє також і гіперінсулінемія, що часто супроводжується у пацієнтів з ожирінням та МО.

Всім жінкам було проведено ультразвукове дослідження стану МЗ. При виявленні об'ємного утворення молочних залоз всі обстежені жінки підлягали більш ретельному вивченню стану МЗ: виконувалася оцінка кровопостачання із застосуванням кольорового або енергетичного доплера, призначалася мамографія з метою подальшого прийняття рішення щодо необхідності проведення біопсії. Верифікація діагнозу проводилася за допомогою використання шкали Bi-RADS, що дозволяє виробити подальшу тактику ведення пацієток з утвореннями в МЗ.

Згідно проведеного дослідження нами виявлено більш суттєво високу частоту доброякісних захворювань молочної залози в групі пацієток з МО в порівнянні з групою здорових жінок. При цьому було виявлено, що у жінок з МО суттєво переважали різні клінічні форми дисгормональних захворювань молочних залоз саме тих клінічних варіантів, що спричинені гормональним дисбалансом (табл. 5.2.1).

Таблиця 5.2.1

Структура ДЗМЗ у пацієток досліджуваних груп, абс.ч.(%)

ДЗМЗ	Група жінок	
	Основна група (n =130)	Група контролю (n =60)
Наявність ДЗМЗ	97 (74,61%)*	17 (28,33%)
Дифузна фіброзно-кістозна мастопатія	37 (28,46%)*	9 (15,0%)
Дифузна фіброзна мастопатія	12 (9,23,%)	0
Дифузний фіброаденоматоз	24 (18,46%)*	5 (8,33%)
Вузлова мастопатія	9 (6,92%)	2 (3,33%)
Змішана форма ДЗМЗ	13 (10,0%)*	1 (1,67%)
Інволютивна мастопатія	2 (1,53%)	0

Примітка:

* – різниця вірогідна відносно показника контрольної групи ($p < 0,05$).

Ультразвукове дослідження молочної залози в ранню проліферативну фазу циклу продемонструвало суттєво більшу порівняно з групою контролю частоту об'ємних утворень (кіст, фіброаденом) у жінок з МО (табл. 5.2.1). Як і очікувалось у жінок з МО частота об'ємних утворень МЗ була вищою, ніж у жінок групи контролю. Цікаво, що покази до взяття біопсії були наявні з однаково високою (до 50%) частотою у жінок з МО як раннього/активного, так і пізнього репродуктивного віку, в той час як у жінок групи контролю були лише у жінок в пізньому репродуктивному віці. Виявлено, що у пацієток з МО має місце найбільша частота дисгормональних захворювань молочних залоз, при цьому зростає питома вага вузлових та змішаних форм. Так, для жінок з МО був більш притаманний пременопаузальний тип будови молочних залоз і виражений фіброз залозистої тканини та були виявлені вже в ранньому репродуктивному віці. При цьому слід зазначити що пацієнтки суб'єктивних скарг на стан молочних залоз не пред'являли.

Так, частота ДЗМЗ у жінок з МО зустрічалась у переважної більшості пацієток на відміну від пацієток групи контролю ($p < 0,05$). В структурі дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок з МО поряд з дифузними формами ДЗМЗ (дифузна фіброзно-кістозна мастопатія – 37 (28,46%), дифузна фіброзна мастопатія – 12 (9,23%) та дифузний фіброаденоматоз – 24 (18,46%), відмічаються і 9 (6,92%) вузлові форми. Такі зміни в структурі МЗ у пацієток з МО можуть бути свідченням не лише тривалого гормонального дисбалансу статевих стероїдних гормонів (гіпопрогестеронемія та відносна гіперестрогенія), а й порушеннями гормонального гомеостазу центрального генезу та наднирників (гіпокортизолемія).

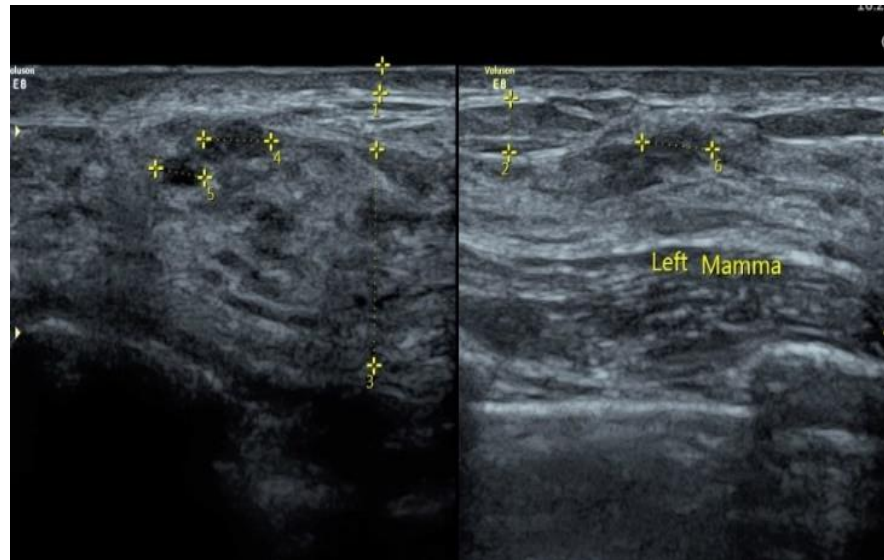


Рис.5.2.1 а

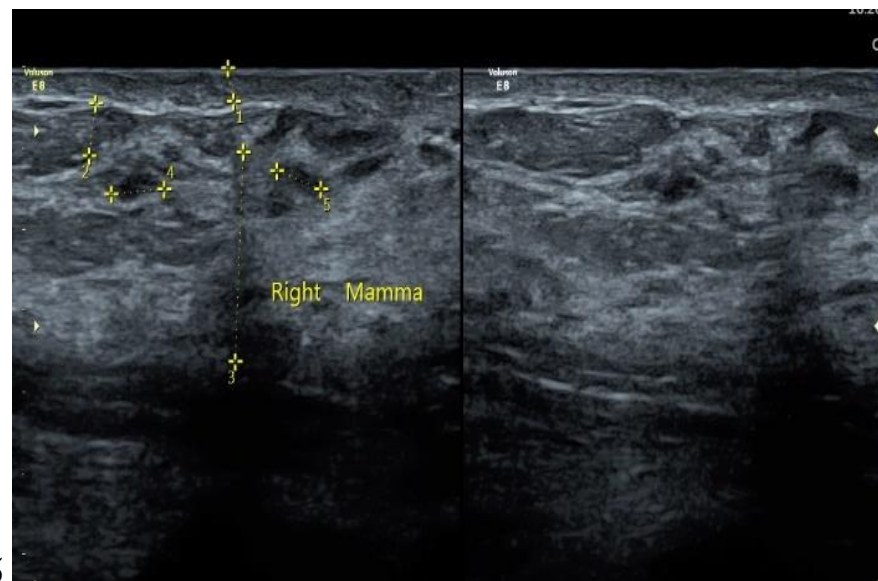


Рис.5.2.1 б

Рисунок 5.2.1 (а,б) УЗД картина молочної залози
(пацієнтка з МО, 31 рік ДЗМЗ)

У 25,77% пацієток з МО було виявлено показання для проведення біопсії (табл. 5.2.2). Таким чином, отримані нами результати показують підвищений ризик розвитку гіперпроліферативних процесів ОМТ та ДЗМЗ у жінок з МО. Синтезовані гіпертрофованими жировими клітинами гормони, мають безпосередній локальний вплив на процеси ангіогенезу і беруть участь у місцевих прозапальних механізмах, не тільки формуючи гіперпроліферативну патологію ендометрію і доброякісну патологію молочних залоз, а й в подальшому призводити до ризику розвитку раку у

них. Тому своєчасна модифікація способу життя у жінок з МО (втрата ваги, збільшення фізичної активності, зміни харчової поведінки) важлива не тільки у попередженні розвитку цукрового діабету другого типу, інсульту і кардіоваскулярних захворювань в подальшому, але й і з метою профілактики гормонозалежної онкологічної патології.

Таблиця 5.2.2

Частота вогнищевої доброякісної патології молочних залоз (ВДПМЗ) у жінок з МО в порівнянні з групою контролю, абс.ч.(%)

Частота ВДПМЗ	Група жінок	
	Основна група (n =130)	Контроль (n =60)
Частота виявлення патології	97 (71,42%)*	17 (28,33%)
Наявність показів до біопсії	25 (25,77%)*	3 (5,0%)

Примітка: * – різниця достовірна відносно групи контролю, ($p < 0,05$);

Таким чином, для жінок з МО характерні такі особливості гемодинаміки яєчників, зареєстровані під час проведення доплерометрії, у вигляді збільшення васкуляризації строми з підвищенням індексів судинного опору та МШК у внутрішньояєчникових артеріях. Зміни кровозабезпечення активного яєчника у пацієнок з МО спостерігались вже на ранніх етапах розвитку фолікула, а саме, в середині першої фази про що свідчило достовірно нижчі показники МШК у них ніж в групі контролю, відповідно $(10,59 \pm 0,02)$ см/с проти $(12,39 \pm 0,011)$ см/с ($p < 0,05$), що обумовлено відсутністю адекватного зниження ІR. Причиною недостатності лютеїнової фази як і наслідком порушеної овуляції є обмеження його кровопостачання, оскільки в умовах зниженого кровопостачання до лютеоцитів не надходить необхідна кількість холестеролу для синтезу прогестерону, що ще раз доводить про порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи.

Під час проведення УЗД ОМТ виявлено вірогідно більшу частку пацієток з лейомоміою матки саме серед жінок з МО в порівнянні з жінками групи контролю. Звертає на себе увагу високий відсоток поєднання виявленої патології матки з патологією молочної 23 (74,19%) і щитоподібної 19 (61,29%) залоз, та з гіперплазією ендометрія 13 (41,93%) у пацієток з МО. Таке комплексне поєднання може бути обумовлено хронічною ановуляцією, яєчникомовою гіперандрогенією та гіперестрогенією у цієї категорії пацієток. Також у жінок з МО на тлі хронічної ановуляції, яєчникомової гіперандрогенії та гіперестрогенії частіше розвиваються гіперпроліферативні процеси в ендометрії.

Дослідження стану молочної залози виявило високу частоту доброякісних захворювань молочної залози в групі пацієток з МО в порівнянні з групою здорових жінок. При цьому було виявлено, що у жінок з МО суттєво переважали різні клінічні форми дисгормональних захворювань молочних залоз саме тих клінічних варіантів, що спричинені гормональним дисбалансом.

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу

1. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Регеда С.І., Тутченко Т.М., Гламазда М.І. «Роль порушень репродуктивного здоров'я в розвитку метаболічного синдрому у жінок» Журнал НАМН України. 2019. Т.25, №1. Ст. 77-87.
2. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Регеда С.І., Калугіна Л.В., Тутченко Т.М., Гламазда М.І., Западенко А.І. «Особливості функції яєчників у жінок з метаболічним синдромом, діагностованим за гармонізованими критеріями 2009 року» Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України 1(43) 2019 р.

РОЗДІЛ 6

ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ ТА АУТОКРИННО-ПАРАКРИННОЇ ФУНКЦІЇ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

Відомо, що жирова тканина є активним ендокринним органом. При надлишку жирової тканини підвищується рівень лептину та знижується рівень адипонектину, що призводить до інсулінорезистентності. Також ожиріння часто асоціюється з гіперандрогенією. Ці гормональні зміни призводять до ановуляції. Ожиріння впливає на гіпоталамо-гіпофізарну вісь протягом всього життя жінки, впливаючи на процеси статевого дозрівання. Для досягнення поставленої мети було обстежено: 68 жінок з МО та 37 жінок групи контролю. У всіх жінок був збережений менструальний цикл відповідно до клінічних настанов FIGO 2018 [144].

Показник відсотку вісцерального жиру у пацієток основної групи був вищий за популяційну норму для жінок (9%) і середній показник контрольної групи ($9,4 \pm 2,8\%$ проти $27,3 \pm 3,1\%$), (табл.7.1), що свідчить про переважно ектопічне (вісцеральне, печінкове) депонування жиру у жінок з МС на тлі ожиріння [98, 103].

Під час проведеного дослідження у пацієток з МО зареєстровано статистично значимо нижчі показники АМГ порівняно з жінками контрольної групи: $2,9 \pm 0,8$ нг/мл проти $5,63 \pm 1,7$ нг/мл, відповідно (табл.6.1, $p < 0,05$).

Аналіз показників гормонального гомеостазу показав, що у пацієток з МО виявлено вищі рівні сироваткового показнику ФСГ на відміну від пацієток групи контролю ($8,4 \pm 3,5$ проти $6,8 \pm 1,8$ ОД/Л, $p < 0,05$) (табл. 6.1).

Зареєстровані відмінності в поєднанні наближених до нижньої межі рівнів АМГ на тлі підвищених рівнів ФСГ свідчать про суттєві відмінності патогенезу оваріальної дисфункції при наявності МО (на тлі збільшеного

ІМТ і абдомінального ожиріння). Так, у жінок з МО на тлі збільшеного ІМТ мала місце гіпогонадотропна дисфункція, описана в багатьох дослідженнях присвячених впливу ожиріння на функцію гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи.

Таблиця 6.1

Результати антропометричних та гормональних досліджень обстежених жінок, (M±m)

Групи жінок	Значення показнику по групах	
	Основна група (n=68)	Контрольна група (n=37)
ІМТ	33,6±3,1*	21,7±2,8
%вісцерального жиру	27,3±3,1*	9,4±2,8
ФСГ, ОД/л	8,4±3,5*	6,8±1,8
ЛГ, mIU/ml	13,61±3,4*	5,71±2,4
Пролактин, ng/ml	23,89±4,1*	10,27±4,6
АМГ, ng/ml	2,9±0,8*	5,63±1,7
Естрадіол, pg/ml	3,35±0,42*	0,46±0,11
Прогестерон, ng/ml	3,3±1,2*	17,25±3,6
ТТГ, мкОД/мл	5,21±0,71*	3,12±0,11

Примітка. * - різниця вірогідна відносно пацієток групи контролю (p<0,05).

Раннє виснаження оваріального резерва може бути пов'язане гонадотоксичними впливами вісцерального ожиріння. Можлива також

наявність спільної генетичної схильності до раннього розвитку метаболічних порушень та виснаження оваріального резерва.

Встановлено, що сироваткова концентрація ЛГ у пацієток з МО становила $13,61 \pm 3,4$ mIU/ml проти $5,71 \pm 2,4$ mIU/ml у здорових пацієток контрольної групи ($p < 0,05$). Підвищені рівні ЛГ в свою чергу призводять до утворення андрогенів в яєчниках, тим самим виникають порушення менструального циклу, дозрівання фолікулів та процесу овуляції, що в подальшому може привести до неплідності.

Аналіз середнього сироваткового рівня пролактину показав, що у пацієток з МО спостерігалось високе його значення на відміну від жінок групи контролю.

Така закономірність була виявлена і при аналізі показників середнього значення ТТГ. У пацієток з МО спостерігалось збільшення показників сироваткового рівня ТТГ, що свідчило про наявність у них гіпотеріозу на тлі підвищених рівнів пролактину.

В ході дослідження встановлено негативний кореляційний взаємозв'язок між рівнями АМГ, ІМТ та вмістом жирової тканини в основних групах дослідження ($r = -0,78$; $p < 0,05$).

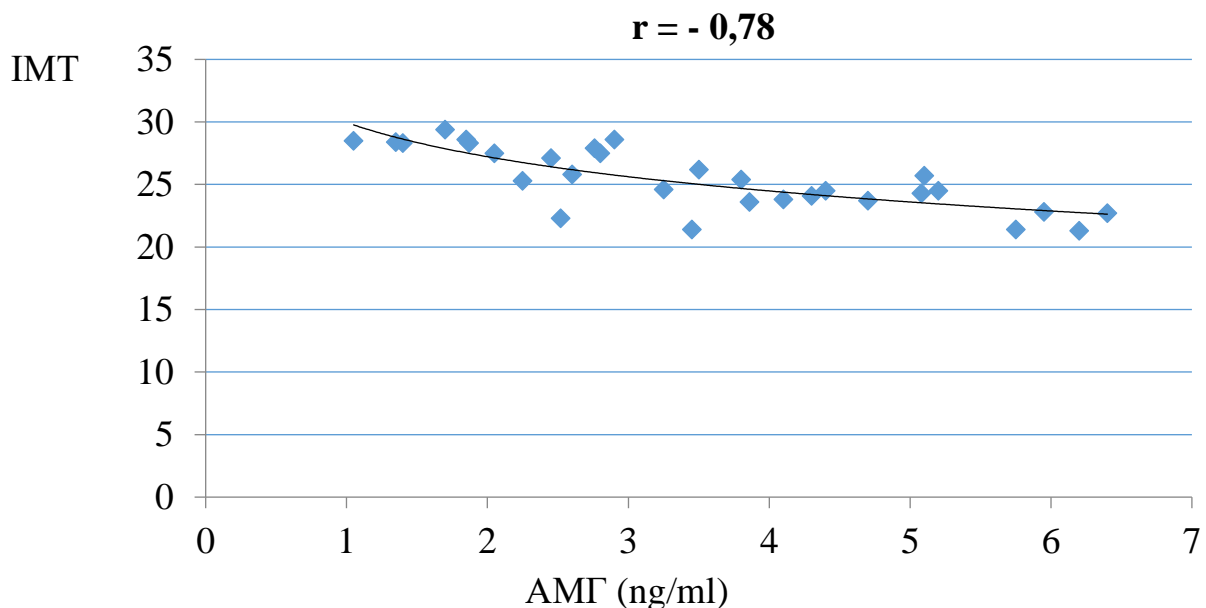


Рис. 6.1. Взаємозв'язок рівня АМГ та ІМТ у жінок досліджуваних груп.

Отже, в групах жінок з надмірною масою тіла спостерігається стан відносної гіперестрогенії на тлі гіпопрогестеронемії. Саме зниження рівня прогестерону за відносної гіперестрогенії може бути чинником, що підвищує ризик розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрія та клінічно проявляється у вигляді метрорагій у даної категорії жінок.

Вивчення сироваткового рівня естрадіолу показав вірогідно вищі його показники у пацієток з МО в порівнянні з жінками групи контролю (відповідно $3,35 \pm 0,42$ pg/ml, проти $0,26 \pm 0,12$ pg/ml, $p < 0,05$).

Для встановлення базального рівня естрогенної насиченості нами визначено рівні естрадіолу в сироватці крові радіоімунним методом на 2-3 день менструального циклу (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Розподіл обстежених жінок за рівнями естрадіолу та прогестерону, абс. (%)

Групи	Вивчаємий показник			
	Естрадіол		Прогестерон	
	гіпо-естрогенія	нормо-естрогенія	гіпо-прогестеронемія	нормо-прогестеронемія
Основна група n=68	37 (90,24%)	4 (9,76%)	36 (87,80%)	5 (12,20%)
Група контролю n=37	11 (31,43%)	24 (68,57%)	7 (20,0%)	28 (80,0%)

Примітка. * - різниця вірогідна відносно пацієток групи контролю ($p < 0,05$).

Аналізуючи дані базального рівня естрогенів встановлено, що у пацієток з МО переважав гіпоестрогенний стан, тоді як серед здорових жінок переважала питома частка нормоестрогенії. В той же час слід зазначити, що у пацієток основної групи спостереження було виявлено також і абсолютну гіпопрогестеронемію. Так, у пацієток з МО знижені рівні прогестерону у

другій фазі природного або індукованого менструального циклу спостерігались у 87, 80% жінок на відміну від пацієток групи контролю, які мали нормальний рівень прогестерону ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що середні показники базальних рівнів гонадотропних гормонів (ФСГ та ЛГ) у жінок основної групи спостереження знаходились в межах нормативних значень. При аналізі співвідношення ЛГ/ФСГ виявлено, що у жінок з МС на тлі ожиріння спостерігалось співвідношення гонадотропних гормонів більше одиниці, що достовірно перевищувало відповідний показник в контрольній групі здорових жінок (рис. 6.2).

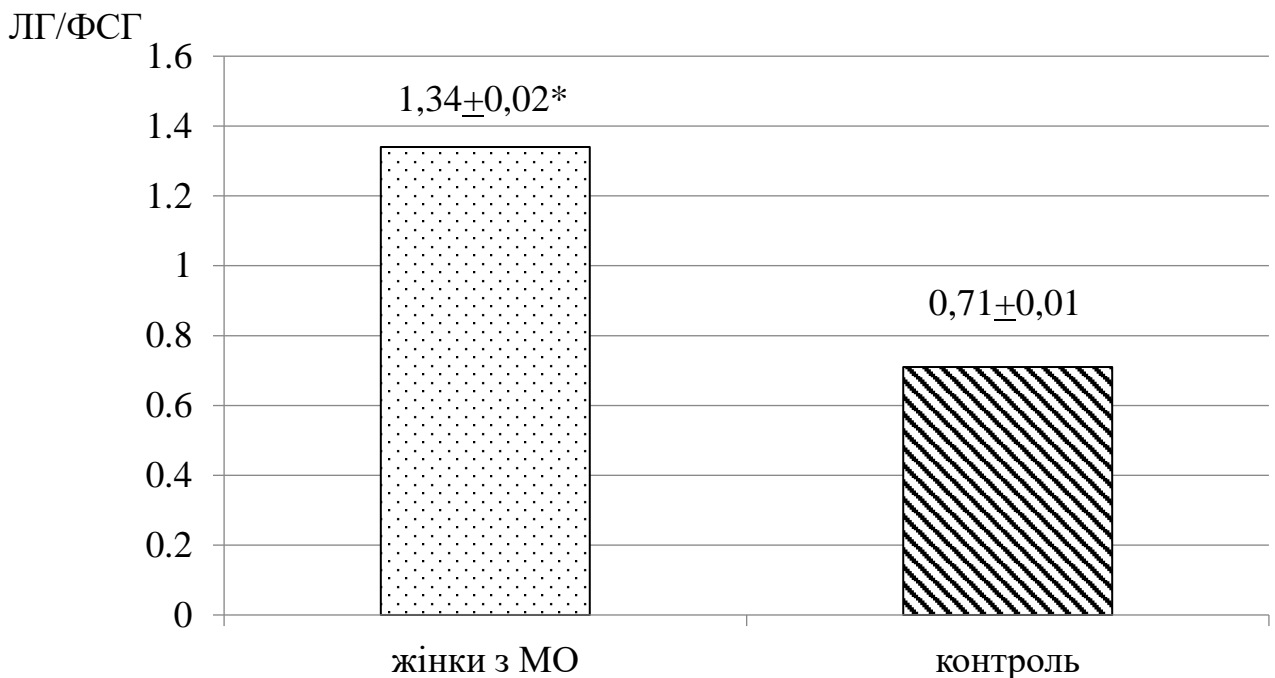


Рис. 6.2. Співвідношення гонадотропнів у жінок досліджуваних груп, (M ± m)

Примітка. *- різниця статистично значима відносно контролю ($p < 0,01$)

Враховуючи мультифакторність МО, а також наявність в анамнезі у обстежених жінок стресогенних чинників, всім жінкам проводили не лише дослідження функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, але й гормонів наднирників та андрогенів, а також глобуліну, який зв'язує статеві гормони (табл.6.3).

Так, середні значення показників ДГЕА-с і базального кортизолу були вищими в групі жінок з МО і статистично значимо відрізнялися від середніх показників групи контролю (табл.6.3.). Такі виявлені особливості можуть бути пояснені описаним раніше явищем генетично детермінованої або набутої надмірної активації стрес-реалізуючих систем, що вірогідно є причиною ініціації ектопічного депонування жиру і розвитку адипозопатії, яка в свою чергу стає джерелом подальших метаболічних порушень через аномальний синтез адипокінів і екстрагонадного гормоногенезу. Периферична конверсія наднирникових андрогенів у естрогени відбувається у м'язах (25-30%), жировій тканині (10-15%) і у печінці (~4%). Тобто у жінок з МС естрогени утворюються внаслідок периферичної конверсії андрогенів шляхом ароматизації в жировій тканині, де ароматаза міститься в надлишку. У жінок з надлишком жирової тканини суттєво підвищений ризик гормонзалежних проліферативних процесів, у зв'язку з тим, що ароматизація - процес незворотній. Посилення зазначених процесів ароматизації у жировій тканині, порівняно із м'язовою спостерігається при збільшенні розмірів адипоцитів на тлі ожиріння [24,27].

Регуляція сироваткових рівнів андрогенів, зокрема тестостерону, відбувається також завдяки важливому додатковому механізму, а саме за допомогою виробки гепатоцитами ССЗГ, який впливає на стан андрогенії. Відомо, що зниження концентрації ССЗГ спостерігається при гіперадрогенних станах [8].

Абдомінальне ожиріння асоціюється з підвищенням рівня інсуліну в крові, що пригнічує синтез глобуліна, зв'язуючого гормону в печінці і відповідно підвищенню вироблення яєчникових гормонів. Підвищення ароматизації андрогенів в периферичній жировій тканині веде до підвищення рівня естрогенів в крові. Ожиріння асоціюється зі зниженням рівня антимюлерова гормону АМГ, що є показником оваріального резерву [115]. Також у пацієток з МО в нашому дослідженні було відмічено зниження рівня ССЗГ залежно від збільшення співвідношення ОТ/ОБ.

Таблиця 6.3

**Концентрація рівнів андрогенних гормонів в сироватці крові
у обстежених жінок (M±m)**

Показник	Значення показнику по групах	
	Основна група	Група контролю
ДГЕА-с (мкг/дл)	485,8±18,2 ^a	278,4±23,1
Кортизол базальний ранковий (мкг/дл)	25,8±2,6 ^a	16,6±3,3
Андростендіон (нг/мл)	3,8±1,6 ^a	2,2±1,1
ССЗГ (нг/мл)	78,76±25,6 ^a	103,5±29,2
Тестостерон загальний (нМоль/л)	2,4±1,1	1,9±1,4
Тестостерон вільний (пМоль/л)	18,6±3,6 ^a	2,6±1,2

Примітки: ^a – різниця вірогідна відносно групи контролю, (p<0,05).

Рівень загального тестостерону не відрізнявся між групами, в середніх рівнях андростендіона, що є попередником активних андрогенів, і вільної фракції тестостерона були зареєстровані суттєві відмінності між групами жінок з МО та групою контролю. При цьому, рівень андростендіону і вільного тестостерону був вищим за норму та статистично значимо відрізнявся від групи контролю (табл.6.3, рис.6.3). Високі показники рівня андростендіону у групі жінок з МО можна пояснити вторинними змінам яєчників. Збільшення вільної фракції тестостерону пов'язане зі зниженням синтезу печінкою глобуліна, що зв'язує статеві гормони (ССЗГ), причиною чого в можуть бути, як інсулінорезистентність, так і екстрагональний синтез естрогенів.

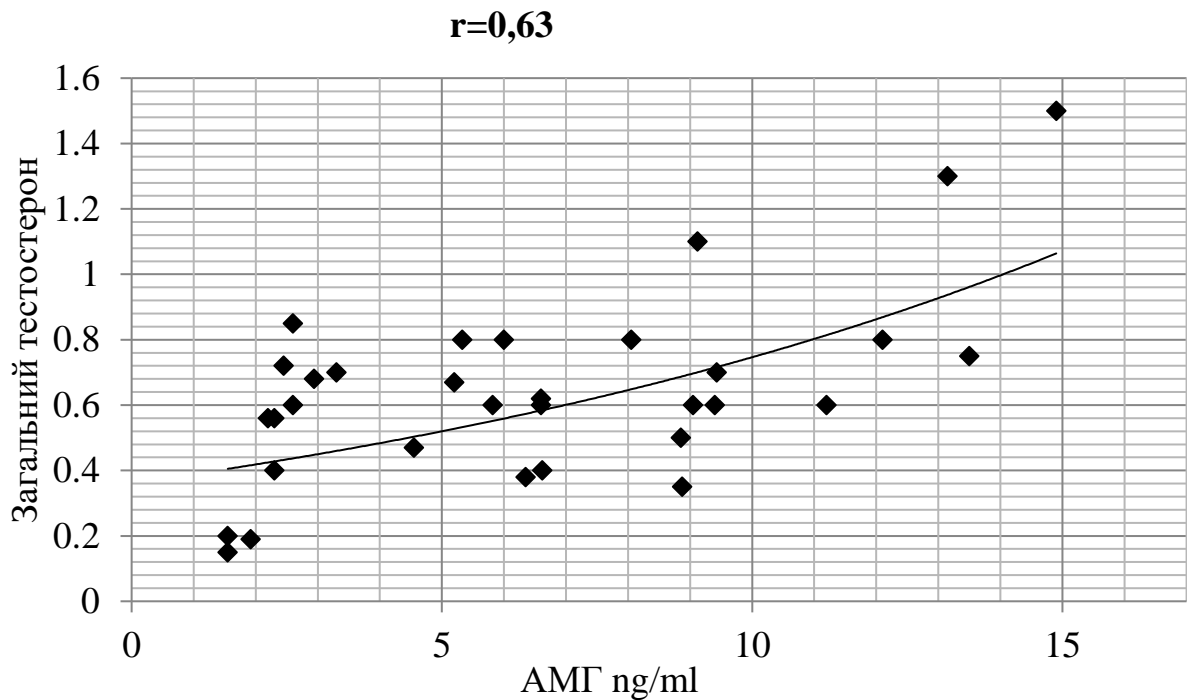


Рис. 6.3. Кореляційний зв'язок рівня АМГ та вмісту загального тестостерону у пацієток з МО.

Таким чином, нами були виявлені як спільні так і принципово відмінні особливості функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової та гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової вісей у досліджуваних жінок. Отримані результати дозволяють припустити, що генетично детерміновані особливості функціонування ГГНС є пусковим механізмом депонування жиру за вісцеральним типом і початку дисфункції жирової тканини, яка в свою чергу можливо справляє гонадотоксичний вплив або має спільне генетичне підґрунтя. За рахунок поступового накопичення вісцерального жиру внаслідок аліментарних факторів, що супроводжується загальним збільшенням і підшкірної і вісцеральної жирової тканини, та клінічно виражається збільшенням ІМТ, відбувається пригнічення синтезу гонадотропінів за рахунок гіперлептинемії та інших факторів.

Загальновідомо, що жирова тканина – ендокринний орган, що відіграє важливу роль в регуляції багатьох фізіологічних подій, таких як репродукція, імунна відповідь, метаболізм глюкози та ліпідів, шляхом секреції біоактивних цитокінів – адипокінами.

Оцінка рівнів адипокінів у обстежених груп жінок показала, що, як і очікувалось, у пацієток з МО спостерігалась гіперлептинемія. Середній рівень адипонектину у пацієток основних груп був в двічі нижчим, ніж в групі контролю (табл.6.4). Підвищення концентрації рівня лептину, що надає стимулюючу дію на ГнРГ тим самим контролює репродуктивну функцію, у жінок з ожирінням може порушувати фолікулогенез та дозрівання ооцитів в яєчниках.

Таблиця 6.4

Рівні адипокінів у обстежених жінок (M ± m)

Показник	Значення показнику по групам	
	Основна група	Група контролю
Адипонектин (мкг/мл)	7,4±3,8*	13,4±2,1
Лептин (нг/мл)	23,6 ± 3,1 *	4,1 ± 1,6

Примітки: * – різниця вірогідна відносно групи контролю, (p<0,05).

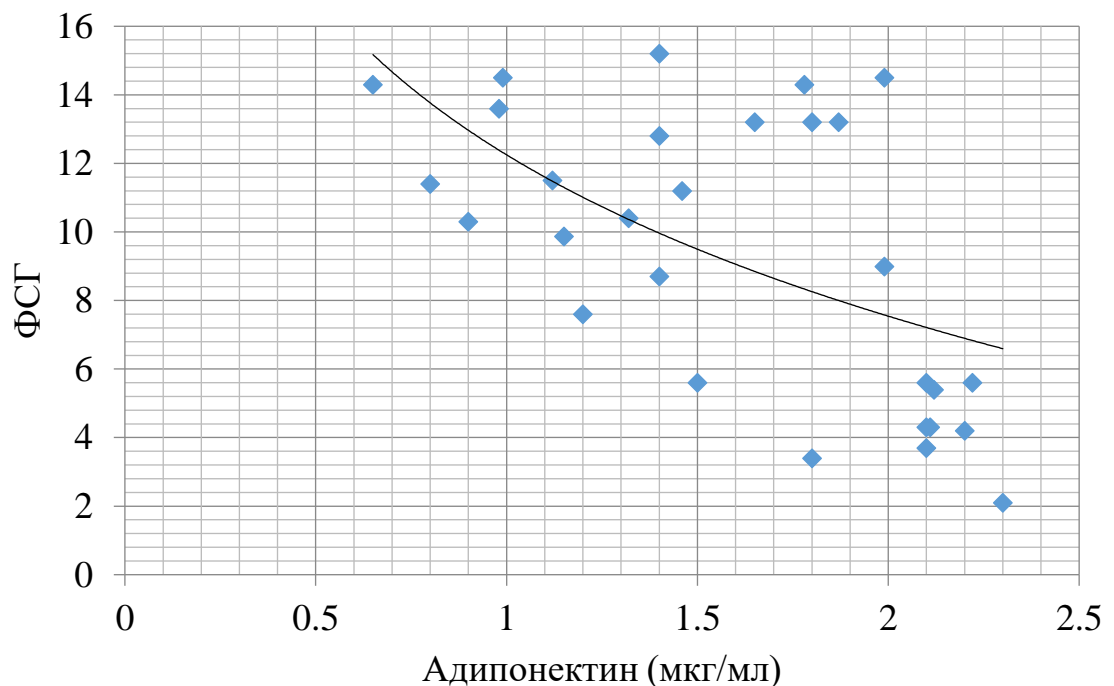


Рис. 6.4 Кореляційний зв'язок між рівнем адипонектину та ФСГ у жінок з МО (r=- 0,6, p<0,05).

У пацієток основної групи спостерігався знижений рівень адипонектину на тлі близького до верхньої межі норми лептину, саме таке співвідношення розглядається як фактор ризику кардіометаболічних ускладнень в подальшому. При аналізі взаємозв'язків рівнів адипокінів і показників функції ГГНС і ГГЯС було виявлено наступні кореляційні зв'язки: негативний зв'язок рівня адипонектину з ФСГ, пролактином та андрогенами (рис.6.4, 6.5).

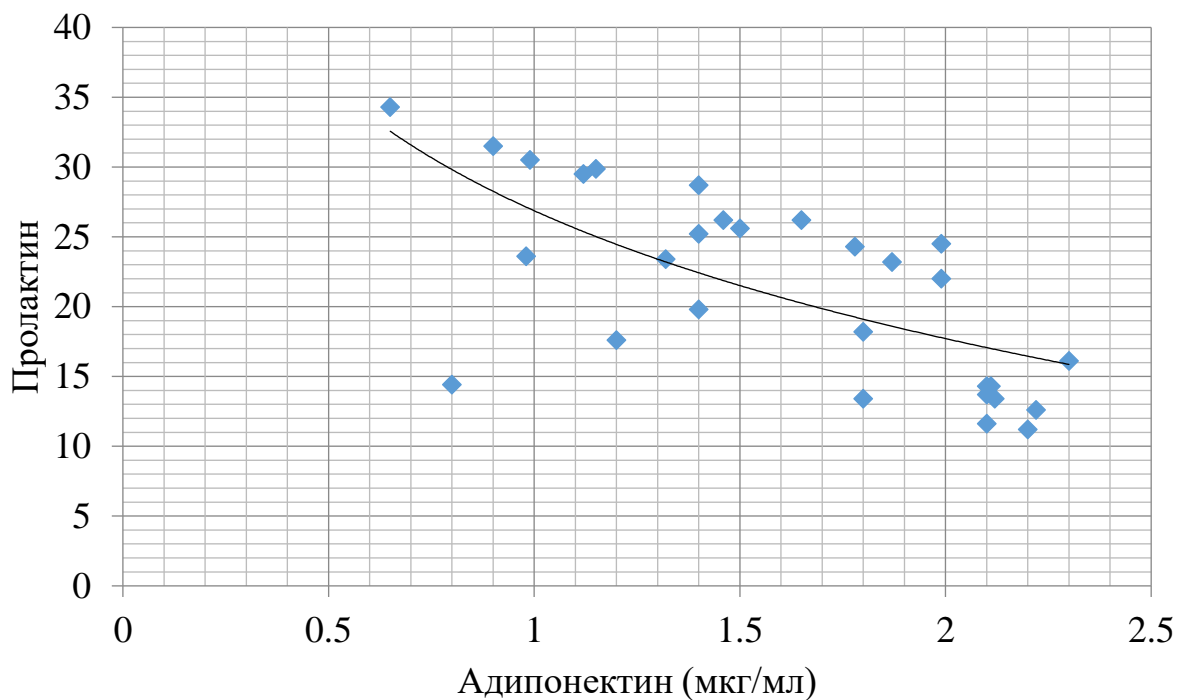


Рис.6.5 Кореляційний зв'язок між рівнем адипонектину та пролактину у жінок з МО ($r = -0,69$, $p < 0,05$)

Отже, отримані результати ще раз підтверджують присутність сильних асоціацій між рівнями адипокінів, які відображають адипозопатію з функцією ГГНС і ГГЯС.

Аналіз середнього рівня вітаміну Д, показав нижчі за норму показників в усіх групах обстежених жінок в тому числі і у жінок групи контролю (табл.6.5).

Таблиця 6.5

Рівні 25-гідроксिवітаміну Д у обстежених жінок ($M \pm m$)

Показник	Значення показнику по групах	
	Основна група	Група контролю
25-гідроксिवітамін Д (нМоль/л)	25,9 ± 2,1*	52,1 ± 3,5

Примітка: * – різниця вірогідна відносно групи контролю, ($p < 0,05$).

Більш виражений дефіцит вітаміну Д виявлено в основній групі дослідження, при цьому встановлено тенденцію до збільшення питомої ваги гіповітамінозу Д у групі жінок з МО. Так, у пацієток основної групи вірогідно частіше було діагностовано недостатність вітаміну Д у 34 жінок (50,00%) порівняно з показником у жінок контрольної групи (13 жінок (35,13%) відповідно) (рис. 6.6), в межах норми у 24 жінок групи контролю (64,86%) та у 20 пацієток (29,41%) основної групи спостереження ($p_{1-2, 1-3} < 0,05$).

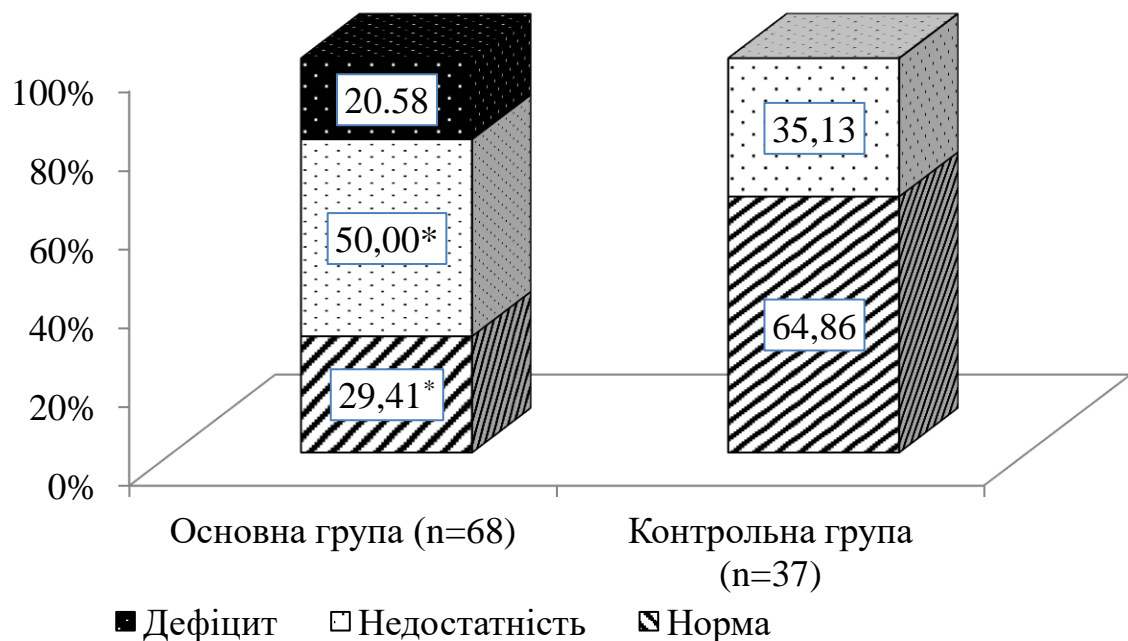


Рис. 6.6 - Частота Д-гіповітамінозних станів у жінок обстежених груп, абс.ч. (%)

Примітки: * - різниця вірогідна відносно показника в контрольній групі ($p < 0,05$).

У пацієток основної групи спостереження була виявлена виражена позитивна кореляція між рівнем вітаміну Д та адипонектину ($r=0,47$, $p < 0.05$), що може бути свідченням більш тривалих гормональних змін у даної категорії пацієток на тлі МО. В той же час значимих кореляцій рівня вітаміну Д з лептином виявлено не було, рис. 6.7.

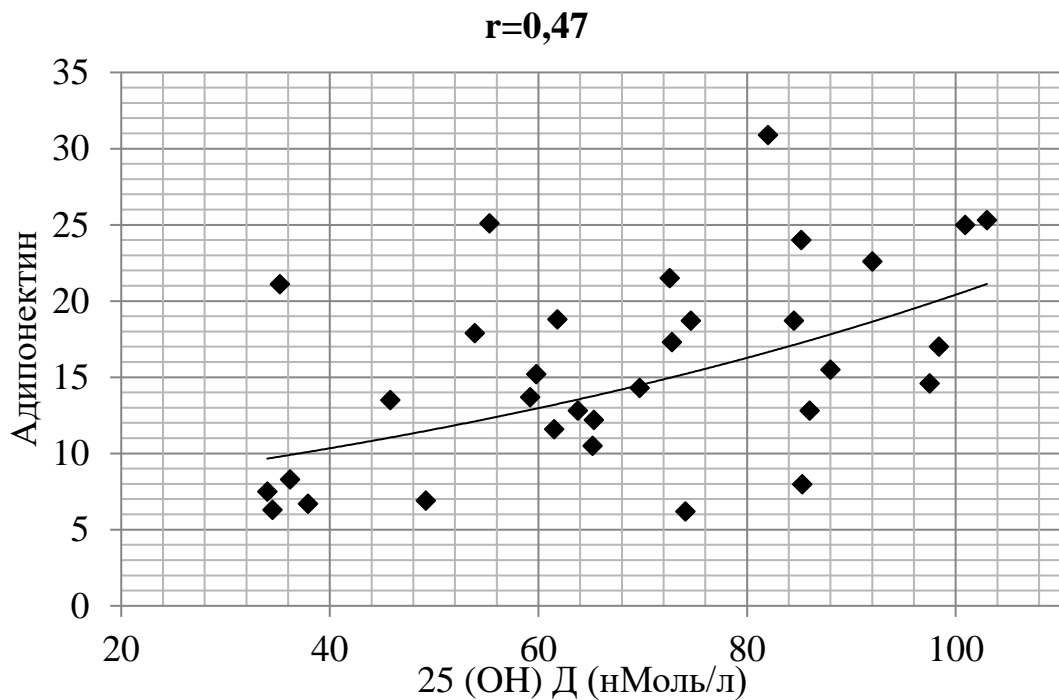


Рис. 6.7. Кореляційний взаємозв'язок між рівнем 25 (ОН) Д та вмістом адипонектину в жінок основної групи

У пацієток основної групи спостереження було виявлено зворотний кореляційний зв'язок між ІМТ і рівнем 25 (ОН) Д ($r=-0,73$) (рис. 6.8).

Таким чином, продемонстровано зв'язок дефіциту вітаміну Д з дисфункцією жирової тканини, особливо за умови її ектопічного депонування. Виявлені зв'язки вказують на роль дефіциту 25 (ОН) Д у формуванні ожиріння, дисфункції жирової тканини та ІР.

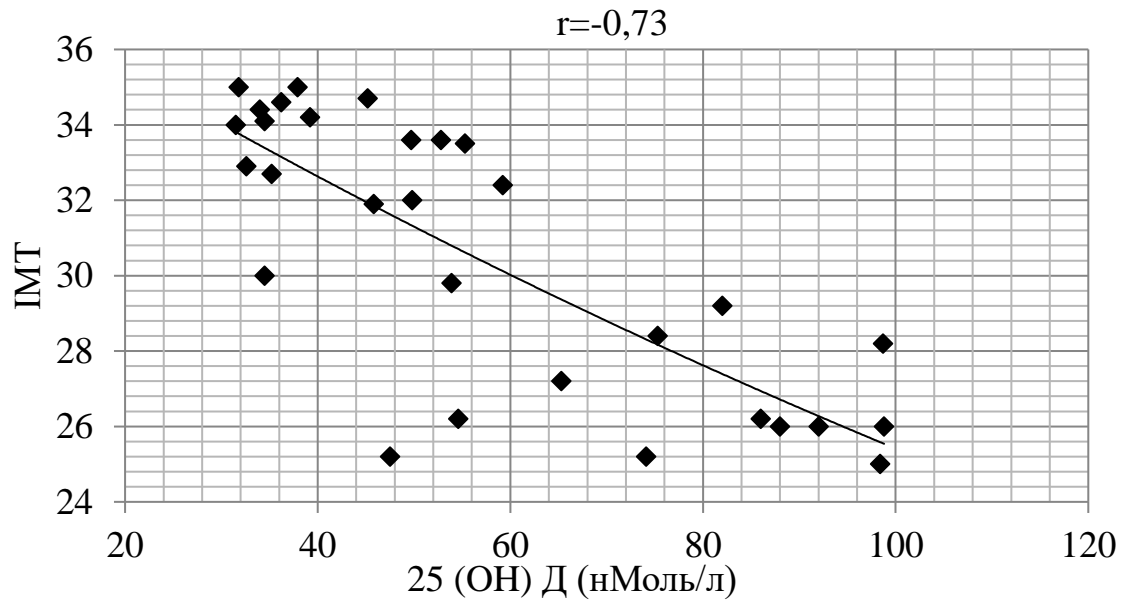


Рис.6.8. Кореляційний взаємозв'язок між рівнем 25 (ОН) Д та ІМТ у жінок основної групи дослідження.

Аналіз даних середнього показнику індексу НОМА, що є маркером наявності ІР, виявив вірогідно вищі показники у пацієток з МО в порівнянні з жінками групи контролю в 1,2 рази (табл.6.6). Також статистично відрізнялась у пацієток досліджуваних груп середня концентрація глюкози натще. Дослідження концентрації інсуліну натще показало вірогідно більші значення його показників у пацієток з МО.

Таблиця 6.6

Значення показників середньої концентрації вуглеводного обміну у жінок обстежених груп, $M \pm m$

Групи жінок	Значення показнику		
	Глюкоза	Інсулін	Індекс НОМА
Основна група	4,96±0,11	17,7±2,1	3,95±0,25
Контроль	4,51±0,03*	10,31±1,4*	2,11±0,18*

Примітка * різниця вірогідна відносно жінок основної групи ($p < 0,05$).

Вивчення особливостей ліпідного спектру (табл.6.7) у пацієток досліджених груп показав, вірогідно нижчі середні рівні ЛПВЩ у пацієток з МО ($0,97 \pm 0,03$ mmol/l) порівняно з показником в контрольній групі ($1,44 \pm 0,05$ mmol/l) ($p < 0,05$), що є одним з діагностичних критеріїв МС згідно з рекомендаціями ВООЗ. Також у пацієток з МО було виявлено вірогідно вищі концентрації ЛПНЩ ($2,76 \pm 0,21$ mmol/l) на відміну від таких у жінок контрольної групи ($1,98 \pm 0,19$ mmol/l, $p < 0,05$).

Таблиця 6.7

Показники ліпідного спектра у пацієток обстежених груп, $M \pm m$

Показник	Значення показнику по групах	
	Основна група	Група контролю
ЛПВЩ, mmol/l	$0,97 \pm 0,03^*$	$1,44 \pm 0,05$
ЛПНЩ, mmol/l	$2,76 \pm 0,21^*$	$1,98 \pm 0,19$
Холестерин, mmol/l	$5,76 \pm 0,23^*$	$3,72 \pm 0,32$
Тригліцериди, mmol/l	$1,93 \pm 0,11^*$	$0,82 \pm 0,13$

Примітки: * – різниця вірогідна відносно показника в контрольній групі, $p < 0,05$.

Також у пацієток з МО було виявлено і вищі показники середнього рівню ТГ $1,93 \pm 0,11$ mmol/l порівняно з такими в контрольній групі $0,82 \pm 0,13$ mmol/l ($p < 0,05$). При цьому слід зазначити, що статистично значуще підвищення середнього показника ТГ, який перевищував рекомендовану діагностичну норму $1,7$ mmol/l, є одним з критеріїв для встановлення діагнозу МС. Середня концентрація загального ХС в групі жінок з МО $5,76 \pm 0,23$ mmol/l перевищувала показник в контрольній групі $3,72 \pm 0,32$ mmol/l ($p < 0,05$), що перевищує рекомендовану норму для жінок 5 mmol/l.

Під час проведеного дослідження у пацієток з МО було виявлено негативний кореляційний зв'язок рівня адипонектину з ІМТ ($r=-0,81$), що вказує на зниження протекторного впливу адипонектину саме при ожирінні, та рівня адипонектину з індексом НОМА ($r=-0,36$), що свідчить про зменшення синтезу адипонектину при ІР у таких пацієток. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем резистину та індексом НОМА ($r=0,48$) говорить про роль його підвищення на формування ІР (рис. 6.9).

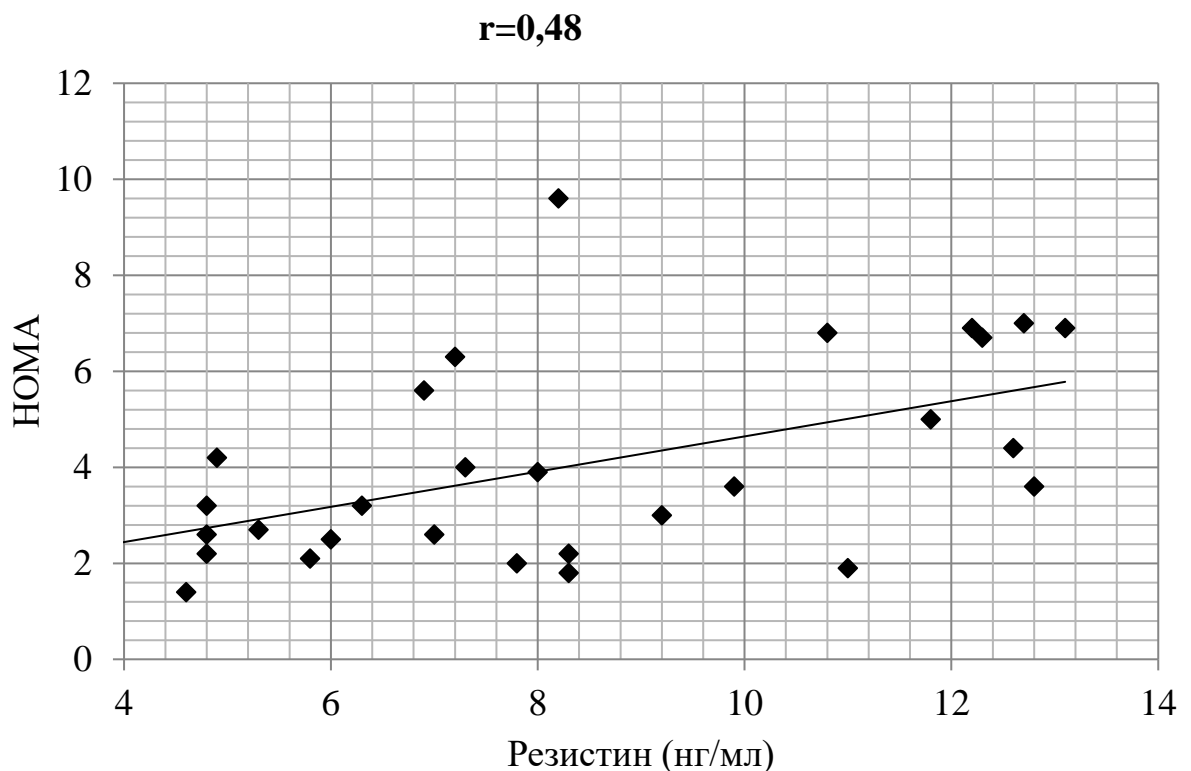


Рис.6.9. Кореляційний взаємозв'язок між рівнем резистину та індексом НОМА у пацієток з МО.

На формування субклінічного запалення, яке пов'язане з ІР у пацієток з МО, вказує виявлений у них позитивний кореляційний зв'язок між рівнем прозапального цитокіну ІЛ-6 та індексом НОМА ($r=0,46$), що в свою чергу підвищує ризик виникнення у них ранніх ускладнень з боку серцево-судинної системи (рис. 6.10).

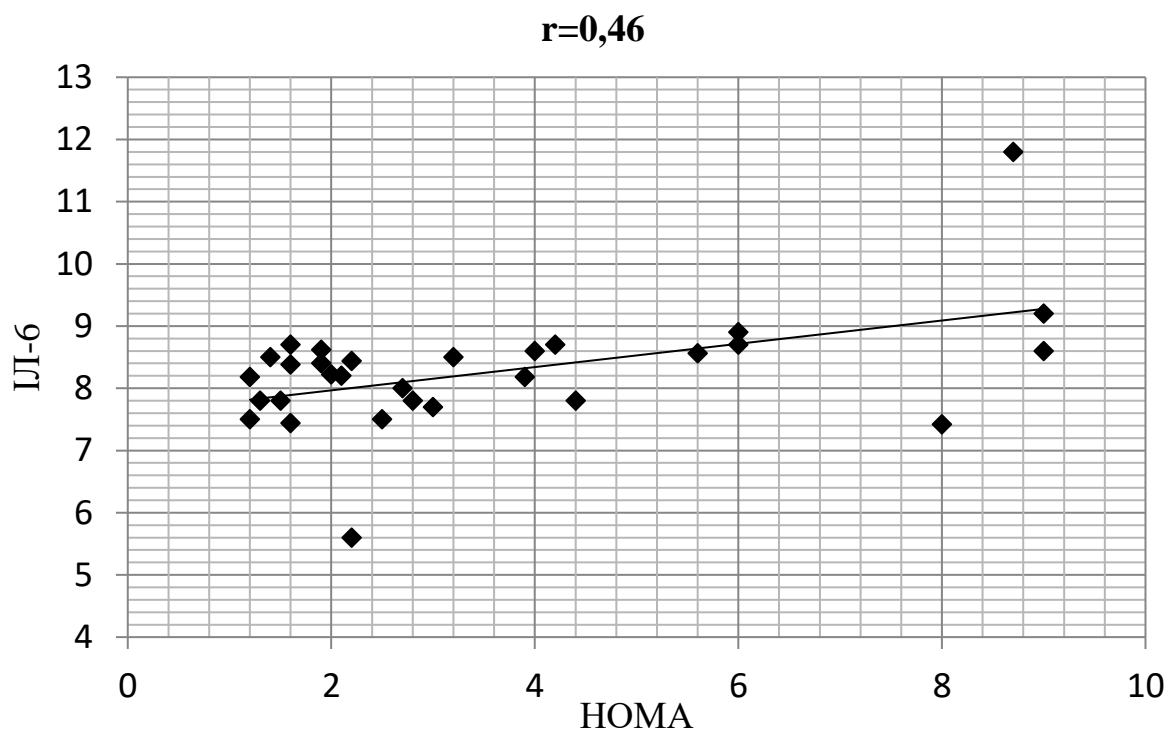


Рис.6.10. Кореляційний взаємозв'язок між рівнем ІЛ-6 та індексом НОМА

у жінок з МО.

Виявлена позитивна кореляція між рівнем ІЛ-6 та вмістом загального тестостерону ($r=0,59$) може свідчити про вплив субклінічного запального стану при ІР на підвищення синтезу андрогенів (рис. 6.11).

Встановлено наявність дисфункції жирової тканини у жінок з ожирінням, що підтверджує вагомий внесок надлишку жирової тканини в її розвиток. У формуванні дисфункції яєчників важливу роль відіграє порушення функції жирової тканини у пацієток з МО за рахунок аномального впливу рівня адипоцитокінів як безпосередньо на яєчниковий стероїдогенез, так і на його зв'язок з гіпоталамо-гіпофізарною системою і синтезом ССЗГ.

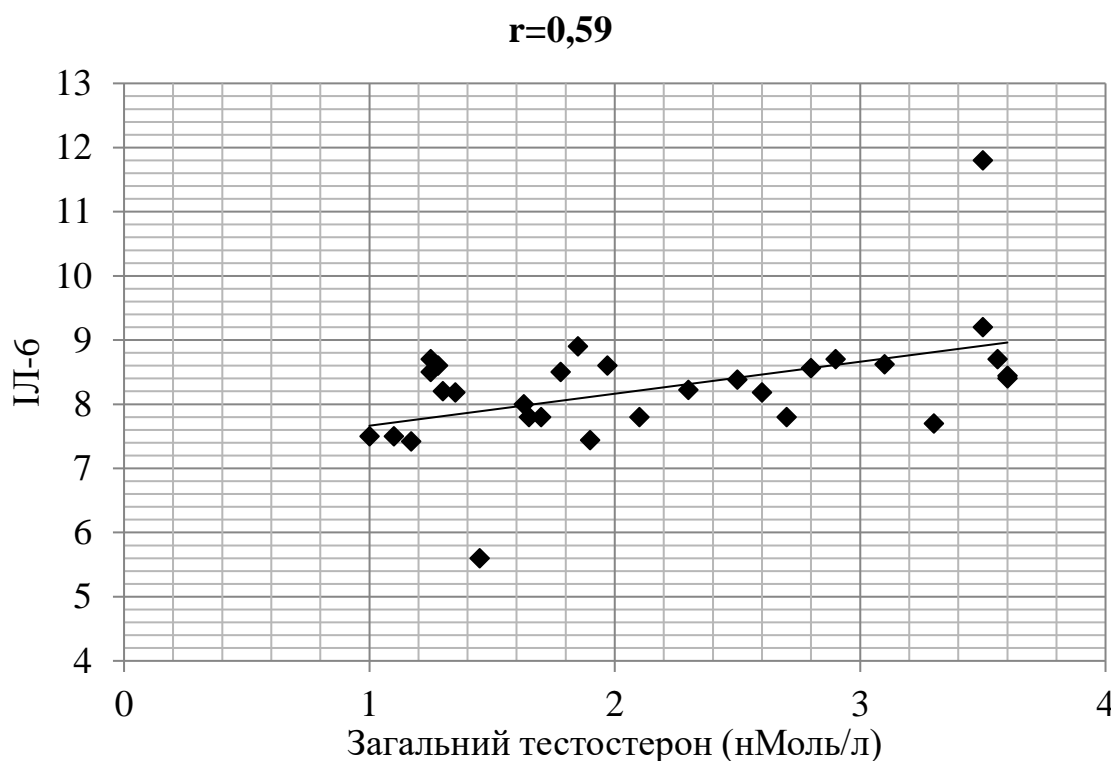


Рис.6.11. Кореляційний взаємозв'язок між рівнем ІЛ-6 та вмістом загального тестостерону у жінок з МО.

Також встановлено взаємозв'язок між дисфункцією жирової тканини та порушенням вуглеводного обміну. На безпосередню дію дисфункції жирової тканини на тлі ожиріння на розвиток гіперандрогенії, вказує виявлений вплив змінених адипокінів. Найвищий рівень прозапального адипокіну ІЛ-6 було зареєстровано при ГІ.

Список публікацій у періодичних фахових виданнях, затверджених ДАК України, у яких надрукований зміст розділу:

1. Татарчук Т.Ф., Тутченко Т.М., Перехрестенко О.В., Калашніков О.О., Гламазда М.І. «Метаболічний синдром: Що змінилось за 30 років?» Репродуктивна ендокринологія №5(43)/листопад 2018 р.
2. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Регеда С.І., Тутченко Т.М., Гламазда М.І. «Дефіцит вітаміну Д при різних формах метаболічного синдрому у жінок раннього та активного репродуктивного віку» Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України,1(45) 2020 р

РОЗДІЛ 7

СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМ У ЖІНОК ОБСТЕЖЕНИХ ГРУП

Багатьма дослідженнями доведена роль морбідного ожиріння у розвитку серйозних захворювань ССЗ та опорно-рухової системи, ЦД2, що знижують тривалість та якість життя людини, але досі залишаються маловивченими психологічні фактори, що приймають участь у розвитку саме ожиріння. Крім того компліментация терапії МО впливом на психоемоційний стан хворих демонструвала високу ефективність в переважній більшості досліджень, незалежно від обраної тактики. Отримані результати першого етапу дослідження спонукали нас до проведення поглиблених досліджень, що спрямовані на визначення саме ролі стресу в генезі МО.

Прояви та перебіг як психоемоційної, так і фізичної реакції на стресовий вплив у людини залежать від багатьох факторів, зокрема, типу особистості, досвіду, тренуваності, типу вегетативної регуляції, реактивності гіпоталамо–гіпофізарно–наднирникової системи, тощо. Все це надає стрес–реакції кожного окремого організму індивідуального забарвлення, проте не виключає типові психоемоційні, вегетативні та нейроендокринні зсуви, характерні для всіх досліджуваних, які можуть бути зареєстровані з використанням відповідних методик, результати яких при об'єднанні дозволяють отримати об'єктивні висновки про наявність та вираженість стрес–реакції.

Також вважається, що саме порушення харчової поведінки (ПХП) є одним з домінуючих факторів у становленні та розвитку морбідного ожиріння [1], часто виникає внаслідок тривалого впливу поведінкових, емоційних, психологічних і соціальних факторів, а також пов'язаний із низкою подальших розладів фізичного та психічного здоров'я [26, 101]. Становлення неправильного типу харчової поведінки асоційоване зі специфічними особливостями особистості у хворих на ожиріння, такими як

знижена стресостійкість, схильність до тривожно-депресивних реакцій і підвищена емоційність [86]. Отже, визначення психологічних чинників ПХП та вивчення їх механізмів розвитку обумовлює можливості подальшої їх корекції.

Для визначення ролі психологічних і характерологічних особливостей у досліджуваних жінок та мотивованості щодо обраного лікування в подальшому нами було жінок з МО розподілено на дві групи залежно від обраного методу лікування. I групу склали 60 пацієток з МО, яким було заплановано бариатричне оперативне втручання, II групу становило 70 жінок з МО, які не планують проведення бариатричного втручання та 60 здорових жінок склали контрольну групу. Всі жінки були порівнянні за віком: середній вік I групи становив $36,4 \pm 2,1$ роки, II групи $35,9 \pm 1,9$ років та $35,7 \pm 2,4$ роки групи контролю. Індекс маси тіла у жінок I групи становив $38,7 \pm 4,1$ кг/м², II групи $39,1 \pm 3,4$ кг/м² та контрольної групи – $21,4 \pm 3,1$ кг/м².

Психологічні характеристики пацієток досліджуваних груп були встановлені за допомогою клініко-катамнестичного методу. Переважна більшість жінок контрольної групи (рис.7.1.1), тобто здорових пацієток, виявилися гармонійними за психоемоційним типом особистості в порівнянні з жінками основних досліджуваних груп. Найбільш вираженими зміни були виявлені у пацієток I та II груп спостереження.

Так, лише 8 (11,42%) з гармонійним типом особистості виявлено в II групі пацієток, порівняно з жінками контрольної групи та I групи, відповідно 35 (58,33%) та 14 (23,33%, $p_{1-2,1-3,2-3} < 0,05$). Переважна більшість жінок з МО мали сенситивний тип акцентуації особистості (відповідно 26 (43,33%) та 42 (60,00%)), в порівнянні з жінками контрольної групи, де цей показник становив лише 8 (13,3%, $p_{1-3,1-2,2-3} < 0,05$). Таким жінкам більш притаманні почуття власної неповноцінності, часто вони за рахунок регресивного прирівнювання значень любові і харчування, втішають себе їжею за відсутності любові до себе, відповідно, вони частіше мають психологічну залежність від їжі, коли їжа використовується саме для корекції

настрою, що в подальшому призводить до ПХП та виникнення в подальшому депресії у них.

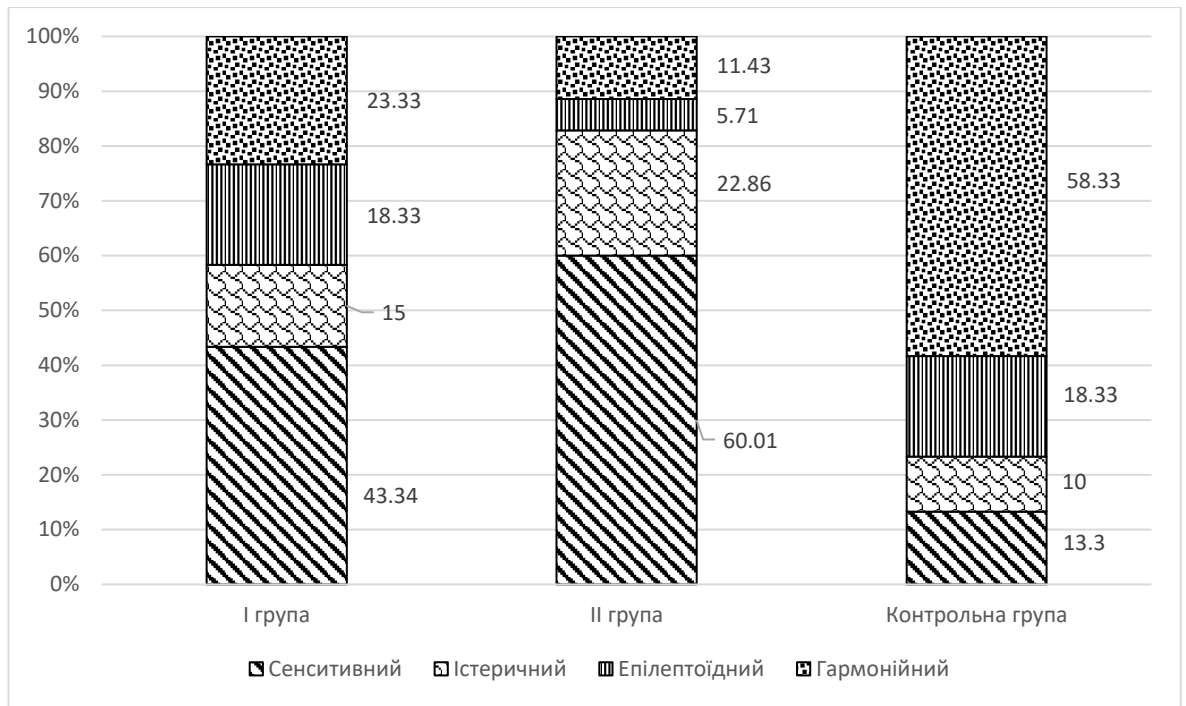


Рис. 7.1.1 – Розподіл обстежених жінок за типом акцентуації особистості, абс.ч. (%)

Примітки:

- 1.^a – різниця вірогідна відносно контрольної групи ($p < 0,05$);
- 2.^b – різниця вірогідна відносно I групи ($p < 0,05$)

При більш детальному опитуванні було виявлено, що ці пацієнтки відмічали набір ваги саме в період пубертату, коли в нормі спостерігається фізіологічна інсулінорезистентність як результат підвищення продукції гормону росту. Дівчата з надмірною вагою часто не сприймають власного тіла, особливо це поглиблюється в період пубертату, часто ізолюються від однолітків, саме в цей період у них формуються різноманітні психологічні комплекси та відбувається прихильність до «харчової радості», що в подальшому пролонгується, посилюється та переходить в репродуктивний період.

Значній частині жінок II групи 16 (22,85%) був притаманний істероїдний тип акцентуації особистості в порівнянні з жінками I та контрольної групи (відповідно 9 (15,00%) та 6 (10,0%), такі жінки частіше були емоційно лабільні, часто незадоволені своїми чоловіками та особистими досягненнями.

Серед досліджуваних пацієнок з епілептоїдним типом акцентуації були притаманні такі риси характеру, як педантичність, підвищене почуття відповідальності, емоційна ригідність, прямолінійність. Отримані дані свідчать про негативний вплив несприятливого психологічного стану жінок з МО.

Обов'язковою складовою психосоціального стресу є тривожність. В той же час, тривожність є особистісною рисою, яка за умови надмірного розвитку набуває патологічних ознак та стає перепорою адекватній адаптації. Відомо, що люди з тривожно-помисливими особистісними рисами та високою особистісною тривожністю відповідають на стрес максимально вираженими полісистемними вегетативними змінами.

Враховуючи особливу вираженість проявів особистісної дезадаптації було проведено дослідження ступеня особистісної та реактивної тривожності за шкалою Спілбергера. За результатами шкали Спілбергера-Ханіна (табл. 7.1.1) рівень як особистісної так і ситуативної тривожності у жінок основних груп спостереження був достовірно вищим ніж у жінок групи контролю: $(34,5 \pm 2,2)$, $(38,6 \pm 1,9)$ балів проти $(28,46 \pm 0,4)$ балів групи контролю та, $(34,83 \pm 1,5)$, $(36,32 \pm 1,5)$ балів проти $(26,48 \pm 2,2)$ балів, відповідно ($p_{1-3, 2-3, 4-6, 5-6}$).

Таблиця 7.1.1

**Рівні особистісної та ситуативної тривожності
у жінок досліджуваних груп, ($M \pm m$, бали)**

Група жінок	Особистісна тривожність	Ситуативна тривожність
I група (n=60)	$(34,5 \pm 2,2)$ *	$(34,83 \pm 1,5)$ *
II група (n=70)	$(38,6 \pm 1,9)$ *	$(36,32 \pm 1,5)$ *
Контрольна група (n=60)	$28,46 \pm 3,4$	$26,48 \pm 2,2$

Примітка: * – різниця вірогідна відносно жінок з МО, $p < 0,05$.

Клініко-катамнестичний метод дозволив виявити значну частоту стресів в особистих і сімейних відносинах (розділ 3) у жінок основних груп, тобто сфера міжособистісної взаємодії виявилася найбільш проблемною для цих пацієнток на відміну від здорових жінок, тобто пацієнтки основних груп виявляють підвищену сенситивність щодо міжособистісних конфліктів. Звертає на себе увагу той факт, що саме пацієнтки I та II груп спостереження частіше відмічали наявність стресових ситуацій у сім'ї, в якій вони росли, школі, мали важкі стосунки із спілкуванням з однолітками тощо. Також у пацієнток з МО виявлено помітне підвищення стійкої особистісної тривожності, яка розглядається як базальна психічна властивість, що передбачає до підвищеної сенситивності до стресових впливів. Аналіз показників ситуативної (реактивної) тривожності у пацієнток I та II груп відповідає за ступенем вираженості невротичного рівня. Відмінною особливістю психологічного захисту у таких людей є переважання механізму психологічного захисту по типу реактивних утворень (гіперкомпенсації).

Про наявність хронічного стресу у пацієнток з МО також вказують дані згідно шкали PSM-25 Лемура-Тесьє-Філліона. Так, сумарний бал в групі жінок з МО, які планують біріатричне лікування був достовірно вищим $152,1 \pm 2,3$ бали та $158,3 \pm 2,5$ балів порівняно з групою контролю $91,8 \pm 2,1$ бали ($p < 0,05$) (рис.7.1.2). Отже, у пацієнток з МО виражені процеси дезаптації та психічного дискомфорту, що можуть відігравати роль підґрунтя для виникнення психопатологічних розладів, на відміну від пацієнток групи контролю, які більш психологічно адаптовані.

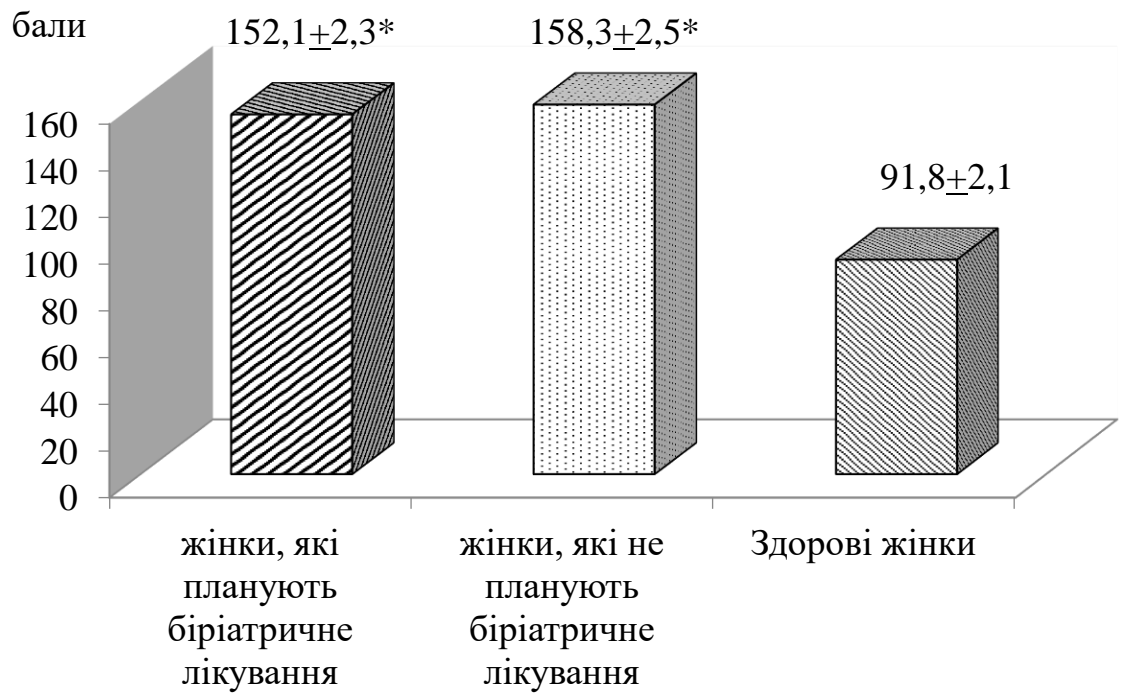


Рис.7.1.2 Рівень хронічного стресу в балах за шкалою PSM–25 в групах дослідження, бали (M±m).

Примітка. * – різниця вірогідна відносно жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Під час проведеного дослідження при детальному опитуванні у більшій частки пацієток з МО серед скарг частіше переважали скарги вегетативного характеру та мали такі клінічні прояви, що описані в літературі в 1993 році John Lee як синдром відносної естрогенної домінантності [18] (табл. 7.1.2).

Так, для переважної більшості обстежених пацієток з МО характерними були такі симптоми як частий головний біль 32 (56,14%) I групи та 35 (50,0%) відповідно проти 11 (18,33%) у здорових жінок ($p < 0,05$), зниження лібідо 21 (36,84%), 22 (32,35%) відповідно проти 9 (15,0%) у жінок групи контролю ($p < 0,05$), часті зміни настрою 41 (71,92%) та 42 (61,67%) у пацієток з МО відповідно проти 15 (25,0%) у здорових жінок ($p < 0,05$), стомлюваність 45 (78,94%) та 46 (67,64%) проти 17 (28,33%) у здорових жінок ($p < 0,05$). Приблизно у кожній другій пацієтці з МО зустрічалися такі симптоми як депресія, тривога 72 (55,38%) та 54 (41,53%) відповідно, проти 2 (3,33%) жінок групи контролю ($p < 0,05$), а також дратівливість 35 (61,4%), 50

(73,52%) проти 8 (13,33%) у здорових жінок ($p < 0,05$), що було також підтверджено визначенням рівнів особистісної та реактивної тривожності.

Таблиця 7.1.2

**Симптоми відносної естрогенної домінантності
у обстежених пацієнток, абс.ч. (%)**

Симптом	Група жінок		
	I (n=60)	II група (n=70)	Контрольна (n=60)
Частий головний біль	32 (56,14%)*	35 (50,0%)*	11 (18,33%)
Зниження лібідо	21 (36,84%)*	22 (32,35%)*	9 (15,0%)
Часті зміни настрою	41 (71,92%)*	42 (61,76%)*	15 (25,0%)
Втомлюваність	45 (78,94%)*	46 (67,64%)*	17 (28,33%)
Депресія, тривога	24 (42,1%)*	50 (73,52%)*	2 (3,33%)
Роздратованість	35 (61,4%)*	42 (61,76%)	8 (13,33%)
Зниження пам'яті, концентрації уваги	25 (43,85%)*	26 (38,23%)*	5 (8,33%)

Примітка. * – різниця вірогідна відносно жінок контрольної групи ($p < 0,05$)

Слід зазначити, що у пацієнток II групи були більш виражені прояви цих станів. Також для пацієнток з МО характерні істотно більш часті скарги на зниження пам'яті та концентрації уваги 25 (43,85%) та 26 (38,23%) у жінок основних груп спостереження проти 5 (8,33%) у здорових жінок ($p < 0,05$), при чому у жінок більш старшої категорії цей показник вдвічі перевищує пацієнток активного репродуктивного віку, що може бути обумовлено у них більш тривалим перебігом захворювання.

Більш детальне опитування показало (див.розділ 3), що ожиріння носило спадковий характер у 57,8% пацієнток основних груп та перенатальні ускладнення було виявлено у 29,4%, що також є несприятливим фактором щодо розвитку даної патології. Окрім генетичної схильності було встановлено, що пацієнтки I та II груп вели малорухливий спосіб життя, мали

частіше шкідливі звички (куріння та вживання алкоголю), недотримання правильного харчування, ряд ендокринних патологій, психогенне переїдання, стреси, недосипання, гормональний дисбаланс, і ряд інших чинників, які можна віднести до причин розвитку ожиріння. Таким чином до головних причин розвитку ожиріння можна віднести: малорухливий спосіб життя, шкідливі звички (паління та вживання алкоголю), генетичні проблеми, недотримання правильного харчування, ряд ендокринних патологій, психогенне переїдання, стреси, недосипання, гормональний дисбаланс, в тому числі з-за прийому гормональних препаратів і ряд інших чинників.

Для більш детального вивчення стресогенних чинників у пацієток з МО нами було проведено за допомогою спеціфічного анкетування з метою визначення питань, які найчастіше турбували пацієток, стосовно стану їх здоров'я (таблиця 7.1.3) та з подальшою оцінкою їх мотивації на оперативне втручання.

Проведене анкетування показало що найбільш питома вага пацієток, які вказували на «страх оперативного лікування та невдалого лікування» була саме серед пацієток II групи, що може бути обумовлено раніше невдалими спробами схуднути і відповідно подальшим швидким набором ваги. Також пацієтки II групи частіше вказували і на можливість втрати привабливості після проведеного лікування. Серед домінуючих стресогенних факторів у пацієток II групи була самотність в порівнянні з жінками I групи спостереження ($p < 0,05$).

Отже, можна припустити, що психологічні чинники відіграють неабиякий вплив не тільки на виникнення та збільшення надмірної ваги, а також мають велике значення при визначенні мотивації до лікування, а також способів та прогнозів лікування. Психологічні фактори беруть участь не лише у виникненні, але й в підтриманні ваги, про що свідчать невдалі спроби схуднення.

Таблиця 7.1.3

Показники анкетування жінок обстежених груп відносно наявності стресогенних чинників, абсолютне число (%)

Показники	Група жінок	
	I (n=60)	II група (n=70)
Самотність	25 (47,17%)*	50 (71,43%)
Страх оперативного втручання (наркозу)	14 (26,42%)*	59 (82,86%)
Страх невдалого лікування	11 (14,86%)*	52 (74,29%)
Страх розладів харчування	18 (24,32%)	22 (31,42%)
Страх зниження соціальної активності	31 (41,89%)	26 (37,14%)
Сумнів щодо можливості займатися фізичною активністю	18 (24,32%)	18 (25,71%)
Страх ускладнень після оперативного втручання	29 (39,19%)*	36 (51,42%)
Страх втрати привабливості	13 (17,56%)*	42 (60,0%)
Втрата сексуальності і, відповідно, виникнення дисгармонії в статевих стосунках	22 (29,73%)*	46 (65,71%)

Примітка: * – різниця вірогідна відносно жінок II групи ($p < 0,05$)

Для більш детального вивчення впливу психологічних факторів на розвиток МО нами було досліджено також і харчову поведінку жінок, що є також одноєю складовою психологічного фактору якості життя. Під харчовою поведінкою розуміли ставлення жінок до їжі і її прийомів, харчування в повсякденних умовах і в ситуації стресу, також поведінку, орієнтовану на образ власного тіла, і діяльність по формуванню цього образу, наслідування стилю харчування суспільства та близького оточення. Тобто містить в собі установки, форми поведінки, звички та емоції, що стосуються їжі, які є індивідуальними для кожної людини. Хоча харчування, безумовно, є фізіологічною потребою, психологічна мотивація також впливає на харчову

поведінку та формується на основі внутрішніх потреб, які супроводжуються негативним або позитивним емоційним станом.

Адже зміна харчування та фізичної активності - це зміна саме способу життя людини, який складається роками. У більшості життєвих ситуаціях в результаті впливу безлічі різноманітних екзогенних, ендогенних та психологічних факторів їжа відіграє роль “замінювання” задоволення. Таким чином, харчова поведінка людини спрямована на задоволення не тільки біологічних і фізіологічних, але також й психологічних і соціальних потреб. Тому ці зміни, здебільшого, даються важко і досягаються не відразу, а для багатьох пацієнток нормалізація маси тіла виявляється часто недосяжною метою.

Всі пацієнтки під час проведеного дослідження були опитанні щодо спроб схуднення та їх ефективності, також при опитуванні оцінювали зацікавленість та мотивацію пацієнтки, характер харчування оцінювали за рахунок ведення щоденника з подальшою оцінкою отриманих даних за декілька днів, які включали (робочі та обов’язково вихідні). В щоденнику пацієнтка повинна була відмічати часи прийому їжі, назву продукта та кількість порції, де та з ким приймалась їжа, а також причини її прийому.

Аналіз даних щоденника та оцінка його ведення показала, що саме пацієнтки I, жінки які планують БХ, та жінки групи контролю заповнювали його більш детальноше, на відміну від пацієнток II групи, що може бути пояснено меншою мотивацією на схуднення у них.

Згідно проведено аналізу було встановлено, що переважна більшість жінок з МО відмічала емоціогенну харчову поведінку, як гіперфагічну реакцію на стрес, саме ці жінки більш залежні від чужого визнання, намагаються бути хорошими для всіх. Стимулом до прийому їжі для них стає не голод, а саме емоційний дискомфорт: людина їсть не тому що голодна, а тому що неспокійна, тривожна, роздратована, у неї поганий настрій, вона пригнічена, ображена, а також роздратована, розчарована, зазнала невдачі, їй нудно, самотньо і т.д., тобто «заїдає» свої прикраси та нещастя. Часто

емоціогенна харчова поведінка супроводжується переїданням саме в нічний час [1, 26, 88, 113].

Також серед пацієнок з МО, особливо II групи, під час проведеного опитування було виявлено емоційну нестабільність, що виникала у них під час застосування суворих дієт, що супроводжувалася підвищенням дратівливості і стомлюваності, відчуттям внутрішньої напруги і постійної втоми, агресивністю і ворожистю, тривожністю, зниженням настрою, пригніченістю, тощо. Було встановлено, що жорстка дієта до якої часто вдавалися пацієнтки, в переважній більшості спостережень призводила до відмови від подальшого дотримання дієти і, відповідно до швидкого набору ваги в подальшому. Після таких епізодів у жінок досліджуваних груп часто формувалося почуття провини, що призводило до зниження самооцінки та невіру в можливість лікування. Особливо ці ознаки були виявлені у пацієнок II групи, які відмічали часті невдалі спроби схуднути за допомогою дієт чи обмеження в раціоні після яких вони ще більше набирали вагу.

Серед пацієнок основних груп спостереження переважала питома вага пацієнок з ПХП за екстернальним типом, що проявлялася у них підвищеною реакцією на зовнішні стимули, такі як накритий стіл, людина, яка їсть поряд, реклама харчових продуктів, а не на внутрішні, гомеостатичні стимули, тобто прийом їжі відбувається коли вона її бачить, а відчуття ситості виникало лише після механічного переповнення шлунка. Саме цій особливості притамане переїдання «за компанію», перекусів на вулиці, надлишкового прийому їжі в гостях, покупки зайвої кількості продуктів, тощо. На відміну від здорових пацієнок з нормальною масою тіла, коли підвищена реакція на зовнішні харчові стимули спостерігається тільки в стані голоду і її ступінь прямо пропорційний інтервалу між прийомами їжі, і багато в чому залежить від її кількості і складу, на відміну від пацієнок з ожирінням.

Слід зазначити що пацієнткам всіх досліджуваних груп був притаманний дієтичний (обмежувальний) тип ПХП, при якому пацієнтки ретельно підбирають їжу, щоденно її оцінюють (тобто визначають калораж

та порції). Під час спроб стриматися від прийому їжі особливо у пацієток І та II групи часто виникало сильне емоційне напруження, яке поступово накопичувалось і проривалось у вигляді зривів дієти, і відповідно, ці жінки частіше відмічали каяття, що в свою чергу призводило до більшого стресу.

Згідно проведеного дослідження ПХП було виявлено у 106 (62,72%) жінок в усіх групах дослідження за допомогою опитувальників DEBQ та TFEQ-R18, що дозволяють виявити стриманість (свідоме обмеження прийому їжі для визначення контролю маси тіла) (табл. 7.1.4), неконтрольованість (втрата контролю над споживанням їжі у супроводі суб'єктивного відчуття голоду) та емоційність (нездатність протистояти емоційним сигналам) [113]. При цьому, зміни харчової поведінки спостерігались у 93 (87,73%) жінок з МО та у 13 (12,26%) жінок контрольної групи.

Таблиця 7.1.4

Структура харчової поведінки за опитувальником DEBQ ($M \pm m$)

Тип харчової поведінки	Групи жінок		
	Контрольна група	I група	II група
Обмежувальна	1,88 ± 0,13	2,67±1,1*	2,93±1,02*
Емоційна	1,36 ± 0,06	1,47±0,04*	1,54±0,03*
Екстернальна	2,34 ± 0,11	2,53±0,06*	2,59±0,03*

Примітка: * – різниця вірогідна відносно жінок контрольної групи ($p < 0,05$)

Так, у жінок основних груп ПХП за обмежувальним типом спостерігалось у 78 (71,55%), емоційним – у 39 (35,77%) та екзогенним у 19 (17,43%) на відміну від жінок контрольної групи, де ці показники становили, відповідно 15,0%, 11,67% та 6,67% ($p_{1-3, 2-4, 3-6} < 0,05$). При цьому жінки як основних груп, так і контрольної групи емоційну поведінку порушення харчування пов'язували з поганим настроєм, почуттям образи, нудьгою, дратівливістю. У пацієток основних груп спостереження було виявлено

несистематичне споживання (найчастіше на ніч) великої кількості їжі, яке поступово призводило до подальшого збільшення ваги. Також слід зазначити що пацієнтки частіше відмічали найбільше споживання їжі перед телевізором та комп'ютером на відміну від жінок групи контролю (рис. 7.1.3). Так, 31 пацієнтка (51,67%) I групи та 43 пацієнтки (61,42%) II групи частіше дотримувалися “жорстких дієт”, частіше відмічали прийом їжі за компанію 16 (26,67%) та 37 (52,85%), заїдання стресу 9 (15,0%) та 19 (27,14%), на відміну від пацієнток групи контролю відповідно 4 (6,67%), 7 (11,67%) та 4 (6,67%, $p < 0,05$).



Рис. 7.1.3 – Порушення прийому їжі у досліджуваних групах пацієнток, абс.ч.(%)

Примітка: * – різниця вірогідна відносно жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Таким чином, при порівнянні даних, що отримані під час використання опитувальника розладів прийому їжі, так і при аналізі щоденника харчування, було виявлено що серед пацієнток I групи переважає прагнення схуднути, незадоволеність своїм тілом, прагнення до утримання від їжі, на

відміну від пацієток II групи. При цьому слід зазначити, що жінки контрольної групи, які дотримуються здорового харчування, роблять це постійно, на відміну від пацієток з МО, у яких процес дотримання дієти часто був імпульсивним, і саме вони частіше зверталися до жорстких дієт. Жінки I та II груп дослідження, які обмежували себе в прийомі їжі, відмічали, що їм було важко витримати відносно тривалий час і застосування обмежень щодо прийому їжі виникало у більшості з них спонтанно. Під час таких дієт пацієтки часто скаржились на появу емоційних розладів, а саме – роздратованості, на відчуття внутрішньої напруженості, постійної втоми, агресивності, поганого настрою, що сприяло відмові від дієти і подальшому набору ваги. Відповідно, до психологічних факторів, що впливають на виникнення порушення харчової поведінки можна віднести такі: низька самооцінка жінки в дитячому та дорослому віці, часті депресії та страхи, конфліктні в родині та з однолітками, насмішки з приводу ваги, незадоволеність власним життям, високий рівень особистісної тривожності, культурні традиції в сім'ї, тощо

Дослідження якості життя згідно шкали SF-36, що відображає загальне благополуччя і ступінь задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, на які впливає стан здоров'я, показав знижені показники практично за всіма шкалами опитувальника у пацієток з МО (табл. 7.1.5).

Згідно отриманих результатів найбільш високі значення за шкалою фізичного функціонування виявлено у пацієток з МО ($84,11 \pm 3,14$, бала та $75,18 \pm 3,14$) та $94,33 \pm 1,63$ бали у жінок групи контролю, що свідчать про відсутність у них обмежень щодо виконання фізичних навантажень та відсутність впливу стану здоров'я на їх фізичну активність. Про певне обмеження повсякденної рольової діяльності, пов'язаної з виконанням роботи, та соціальної активності пацієток з МО вказували низькі середні показники значення рольового фізичного функціонування в обох основних групах, на відміну від здорових жінок, що свідчить Загальне самопочуття жінками з МО оцінюється вірогідно нижче в порівнянні з жінками групи

контролю, про що говорять нижчі показники інтенсивності болю. Про певні обмеження загального рівня життєдіяльності жінок з МО також свідчать нижчі показники за чотирма шкалами ФКЗ.

Таблиця 7.1.5

Середні показники шкали якості життя SF-36 у обстежених жінок (M±m)

Показники	Групи жінок		
	Контрольна група	I група	II група
ФФ - фізичне функціонування	94,33 ± 1,63	84,11±3,14*	75,18±3,14*
РФФ – рольове фізичне функціонування	84,33 ± 5,62	69,9±2,22	66,8±2,32* [^]
ІБ – інтенсивність болю	71,13 ± 4,11	65,7±3,21	64,9±3,19*
ЗСЗ – загальне сприйняття здоров'я	70,97 ± 3,13	61,2±2,78*	53,1±4,26*
ЖА – життєва активність	67,23 ± 2,53	63,2±3,32	62,6±3,21
СФ – соціальне функціонування	85,1 ± 3,21	63,6±2,13	61,1±2,33
РЕФ – роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності	75,23 ± 4,72	64,1±2,71	61,8±2,73*
ПЗ – психічне здоров'я	68,43 ± 3,11	61,9±3,83	57,5±3,41*
Фізичний компонент здоров'я	53,23 ± 1,12	48,74±2,12*	46,33±2,32*
Психічний компонент здоров'я	47,48 ± 1,61	43,03±2,13	42,8±1,21*

Примітка:

* – різниця вірогідна відносно жінок контрольної групи ($p < 0,05$),

[^] – різниця вірогідна відносно жінок I групи ($p < 0,05$)

Також звертає на себе увагу недостатньо високі показники психічного компонента здоров'я у жінок всіх груп досліджування, що може вказувати що в цілому жінки не задоволені якістю життя, але достовірної різниці в показниках не виявлено. Відмічено вірогідне зниження показників у пацієток I, II груп за шкалами «рольове емоційне функціонування» та

«психічне здоров'я», що опосередковано перешкоджає емоційному виконанню повсякденної роботи – зниження обсягу роботи, збільшення часу на її виконання, та непрямими ознакам депресії, тривоги.

Загалом згідно отриманих даних можна зробити висновок, що особливості психо-емоційного стану, порушень харчової поведінки у жінок з ожирінням сприяють вірогідному зниженню якості їх життя за показниками рольового фізичного функціонування, болю та загального фізичного компоненту здоров'я згідно зі шкалою SF-36. Виявлені зміни харчової поведінки у пацієток досліджуваних груп спостереження потребують індивідуального підходу до формування навичок здорового способу життя у них та виправлення порушеного харчового стереотипу, що сприятимуть в подальшому підвищенню якості життя та передшкоджати подальшому збільшенню маси.

Отримані дані свідчать про те, що наявність такого захворювання, як МО відіграє значну роль не тільки безпосередньо в порушенні фізичного здоров'я, а й має велике значення в генезі психоемоційних проблем у пацієток з даною патологією. Згідно отриманим даним встановлено, що жінки з морбідним ожирінням зазначають високе прагнення схуднути, яке тісно пов'язане з незадоволеністю своїм тілом і прагненням до повного утримання від їжі. Виявлені розлади харчової поведінки часто супроводжуються порушенням психічного і фізичного здоров'я у пацієнтів та в подальшому можуть призвести до серйозних порушень соматичного стану пацієток. Висока поширеність і гетерогенність психопатологічних проявів і емоційно-особистісних розладів у пацієнтів з ожирінням, дозволяє розглядати його як психосоматичне захворювання.

Окрім біологічних факторів, які займають провідне місце в розвитку ожиріння (таких як, сімейна схильність до зайвої ваги і наявність спадковості, перинатальні та постнатальні фактори), психологічні фактори мають також певний вплив на перебіг та розвиток даної патології, та тісно поєднанні між собою. Також переважне місце у розвитку МО відводиться і

ПХП та зниженої рухової активності. Отже, зменшення впливу одного із визначених факторів буде позитивно впливати на інший, виявлення цього взаємозв'язку надасть можливість своєчасного адекватного вживання профілактичних заходів, які спрямовані на регулювання режиму і збалансованості харчування та оптимізацію рухової активності.

Тобто профілактика і адекватний менеджмент можна розглядати як дієву можливість поліпшити якість життя цих жінок. Врахування особливостей психологічного стану пацієнток з морбідним ожирінням в поєднанні з вивченням порушення харчової поведінки в подальшому надасть можливість розробити індивідуальний підхід до кожної з них та спрогнозувати відсоток зниження маси тіла у кожної пацієнтки в післяопераційному періоді.

7.2. Стан вегетативної регуляції у досліджуваних жінок

Згідно даним багатьох досліджень провідну роль у реалізації адаптивної поведінки людини віддається ВНС [113], особливо пацієнтам з МО. Доведено, що у жінок з МО в умовах ендокринної перебудови та дефіциту гормонів виникають різнонаправлені порушення як в психоемоційній, так і вегетативній сфері. Ці клінічні зміни, що відбуваються в організмі, вимагають від нього постійного напруження регуляторних систем та спрямовані на мобілізацію функціональних його резервів.

В результаті виснаження енергетичних і метаболічних ресурсів при наростанні вегетативних розладів може наступити стан недостатнього посилення або виснаження альтернативного відділу, що позначається як стадія альтернативної астенії. При порушенні дана взаємодія в подальшому призводить до каскаду реакцій: до активації симпатичного відділу ВНС (в свою чергу, альтернативно взаємодіє з парасимпатическим відділом),

до стимуляції гуморальних систем, до підвищення реактивності серцево-судинної системи [111].

Під час проведеного дослідження було виявлено вірогідне зростання ЧСС у пацієток з МО порівняно з жінками групи контролю (табл. 7.2.1). Слід зазначити, що зростання ЧСС асоціюється у них із переважанням симпато-адреналової активності, наявністю МС і, відповідно, артеріальним тиском та негативними змінами з боку вегетативної регуляції.

Таблиця 7.2.1

**Середні показники вегетативного тону
у жінок обстежених групах, М±м**

Показник	Значення показнику по групах	
	Пацієтки з МО	Контроль
ЧСС, хв	87,3±2,1*	69,1±1,11
Мо, мс	594±11,3*	775±21,2
АМо, %	64,5±6,1*	38,3±6,5
ВР, мс	132,2±14,2*	412,3±22,1
ВПР, ум. од.	12,4±1,11*	3,91±1,2
ДАТ, мм рт. ст.	70,11±2,12	69,3±2,12
ІН, ум. од.	361,61±20,1*	53,71±9,3
ВІ Кердо, ум. од.	+19,8	-1,2

Примітка. * - різниця вірогідна відносно показника групи контролю ($p < 0,05$).

Про напруження симпатичної ланки у пацієток з МО також свідчили більш менші показники Мо 594±11,3 мс на тлі підвищених показників аМО 64,5±6,1 %, що характеризує зростання мобілізуючого впливу симпатичного відділу ВНС на серцевий ритм, в порівнянні з жінками групи контролю, відповідно 785±21,2 мс та 38,3±6,5 % ($p_{1-2,3-4} < 0,05$). Зменшення значень показника Мо при зростанні показників аМо є несприятливим фактором щодо подальшого розвитку вегетативних розладів та сприяє виснаженню регуляторних можливостей ВНС, підвищенню артеріального

тиску на тлі вираженої інсулінорезистентності у пацієток з МО, що підтверджується рядом досліджень, які довели зв'язок між ожирінням, гіпертензією та активацією гіпоталамо-гіпофізарної системи [147].

Відповідно на зменшення контролю парасимпатичних впливів на серцевий ритм у пацієток з МО вказувало і зниження значень показнику ВР, що може бути пояснено більш тривалим захворюванням у них. Найбільше зниження парасимпатичного контролю, що асоціювалося зі зростанням ВПР, було зареєстровано у пацієток основної групи ($12,4 \pm 1,11$) ум. од. проти ($3,91 \pm 1,3$) ум. од. жінок групи контролю ($p < 0,05$). Також у пацієток з МО були виявлені і більші значення показнику ІН, що відображає рівень стресу в організмі, відповідно ($361,61 \pm 20,1$) ум. од. при ($53,71 \pm 9,3$) ум. од. у жінок групи контролю ($p < 0,05$), що в свою чергу свідчило про значне перенапруження у них регуляторних систем.

Аналізуючі дані щодо вегетативного індексу Кердо було відмічено значне зростання значень його показників у пацієток з МО в порівнянні з жінками групи контролю, що вказує на активацію симпатичної ланки ВНС. Так, у пацієток основної групи цей показник становив $+19,8$ ум.од., що свідчило про помірну симпатикотонію у них, на відміну від жінок групи контролю, де цей показник був близький до нормотонії з невеликою перевагою в бік ваготонії та дорівнював $-1,2$ ум.од. ($p < 0,05$).

Аналіз спектральних показників (табл. 7.2.2), виявив достовірне зниження середніх показників загальної потужності спектру (ТР) серцевого ритму у жінок з МО в порівнянні з жінками групи контролю, що відображає адаптаційний резерв організму та свідчить про зниження у них функціонального стану серцево-судинної системи. Так, у жінок групи контролю значення показнику ТР було найбільшим і дорівнювало $3021,2 \pm 21,5$ мс² на відміну від пацієток основної групи, де показник загальної потужності спектра ВСР був достовірно нижчим і становив, відповідно $1492,3 \pm 17,4$ мс² ($p < 0,05$). Такі низькі показники можуть свідчити

про найвищий рівень напруги та зниження адаптивних можливостей організму у цієї категорії пацієнток.

Вивчення взаємовідношення ланцюгів впливу регуляції ВНС на серцевий ритм, показав наступні закономірності. Зниження загальної потужності спектра (TP) у жінок з МО відбувалося за рахунок активності симпатичної та парасимпатичної складових. На зниження нейрогуморальної регуляції також вказувало і зниження працездатності у цих пацієнток.

Таблиця 7.2.2

**Спектральні показники вегетативного тону у жінок
обстежених груп, М±m**

Показник	Значення показнику по групах	
	Основна група	Контроль
TP, мс ²	1492,3±17,4*	3021,2±21,5
LF, мс ²	662,23±14,28*	827,13±21,18
VLF, мс ²	741,41±24,51*	796,53±31,29
HF, мс ²	341,97±11,17*	523,88±22,5
VLF, %	47,89±9,12*	26,8±2,17
LF/HF	1,9±0,2*	0,53±0,1
LFn, %	25,1±2,81	27,1±1,32
HFn, %	14,18±1,16*	45,1±1,19
SI	169,5±9,44*	123,4±7,15

Примітка. * - різниця вірогідна відносно показника групи контролю (p<0,05).

Так, у пацієнток з МО відмічалось вірогідне зниження показників потужності HF хвиль, що відповідають за парасимпатичну активність, незначене зниження показників рівня потужності LF хвиль було не настільки вираженим, тобто зменшення відносного парасимпатичного контролю на регуляцію серцевого ритму було незначним.

Так, у жінок групи контролю середні значення показників потужності у діапазоні HFn хвиль, що свідчать про парасимпатичну активність, становили $45,1 \pm 1,19$ % та були провідною при мінімальних значеннях LFn, що свідчить про вплив симпатичної нервової системи $27,1 \pm 1,32$ % і помірній дії гуморально-метаболических факторів VLF $26,8 \pm 2,17$ %. На відміну від пацієток з МО, де було виявлено суттєве зниження середніх показників HFn хвиль $14,18 \pm 1,16$ % ($p < 0,05$) на тлі незначного зниження середніх показників LFn ($25,1 \pm 2,81$ %) та вираженими середніми значеннями потужності у діапазоні VLF хвиль, що відповідає саме за гуморальну регуляцію $47,89 \pm 9,12$ ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у пацієток з МО відмічалось підсилення повільнішого гуморально-метаболического каналу регуляції ВНС поряд зі зменшенням рефлекторних впливів на ВСР. Також на зростання напруги ВНС саме у пацієток з МО вказувало співвідношення показників LF/HF. Відповідно, співвідношення показників LF/HF, що відповідають за баланс симпатичної та парасимпатичної систем, у жінок з МО було достовірно вищим проти показників у групі контролю $1,9 \pm 0,2$ проти $0,53 \pm 0,1$ ($p < 0,05$) переважно за рахунок зменшення парасимпатичного та, меншою мірою, симпатичних впливів, що вказувало на відносну симпатикотонію.

Звертає на себе увагу, що саме у пацієток з МО спостерігали збільшення гуморально-метаболическої регуляції ВНС на тлі прогресуючого виснаження рефлекторних впливів на ВСР, тобто неспроможність її швидко реагувати на вплив стресорних факторів і забезпечувати відповідний гомеостаз. Визначення індексу стресу також показало найвищі його показники саме у пацієток з МО в порівнянні з жінками групи контролю.

Таким чином, у жінок з МО, мала місце перевага активності симпатичного відділу ВНС, що свідчать про значну напругу регуляторних систем і критичний стан механізмів адаптації. У пацієток з МО проявлялась гіперактивність симптоадреналової системи поряд із виснаженням вагоінсулярної ланки та барорефлекторних механізмів регуляції вегетативного гомеостазу (значне виснаження барорефлекторної регуляції,

клінічним еквівалентом якого є лабільність АТ та судинні кризи). Це може свідчити про те, що особливості клініки у жінок з МО значною мірою визначаються вегетативними порушеннями.

Все вищезазначене свідчить про те, ВНС у жінок з МО, особливо у пацієток, у яких ожиріння було виявлене ще в молодому віці, виявляється менш спроможною, регуляція здійснюється за рахунок нижчих надсегментарних гуморально-метаболічних рівнів, тобто посилення активності одного з її відділів супроводжується компенсаторною напругою іншого, що розглядається як стан альтернативної компенсації. При цьому, вегетативне забезпечення діяльності знижується, а новий тип регуляції неспроможний швидко забезпечити гомеостаз, що виступає патогенетичним підґрунтям для розвитку реакції більш значно вираженої дезадаптації.

Аналіз даних щодо різних відділів регуляції вегетативної нервової системи (рис. 7.2.1), показав у жінок групи контролю в регуляції серцевого ритму переважає ейтонія 35 (58,33%) та ваготонія 19 (31,67%), на відміну від пацієток з МО, де переважала симпато-адреналова ланка 87 (66,92%). При цьому у пацієток групи контролю цей показник становив 6 (10,0%), а у пацієток з МО було виявлено переважання в регуляції серцевого ритму ентонії та ваготонії лише у 17 (13,07%) та 26 (20,0%), відповідно.

Таким чином, згідно отриманих даних кардіоінтервалографії у жінок з ожирінням вихідний вегетативний тонус був обумовлений переважно парасимпатичним впливом, і реєструвався як ваготонія вірогідно частіше, тоді як в групі контролю переважала ейтонія. Реактивність вегетативної нервової системи у більшості жінок з МО носила гіперсимпатикотонічний характер, на відміну від пацієток групи контролю, де переважав нормальний тип вегетативної реактивності.

На сьогодні доведено, що активація симпатичної нервової системи може бути причиною розвитку чисельних метаболічних порушень, в т.ч. таких як оксидативний стрес, інсулінорезистентність, гіперліпідемія і ін. [7-11]. Рядом досліджень доведено, що симпатична нервова система сприяє розвитку

периферичної інсулінорезистентності, тоді як гіперінсулінемія надає рестимулюючу дію на симпатичну нервову систему, замикаючи хибне коло формування метаболічного синдрому [11, 13, 14].

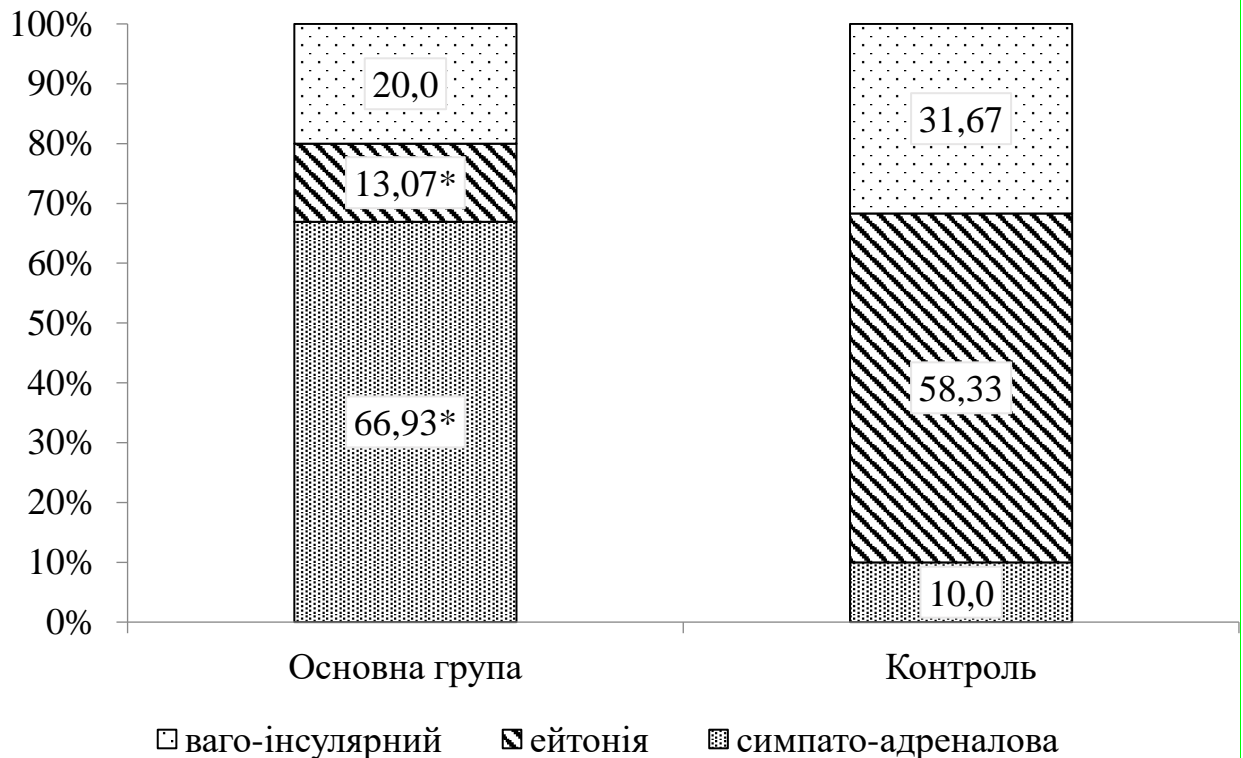


Рис.7.2.1 Розподіл жінок досліджуваних груп за типом регуляції вегетативної нервової системи згідно даним варіабельності серцевого ритму, абс.ч. (%)

Примітка. * - різниця вірогідна відносно здорових жінок ($p < 0,05$).

В ході дослідження нами виявлено, що спадкова обтяженість щодо гіпертонічної хвороби впливала також і на характер вегетативної реактивності у досліджуваних пацієнток. Так, у жінок з обтяженим сімейним анамнезом по гіпертонічній хворобі достовірно частіше реєструвалася гіперсимпатикотонічна реактивність вегетативної нервової системи вже в молодому віці, а в подальшому додатковим фактором формування артеріальної гіпертензії як одного з компонентів метаболічного синдрому (ВШ 3,76, ДІ 1,12-8,65).

Таким чином, в ході виконання дослідження виявлено, що для пацієнок з МО характерний дисбаланс автономної нервової системи зі зниженням варіабельності серцевого ритму і парасимпатичної активності при відносному підвищенні активності симпатичної нервової системи і центральних нейрогуморальних впливів, а також супроводжувалася високим індексом стресу. Оцінка функціонального стану автономної нервової системи за даними варіабельності серцевого ритму при МО, дозволяє діагностувати порушення вегетативного забезпечення на ранній доклінічній стадії, оцінити резерв і прогноз та оптимізувати лікування з урахуванням наявних змін автономної регуляції ритму серця.

Отримані дані дозволяють припустити, що наявність МО у жінок сприяє запуском механізмів перенапруги та виснаженню адаптаційного потенціалу, що остаточно реалізуються під дією стресорних змін в організмі та прогресує з віком та тривалістю захворювання. Згідно даним кардіоінтервалографії ці зміни проявляються у зниженні загальної потужності спектру варіабельності ритму серця (TP), збільшенням потужності симпатичних (LF) хвиль, зменшенням потужності парасимпатичних (HF) хвиль, абсолютною симпатикотонією ($LF/HF > 1$) та помірним гуморально-метаболічним впливом (VLF). Це певною мірою визначає клінічний перебіг захворювання та досить високу частоту серцево-судинної патології у хворих МО. Реактивність вегетативної нервової системи у пацієнок з МО носила гіперсимпатонічний характер, що потребує напруження психічної та фізичної діяльності, на відміну від здорових жінок де переважав нормальний тип вегетативної реактивності.

Також звертає на себе увагу важлива роль психоемоційного підґрунтя, тобто типу акцентуації особистості в перебігу вивчаємої патології. Зовнішні (екзогенні), внутрішні (ендогенні) та стресогенні чинники неоднаково реалізуються залежно від психологічного стану жінок. У групах жінок з МО було виявлено низький відсоток пацієнок з гармонійним типом особистості та були виявлені найвищі середні показники особистісної та реактивної

тривожності. Результати оцінки якості життя за шкалою SF-36 також підтверджують вищевказане. Так, згідно результатів анкетування у пацієнток з МО були виявлені низькі показники за шкалами фізична активність, психічне здоров'я, рольова діяльність, обумовлена емоційним станом, загальне сприйняття здоров'я.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Татарчук Т.Ф., Регеда С.І., Гламазда М.І., Шакало І.М. «Особливості психоемоційного стану жінок з морбідним ожирінням та метаболічним синдромом» - прийнято до друку та очікується на публікацію.

РОЗДІЛ 8

СТАН РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП ПІСЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ ЛІКУВАЛЬНИХ КОМПЛЕКСІВ

Більш поглиблені дослідження патогенезу ожиріння показують, що це складне, прогресуюче та рецидивуюче хронічне захворювання, що характеризується надмірним ожирінням та / або адипосопатією, що призводить до збільшення захворюваності та смертності як у людей, що страждають ожирінням, так і у їх нащадків [59]. Сьогодні доведено, що етіологія ожиріння не обмежується дисбалансом між споживанням та витратою енергії, а включає генетичне та епігенетичне походження, нейроендокринні стани, вплив ліків, дисфункцію осі мозку та кишечника та мікробіоми кишечника, вплив обзогенів навколишнього середовища тощо [17, 66, 123].

МО характеризується дуже високим рівнем невдалої терапії або рецидивом збільшення ваги при використанні звичайних методів, тому бариатрична хірургія (БХ) на сьогодні стала дуже затребуваним методом лікування МО завдяки своєму значному та тривалому ефекту [50, 126, 132].

Згідно з міждисциплінарними європейськими рекомендаціями щодо хірургічного втручання при важкому (морбідному) ожирінні показаний пацієнтам, які зазнали значної втрати ваги в рамках консервативної програми лікування, але почали набирати вагу.

Беручи до уваги несприятливий вплив МО на частоту гестаційних та перинатальних ускладнень, а також епігенетичний вплив на потомство, деякі рекомендації вважають за обов'язкове зниження ваги для жінок, що страждають ожирінням, перш ніж вони підуть на ДРТ [61, 62, 107, 109]. Отже, питання щодо впливу різних типів БХ на фертильність та особливості доконцептивного консультування залишаються ще й досі складними.

Заходи щодо зниження материнського ожиріння важливі не тільки для поліпшення результатів вагітності, але й для зменшення довгострокового навантаження на здоров'я матері і дитини, включаючи серцево-судинні захворювання і резистентність до інсуліну.

Погіршує ситуацію ще й той факт, що зміни в статевих клітинах можуть передаватися наступним поколінням, реалізуючи проблеми зі здоров'ям у дітей, народжених у жінок з морбідним ожирінням.

На сьогодні тактика ведення хворих з морбідним ожирінням визначається віком жінки, клініко-морфологічними особливостями патологічного процесу та його соматичним статусом.

Як було виявлено в попередніх главах, олігоменорея (68,9+8,2днів), пролонгація місячних довше 6 діб та рясна крововтрата при менструації була найпоширенішим проявом дисфункції яєчників у досліджуваних пацієнток обох груп. Частота безпліддя була однаковою у групах жінок з МО, але слід зазначити, що питома вага пацієнток, які відмовилися від БХ, не бажала в подальшому вагітніти. Цей факт також міг вплинути на вибір лікування жінкою.

Вивчаючи анамнез розвитку МО було виявлено, що окрім спадкового фактора, який був присутній у 47 (38,52%), значну питому вагу мали фактор пренатальних впливів 76 (62,3%), а також висока частота дисгормональних порушень 96 (78,68%) у пацієнток обстежених жінок. Зокрема, найрозповсюдженішими патологіями були субклінічний гіпотиреоз, функціональна гіперпролактинемія, при чому під час проведеного дослідження у 61,5 випадків дисгормональна патологія була діагностована вперше. Також важливою характеристикою анамнезу жінок з МО стала і висока частота порушень становлення репродуктивної функції (41,7%), оскільки вони є водночас маркером і патогенетичним фактором гормональних і метаболічних розладів. Так, згідно попередньо отриманим даним 67 (54,9%) жінок з МО дебют або різке прогресування набору

надлишкової ваги пов'язували з пубертатом, порушеннями менструальної функції, вагітністю та пологами, також у пацієнок досліджуваних груп була виявлена висока частота гіперпроліферативної патології органів малого тазу (ГПЕ (36 (29,5%)), міома матки (41 (33,6%)) та молочної залози, що є наслідком, як первинних дисгормональних розладів, так і безпосередньо ожиріння.

Всі пацієнтки досліджуваних груп отримували консервативну терапію протягом всього періоду спостереження. На першому етапі усім жінкам з МО надані базові рекомендації з фізичної активності та режиму харчування, консультація ендокринолога, гінеколога, а також психологічна підтримка, що дозволяє покращити якість життя пацієнтів. Після консиліумного огляду з бариатричним хірургом, ендокринологом, терапевтом та гастроентерологом рекомендовані заходи з метою усунення ІР, корекції лікувальної тактики кардіо-метаболічних порушень, а також рівня вітаміну Д.

З метою вивчення репродуктивного здоров'я жінок з МО після застосування різних лікувальних комплексів нами було обстежено 130 жінок віком від 23 до 45 років з МО, 60 жінкам проведено БХ (1 група), 70 жінок, які відмовилися від проведення хірургічного лікування (2 група), 10 пацієнок, які знаходилися в 2 групі лікування у зв'язку з недотриманням розроблених рекомендації були виключені з подальшої участі у дослідженні. Цім пацієнткам були надані подальші рекомендації щодо модифікації способу життя. Слід зазначити що питома вага пацієнок 2 групи спостереження не бажає в подальшому вагітнити, що також могло вплинути на вибір лікування жінкою.

Відповідно до комплаєнтності зазначених рекомендацій та бажанням жінки щодо проведення БХ в подальшому обстежених жінок було розділено на дві групи (таблиця 8.1.1). Пацієнтки основних груп спостереження методом вибірових чисел були розподілені на дві підгрупи А та Б.

Пацієнтки підгрупи А отримували удосконалений лікувальний комплекс, пацієнтки підгрупи Б – лікувальний комплекс.

Таблиця 8.1.1

**Розподіл жінок на підгрупи
відповідно до призначуваного лікування, $M \pm m$**

Група 1 (n=60), яким було проведено оперативне лікування БХ		Група 2 (n=60), які відмовилися від БХ	
Група 1А (n=30)	Група 1В (n=30)	Група 2А (n=30)	Група 2В (n=30)
Отримували УЛК	Отримували ЛК	Отримували УЛК	Отримували ЛК

Запропоноване лікування призначалось пацієнткам курсом, тривалістю 12 місяців. Обстеження учасниць дослідження проводилось перед початком лікування, через 3 місяці, через 6 місяців та одразу після його завершення.

З огляду на низький рівень вітаміну Д у пацієнок та визначену роль дефіциту вітаміну Д у формуванні ожиріння, дисфункції жирової тканини та ІР всім пацієнткам в ЛК, рекомендовано застосування вітаміну Д, в одній капсулі якого міститься 4 тис. МО. Тривалість лікування в кожному випадку визначали індивідуально до підвищення його рівня більше ніж 75 нмоль/л, потім – в профілактичній дозі 2 тис. МО/добу. Нормалізація рівня вітаміну Д справляє антипроліферативний та протизапальний ефект завдяки модуляції синтезу протизапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-5, зниженню рівня С-реактивного білка та підвищенню антиоксидантних властивостей плазми. Існують дослідження, результати яких демонструють, що вітамін Д може бути пов'язаним зі зниженням ризику онкологічних процесів через оптимізацію метаболічного профілю та зменшення оксидантного стресу [20].

Корекція рівня вітаміну Д покращує чутливість клітин до інсуліну, що сприяє зниженню його рівня. Ще одним позитивним ефектом вітаміну є його здатність підвищувати синтез глобуліну, що зв'язує статеві гормони, завдяки чому знижується рівень активних форм статевих гормонів та відповідно їх стимулюючий вплив на ендометрій.

Враховуючи високу частоту ІР у пацієток з МО, а також зважаючи на його роль в гіперпроліферативних процесах ендометрію до ЛК було включено препарат, який здатний покращувати чутливість клітин до інсуліну [14, 144].

Препарат містить у своєму складі Міо-інозитол – 500 мг, Д-хіро-інозитол - 12,5 мг та Метилтетрагідрофолат 250 мкг. Завдяки здатності впливати на регуляцію експресії гіпоталамічного нейропептиду він зменшує об'єм споживання їжі, що спільно з корекцією чутливості інсулінових рецепторів сприяє нормалізації маси тіла. Пацієткам призначали по 2 капсули один раз на добу протягом 3 місяців.

Виявлене в попередніх главах підвищення рівня пролактину, висока частота ДЗМЗ та виявлені порушення МЦ у пацієток досліджуваних груп спонукало в удосконалений лікувальний комплекс (УЛК) включили рослинний негормональний фітопрепарат на основі екстракту плодів прутняка звичайного по 1 таблетці один раз на день протягом 6 місяців. Препарат чинить нормалізуючу дію на рівень статевих гормонів. Дофамінергічні ефекти препарату викликають зниження продукції пролактину, підвищення якого порушує секрецію гонадотропінів, унаслідок чого можуть виникнути порушення при дозріванні фолікулів, овуляції та у стадії жовтого тіла, що надалі веде до дисбалансу між естрадіолом і прогестероном. Цей дисбаланс між статевими гормонами викликає менструальні порушення, а також дисгормональні порушення МЗ. Зниження вмісту пролактину призводить до зворотного розвитку патологічних процесів. Циклодинон у комплексі з рекомендаціями щодо корекції способу життя і дієтотерапією ефективний для лікування порушень МЦ та метаболічних розладів у жінок з ожирінням [9].

До Іа підгрупи увійшло 30 жінок основної групи з МО, яким було проведено БХ, а також на тлі рекомендацій щодо модифікації способу життя застосовували УЛК.

До Іб підгрупи увійшло 30 жінок основної групи з МО, яким було проведено БХ, а також надано рекомендації з модифікації способу життя, які включали поради щодо нормалізації режиму праці й відпочинку, раціонального харчування (корекція калоражу раціону та розподіл калорій залежно від часу приймання їжі, збагачення раціону овочами й обмеження споживання продуктів із високим глікемічним індексом) та ЛК.

Оскільки у жінок після БХ відмічається швидке відновлення овуляції, що може призвести до незапланованої вагітності в ризикованому періоді прогресуючої втрати ваги, тому всі жінки, особливо пацієнтки І групи, були консультовані щодо застосування контрацепції під час лікування. Відповідно до клінічних настанов Факультету охорони статевого і репродуктивного здоров'я (2019), жінки, яким планувалось проведення бариатричного втручання були проінформовані, що ефективність оральних контрацептивів, включаючи посткоїтальні, може бути знижена після БХ, слід надавати перевагу неоральним методам контрацепції. Також, необхідно рекомендувати припинення комбінованих гормональних контрацептивів та перехід на інший вид контрацепції мінімум за 4 тижні перед бариатричним втручанням.

Зважаючи на вище зазначені рекомендації усім пацієнткам основної групи було встановлено низькодозовану левоноргестрелвмісну ВМС, що є найкращою контрацептивною опцією для жінок з морбідним ожирінням, не впливаючи на загальний метаболічний профіль та справляє потужну антипроліферативну дію на ендометрій.

До Іа підгрупи увійшло 30 жінок контрольної групи з МО, які відмовились від БХ, отримали рекомендації з модифікації способу життя та УЛК. Тривалість лікування в кожному випадку визначали індивідуально.

До Іб підгрупи увійшло 30 жінок контрольної групи з МО, які відмовились від БХ, отримали аналогічні рекомендації з модифікації способу життя та ЛК.

Під час проведеного дослідження у всіх пацієнток 1 та 2 групи вивчали відсоток надмірної втрати маси тіла, тривалість міжменструальних інтервалів (пацієнтки використовували стандартизований щоденник), наявність овуляції за допомогою трансвагінального ультразвуку, рівень прогестерону та пролактину в сироватці крові, індекс НОМА, якість життя оцінювали за шкалою SF36, спостереження проводилося на 3, 6 та 12 місяці.

Всім жінкам 1 групи була проведена лапароскопічна резекція шлункового рукава зі стандартною передопераційною обробкою. Показання та протипоказання до хірургічного втручання були згідно з міждисциплінарними європейськими рекомендаціями щодо хірургічного втручання при важкому (хворобливому) ожирінні, 2014 р. [53]. Слід відмітити, що хірургічне лікування ожиріння було технічно успішним у всіх випадках, серйозних інтраопераційних або післяопераційних ускладнень не було.

Як показали дослідження, динаміка втрати надмірної ваги була типовою для всіх пацієнток після БХ з різким зниженням ваги у перші 3-4 місяці. Відсоток зниження надмірної ваги був значно більшим у порівнянні з пацієнтками, що отримували лише консервативне лікування. У той же час % ЗНВ у всі періоди післяопераційного спостереження був більшим у пацієнток підгрупи 1А порівняно з підгрупою 1Б, досягнувши кінцевої мети - 69,2% надмірної втрати ваги до 12-го місяця після перенесеного БХ, тоді як підгрупа 2 досягла лише 38,2%.

Як видно з представлених даних (таблиця 8.2), поряд із зменшенням ваги, спостерігалось значне зменшення тривалості міжменструальних інтервалів як у групі жінок 1 групи, на відміну від пацієнток 2 групи, де покращення цих показників не було таким вираженим. Укорочення тривалості міжменструальних інтервалів до нормальної довжини чітко спостерігалось у пацієнток 1 групи, незалежно від лікувального комплексу. Але звертає на себе увагу той факт, що середня тривалість міжменструального періоду набула нормальних характеристик вже на 3-му

місяці після операції та супроводжувалася підтвердженою овуляцією у 28 (67,67%) пацієнтів 1А підгрупи, на відміну від жінок підгрупи 1Б, де підтверджена овуляція була лише у 14 (23,33%) жінок ($p < 0,05$). У пацієток 2 групи, незважаючи на менш успішну втрату ваги, також відмічалось покращення щодо менструальної функції.

Так у пацієток 2А підгрупи, які приймали удосконалений лікувальний комплекс, відмічалось зменшення міжменструальних періодів та відновлення овуляції у 16 (26,67%) на відміну від пацієток 2Б підгрупи, де цей показник становив у 9 (15,0%, $p < 0,05$).

Також виявлена позитивна динаміка щодо наявності домінантного фолікула у пацієток досліджуваних груп згідно даним УЗД. При цьому слід зазначити, що у пацієток 1 групи цей показник вирогідно перевищував показник у пацієток 2 групи вже на 3 місяці лікування.

Таким чином, протягом 12-місячного періоду спостереження у пацієток основної групи було відмічено значне поліпшення характеристик циклу та відновлення овуляції поряд із післяопераційною втратою ваги та помірною - у групі жінок, яким не проводилося БХ. Так, після 12 місяців спостереження стабілізація овуляторної і менструальної функції спостерігалась майже у всіх пацієток 1 групи спостереження: стабілізація тривалості циклу (від 28 до 35 діб) - у 55 (91,67%), стабілізація тривалості місячних (від 2 до 6 діб) - у 44 (73,33%), усунення рясних кровотеч - у 47 (78,33%) жінок.

Поряд і з нормалізацією менструального циклу та наявністю домінантного фолікула у пацієток 1 та 2 груп, що отримували розроблені ЛК відмічалась протягом 12 місяців також стабілізація і рівнів статевих гормонів (таблиця 8.3), але слід зазначити що у пацієток, які отримували УЛК ці зміни відбувалися швидше. Як було виявлено в попередній главі, у пацієток з МО середній рівень ЛГ-гормонів і інсуліну збільшені, співвідношення ЛГ і ФСГ порушено, спостерігався дефіцит прогестерону, що і виступило причиною розвитку ановуляції. На початку дослідження

показники рівня Пролактину у пацієнок досліджуваних груп перевищували нормальні показники в середньому на 20%, вірогідної різниці між групами виявлено не було (таблиця 8.3). У пацієнок досліджуваних груп на тлі підвищеної концентрації ПРЛ відмічалися нижчі показники середнього рівня прогестерону у другу фазу менструального циклу, що необхідний для жінок репродуктивного віку.

Таблиця 8.2

Динаміка вивчаємих показників у жінок досліджуваних груп, $M \pm m$

Групи спостереження	Термін спостереження			
	До лікування	3 місяці	6 місяців	12 місяців
1 група (n=60)				
Тривалість міжменструальних днів ($M \pm m$)				
1А (n=30)	68,4 \pm 5,5	57,3 \pm 3,9 ^b	35,6 \pm 3,7 ^{ab}	34,7 \pm 3,1 ^{ab}
1Б (n=30)	69,1 \pm 5,1	59,3 \pm 3,0	59,5 \pm 4,1	55,1 \pm 5,2 ^b
Тривалість менструальної кровотечі, дні ($M \pm m$)				
1А (n=30)	6,3 \pm 0,04	5,3 \pm 0,04	5,4 \pm 0,05	4,2 \pm 0,02
1Б (n=30)	6,1 \pm 0,04	5,9 \pm 0,03	5,7 \pm 0,03	4,9 \pm 0,05
Підтвердження овуляції (згідно УЗД), n (%)				
1А (n=30)	2 (6,67%)	19 (63,33%) ^{ba}	26 (86,67%) ^b	30(100,0%) ^b
1Б (n=30)	3 (5,00%)	11 (36,63%)	19 (63,33%)	27 (90,0%)
2 група (n=60)				
Тривалість міжменструальних днів ($M \pm m$)				
2А (n=30)	68,3 \pm 5,5	61,3 \pm 4,1 ^b	43,6 \pm 3,7 ^{ab}	39,7 \pm 3,5 ^{ab}
2Б (n=30)	69,2 \pm 5,1	65,4 \pm 3,3	60,5 \pm 4,8	51,5 \pm 5,2 ^b
Тривалість менструальної кровотечі, дні ($M \pm m$)				
2А (n=30)	6,4 \pm 0,03	5,9 \pm 0,03	5,6 \pm 0,05	4,9 \pm 0,03
2Б (n=30)	6,2 \pm 0,03	6,3 \pm 0,04	6,0 \pm 0,03	5,5 \pm 0,05
Підтвердження овуляції (згідно УЗД), n (%)				
2А (n=30)	2 (6,67%)	9 (30,00%) ^{ab}	17 (56,67%) ^{ab}	25(83,33%) ^{ab}
2Б (n=30)	2 (6,67%)	5 (16,67%)	11 (36,67%) ^b	19(63,33%) ^b

Примітки:

1. а – різниця вірогідна відносно жінок групи порівняння ($p < 0,05$);
2. б – різниця вірогідна відносно до лікування в межах груп ($p < 0,05$)

Після проведеного 12 місячного періоду дослідження концентрація ПРЛ у пацієток, які приймали УЛК не перевищувала фізіологічні показники

у 56 жінок, що становило 93,33%, на відміну від пацієток, які приймали ЛК, де нормалізація рівнів ПРЛ спостерігалась лише у 36 жінок (60,0%, $p < 0.05$). Така ж сама тенденція була виявлена щодо рівня показників прогестерону у пацієток досліджуваних груп.

Таблиця 8.3

**Динаміка середніх рівнів показників гормонів
у пацієток досліджуваних груп на тлі лікування, $M \pm m$**

Групи спостереження	Період спостереження			
	До лікування	3 місяці	6 місяців	12 місяців
Прогестерон, нг,мл				
1 А	2,5 \pm 1,1	6,3 \pm 2,2* \wedge	9,4 \pm 2,4* \wedge	12,4 \pm 3,4* \wedge
1Б	2,6 \pm 1,2	3,8 \pm 2,1	5,3 \pm 2,1	7,4 \pm 2,0
Пролактин				
1А	29,8 \pm 1,4	20,1 \pm 1,2* \wedge	17,1 \pm 0,8* \wedge	14,3 \pm 1,1* \wedge
1Б	28,9 \pm 1,3	24,8 \pm 1,6	22,6 \pm 1,9	18,7 \pm 0,9
Прогестерон, нг,мл				
2А	2,4 \pm 1,2	5,1 \pm 2,1	8,1 \pm 3,4* \wedge	10,1 \pm 3,1* \wedge
2Б	2,7 \pm 1,4	3,3 \pm 2,7	4,9 \pm 2,0	5,2 \pm 2,5
Пролактин				
2А	28,7 \pm 1,2	23,3 \pm 1,1* \wedge	18,3 \pm 1,8* \wedge	15,3 \pm 2,1* \wedge
2Б	28,3 \pm 1,3	26,7 \pm 1,7	24,7 \pm 2,6	21,7 \pm 0,9

Примітки:

- * – різниця вірогідна відносно жінок групи порівняння ($p < 0,05$);
- \wedge – різниця вірогідна відносно до лікування в межах груп ($p < 0,05$).

Середній показник індексу маси тіла всіх обстежених жінок на початку дослідження становив 36,7 \pm 4,8 кг/м², показник співвідношення окружності талії/стегон був > 0,85, що згідно з визначенням ВООЗ, свідчить про наявність абдомінального ожиріння, що є суттєвим фактором ризику розвитку кардіометаболічної захворюваності. Як видно рисунку 8.1 та 8.2,

динаміка зменшення співвідношення окружності талії/стегон у пацієнок 2 групи спостереження була була зіставною та вірогідно не різнилися, на відміну від пацієнок 1 групи, де було відмічено вірогідні зміни показника вже на 3 місяці спостереження.

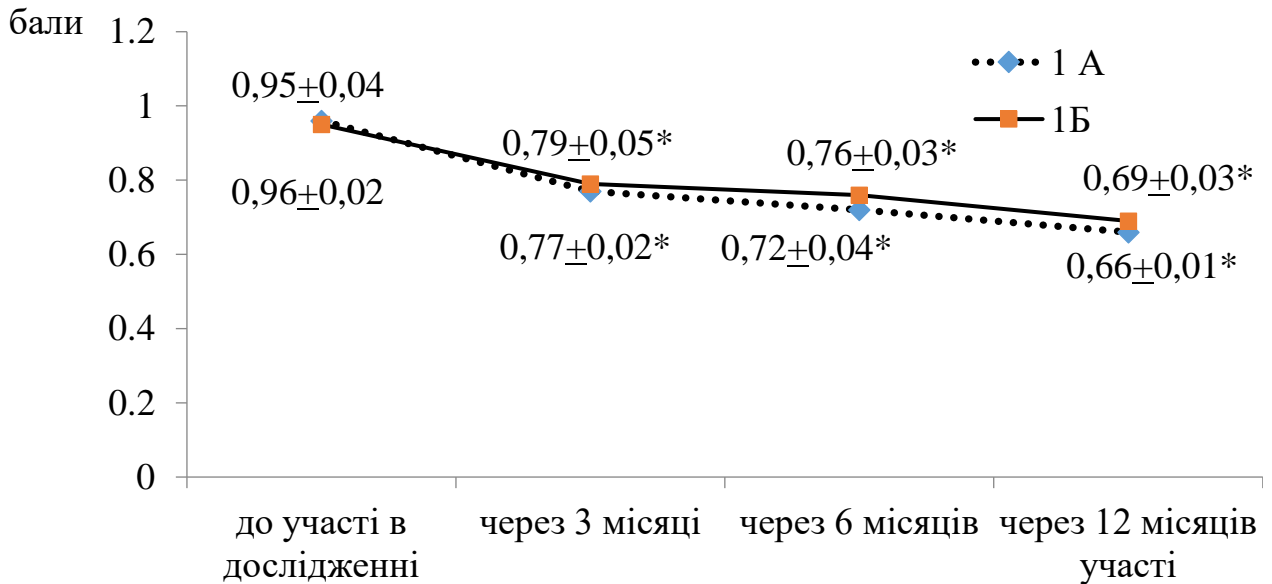


Рис.8.1 Динаміка показників СОРС у жінок 1 групи дослідження, бали ($M \pm m$).

Примітка: * різниця вірогідна відносно до участі в дослідженні ($p < 0,05$).

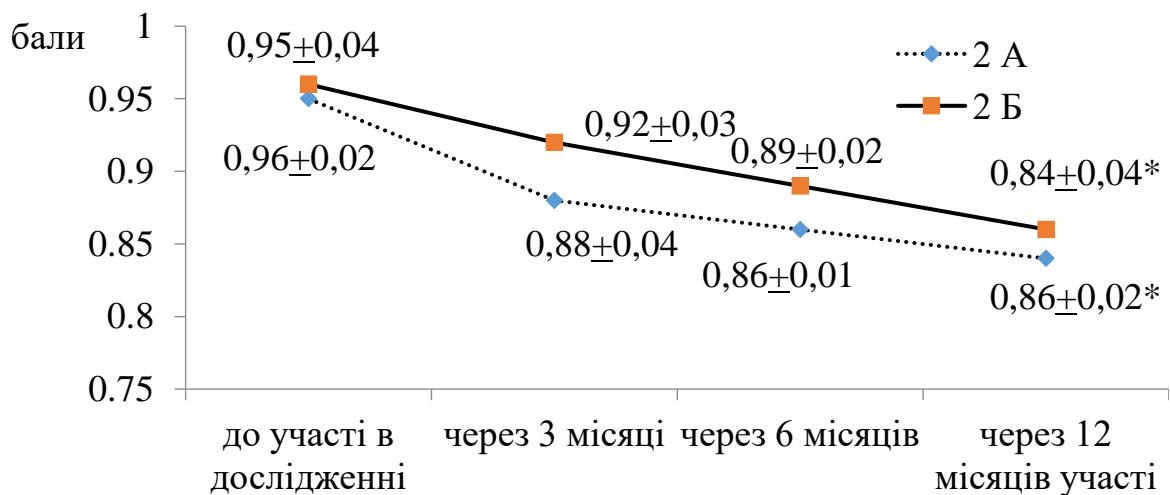


Рис.8.2 Динаміка показників СОРС у жінок 2 групи дослідження, бали ($M \pm m$)

Примітка: * різниця вірогідна відносно до участі в дослідженні ($p < 0,05$).

У пацієнок, що приймали УЛК, поряд із зниженням показнику співвідношення окружності талії/стегон також відмічалось вірогідне зниження показнику індексу НОМА, що свідчить про наявність ІР, на відміну від пацієнок, які приймали ЛК, де середні показники індексу НОМА не продемонстрували вірогідно значущих змін (табл.8.4).

Таблиця 8.4

**Динаміка середнього показника індексу НОМА
у жінок досліджуваних груп, $M \pm m$**

Групи жінок	Період спостереження		
	До початку участі в дослідженні	Через 3 місяці	Через 12 місяців участі
1 А	2,58 \pm 0,14	1,8 \pm 0,11 [^]	1,6 \pm 0,11 [^]
1 Б	2,58 \pm 0,15	2,27 \pm 0,2* [^]	1,91 \pm 0,12* [^]
2А	2,62 \pm 0,13	2,1 \pm 0,16	1,9 \pm 0,18 [^]
2Б	2,57 \pm 0,18	2,43 \pm 0,2	2,31 \pm 0,15*

Примітки:

1. * – різниця вірогідна відносно жінок групи порівняння ($p < 0,05$);
2. [^] – різниця вірогідна відносно до лікування в межах груп ($p < 0,05$).

Під час проведеного дослідження у жінок на тлі прийому УЛК нами було виявлено кореляційний зв'язок між рівнями пролактину та індексом НОМА (на тлі зниження середніх рівнів ПРЛ відмічається зниження показнику індексу НОМА). Відповідно, значне зниження біохімічної ГА і ІР відбувалося на фоні нормалізації показників ПРЛ та менш виражених змін маси і композиції тіла, що збігається з даними попередньо проведених досліджень.

В ході проведеного дослідження нами виявлено позитивний вплив також і на метаболічні параметри у пацієнок досліджуваних груп, особливо у пацієнок, які приймали УЛК. Так у пацієнок 2А групи спостереження, виявлено зниження рівнів холестерину (ХС) та ЛПНЩ у сироватці крові, а ЛПВЩ підвищилися через 6 місяців застосування УЛК - ХС з 6,3 \pm 0,6 проти

4,4±0,5 ммоль/л після 6 місяців терапії, ЛПНЩ 3,6± 0,12 проти 2,5 ± 0,2 ммоль/л та ЛПВЩ 1,1 ± 0,06 проти 1,4±0,08 ммоль/л відповідно (p<0,05). На відміну від пацієток 2Б, де відбулися незначні зміни цих показників відповідно - ХС з 6,8 ± 0,7 проти 5,4 ± 0,4 ммоль/л після 6 місяців терапії, ЛПНЩ 3,7 ± 0,4 проти 3,1 ± 0,3 ммоль/л та ЛПВЩ 1,0 ± 0,09 проти 1,2±0,06 ммоль/л. Виявлене вірогідне зниження загального холестерину та ЛПНЩ, та підвищення рівнів ЛПВЩ у пацієток, які приймали УЛК в 1А та в 2А групах, ймовірно, було пов'язано з позитивним зв'язком між змінами рівня пролактину, що відбувалися на тлі УЛК. Стосовно даних щодо середніх показників артеріального тиску у пацієнтів досліджуваних груп виявлено позитивну динаміку в обох групах яка була зіставною, та вірогідно не різнилися.

Отриманим дані щодо якості життя, згідно шкали SF-36 Health Status Survey, встановлено, що пацієтки I групи після 12 місяців спостереження були більш емоційно задоволені, як своїм зовнішнім станом, так і загалом, також відмічали покращення якості життя (табл.8.5). Отже, психологічний стан суттєво впливає на динаміку маси тіла та комплаєнтність пацієнтів в ході лікування.

Слід зазначити, що серед 120 пацієток з МО, безрезультатно намагалися зачати дитину 37 пацієток (30,83%), 30 з яких пройшли хірургічне лікування та 7 пацієток отримували лише консервативне лікування. З їх числа 70,27% (26 жінок) зачали дитину протягом 9-14 місяців після хірургічної маніпуляції, на відміну від пацієток II групи, де цей показник становив лише 28,57%. При цьому слід зазначити, що більша частка жінок становила саме у групах, що отримували УЛК. Решта жінок груп дослідження стабілізували гормональний фон.

Таким чином, результати проведених досліджень дозволяють розглядати дисгормональні розлади як потужний модифікуємий фактор розвитку МО в поєднанні зі спадковим та епігенетичним підґрунтям. Діагностика й корекція яких в передопераційному та післяопераційному періодах дозволять

оптимізувати ефективність бариатричних операцій не лише в контексті нормалізації метаболічних показників, а й репродуктивного здоров'я жінок, враховуючи високий ступінь спорідненості цих сфер.

Таблиця 8.5

**Середні показники шкали якості життя SF-36
у обстежених жінок, (M±m)**

Показники	Значення показнику по групах			
	І група		ІІ група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ФФ - фізичне функціонування	84,11±3,14*	98,83 ± 1,61	75,18±3,14*	80,18±3,21*
РФФ – рольове фізичне функціонування	69,9±2,22	83,44 ±5,42	66,8±2,32* 6	76,8±2,22*
ІБ – інтенсивність болю	65,7±3,21	71,21 ± 4,15	64,9±3,19*	69,9±3,11
ЗСЗ – загальне сприйняття здоров'я	61,2±2,78*	69,12 ± 3,23	53,1±4,26*	60,1±4,21
ЖА – життєва активність	63,2±3,32	65,31 ± 2,44	62,6±3,21	64,3±2,26
СФ – соціальне функціонування	63,6±2,13	79,1 ± 3,36	61,1±2,33	71,1±2,11
РЕФ – роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності	64,1±2,71	73,33±3,75	61,8±2,73*	68,4±2,14
ПЗ – психічне здоров'я	61,9±3,83	65,28±3,28	57,5±3,41*	62,5±3,27
Фізичний компонент здоров'я	48,74±2,12*	55,15±3,11	46,33±2,32*	51,44±2,32*
Психічний компонент здоров'я	43,03±2,13	48,90±2,98	42,8±1,21*	46,21±1,22

Примітка. * – різниця вірогідна відносно жінок контрольної групи (p<0,05)

Отже, технічно успішна БХ після якої жінка дотримується збалансованого харчування, саплементації вітамінів і контрацепції протягом наступного року не має негативного впливу на репродуктивну функцію.

Нормалізація менструального циклу, зниження рівня пролактину та ІР у пацієток, які отримували УЛК протягом 12 місяців, спостерігали достовірно частіше порівняно з жінками, які лише виконували рекомендації з модифікації способу життя, незважаючи на їхній суттєвий ефект.

Таким чином, результати нашого дослідження демонструють позитивний вплив БХ на функцію яєчників. Спостережуваний ефект можна пояснити, по-перше, зниженням резистентності до інсуліну у пацієнтів після застосування лікувального комплексу. Більш комплексний підхід в лікуванні жінок з МО - діагностування прихованих ендокринних розладів, розладів настрою і т.д., як до, так і після операції, а також довгострокова подальша оцінка резерву яєчників покращує результати терапії.

Такий комплексний підхід лікування, що був застосований у пацієток, ефективний як для зменшення ваги, так і для ожиріння, пов'язаних із зменшенням метаболічних розладів, а також для покращення функції яєчників у жінок, пов'язаною з овуляторною дисфункцією. Примітно, що ймовірність овуляції (і вагітності) значно зростає вже в перші 3 місяці після операції.

Таким чином, зареєстровані клініко-лабораторні зміни свідчать на користь ефективності застосованого удосконаленого лікувального комплексу, що включає вплив на функціональну гіперпролактинемію, ІР і саплементацію вітД як в контексті покращення метаболічних показників, так і репродуктивних розладів.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Татарчук Т.Ф., Тутченко Т.М., Перехрестенко О.В., Калашніков О.О., Гламазда М.І. «Метаболічний синдром: Що змінилось за 30 років?» Репродуктивна ендокринологія №5(43)/листопад 2018 р.
2. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Регеда С.І., Гламазда М.І., Шакало І.М. «Корекція вмісту пролактину у відновленні менструального циклу в жінок з ожирінням» Репродуктивна ендокринологія № 6(62)/грудень 2021 р.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

В ході проведення клініко-параклінічної оцінки було проаналізовано структуру всіх груп дослідження із урахуванням соціальних та медико-біологічних.

Вивчаючи характер зайнятості та рівень освіченості досліджуваних жінок нами не було виявлено відмінностей за рівнем освіти, однак звертає не себе увагу вища частка жінок, які відмічали високий рівень відповідальності та стресу на роботі, саме в групі жінок з МО, порівняно з групою контролю. При чому слід зазначити, що серед пацієток з МО переважали також наявність стресових ситуацій і в сім'ї, що, в свою чергу, може вказувати також на роль хронічного стресу в розвитку даної патології. Пацієтки з МО частіше вказували і на наявність психо-травмуючих факторів протягом всього життя починаючи з періоду пубертату, тобто дані жінки в період встановлення репродуктивної функції вступали вже з порушеною нейроендокринною регуляцією.

Аналіз самооцінки груп спостереження показав, що кожна друга жінка з МО незалежно від віку - 78 (60,0%) була незадоволена собою та лише 11 (18,3%) жінок групи контролю ($p < 0,05$). При чому пацієтки основної групи частіше були незадоволені своїми здобутками, своїм життям, стосунками не лише у сім'ї, але й на роботі, також частіше вони скаржилися і на погані відносини з чоловіком та самореалізацією і це незадоволення зростало з віком ($p < 0,0001$), що може свідчити про негативний вплив компонент МО на якість життя хворих жінок.

При порівнянні якості статевого життя у пацієток досліджуваних груп було виявлено, що пацієтки основної групи спостереження з МО значно частіше скаржились на нерегулярність статевого життя та відмічали дисгармонію сексуальних стосунків, ніж пацієтки групи контролю ($p < 0,05$).

Загальновідомо, що провідну роль в реалізації генетичної схильності та епігенетичних змін відіграють особливості способу життя, що включають

харчову поведінку, якісний склад раціону, рівень фізичної активності, а також кількісні та якісні характеристики сну.

Аналіз способу життя пацієнток досліджуваних груп, показав що кожна друга жінка з МО мала низький рівень фізичної активності в поєднанні з переважанням в харчуванні простих вуглеводів в порівнянні з жінками контрольної групи. Порушення харчової поведінки було виявлено майже у кожній жінки з МО. Також пацієнтки основної групи частіше відмічали сидячу роботу в порівнянні з групою контролю.

Більшість пацієнток з МО частіше скаржились на нестачу сну внаслідок його порушень, в тому числі через апное. Так, 67 (51,53%) пацієнток основної групи відмічали порушення сну в порівнянні з жінками групи контролю відповідно 10 (16,66%) ($p < 0,05$). Нестача сну або його порушення призводить до дисрегуляції нейроендокринної системи і зміни стресореактивності, підвищення активності симпатичної нервової системи вночі, активації прозапальних процесів. Аналіз показників щодо рівня фізичної активності показав, що питома вага жінок з МО мала малорухомий спосіб життя, на відміну від пацієнток групи контролю. Саме зміна харчування разом з фізичною активністю - це зміна способу життя, що складається роками.

Аналіз даних щодо вживання алкоголю та тютюнопаління показав, що більша частка пацієнток, що активно палили 39,23% та вживали більше двох порцій алкоголю 37,69% була серед пацієнток основної групи, в порівнянні з жінками групи контролю де цей показник становив відповідно 18,33% та 26,67% ($p_{1-3, 2-4} < 0,05$).

При вивченні гінекологічного анамнезу встановлено наявність вікової залежності розподілу порушень репродуктивної системи при МО. Так, для жінок активного репродуктивного віку переважали такі стани, як безплідність, дисгормональні захворювання молочних залоз, різні форми полікістозу яєчників, аменорея, лейоміома матки. У пацієнток пізнього репродуктивного віку характерними виявились такі порушення

репродуктивної системи, як гіперплазія ендометрію, лейоміома матки, дисгормональні захворювання МЗ, порушення менструального циклу за типом метроррагії. Слід зазначити, що найбільш розповсюдженими патологіями у жінок з МО були: лейоміома матки в поєднанні з патологією щитовидної та молочної залози (поєднана міома), гіперпролактинемія, СПКЯ (класичні фенотипові форми) у жінок як активного, так і пізнього репродуктивного віку, в той час як гіперплазія ендометрія, ендометріоз та яєчникова недостатність були найбільш частими у жінок пізнього репродуктивного віку.

У пацієток з МО суттєво частіше спостерігаються порушення менструального циклу у вигляді ановуляції, гіпоменструального синдрому, аменореї, аномальних маткових кровотеч, - як прояв відносної гіперестрогенії на тлі хронічної ановуляції. При цьому оваріальна дисфункція при МО носить більш виражену клінічну маніфестацію. Так, аменорея діагностувалась

у 76 (58,48%) жінок з МО проти 5 (8,33%) у жінок групи контролю ($p < 0,05$), дисфункціональні маткові кровотечі зустрічались 34 (26,15%) пацієток з МО, порівняно з 3 (5,0%) жінок групи контролю ($p < 0,05$).

Також звертає на себе увагу висока частота гіперпроліферативних процесів ендометрію у жінок з МО, що може трактуватись як наслідок хронічної відносної гіперестрогенії на тлі ожиріння - 33,84% при МО, порівняно з 10,0% у здорових жінок ($p=0,001$). Під час проведеного дослідження було відмічено кореляційний негативний вплив надмірної ваги та ІМТ на розвиток ГПЕ ($r = -0,89$).

У ході нашого дослідження також з'ясовано, що у жінок з МО достовірно більш високий відсоток діагностування лейоміоми матки, порівняно з групою здорових пацієток відповідно 23,84% проти 6,67% ($p < 0,05$). Достовірно частіше на безпліддя страждали пацієтки з МО, ніж жінки групи контролю 33,07% проти 6,67% ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу і високий рівень дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок з МО, порівняно із здоровими жінками групи контролю, що становить відповідно 74,61 % проти 28,33 % ($p < 0,05$). Висока частота зазначених проявів оваріально-менструальної дисфункції у жінок з МО може бути свідченням існування тісного взаємозв'язку між метаболічними змінами, що властиві при наявності МО, та розвитком дисгормональних змін у жіночій репродуктивній системі.

При більш детальному аналізі репродуктивного анамнезу було встановлену високу частоту невиношування вагітностей у пацієток з МО. При цьому 44,61% пацієток основної групи в анамнезі мали вагітність, пологи – 27,69% та 29,23% аборти, проти пацієток контрольної групи, відповідно 78,33% мали в анамнезі вагітність, 63,33% - пологи та 10,0% абортів ($p_{1-4, 2-5, 3-6} < 0,05$). Також пацієтки основної групи частіше вказували і на патологічний перебіг вагітності 23,84% проти 5,0% пацієток контрольної групи. При чому невиношування вагітності спостерігалось як при настанні спонтанної вагітності, так і при вагітності, що настала за допомогою використання ДРТ.

Аналіз соматичної патології, при якому серцево-судинна патологія та цукровий діабет, які є ускладненням МС, не були включені в дослідження обстежуваних жінок, але слід зазначити, що частота ризику виникнення ССЗ була вища саме у жінок, які відмічали ожиріння з дитинства.

Відмічається статистично значимо більша частота аутоімунних захворювань та дисфункції щитоподібної залози, а також захворювань травної системи у жінок з МО порівняно з жінками контрольної групи. Виявлена висока частота захворювань травної системи і печінки у пацієток основної групи, вірогідно, пов'язані з високою частотою неалкогольної жирової хвороби печінки, яка останнім часом є предметом активного наукового дослідження. При цьому серед пацієток з наявністю патології печінки переважала частка жінок з ДЗМЗ.

Варикозне розширення вен нижніх кінцівок було виявлено у 25 (19,23%) обстежених жінок основної групи та 5,0% групи контролю ($p < 0,05$). Такий високий рівень варикозної хвороби у жінок з МО також може бути обумовлений особливостями харчування даного контингенту жінок, у яких в раціоні частіше переважають вуглеводи і, відповідно, незначна кількість сирих овочів і фруктів, що призводить до постійного дефіциту рослинних волокон, що необхідні для ремоделювання венозної стінки.

Очікуваною також була висока питома вага серед пацієнток з МО патологія шлунково-кишкового тракту, відповідно 22,30% проти 8,33% здорових пацієнток.

В результаті проведеного дослідження з'ясувалось також, що 23 (17,69%) жінок з МО страждають на хронічний бронхіт, що може бути наслідком надмірної ваги та гіподинамії. Захворювання сечостатевої системи зустрічались у 21 (15,56%) обстежених жінок з МО у вигляді нефролітіазу.

Отримані результати проведеного дослідження доводять, що своєчасна профілактика розвитку МО жінок фертильного віку може попередити не тільки формування порушень репродуктивної системи, але й уникнути виникнення соматичних захворювань.

Велике значення в порушенні репродуктивної функції відіграє також і вік виникнення ожиріння, і чим раніше виникає дана патологія, тим більш поглибленні зміни відбуваються в нейроендокринній системі регуляції репродуктивної функції. Особливо важливим є пубертатний період, коли формуються функціональні зв'язки регуляції репродуктивної функції, саме в цей період відбувається фізіологічна перебудова всіх органів та систем в стан репродуктивної готовності. Саме в цей період нейроендокринна система стає уразливою до факторів зовнішнього середовища.

Так, збільшенню маси тіла згідно отриманим даним передували морбідний та психологічний стрес, а також пологи. Крім того, вагома частка обстежених жінок відмічала збільшення маси тіла починаючи саме з періоду

пубертату, тобто під час статевого дозрівання, коли в нормі спостерігається фізіологічна інсулінорезистентність як результат підвищення продукції гормону росту. Майже у половини жінок з МО 56,15% зареєстровано збільшення маси тіла вже під час статевого дозрівання. При цьому в групі контролю аналогічний феномен було зареєстровано лише в 8,33% ($p < 0,05$), це дозволяє віднести наявність надлишкової ваги до факторів ризику з наступними ендокринно-метаболічними змінами у репродуктивному віці. При чому у підлітків з ожирінням часто спостерігається і спадкова схильність до ожиріння, а збільшення ваги ще більше посилює ІР та ГІ, тим самим погіршуючи ендокринний статус і клінічні прояви захворювання.

Також звертає на себе увагу високий відсоток пацієток, що відмічають швидкий набір ваги після пологів та абортів. Третина обстежених пацієток з МО відмічало різкий набір маси тіла саме після пологів 13 (36,11%) на відміну від пацієток контролю де цей показник становив 18,42% ($p < 0,05$).

Питома вага пацієток основної групи спостереження також пов'язувала ожиріння з психологічним стресом 68,46 проти 18,33% пацієток групи контролю ($p < 0,05$). Наявність хронічного стресу в період пубертату часто призводить до виникнення у цих пацієток в подальшому СПКЯ та ендокринного безпліддя. На наявність хронічного стресу саме в період становлення менструальної функції вказувало 98 (75,38%) пацієток з МО.

Вивчаючи сімейний анамнез було встановлено, що у родичів першого та другого покоління обстежених пацієток з ожирінням було виявлено різноманітні нейроендокринні, вегето-судинні та обмінні порушення у батьків та найближчих родичок.

У пацієток з МО під час опитування було виявлено суттєве переважання частоти перинатальних факторів, що створюють умови для розвитку метаболічного синдрому (МС) в подальшому житті, зокрема: недостатньої та надмірної ваги при народженні, гестаційного діабету, прееклампсії соматичної захворюваності порівняно з групою контролю. Рядом досліджень доведено, що патологічна маса тіла при народженні (як

патологічно низька, так і патологічно висока), може бути предиктором розвитку метаболічного синдрому у дорослому віці, а в подальшому розвитком ЦД 2 типу у плода з високою масою тіла, а з низькою – розвитку ожиріння в складі МС.

При проведенні аналізу сімейного анамнезу у жінок з МО чітко прослідковувався спадковий характер ожиріння (наявність ожиріння у батьків та найближчих родичів, ожиріння з дитинства), що може бути пояснено умовами сімейних традицій надмірного харчування і раціону з підвищеним калоражем, тобто у цих пацієнток вже з дитинства йде порушення харчової поведінки. Так, наявність ожиріння у батьків та найближчих родичів в 2,6 рази збільшує розвиток ожиріння у нащадків. Безумовно, саме по собі ожиріння матері (а як показують нещодавні дослідження), навіть за відсутності ускладнень вагітності є вагомим епігенетичним фактором ризику розвитку метаболічних порушень у нащадків в подальшому, тому відокремлення суто спадкового характеру ожиріння є дещо умовним. Також слід відмітити, що у пацієнток, у яких дебют надмірної ваги припав на пубертат в 2,5 разів збільшив у них в подальшому розлади репродуктивної системи. Варто відмітити, що спадковість щодо ЦД2 та ССЗ була обтяжлива у пацієнток з МО порівняно з жінками групи контролю.

Анамнез перебігу вагітності та пологів у матерів досліджуваних пацієнток показав, що у пацієнток з МО вірогідно частіше вагітність ускладнювалась гестозом другої половини вагітності (пreekлампсія) порівняно з показником у пацієнток контрольної групи ($p < 0,05$). Також пацієнтки з МО частіше вказували на гестаційний діабет у матері порівняно з жінками контрольної групи. Також встановлено, що жінки у яких матері під час вагітності мали надмірну вагу частіше мали порушення репродуктивної системи. Порушення МЦ вірогідно частіше виявлено у жінок першого та другого покоління по материнській лінії у пацієнток основної групи порівняно з показником у жінок контрольної групи ($p < 0,05$). Отже, у

пацієток з ожирінням часто формується хибне репродуктивне коло: хвора дівчинка – хвора жінка - хвора мати – хвора дитина. При цьому слід відмітити що кожна п'ята пацієнтка з АГ відмічала патологічний перебіг вагітності- преєклампсію. Тому тучні жінки репродуктивного віку повинні активно модифікувати спосіб життя до запліднення чи в ранні строки вагітності.

Результати нашого дослідження свідчать про те, що наявність у пацієток ожиріння зменшує відчуття задоволеності собою, самореалізації та, відповідно, спотворює психо-емоційний статус. Підтвердженням негативного впливу проявів МО на життя також є дисгармонія у сексуальних стосунках в шлюбі у жінок, які на нього страждають.

Також пацієнтки з МО частіше відмічають низкий рівень фізичної активності в поєднанні з переважанням в харчуванні простих вуглеводів та вживанням більше двох порцій алкоголю, а також активне куріння.

Аналіз анамнестичних даних щодо факторів ризику розвитку МО у обстежених жінок показав, що були спадкова схильність до ожиріння та аліментарні фактори, чітко простежувалось переважання факторів програмування розвитку (захворюваність матері при виношуванні вагітності, патологія вагітності), порушення сну, порушення становлення репродуктивної функції, що знову ж таки вказує на патогенетичний зв'язок порушень репродуктивного здоров'я і МО.

Співвідношення об'єм талії/об'єм стегон було більше 0,85 у статистично достовірно більшої кількості жінок з МО проти пацієток групи контролю відповідно 86,25% проти 10,0% ($p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,001$). Отже, у жінок з МО має місце розподіл жирової тканини за центральним (андроїдним), що часто корелює з ІР, компенсаторною ГІ та гіперандрогенією і, відповідно, центральне ожиріння, як один із головних критеріїв діагностики МС, мали жінки всіх вікових груп.

У пацієток з МО достовірно частіше спостерігались частота раннього менархе, нерегулярних циклів протягом більше одного року,

альгодисменореї в порівнянні з жінками контрольної групи. Частота раннього адренархе, що є вагомим фактором ризику розвитку гіперандрогенії та інсулінорезистентності, в групі жінок з МО незалежно від віку склала 8,46% в групі контролю випадків адренархе не було. Також пацієнтки з МО частіше відмічали альгодисменорею з менархе в порівнянні з жінками групи контролю.

Слід зазначити, що 73 (56,15%) обстежених пацієнток з МО страждали на надмірну вагу у дитинстві до встановлення менархе, при цьому у цих жінок відмічалось раннє та пізнє менархе, що може свідчити про порушення гіпоталамо-гіпофізарної ланки у цих пацієнток.

При вивченні взаємозв'язку між віком та встановленням менструальної функції було виявлено, що у більшості жінок обстежених груп менархе розпочиналося у віці 12-15 років. Однак у жінок з МО була виявлена тенденція до більш раннього початку менархе до 11 років та пізній початок менархе з більш тривалим терміном його встановлення 1,5-3 роки, що суттєво вище за відповідний показник у здорових жінок контрольної групи ($p < 0,001$). Такі результати дослідження можуть бути свідченням того, що як пізній, так і ранній початок менструальної функції у дівчат-підліток з ожирінням може виступати чинним фактором подальшого розвитку саме МО. При чому, середня тривалість міжменструальних проміжків у пацієнток з МО $70,2 \pm 8,1$ день та групи контролю $29,8 \pm 5,6$ дні ($p < 0,05$).

Аналіз тривалості менструації показав, що у пацієнток з МО вона мала затяжний характер $8,5 \pm 1,05$ днів, що вірогідно перевищувало показники у здорових пацієнток контрольної групи $3,8 \pm 0,01$ день ($p < 0,05$). Також слід зазначити, що пацієнтки з МО частіше мали порушення менструального циклу у вигляді скорочення та рясних менструацій.

Згідно отриманих анамнестичних даних, у 98 (75,38%) жінок основної групи дослідження та у 8 (13,33%) жінок групи контролю МЦ носив нерегулярний характер ($p < 0,05$), на тлі якого спостерігалась олігоменорея – 65 (67,01%) жінок з МО. При чому слід зазначити, що у пацієнток, які

страждали на надміру вагу вже з дитинства МЦ вірогідно частіше носив нерегулярний характер порівняно з жінками, у яких МО розвинулося після, відповідно 87,32% проти 12,68% ($p < 0,05$), що може бути обумовлено більш тривалим впливом у них гормональних змін, що відбуваються на тлі ожиріння. Отримані дані показують, що пацієнткам з МО притаманні більш часті і серйозні порушення менструального циклу такі як: олігоменорея, аменорея і метроррагія як прояв відносної гіперестрогенії на тлі хронічної ановуляції.

Згідно отриманих анамнестичних даних, у 99 (73,33%) жінок основних груп дослідження та у 8 (13,33%) жінок групи контролю МЦ носив нерегулярний характер ($p < 0,05$), на тлі якого спостерігалась олігоменорея – 76 (58,48%) жінок з МО. При чому слід зазначити, що у пацієток старшої вікової категорії МЦ вірогідно частіше носив нерегулярний характер порівняно з жінками активного репродуктивного віку, відповідно 86,79% проти 65,97% ($p < 0,05$), що може бути обумовлено більш тривалим впливом у них гормональних змін, що відбуваються на тлі ожиріння. Отримані дані показують, що пацієнткам з МО притаманні більш часті і серйозні порушення менструального циклу такі як: олігоменорея, аменорея і метроррагія як прояв відносної гіперестрогенії на тлі хронічної ановуляції.

Відповідно, виявлено і високу частоту патологічного становлення репродуктивної функції у пацієток з МО, а саме: 87 (66,92%) пацієток з МО скаржились на патологічне становлення менструальної функції, порівняно з 12 (20,0%) жінок групи контролю ($p < 0,005$), вірогідність патологічного становлення менструальної функції у пацієток з МО суттєво вище, ніж у здорових жінок $VP=5,7$, ДІ 3,8 – 8,3 ($p < 0,05$).

Під час проведеного дослідження виявлено, що у пацієток з МО гіперменоррея 32 (24,62%) і олігоменоррея 98 (75,38%) на тлі хронічної гіперестрогенії є одним із клінічних проявів, що підтверджує патогенетичну роль ожиріння не тільки в генезі безпліддя і невиношування, але і в розвитку

менорагій, що значно погіршує якість життя. Також у пацієток основної групи частіше переважали такі стани, як безплідність, дисгормональні захворювання молочних залоз, різні форми полікістозу яєчників, аменорея, лейоміома матки, гіперплазія ендометрію, порушення менструального циклу за типом метроррагії.

Олігоменорея була найпоширенішим проявом дисфункції яєчників у досліджуваних пацієток основної групи спостереження. Частота безпліддя в 2,3 рази перевищувала цей показник у жінок з МО, також у пацієток переважала частота ДРТ на відміну від пацієток групи контролю.

Під час проведення повторних УЗД картина мультифолікулярних яєчників достовірно частіше зустрічалася у жінок з МО, ніж у жінок групи контролю, відповідно 89 (68,46%) проти 16 (26,67%) ($p < 0,05$). При цьому, слід зазначити, що мультифолікулярні яєчники можуть бути як варіантом норми в періоди гормонального становлення (пубертат), так і ознакою дисгормональних змін.

Під час проведення фолікулометрії встановлено, що вихід більше, ніж одного фолікулу на рівень домінантного, достовірно частіше спостерігався у жінок основної групи спостереження в порівнянні з жінками групи контролю, відповідно 52 (40,0%) проти 9 (15,0%) ($p < 0,05$), що може бути свідченням порушення взаємозв'язків між центральними ланками регуляції та органами мішенями і є однозначним предиктором порушення овуляції, що в свою чергу призводить до дисфункції жовтого тіла в даному циклі спостереження.

Найбільш показовою ультразвуковою характеристикою порушення лютеїнової фази у жінок з МО була менша товщина ендометрію на сьому добу після овуляції $8,86 \pm 0,6$ мм порівняно з такою у жінок групи контролю, де цей показник становив $12,5 \pm 0,8$ мм ($p < 0,05$).

Проведене ультразвукове дослідження з використанням кольорової та імпульсної доплерографії було вивчено середню фолікулярну фазу, періовуляторний період та середину лютеїнової фази. Враховуючи значну варіабельність тривалості першої та другої фаз циклу у досліджуваних

пацієнок перифолікулярний кровоток починали вимірювати по досягненні фолікулом діаметру 8 мм, якщо цей період не відхилявся від нормальних параметрів циклу більш ніж на 3 дні. Так само чинили при вивченні періовуляторного періоду. Показники периферичного кровообігу в судинах жовтого тіла вимірювали на сьомий день після овуляції, під час якого оцінювали найбільш показові параметри для цього випадку: максимальну швидкість кровотоку (МШК) та індекс резистентності (IR).

Зміни кровозабезпечення активного яєчника у пацієнок з МО спостерігались вже на ранніх етапах розвитку фолікула, а саме, в середині першої фази про що свідчило достовірно нижчі показники МШК у них ніж в групі контролю, відповідно $10,59 \pm 0,02$ см/с проти $12,39 \pm 0,011$ см/с ($p < 0,05$). Низькі значення показників МШК у пацієнок з МО були обумовлені відсутністю адекватного зниження IR. В періовуляторному періоді показники IR у жінок з МО продовжували триматись на високих рівнях $0,48 \pm 0,001$ в порівнянні з показниками у жінок групи контролю. При чому значення показнику МШК в періовуляторний період у жінок з наявністю МО також не досягала необхідних максимумів, що є критичною умовою нормальної, своєчасної овуляції $11,78 \pm 0,05$ см/с проти $16,39 \pm 0,03$ см/с в групі контролю ($p < 0,05$).

Аналіз ультразвукових показників органів малого тазу виявив високу частоту гіперпроліферативних процесів ендометрію саме у жінок з МО, що може бути як наслідок хронічної гіперестрогенії на тлі ожиріння, а також ановуляції, маткових кровотеч.

Під час проведення УЗД ОМТ виявлено вірогідно більшу частку пацієнок з лейомоміою матки саме серед жінок з МО в порівнянні з жінками групи контролю.

Звертає на себе увагу високий відсоток поєднання виявленої патології матки з патологією молочної 23 ($74,19\%$) і щитоподібної 19 ($61,29\%$) залоз, та з гіперплазією ендометрія 13 ($41,93\%$) у пацієнок з МО. Таке комплексне поєднання може бути обумовлено хронічною ановуляцією, яєчникомовою

гіперандрогенією та гіперестрогенією у цієї категорії пацієток. Гіперплазія ендометрія вірогідно частіше зустрічалася у пацієток з МО незалежно від віку в порівнянні з жінками групи контролю. Наявність МО в 1,7 разів збільшує розвиток гіперпластичних процесів ендометрію, що може бути свідченням тривалого гормонального дисбалансу статевих стероїдних гормонів (гіпопрогестеронемія і відносна гіперестрогенія на тлі хронічної ановуляції) при супутніх порушеннях гормонального гомеостазу центрального генезу і включенням мутаційних механізмів трансформації ендометріальною гіперплазії в ендометріальну інтраепітеліальну неоплазію. На порушення менструальної функції за типом метрорагії скаржилися 34 (26,15%) пацієток з МО на відміну від жінок групи контролю де цей показник становив 5 (8,4%).

У жінок з МО на тлі хронічної ановуляції, яєчникової гіперандрогенії та гіперестрогенії частіше розвиваються гіперпроліферативні процеси в ендометрії. При цьому суттєво переважають ті форми ГПЕ, які обумовлюються гормональним дисбалансом.

Окрім змін що відбуваються в органах малого тазу у жінок з МО, найбільш чутливою тканиною є також паренхіма молочної залози, а жирова тканина є джерелом гормонів-естрогенів, тому важливо також оцінювати морфо-функціональні зміни в тканині молочної залози. Поряд із зростанням індексу маси тіла підвищується концентрація гормонів, що закономірно призводить до зростання ризику виникнення раку молочної залози. Крім того, доведено, що розвитку РМЗ сприяє також і гіперінсулінемія, що часто супроводжується у пацієнтів з ожирінням та МО.

Згідно проведеного дослідження нами виявлено більш суттєво високу частоту доброякісних захворювань молочної залози в групі пацієток з МО в порівнянні з групою здорових жінок. При цьому було виявлено, що у жінок з МО суттєво переважали різні клінічні форми дисгормональних захворювань молочних залоз саме тих клінічних варіантів, що спричинені гормональним дисбалансом.

В структурі дисгормональних захворювань молочних залоз у жінок з МО поряд з дифузними формами ДЗМЗ (дифузна фіброзно-кістозна мастопатія – 37 (28,46%), дифузна фіброзна мастопатія – 12 (9,23%) та дифузний фіброаденоматоз – 24 (18,46%), відмічаються і вузлові 9 (6,92%) форми. Такі зміни в структурі МЗ у пацієток з МО можуть бути свідченням не лише тривалого гормонального дисбалансу статевих стероїдних гормонів (гіпопрогестеронемія та відносна гіперестрогенія), а й порушеннями гормонального гомеостазу центрального генезу та наднирників (гіпокортизолезія). При цьому слід зазначити що пацієтки суб'єктивних скарг на стан молочних залоз не пред'являли. Показання для проведення біопсії було виявлено у 25,77% пацієток з МО. Таким чином, отримані нами результати показують підвищений ризик розвитку гіперпроліферативних процесів ОМТ та ДЗМЗ у жінок з МО. Синтезовані гіпертрофованими жировими клітинами гормони, мають безпосередній локальний вплив на процеси ангиогенезу і беруть участь у місцевих прозапальних механізмах, не тільки формуючи гіперпроліферативну патологію ендометрію і доброякісну патологію молочних залоз, а й в подальшому призводити до ризику розвитку раку у них. Тому своєчасна модифікація способу життя у жінок з МО (втрата ваги, збільшення фізичної активності, зміни харчової поведінки) важлива не тільки у попередженні розвитку цукрового діабету другого типу, інсульту і кардіоваскулярних захворювань в подальшому, але й і з метою профілактики гормонозалежної онкологічної патології.

Відомо, що жирова тканина є активним ендокринним органом. При надлишку жирової тканини підвищується рівень лептину та знижується рівень адипонектину, що призводить до інсулінорезистентності. Також ожиріння часто асоціюється з гіперандрогенією. Ці гормональні зміни призводять до ановуляції. Ожиріння впливає на гіпоталамо-гіпофізарну вісь протягом всього життя жінки, впливаючи на процеси статевого дозрівання.

Для досягнення поставленої мети було обстежено: 68 жінок з МО та 37 жінок групи контролю. У всіх жінок був збережений менструальний цикл відповідно до клінічних настанов FIGO 2018.

Під час проведеного дослідження у пацієток з МО зареєстровано статистично значимо нижчі показники АМГ порівняно з жінками контрольної групи: $2,9 \pm 0,8$ нг/мл проти $5,63 \pm 1,7$ нг/мл, відповідно ($p < 0,05$).

Аналіз показників гормонального гомеостазу показав, що у пацієток з МО виявлено вищі рівні сироваткового показнику ФСГ на відміну від пацієток групи контролю $8,4 \pm 3,5$ проти $6,8 \pm 1,8$ ОД/Л ($p < 0,05$). Зареєстровані відмінності в поєднанні наближених до нижньої межі рівнів АМГ з полярно протилежними змінами рівнів ФСГ свідчать про суттєві відмінності патогенезу оваріальної дисфункції при наявності МО (на тлі збільшеного ІМТ і абдомінального ожиріння).

Встановлено, що сироваткова концентрація ЛГ у пацієток з МО становила $13,61 \pm 3,4$ mIU/ml проти $5,71 \pm 2,4$ mIU/ml у здорових пацієток контрольної групи ($p < 0,05$). Підвищені рівні ЛГ в свою чергу призводять до утворення андрогенів в яєчниках, тим самим виникають порушення менструального циклу, дозрівання фолікулів та процесу овуляції, що в подальшому може привести до неплідності.

Аналіз середнього сироваткового рівня пролактину показав, що у пацієток з МО спостерігалось високе його значення на відміну від жінок групи контролю. При чому нами не було виявлено вікової залежності від рівнів його концентрації у пацієток з МО.

У пацієток з МО спостерігалось збільшення показників сироваткового рівня ТТГ, що свідчило про наявність у них гіпотеріозу на тлі підвищених рівнів пролактину.

В ході дослідження встановлено негативний кореляційний взаємозв'язок між рівнями АМГ, ІМТ та вмістом жирової тканини в основних групах дослідження ($r = -0,78$; $p < 0,05$).

Отже, в групах жінок з надмірною масою тіла спостерігається стан відносної гіперестрогенії на тлі гіпопрогестеронемії. Саме зниження рівня прогестерону за відносної гіперестрогенії може бути чинником, що підвищує ризик розвитку гіперпроліферативних процесів ендометрія та клінічно проявляється у вигляді метрорагій у даної категорії жінок.

Вивчення сироваткового рівня естрадіолу показав вірогідно вищі його показники у пацієток з МО в порівнянні з жінками групи контролю відповідно $3,35 \pm 0,42$ pg/ml проти $0,26 \pm 0,12$ pg/ml ($p < 0,05$).

Аналізуючи дані базального рівня естрогенів встановлено, що у пацієток з МО переважав гіпоестрогенний стан, тоді як серед здорових жінок контрольної групи переважала питома частка нормоестрогенії. При цьому встановлено, що в той же час у пацієток основних груп досліджень було виявлено також і абсолютну гіпопрогестеронемію. Так, у пацієток з МО знижені рівні прогестерону у другій фазі природного або індукованого менструального циклу спостерігались у 87, 80% жінок на відміну від пацієток групи контролю, які мали нормальний рівень прогестерону ($p < 0,05$).

Враховуючи мультифакторність розвитку МО, а також наявність в анамнезі у обстежених жінок стресогенних чинників, всім жінкам проводили не лише дослідження функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, але й гормонів наднирників та андрогенів, а також глобуліну, який зв'язує статеві гормони.

Так, середній рівень ДГЕА-с і базального кортизолу були вищими в групі жінок з МО і статистично значимо відрізнялися від середніх показників групи контролю.

Оцінка рівнів адипокінів у обстежених груп жінок показала, що, як і очікувалось, у пацієток з МО спостерігалась гіперлептинемія. Середній рівень адипонектину у пацієток основних груп був в двічі нижчим, ніж в групі контролю. Підвищення концентрації рівня лептину, що надає стимулюючу дію на ГнРГ тим самим контролює репродуктивну функцію, у

жінок з МС та ожирінням може порушувати фолікулогенез та дозрівання ооцитів в яєчниках.

У пацієток основних груп спостерігався знижений рівень адипонектину на тлі близького до верхньої межі норми лептину, саме таке співвідношення розглядається як фактор ризику кардіометаболічних ускладнень в подальшому. При аналізі взаємозв'язків рівнів адипокінів і показників функції ГГНС і ГГЯС було виявлено наступні кореляційні зв'язки: негативний зв'язок рівня адипонектину з ФСГ, пролактином та андрогенами.

Рівень вітаміну Д був нижчим за норму в усіх групах обстежених жінок в тому числі і у жінок групи контролю. Більш виражений дефіцит вітаміну Д виявлено в основній групі дослідження, при цьому встановлено тенденцію до збільшення питомої ваги гіповітамінозу Д у групі жінок з МО. У пацієток основної групи вірогідно частіше було діагностовано недостатність вітаміну Д 50,94% порівняно з показником у жінок контрольної групи 36,67% відповідно ($p_{1-2, 1-3} < 0,05$).

Виявлена виражена позитивна кореляція між рівнем вітаміну Д та адипонектину ($r=0,47$, $p < 0,05$) може бути свідченням більш тривалих гормональних змін у даної категорії пацієток на тлі МО. В той же час значимих кореляцій рівня вітаміну Д з лептином виявлено не було,

У пацієток основної групи спостереження було виявлено зворотний кореляційний зв'язок між ІМТ і рівнем 25 (ОН) Д ($r=-0,73$).

Виявлені зв'язки вказують на роль дефіциту 25 (ОН) Д у формуванні ожиріння, дисфункції жирової тканини та ІР.

Аналіз даних середнього показнику індексу НОМА, що є маркером наявності ІР, виявив вірогідно вищі показники у пацієток з МО в порівнянні з жінками групи контролю в 1,2 рази.

Вивчення особливостей ліпідного спектру у пацієток досліджених груп показав, вірогідно нижчі середні рівні ЛПВЩ у пацієток з МО $0,97 \pm 0,03$ mmol/l порівняно з показником в контрольній групі $1,44 \pm 0,05$ mmol/l ($p < 0,05$), що є одним з діагностичних критеріїв МС згідно з

рекомендаціями ВООЗ. Також у пацієток з МО було виявлено вірогідно вищі концентрації ЛПНЩ $2,76 \pm 0,21$ mmol/l на відміну від таких у жінок контрольної групи $1,98 \pm 0,19$ mmol/l ($p < 0,05$).

Також у пацієток з МО було виявлено і вищі показники середнього рівню ТГ $1,93 \pm 0,11$ mmol/l порівняно з такими в контрольній групі $0,82 \pm 0,13$ mmol/l ($p < 0,05$). При цьому слід зазначити, що статистично значуще підвищення середнього показника ТГ, який перевищував рекомендовану діагностичну норму, є одним з критеріїв для встановлення діагнозу МС. Середня концентрація загального ХС в групі жінок з МО $5,76 \pm 0,23$ mmol/l перевищувала показник в контрольній групі $3,72 \pm 0,32$ mmol/l ($p < 0,05$).

Під час проведеного дослідження у пацієток з МО було виявлено негативний кореляційний зв'язок рівня адипонектину з ІМТ ($r = -0,81$), що вказує на зниження протекторного впливу адипонектину саме при ожирінні, та рівня адипонектину з індексом НОМА ($r = -0,36$), що свідчить про зменшення синтезу адипонектину при ІР у таких пацієток. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем резистину та індексом НОМА ($r = 0,48$) говорить про роль його підвищення на формування ІР.

На формування субклінічного запалення, яке пов'язане з ІР у пацієток з МО, вказує виявлений у них позитивний кореляційний зв'язок між рівнем прозапального цитокіну ІЛ-6 та індексом НОМА ($r = 0,46$), що в свою чергу підвищує ризик виникнення у них ранніх ускладнень з боку серцево-судинної системи. Виявлена позитивна кореляція між рівнем ІЛ-6 та вмістом загального тестостерону ($r = 0,59$) може свідчити про вплив субклінічного запального стану при ІР на підвищення синтезу андрогенів.

Встановлено наявність дисфункції жирової тканини у жінок з ожирінням, що підтверджує вагомий внесок надлишку жирової тканини в її розвиток. У формуванні дисфункції яєчників важливу роль відіграє порушення функції жирової тканини у пацієток з МО за рахунок аномального впливу рівня адипоцитокінів як безпосередньо на яєчниковий

стероїдогенез, так і на його зв'язок з гіпоталамо-гіпофізарною системою і синтезом ССЗГ. Також встановлено взаємозв'язок між дисфункцією жирової тканини та порушенням вуглеводного обміну. На безпосередню дію дисфункції жирової тканини на тлі ожиріння на розвиток гіперандрогенії, вказує виявлений вплив змінених адипокінів. Найвищий рівень прозапального адипокіну ІЛ-6 було зареєстровано при ГІ.

Для визначення ролі психологічних і характерологічних особливостей у досліджуваних жінок та мотивованості щодо обраного лікування в подальшому нами було жінок з МО розподілено на дві групи залежно від обраного методу лікування. І групу склали 60 пацієток з МО, яким було заплановано бариатричне оперативне втручання, ІІ групу становило 70 жінок з МО, які не планують проведення бариатричного втручання та 60 здорових жінок склали контрольну групу. Психологічні характеристики пацієток досліджуваних груп були встановлені за допомогою клініко-катамнестичного методу. Переважна більшість жінок контрольної групи, тобто здорових пацієток, виявилися гармонійними за психоемоційним типом особистості в порівнянні з жінками основних досліджуваних груп. Найбільш вираженими зміни були виявлені у пацієток І та ІІ груп спостереження.

Так, жінки з гармонійним типом особистості в ІІ групі пацієток становили лише 8 (11,42%), порівняно з жінками контрольної групи та І групи, відповідно 35 (58,33%) та 14 (23,33%, $p_{1-2,1-3,2-3} < 0,05$). Переважна більшість жінок з МО мали сенситивний тип акцентуації особистості відповідно 26 (43,33%) та 42 (60,00%), в порівнянні з жінками контрольної групи, де цей показник становив лише 8 (13,3%) ($p_{1-3,1-2,2-3} < 0,05$). Таким жінкам більш притаманні почуття власної неповноцінності, часто вони за рахунок регресивного прирівнювання значень любові і харчування, втішають себе їжею за відсутності любові до себе, відповідно, вони частіше мають психологічну залежність від їжі, коли їжа використовується саме для корекції настрою, що в подальшому призводить до ПХП та виникнення в подальшому

депресії у них. При більш детальному опитуванні було виявлено, що ці пацієнтки відмічали набір ваги саме в період пубертату, коли в нормі спостерігається фізіологічна інсулінорезистентність як результат підвищення продукції гормону росту.

Значній частині жінок II групи 16 (22,85%) був притаманний істероїдний тип акцентуації особистості в порівнянні з жінками I та контрольної групи відповідно 9 (15,00%) та 6 (10,0%), такі жінки частіше були емоційно лабільні, часто незадоволені своїми чоловіками та особистими досягненнями. Серед досліджуваних пацієток з епілептоїдним типом акцентуації були притаманні такі риси характеру, як педантичність, підвищене почуття відповідальності, емоційна ригідність, прямолінійність. Отримані дані свідчать про негативний вплив несприятливого психологічного стану жінок з МО.

Результати визначення характеру та тривалості емоційної напруги у жінок досліджуваних груп продемонстрували переважання хронічного, або вираженого негативного психо-емоційного фону у жінок з МО. Оцінка можливих взаємозалежностей між стресовим чинником та наявною досліджуваною патологією підтвердила гіпотезу не випадковості їх поєднання.

Обов'язковою складовою психосоціального стресу є тривожність. В той же час, тривожність є особистісною рисою, яка за умови надмірного розвитку набуває патологічних ознак та стає перешкодою адекватній адаптації, відповідають на стрес максимально вираженими полісистемними вегетативними змінами.

Враховуючи особливу вираженість проявів особистісної дезадаптації було проведено дослідження ступеня особистісної та реактивної тривожності за шкалою Спілбергера, згідно якої рівень як особистісної так і ситуативної тривожності у жінок основних груп спостереження був достовірно вищим ніж у жінок групи контролю: $34,5 \pm 2,2$ балів і $38,6 \pm 1,9$ балів проти $28,46 \pm 0,4$ балів групи контролю та відповідно $34,83 \pm 1,5$ і $36,32 \pm 1,5$ балів проти $26,48 \pm 2,2$ балів, відповідно ($p_{1-3, 2-3, 4-6, 5-6}$).

Клініко-катамнестичний метод дозволив виявити значну частоту стресів в особистих і сімейних відносинах у жінок основних груп, тобто сфера міжособистісної взаємодії виявилася найбільш проблемною для цих пацієнток на відміну від здорових жінок, тобто пацієнтки основних груп виявляють підвищену сенситивність щодо міжособистісних конфліктів. Звертає на себе увагу той факт, що саме пацієнтки I та II груп спостереження частіше відмічали наявність стресових ситуацій у сім'ї, в якій вони росли, школі, мали важкі стосунки із спілкуванням з однолітками тощо. Також у пацієнток з МО виявлено помітне підвищення стійкої особистісної тривожності, яка розглядається як базальна психічна властивість, що передбачає до підвищеної сенситивності до стресових впливів. Про наявність хронічного стресу у пацієнток з МО також вказують дані згідно шкали PSM–25 Лемура–Тесьє–Філліона. Так, сумарний бал в групі жінок з МО, які планують біріатричне лікування був достовірно вищим $152,1 \pm 2,3$ бали та $158,3 \pm 2,5$ балів порівняно з групою контролю $91,8 \pm 2,1$ бали ($p < 0,05$). Отже, у пацієнток з МО виражені процеси дезаптації та психічного дискомфорту, що можуть відігравати роль підґрунтя для виникнення психопатологічних розладів, на відміну від пацієнток групи контролю, які більш психологічно адаптовані.

Також у пацієнток з МО частіше переважали скарги, що носили вегетативний характер. Для переважної більшості обстежених пацієнток з МО характерними були такі симптоми як частий головний біль 32 (56,14%) I групи та 35 (50,0%) відповідно проти 11 (18,33%) у здорових жінок ($p < 0,05$), зниження лібідо 21 (36,84%) та 22 (32,35%) відповідно проти 9 (15,0%) у жінок групи контролю ($p < 0,05$), часті зміни настрою 41 (71,92%) та 42 (61,67%) у пацієнток з МО відповідно проти 15 (25,0%) у здорових жінок ($p < 0,05$), стомлюваність 45 (78,94%) та 46 (67,64%) проти 17 (28,33) у здорових жінок ($p < 0,05$). Приблизно у кожній другій пацієнтки з МО зустрічалися такі симптоми як депресія, тривога 72 (55,38%) та 54 (41,53%) відповідно,

проти

2 (3,33%) жінок групи контролю ($p < 0,05$), а також дратівливість 35 (61,4%) та 50 (73,52%) проти 8 (13,33%) у здорових жінок ($p < 0,05$), що було також підтверджено визначенням рівнів особистісної та реактивної тривожності. Слід зазначити, що у пацієток II групи були більш виражені прояви цих станів. Також для пацієток з МО характерні істотно більш часті скарги на зниження пам'яті та концентрації уваги 25 (43,85%) та 26 (38,23%) у жінок основних груп спостереження проти 5 (8,33%) у здорових жінок ($p < 0,05$), при чому у жінок більш старшої категорії цей показник вдвічі перевищує пацієток активного репродуктивного віку, що може бути обумовлено у них більш тривалим перебігом захворювання.

Більш детальне опитування показало, що ожиріння носило спадковий характер у 57,8% пацієток основних груп та перенатальні ускладнення було виявлено у 29,4%, що також є несприятливим фактором щодо розвитку даної патології. Окрім генетичної схильності було встановлено, що пацієтки I та II груп вели малорухливий спосіб життя, мали частіше шкідливі звички (куріння та вживання алкоголю), недотримання правильного харчування, ряд ендокринних патологій, психогенне переїдання, стреси, недосипання, гормональний дисбаланс, і ряд інших чинників, які можна віднести до причин розвитку ожиріння.

Проведене анкетування за допомогою специфічного опитувальника з визначенням питань, які найчастіше турбували пацієток, стосовно стану їх здоров'я, що вплинуло на подальше обрання лікувальної тактики, показало що найбільш питома вага пацієток, які вказували на «страх оперативного лікування та невдалого лікування» була саме серед пацієток II групи, що може бути обумовлено раніше невдалими спробами схуднути і відповідно подальшим швидким набором ваги. Також пацієтки II групи частіше вказували і на можливість втрати привабливості після проведеного лікування. Серед домінуючих стресогенних факторів у пацієток II групи була самотність в порівнянні з жінками I групи спостереження ($p < 0,05$).

Отже, можна припустити, що психологічні чинники відіграють неабиякий вплив не тільки на виникнення та збільшення надмірної ваги, а також мають велике значення при визначенні мотивації до лікування, а також способів та прогнозів лікування. Психологічні фактори беруть участь не лише у виникненні, але й в підтриманні ваги, про що свідчать невдалі спроби схуднення.

Для більш детального вивчення впливу психологічних факторів на розвиток МО нами було досліджено харчову поведінку жінок, як психологічного фактора якості життя. Всі пацієнтки під час проведеного дослідження були опитанні щодо спроб схуднення та їх ефективності, також при опитуванні оцінювали зацікавленість та мотивацію пацієнтки, характер харчування оцінювали за рахунок ведення щоденника з подальшою оцінкою отриманих даних за декілька днів, які включали (робочі та обов'язково вихідні). В щоденнику пацієнтка повинна була відмічати часи прийому їжі, назву продукта та кількість порції, де та з ким приймалась їжа, а також причини її прийому.

Аналіз даних щоденника та оцінка його ведення показала, що саме пацієнтки I, жінки які планують БХ, та жінки групи контролю заповнювали його більш детальноше, на відміну від пацієнток II групи, що може бути пояснено меншою мотивацією на схуднення у них.

За допомогою опитувальників DEBQ та TFEQ-R18, що дозволяють виявити стриманість (свідоме обмеження прийому їжі для визначення контролю маси тіла), неконтрольованість (втрата контролю над споживанням їжі у супроводі суб'єктивного відчуття голоду) та емоційність (нездатність протистояти емоційним сигналам), ПХП було виявлено у 106 (62,72%), жінок в усіх групах дослідження. При цьому, зміни харчової поведінки спостерігались у 93 (87,73%) жінок з МО та у 13 (12,26%) жінок контрольної групи.

Так, у жінок основних груп ПХП за обмежувальним типом спостерігалось у 78 (71,55%), емоційним – у 39 (35,77%) та екзогенним у 19

(17,43%) на відміну від жінок контрольної групи, де ці показники становили, відповідно 15,0%, 11,67% та 6,67% ($p_{1-3, 2-4, 3-6} < 0,05$). При цьому жінки як основних груп, так і контрольної групи емоційну поведінку порушення харчування пов'язували з поганим настроєм, почуттям образи, нудьгою, дратівливістю. У пацієток основних груп спостереження було виявлено несистематичне споживання (найчастіше на ніч) великої кількості їжі, яке поступово призводило до подальшого збільшення ваги. Також слід зазначити що пацієнтки частіше відмічали найбільше споживання їжі перед телевізором та комп'ютером на відміну від жінок групи контролю.

При порівнянні даних отриманих під час використання опитувальника розладів прийому їжі, так і при аналізі щоденника харчування, було виявлено що серед пацієток I групи переважає прагнення схуднути, незадоволеність своїм тілом, прагнення до утримання від їжі і нездатність самотійно регулювати спонукання до її прийому, що свідчать про бажання до зниження ваги, на відміну від пацієток II групи. При цьому слід зазначити, що жінки контрольної групи, які дотримуються здорового харчування, роблять це постійно, на відміну від пацієток з МО, у яких процес дотримання дієти часто був імпульсивним, і саме вони частіше запобігали до жорстких дієт. Жінки I та II груп дослідження, які обмежували себе в прийомі їжі, відмічали, що важко витримати відносно тривалий час і застосування обмежень щодо прийому їжі виникало у більшості з них спонтанно. Під час таких дієт пацієнтки часто скаржились на появу емоційних розладів, а саме – роздратованості, на відчуття внутрішньої напруженості, постійної втоми, агресивності, поганого настрою, що сприяло відмові від дієти і подальшому набору ваги. Відповідно, до психологічних факторів, що впливають на виникнення порушення харчової поведінки можна віднести такі: низька самооцінка жінки в дитячому та дорослому віці, часті депресії та страхи, конфліктні в родині та з однолітками, насмішки з приводу ваги, незадоволеність власним життям, високий рівень особистісної тривожності, культурні традиції в сім'ї, тощо

Дослідження якості життя згідно шкали SF-36, що відображає загальне благополуччя і ступінь задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, на які впливає стан здоров'я, показав знижені показники практично за всіма шкалами опитувальника у пацієток з МО.

Згідно отриманих результатів найбільш високі значення за шкалою фізичного функціонування виявлено у пацієток з МО I та II групах відповідно $84,11 \pm 3,14$, та $75,18 \pm 3,14$ бала проти $94,33 \pm 1,63$ бали у жінок групи контролю, що свідчать про відсутність у них обмежень щодо виконання фізичних навантажень та відсутність впливу стану здоров'я на їх фізичну активність. Значення рольового фізичного функціонування в обох основних групах були нижчими, ніж у здорових жінок, що свідчить про певне обмеження повсякденної рольової діяльності, пов'язаної з виконанням роботи, та соціальної їх активності. Загальне самопочуття жінками з МО оцінюється вірогідно нижче в порівнянні з жінками групи контролю, про що говорять нижчі показники інтенсивності болю. Про певні обмеження загального рівня життєдіяльності жінок з МО також свідчать нижчі показники за чотирма шкалами ФКЗ.

Також звертає на себе увагу недостатньо високі показники психічного компонента здоров'я у жінок всіх груп досліджування, що може вказувати що в цілому жінки не задоволені якістю життя, але достовірної різниці в показниках не виявлено. Відмічено достовірне зниження показників у пацієток I, II груп за шкалами «рольове емоційне функціонування» та «психічне здоров'я», що опосередковано перешкоджає емоційному виконанню повсякденної роботи – зниження обсягу роботи, збільшення часу її виконання, непрямі ознаки депресії, тривоги.

Загалом згідно отриманих даних можна зробити висновок, що особливості психо-емоційного стану, порушень харчової поведінки у жінок з ожирінням сприяють вірогідному зниженню якості їх життя за показниками рольового фізичного функціонування, болю та загального фізичного компоненту здоров'я. Виявлені зміни харчової поведінки у пацієток, як з

ожирінням, так і з нормальною масою тіла потребують індивідуального підходу до формування навичок здорового способу життя у них та виправлення порушеного харчового стереотипу, що сприятимуть в подальшому підвищенню якості життя та передшкоджати подальшому збільшенню маси.

Отримані дані свідчать про те, що наявність такого захворювання, як МО відіграє значну роль не тільки безпосередньо в порушенні фізичного здоров'я, а й має велике значення в генезі психоемоційних проблем у пацієнток з даною патологією.

Згідно зі шкалою SF-36, у жінок з морбідним ожирінням істотно знижені показники фізичного і психічного компонентів здоров'я. Тобто профілактика і адекватний менеджмент можна розглядати як дієву можливість поліпшити якість життя цих жінок. Врахування особливостей психологічного стану пацієнток з морбідним ожирінням в поєднанні з вивченням порушення харчової поведінки в подальшому надасть можливість розробити індивідуальний підхід до кожної з них та спрогнозувати відсоток зниження маси тіла у кожної пацієнтки в післяопераційному періоді.

Виявлені розлади харчової поведінки часто супроводжуються порушенням психічного і фізичного здоров'я у пацієнтів та в подальшому можуть призвести до серйозних порушень соматичного стану пацієнток. Висока поширеність і гетерогенність психопатологічних проявів і емоційно-особистісних розладів у пацієнтів з ожирінням, дозволяє розглядати його як психосоматичне захворювання.

Під час проведеного дослідження виявлено, що окрім біологічних факторів, які займають провідне місце в розвитку ожиріння (таких як, сімейна схильність до зайвої ваги і наявність спадковості, перинатальні та постнатальні фактори), психологічні фактори мають також певний вплив на перебіг та розвиток даної патології, та тісно поєднанні між собою. Також переважне місце у розвитку МО відводиться і ПХП та зниженої рухової активності. Отже, зменшення впливу одного із визначених факторів буде

позитивно впливати на інший, виявлення цього зв'язку надасть можливість своєчасного адекватного вживання профілактичних заходів, які спрямовані на регулювання режиму і збалансованості харчування та оптимізацію рухової активності.

Дослідження стану ВНС, виявило вірогідне зростання ЧСС у пацієток з МО порівняно з жінками групи контролю. Слід зазначити, що зростання ЧСС асоціюється у них із переважанням симпато-адреналової активності, наявністю МС і, відповідно, артеріальним тиском та негативними змінами з боку вегетативної регуляції.

Про напруження симпатичної ланки у пацієток з МО також свідчили більш менші показники M_0 $594 \pm 11,3$ мс на тлі підвищених показників aM_0 $64,5 \pm 6,1\%$, що характеризує зростання мобілізуючого впливу симпатичного відділу ВНС на серцевий ритм, в порівнянні з жінками групи контролю, відповідно $785 \pm 21,2$ мс та $38,3 \pm 6,5\%$ ($p_{1-2,3-4} < 0,05$). Зменшення значень показника M_0 при зростанні показників aM_0 є несприятливим фактором щодо подальшого розвитку вегетативних розладів та сприяє виснаженню регуляторних можливостей ВНС, підвищенню артеріального тиску на тлі вираженої інсулінорезистентності у пацієток з МО, що підтверджується рядом досліджень, які довели зв'язок між ожирінням, гіпертензією та активацією гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Відповідно на зменшення контролю парасимпатичних впливів на серцевий ритм у пацієток з МО вказувало і зниження значень показнику ВР, що може бути пояснено більш тривалим захворюванням у них, зниження парасимпатичного контролю, що асоціювалося зі зростанням ВПР та виявлені і більші значення показнику ІН, що відображає рівень стресу в організмі, відповідно $361,61 \pm 20,1$ ум. од. при $53,71 \pm 9,3$ ум. од. у жінок групи контролю ($p < 0,05$), що в свою чергу свідчило про значне перенапруження у них регуляторних систем.

Аналізуючі дані щодо вегетативного індексу Кердо було відмічено значне зростання значень його показників у пацієток з МО в порівнянні з

жінками групи контролю, що вказує на активацію симпатичної ланки ВНС та свідчив про помірну симпатикотонію у пацієток з МО, на відміну від жінок групи контролю, де цей показник був близький до нормотонії з невеликою перевагою в бік ваготонії та дорівнював $-1,2$ ум.од. ($p < 0,05$).

Аналіз спектральних показників, виявив достовірне зниження середніх показників загальної потужності спектру (TP) серцевого ритму у жінок з МО в порівнянні з жінками групи контролю, що відображає адаптаційний резерв організму та свідчить про зниження у них функціонального стану серцево-судинної системи.

Вивчення взаємовідношення ланцюгів впливу регуляції ВНС на серцевий ритм, показав наступні закономірності. Зниження загальної потужності спектра (TP) у жінок з МО відбувалося за рахунок активності симпатичної та парасимпатичної складових. На зниження нейрогуморальної регуляції також вказувало і зниження працездатності у цих пацієток.

У пацієток з МО відмічалось вірогідне зниження показників потужності HF хвиль, що відповідають за парасимпатичну активність, незначене зниження показників рівня потужності LF хвиль було не настільки вираженим, тобто зменшення відносного парасимпатичного контролю на регуляцію серцевого ритму було не вираженим.

Співвідношення показників LF/HF, що відповідають за баланс симпатичної та парасимпатичної систем, у жінок з МО було достовірно вищим проти показників у групі контролю $1,9 \pm 0,2$ проти $0,53 \pm 0,1$ ($p < 0,05$) переважно за рахунок зменшення парасимпатичного та, меншою мірою, симпатичних впливів, що вказувало на відносну симпатикотонію.

Слід зазначити, що саме у пацієток з МО спостерігали збільшення гуморально-метаболическої регуляції ВНС на тлі прогресуючого виснаження рефлекторних впливів на ВСР, тобто неспроможність її швидко реагувати на вплив стресорних факторів і забезпечувати відповідний гомеостаз. Визначення індексу стресу також показало найвищі його показники саме у пацієток з МО в порівнянні з жінками групи контролю.

Таким чином, у жінок з МО, мала місце перевага активності симпатичного відділу ВНС, що свідчать про значну напругу регуляторних систем і критичний стан механізмів адаптації. У пацієток з МО проявлялась гіперактивність симпатоадреналової системи поряд із виснаженням вагоінсулярної ланки та барорефлекторних механізмів регуляції вегетативного гомеостазу (значне виснаження барорефлекторної регуляції, клінічним еквівалентом якого є лабільність АТ та судинні кризи). Це може свідчити про те, що особливості клініки у жінок з МО значною мірою визначаються вегетативними порушеннями.

Таким чином, ВНС у жінок з МО, особливо у пацієток, у яких ожиріння було виявлене ще в молодому віці, виявляється менш спроможною, регуляція здійснюється за рахунок нижчих надсегментарних гуморально-метаболических рівнів, тобто посилення активності одного з її відділів супроводжується компенсаторною напругою іншого, що розглядається як стан альтернативної компенсації. При цьому, вегетативне забезпечення діяльності знижується, а новий тип регуляції неспроможний швидко забезпечити гомеостаз, що виступає патогенетичним підґрунтям для розвитку реакції більш значно вираженої дезадаптації.

Аналізуючи дані щодо переважання різних відділів вегетативної регуляції, було виявлено у жінок групи контролю переважання в регуляції серцевого ритму ейтонії 35 (58,33%) та ваготонії 19 (31,67%), на відміну від пацієток з МО, де переважала симпато-адреналовая ланка 87 (66,92%). При цьому у пацієток групи контролю цей показник становив 6 (10,0%), а у пацієток з МО було виявлено переважання в регуляції серцевого ритму ентонії та ваготонії лише у 17 (13,07%) та 26 (20,0%), відповідно.

Таким чином, згідно отриманих даних кардіоінтервалографії у жінок з ожирінням вихідний вегетативний тонус був обумовлений переважно парасимпатичним впливом, і реєструвався як ваготонія вірогідно частіше, тоді як в групі контролю переважала ейтонія. Реактивність вегетативної нервової системи у більшості жінок з МО носила гіперсимпатикотонічний

характер, на відміну від пацієток групи контролю, де переважав нормальний тип вегетативної реактивності.

На сьогодні доведено, що активація симпатичної нервової системи може бути причиною розвитку чисельних метаболічних порушень, в т.ч. таких як оксидативний стрес, інсулінорезистентність, гіперліпідемія і ін. Низкою досліджень було доведено, що симпатична нервова система сприяє розвитку периферичної інсулінорезистентності, тоді як гіперінсулінемія надає рестимулюючу дію на симпатичну нервову систему, замикаючи хибне коло формування метаболічного синдрому.

В ході дослідження нами виявлено, що спадкова обтяженість щодо гіпертонічної хвороби впливала також і на характер вегетативної реактивності у досліджуваних пацієток. Так, у жінок з обтяженим сімейним анамнезом по гіпертонічній хворобі достовірно частіше реєструвалася гіперсимпатикотонічна реактивність вегетативної нервової системи вже в молодому віці, а в подальшому додатковим фактором формування артеріальної гіпертензії як одного з компонентів метаболічного синдрому (ВШ 3,76, ДІ 1,12-8,65).

Отримані дані дозволяють припустити, що наявність МО у жінок сприяє запуском механізмів перенапруги та виснаженню адаптаційного потенціалу, що остаточно реалізуються під дією стресорних змін в організмі та прогресує з віком та тривалістю захворювання. Згідно даним кардіоінтервалографії ці зміни проявляються у зниженні загальної потужності спектра варіабельності ритму серця (TP), збільшенням потужності симпатичних (LF) хвиль, зменшенням потужності парасимпатичних (HF) хвиль, абсолютною симпатикотонією ($LF/HF > 1$) та помірним гуморально-метаболічним впливом (VLF). Це певною мірою визначає клінічний перебіг захворювання та досить високу частоту судинних кризів у хворих МО. Реактивність вегетативної нервової системи у пацієток з МО носила гіперсимпатонічний характер, що потребує напруження

психічної та фізичної діяльності, на відміну від здорових жінок де переважав нормальний тип вегетативної реактивності.

Як було виявлено олігоменорея (68,9+8,2днів), пролонгація місячних довше 6 діб та рясна крововтрата при менструації була найпоширенішим проявом дисфункції яєчників у досліджуваних пацієнток обох груп. Частота безпліддя була однаковою у групах жінок з МО, але слід зазначити, що питома вага пацієнток, які відмовилися від БХ, не бажала в подальшому вагітніти. Цей факт також міг вплинути на вибір лікування жінкою.

Вивчаючи анамнез розвитку МО було виявлено, що окрім спадкового фактора, який був присутній у 47 (38,52%), значну питому вагу мали фактор пренатальних впливів 76 (62,3%), а також висока частота дисгормональних порушень 96 (78,68%) у пацієнток обстежених жінок. Зокрема, найрозповсюдженішими патологіями були субклінічний гіпотиреоз, функціональна гіперпролактинемія, при чому під час проведеного дослідження у 61,5 випадків дисгормональна патологія була діагностована вперше. Також важливою характеристикою анамнезу жінок з МО стала і висока частота порушень становлення репродуктивної функції (41,7%), оскільки вони є водночас маркером і патогенетичним фактором гормональних і метаболічних розладів. Так, згідно попередньо отриманим даним

67 (54,9%) жінок з МО дебют або різке прогресування набору надлишкової ваги пов'язували з пубертатом, порушеннями менструальної функції, вагітністю та пологами, також у пацієнток досліджуваних груп була виявлена висока частота гіперпроліферативної патології органів малого тазу (ГПЕ) - міома матки та молочної залози відповідно у 36 (29,5%) та 41 (33,6%) пацієнток, що є наслідком, як первинних дисгормональних розладів, так і безпосередньо ожиріння.

Всі пацієнтки досліджуваних груп отримували консервативну терапію протягом всього періоду спостереження. На першому етапі усім жінкам з МО надані базові рекомендації з фізичної активності та режиму харчування,

консультація ендокринолога, гінеколога, а також психологічна підтримка, що дозволяє покращити якість життя пацієнтів. Після консилиумного огляду з бариатричним хірургом, ендокринологом, терапевтом та гастроентерологом рекомендовані заходи з метою усунення ІР, корекції лікувальної тактики кардіо-метаболічних порушень, а також рівня вітаміну D.

З метою вивчення репродуктивного здоров'я жінок з МО після застосування різних лікувальних комплексів нами було обстежено 120 жінок віком від 23 до 45 років з МО, 60 жінкам проведено БХ (1 група), 60 жінок, які відмовилися від проведення хірургічного лікування (2 група). Відповідно до комплаєнтності зазначених рекомендацій та бажанням жінки щодо проведення БХ в подальшому обстежених жінок було розділено на дві групи. Пацієнтки основних груп спостереження методом вибіркового чисел були розподілені на дві підгрупи А та Б. Пацієнтки підгрупи А отримували удосконалений лікувальний комплекс, пацієнтки підгрупи Б – лікувальний комплекс.

Запропоноване лікування призначалось пацієнткам курсом, тривалістю 12 місяців. Обстеження учасниць дослідження проводилось перед початком лікування, через 3 місяці, через 6 місяців та одразу після його завершення.

З огляду на низький рівень вітаміну D у пацієток та визначену роль дефіциту вітаміну D у формуванні ожиріння, дисфункції жирової тканини та ІР всім пацієнткам в ЛК, рекомендовано застосування вітаміну D, в одній капсулі якого міститься 4 тис. МО. Тривалість лікування в кожному випадку визначали індивідуально до підвищення його рівня більше ніж 75 нмоль/л, потім – в профілактичній дозі 2 тис. МО/добу. Нормалізація рівня вітаміну D справляє антипроліферативний та протизапальний ефект завдяки модуляції синтезу протизапальних цитокінів ІЛ-4, ІЛ-5, зниженню рівня С-реактивного білка та підвищенню антиоксидантних властивостей плазми. Існують дослідження, результати яких демонструють, що вітамін D може бути пов'язаним зі зниженням ризику онкологічних процесів через оптимізацію метаболічного профілю та зменшення оксидантного стресу [20].

Корекція рівня вітаміну Д покращує чутливість клітин до інсуліну, що сприяє зниженню його рівня. Ще одним позитивним ефектом вітаміну є його здатність підвищувати синтез глобуліну, що зв'язує статеві гормони, завдяки чому знижується рівень активних форм статевих гормонів та відповідно їх стимулюючий вплив на ендометрій.

Враховуючи високу частоту ІР у пацієток з МО, а також зважаючи на його роль в гіперпроліферативних процесах ендометрію до ЛК включили препарат, який здатний покращувати чутливість клітин до інсуліну та впливати на регуляцію експресії гіпоталамічного нейропептиду він зменшує об'єм споживання їжі, що спільно з корекцією чутливості інсулінових рецепторів сприяє нормалізації маси тіла. Препарат містить у своєму складі Міо-інозитол – 500 мг, Д-хіро-інозитол - 12,5 мг та Метилтетрагідрофолат 250 мкг. Пацієткам призначали препарат по 2 капсули один раз на добу протягом 3 місяців.

Виявлене в попередніх главах підвищення рівня пролактину, висока частота ДЗМЗ та виявлені порушення МЦ у пацієток досліджуваних груп спонукало в удосконалений лікувальний комплекс (УЛК) включили рослинний негормональний фітопрепарат на основі екстракту плодів прутняка звичайного по 1 таблетці один раз на день протягом 6 місяців. Препарат чинить нормалізуючу дію на рівень статевих гормонів. Дофамінергічні ефекти препарату викликають зниження продукції пролактину, підвищення якого порушує секрецію гонадотропінів, унаслідок чого можуть виникнути порушення при дозріванні фолікулів, овуляції та у стадії жовтого тіла, що надалі веде до дисбалансу між естрадіолом і прогестероном.

До Іа підгрупи увійшло 30 жінок основної групи з МО, яким було проведено БХ, а також на тлі рекомендацій щодо модифікації способу життя застосовували УЛК. До Іб підгрупи увійшло 30 жінок основної групи з МО, яким було проведено БХ, а також надано рекомендації з модифікації способу життя, які включали поради щодо нормалізації режиму праці й відпочинку,

раціонального харчування (корекція калоражу раціону та розподіл калорій залежно від часу приймання їжі, збагачення раціону овочами й обмеження споживання продуктів із високим глікемічним індексом) та ЛК.

Оскільки у жінок після БХ відмічається швидке відновлення овуляції, що може призвести до незапланованої вагітності в ризикованому періоді прогресуючої втрати ваги, тому всі жінки, особливо пацієнтки І групи, були консультовані щодо застосування контрацепції під час лікування. Відповідно до клінічних настанов Факультету охорони статевого і репродуктивного здоров'я (2019), жінки, яким планувалось проведення бариатричного втручання були проінформовані, що ефективність оральних контрацептивів, включаючи посткоїтальні, може бути знижена після БХ, слід надавати перевагу неоральним методам контрацепції. Також, необхідно рекомендувати припинення комбінованих гормональних контрацептивів та перехід на інший вид контрацепції мінімум за 4 тижні перед бариатричним втручанням.

Зважаючи на вище зазначені рекомендації усім пацієнткам основної групи було встановлено низькодозовану левоноргестрелвмісну ВМС, що є найкращою контрацептивною опцією для жінок з морбідним ожирінням, не впливаючи на загальний метаболічний профіль та справляє потужну антипроліферативну дію на ендометрій.

До Па підгрупи увійшло 30 жінок з МО, які відмовились від БХ, отримали рекомендації з модифікації способу життя та УЛК. Тривалість лікування в кожному випадку визначали індивідуально. До Пб підгрупи увійшло 30 жінок з МО, які відмовились від БХ, отримали аналогічні рекомендації з модифікації способу життя та ЛК.

Під час проведеного дослідження у всіх пацієнток 1 та 2 групи вивчали відсоток надмірної втрати маси тіла, тривалість міжменструальних інтервалів (пацієнтки використовували стандартизований щоденник), наявність овуляції за допомогою трансвагінального ультразвуку, рівень прогестерону та

пролактину в сироватці крові, індекс НОМА, якість життя оцінювали за шкалою SF36, спостереження проводилося на 3, 6 та 12 місяці.

Всім жінкам 1 групи була проведена лапароскопічна резекція шлункового рукава зі стандартною передопераційною обробкою. Показання та протипоказання до хірургічного втручання були згідно з міждисциплінарними європейськими рекомендаціями щодо хірургічного втручання при важкому (хворобливому) ожирінні, 2014 р. Слід відмітити, що хірургічне лікування ожиріння було технічно успішним у всіх випадках, серйозних інтраопераційних або післяопераційних ускладнень не було.

Як показали дослідження, динаміка втрати надмірної ваги була типовою для всіх пацієток після БХ з різким зниженням ваги у перші 3-4 місяці. Відсоток зниження надмірної ваги був значно більшим у порівнянні з пацієтками, що отримували лише консервативне лікування. У той же час % ЗНВ у всі періоди післяопераційного спостереження був більшим у пацієток підгрупи 1А порівняно з підгрупою 1Б, досягнувши кінцевої мети - 69,2% надмірної втрати ваги до 12-го місяця після перенесеного БХ, тоді як підгрупа 2 досягла лише 38,2%.

Поряд із зменшенням ваги, спостерігалось значне зменшення тривалості міжменструальних інтервалів як у групі жінок 1 групи, на відміну від пацієток 2 групи, де покращення цих показників не було таким вираженим. Укорочення тривалості міжменструальних інтервалів до нормальної довжини чітко спостерігалось у пацієток 1 групи, незалежно від лікувального комплексу. Але звертає на себе увагу той факт, що середня тривалість міжменструального періоду набула нормальних характеристик вже на 3-му місяці після операції та супроводжувалася підтвердженою овуляцією у 28 (67,67%) пацієнтів 1А підгрупи, на відміну від жінок підгрупи 1Б, де підтверджена овуляція була лише у 14 (23,33%) жінок ($p < 0,05$). У пацієток 2 групи, незважаючи на менш успішну втрату ваги, також відмічалось покращення щодо менструальної функції. Так у пацієток 2А підгрупи, які приймали удосконалений лікувальний комплекс,

відмічалось зменшення міжменструальних періодів та відновлення овуляції у 16 (26,67%) на відміну від пацієток 2Б підгрупи, де цей показник становив у 9 (15,0%) ($p < 0,05$).

Також виявлена позитивна динаміка щодо наявності домінантного фолікула у пацієток досліджуваних груп згідно даним УЗД. При цьому слід зазначити, що у пацієток 1 групи цей показник вирогідно перевищував показник у пацієток 2 групи вже на 3 місяці лікування.

Таким чином, протягом 12-місячного періоду спостереження у пацієток основної групи було відмічено значне поліпшення характеристик циклу та відновлення овуляції поряд із післяопераційною втратою ваги та помірною - у групі жінок, яким не проводилося БХ. Так, після 12 місяців спостереження стабілізація овуляторної і менструальної функції спостерігалась майже у всіх пацієток 1 групи спостереження: стабілізація тривалості циклу (від 28 до 35 діб) - у 55 (91,67%), стабілізація тривалості місячних (від 2 до 6 діб) - у 44 (73,33%), усунення рясних кровотеч - у 47 (78,33%) жінок.

Поряд і з нормалізацією менструального циклу та наявністю домінантного фолікулу у пацієток 1 та 2 груп, що отримували розроблені ЛК відмічалась протягом 12 місяців також стабілізація і рівнів статевих гормонів, але слід зазначити що у пацієток, які отримували УЛК ці зміни відбувалися швидше. Як було виявлено в попередній главі, у пацієток з МО середній рівень ЛГ-гормонів і інсуліну збільшені, співвідношення ЛГ і ФСГ порушено, спостерігався дефіцит прогестерону, що і виступило причиною розвитку ановуляції. Після проведеного 12 місячного періоду дослідження концентрація ПРЛ у пацієток, які приймали УЛК не перевищувала фізіологічні показники у 56 жінок, що становило 93,33%, на відміну від пацієток, які приймали ЛК, де нормалізація рівнів ПРЛ спостерігалась лише у 36 жінок (60,0%) ($p < 0,05$). Така ж сама тенденція була виявлена щодо рівня показників прогестерону у пацієток досліджуваних груп.

Середній показник індексу маси тіла всіх обстежених жінок на початку дослідження становив $36,7 \pm 4,8$ кг/м², показник співвідношення окружності

талії/стегон був $> 0,85$, що згідно з визначенням ВООЗ, свідчить про наявність абдомінального ожиріння, що є суттєвим фактором ризику розвитку кардіометаболічної захворюваності. Динаміка зменшення співвідношення окружності талії/стегон у пацієток 2Б була зіставною, та вірогідно не різнилися, на відміну від пацієток 1А групи.

У пацієток, що приймали УЛК, поряд із зниженням показнику співвідношення окружності талії/стегон також відмічалось вірогідне зниження показнику індексу НОМА, що свідчить про наявність ІР, на відміну від пацієток, які приймали ЛК, де середні показники індексу НОМА не продемонстрували вірогідно значущих змін.

Під час проведеного дослідження у жінок на тлі прийому УЛК нами було виявлено кореляційний зв'язок між рівнями пролактину та індексом НОМА (на тлі зниження середніх рівнів ПРЛ відмічається зниження показнику індексу НОМА). Відповідно, значне зниження біохімічної ГА і ІР відбувалося на фоні нормалізації показників ПРЛ та менш виражених змін маси і композиції тіла, що збігається з даними попередньо проведених досліджень.

Виявлено позитивний вплив також і на метаболічні параметри у пацієток досліджуваних груп, особливо у пацієток, які приймали УЛК. Так у пацієток 2А групи спостереження, виявлено зниження рівнів холестерину (ХС) та ЛПНЩ у сироватці крові, а ЛПВЩ підвищилися через 6 місяців застосування УЛК (ХС з $6,3 \pm 0,6$ проти $4,4 \pm 0,5$ ммоль/л після 6 місяців терапії, ЛПНЩ $3,6 \pm 0,12$ проти $2,5 \pm 0,2$ ммоль/л та ЛПВЩ $1,1 \pm 0,06$ проти $1,4 \pm 0,08$ ммоль/л відповідно ($p < 0,05$). На відміну від пацієток 2Б, де відбулися незначні зміни цих показників відповідно ХС з $6,8 \pm 0,7$ проти $5,4 \pm 0,4$ ммоль/л після 6 місяців терапії, ЛПНЩ $3,7 \pm 0,4$ проти $3,1 \pm 0,3$ ммоль/л та ЛПВЩ $1,0 \pm 0,09$ проти $1,2 \pm 0,06$ ммоль/л. Виявлене вірогідне зниження загального холестерину та ЛПНЩ, та підвищення рівнів ЛПВЩ у пацієток, які приймали УЛК (1А та 2А груп), ймовірно, було пов'язано з позитивним зв'язком між змінами рівня пролактину, що

відбувалися на тлі УЛК. Стосовно даних щодо середніх показників артеріального тиску у пацієнтів досліджуваних груп виявлено позитивну динаміку в обох групах яка була зіставною, та вірогідно не різнилися.

Отриманим дані щодо якості життя, згідно шкали SF-36 Health Status Survey, встановлено, що пацієнтки I групи після 12 місяців спостереження були більш емоційно задоволені, як своїм зовнішнім станом, так і загалом, також відмічали покращення якості життя. Отже, психологічний стан суттєво впливає на динаміку маси тіла та комплаєнтність пацієнтів в ході лікування.

Слід зазначити, що серед 120 пацієнток з МО, безрезультатно намагалися зачати дитину 37 (30,83%) пацієнток, з яких 30 пройшли хірургічне лікування та 7 - отримували лише консервативне лікування. З їх числа 70,27% (26 жінок) зачали дитину протягом 9-14 місяців після хірургічної маніпуляції, на відміну від пацієнток II групи, де цей показник становив лише 28,57%. При цьому слід зазначити, що більша частка жінок становила саме у групах, що отримували УЛК. Решта жінок груп дослідження стабілізували гормональний фон.

Таким чином, результати проведених досліджень дозволяють розглядати дисгормональні розлади як потужний модифікуємий фактор розвитку МО в поєднанні зі спадковим та епігенетичним підґрунтям. Діагностика й корекція яких в передопераційному та післяопераційному періодах дозволять оптимізувати ефективність бариатричних операцій не лише в контексті нормалізації метаболічних показників, а й репродуктивного здоров'я жінок, враховуючи високий ступінь спорідненості цих сфер.

Технічно успішна БХ після якої жінка дотримується збалансованого харчування, саплементації вітамінів і контрацепції протягом наступного року не має негативного впливу на репродуктивну функцію.

Нормалізація менструального циклу, зниження рівня пролактину та ІР у пацієнток, які отримували УЛК протягом 12 місяців, спостерігали достовірно частіше порівняно з жінками, які лише виконували рекомендації з модифікації способу життя, незважаючи на їхній суттєвий ефект.

Результати нашого дослідження демонструють позитивний вплив БХ на функцію яєчників. Спостережуваний ефект можна пояснити, по-перше, зниженням резистентності до інсуліну у пацієнтів після застосування лікувального комплексу. Більш комплексний підхід в лікуванні жінок з МО - діагностування прихованих ендокринних розладів, розладів настрою і т.д. до та після операції, а також довгострокова подальша оцінка резерву яєчників покращує результати терапії.

Такий комплексний підхід лікування, що був застосований у пацієнок, ефективний як для зменшення ваги, так і для ожиріння, пов'язаних із зменшенням метаболічних розладів, а також для покращення функції яєчників у жінок, пов'язаною з овуляторною дисфункцією. Примітно, що ймовірність овуляції (і вагітності) значно зростає вже в перші 3 місяці після операції.

Зареєстровані клініко-лабораторні зміни свідчать на користь ефективності застосованого удосконаленого лікувального комплексу, що включає вплив на функціональну гіперпролактинемію, ІР і саплементацію вітаміну Д як в контексті покращення метаболічних показників, так і репродуктивних розладів.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі вирішена актуальна наукова задача сучасної гінекології, що стосується обґрунтування інноваційних підходів до збереження та відновлення репродуктивного здоров'я у жінок з морбідним ожирінням на основі встановлення взаємозв'язків між функціональним станом гіпофізарно-надниркової та гіпофізарно-яєчникової систем, морфофункціональних особливостей молочних та щитоподібної залоз, ендометрію та гомеостазу аутокринно-паракринної регуляції жирової тканини.

2. Результати проведеного дослідження показали суттєво більшу питому вагу порушення репродуктивного здоров'я у пацієток з морбідним ожирінням - 87(66,92%) скаржились на патологічне становлення менструальної функції, порівняно з жінками без морбідного ожиріння - 12 (20,0%).

3. Аналіз анамнестичних даних обстежених жінок надав можливість виділити наступні чинники ризику морбідного ожиріння: спадкову схильність до ожиріння, порушення харчової поведінки та незбалансованість раціону харчування, зниження фізичної активності, порушення сну та добових циркадних ритмів і порушення становлення репродуктивної функції.

4. Аналіз гінекологічної захворюваності показав високу частоту гіперпроліферативних процесів матки у жінок з морбідним ожирінням (33,84 % проти з 10,0% у здорових жінок) з найбільшою питомою вагою у пізньому репродуктивному віці, що може трактуватись як наслідок хронічної відносної гіперестрогенії на тлі ожиріння. Зокрема у жінок з морбідним ожирінням хронічні запальні процесм органів малого тазу спостерігалися вірогідно частіше - 63 (48,46%), ніж у жінок без ожиріння - 10,0 %.

5. У пацієток з морбідним ожирінням виявлено активацію функції надниркових залоз, що проявлялося гіперкортизолемією у 47,05 % з них та підвищенням рівня ДГЕА-С у 35,29 %. При цьому встановлено високу частоту відносної гіперестрогенії (66,2 %) та підвищення концентрації

пролактину в 1,5 рази порівняно з показником в контрольній групі на тлі гіперкортизолемії, що свідчить про активацію стрес-реалізуючої системи у них. У жінок з метаболічним синдромом на тлі ожиріння, незважаючи на гіперлептинемію, мав місце дефіцит адипонектину, що розглядається як фактор ризику кардіометаболічних ускладнень в подальшому.

6. Дослідження карбогідратного обміну у пацієток з морбідним ожирінням показало в 1,2 рази вищу частоту та більшу вираженість інсулінорезистентності у даної категорії пацієток в порівнянні з жінками без ожиріння, що підтверджено вищими середніми показниками індексу НОМА (відповідно $3,95 \pm 0,25$ проти $2,27 \pm 0,18$). Також визначено вищі рівні ХС, ЛПНЩ, тригліцеридів та нижчий – ЛПВЩ, ніж у жінок контрольної групи, що свідчить про розвиток дисліпідемії на тлі морбідного ожиріння.

7. Виявлено вірогідне зниження вмісту вітаміну D в сироватці крові у пацієток з морбідним ожирінням ($25,9 \pm 2,1$ nmol/l) порівняно з показником у жінок без ожиріння ($52,1 \pm 3,5$ nmol/l). Встановлені кореляційні зв'язки між вітаміном D та ІМТ ($r=-0,73$), вітаміном D та індексом НОМА ($r=-0,59$), вітаміном D та вмістом адипонектину ($r=0,47$) та вітаміну D з концентрацією АМГ ($r=-0,63$), що вказують на роль дефіциту вітаміну D у формуванні інсулінорезистентності, ожиріння, порушення синтезу адипоцитокінів і АМГ у пацієток з морбідним ожирінням.

8. У формуванні морбідного ожиріння у жінок важливу роль відіграють стресогенні фактори та дисгормональні розлади, вчасна корекція яких має проводитись з метою профілактики розвитку ожиріння та збільшення ефективності його лікування, в тому числі при застосуванні бариатричної хірургії.

9. Застосування бариатричних втручань (зокрема рукавної резекції шлунку) сприяє покращенню показників репродуктивного здоров'я, в тому числі нормалізації менструального циклу, овуляції, фертильної функції та зменшенню ризиків виникнення гіперпроліферативних процесів.

10. Оптимальний період для відтермінування вагітності після лікування морбідного ожиріння за допомогою бариатричних втручань складає 12 місяців. Оптимальним методом контрацепції для жінок, які перенесли бариатричні втручання, є гормонвмісна внутрішньоматочкова система з левоноргестрелом, яка має високий профіль безпеки в контексті тромботичних ризиків, не впливає на загальний метаболічний профіль та справляє потужну антипроліферативну дію на ендометрій.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою своєчасного виявлення патології репродуктивної системи всім пацієнткам з МО доцільно проводити скринінгове ультразвукове дослідження геніталій, молочних та щитоподібної залоз.

2. При консультуванні жінок з МО, особливо при наявності МС, з питань планування сім'ї слід інформувати їх про високу ймовірність розвитку непліддя та розглядати ранній репродуктивний вік як оптимальний для реалізації репродуктивної функції.

3. Комплексна терапія морбідного ожиріння, крім хірургічного, має включати засоби, що спрямовані також і на поліпшення соматичного здоров'я, зокрема: нормалізацію маси тіла, усунення інсулінорезистентності, корекцію рівня кардіо-метаболічних показників та вітаміну Д, а також призначення препаратів для регуляції метаболічних процесів.

4. Технічно успішна БХ після якої жінка дотримується збалансованого харчування, прийому вітамінів і контрацепції протягом наступного року не має негативного впливу на репродуктивну функцію. Оптимальним періодом відтермінування вагітності після БХ є один рік, а рекомендований метод контрацепції – ВМС з левоноргестрелом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абсалямова, Л. М. "Розлади та порушення харчової поведінки особистості." *Збірник наукових праць "Проблеми сучасної психології"* 25 (2014). DOI: <https://doi.org/10.32626/2227-6246.2014-25>
2. Аравіцька, Марія, та Олена Лазарева. "Ефективність корекції ліпідного та метаболічного дисбалансу у пацієнтів із морбідним ожирінням засобами фізичної терапії." (2019).
3. Байляк, Марія Михайлівна. "Метаболічний синдром, ожиріння і *Drosophila*." (2020).
4. Булавенко, О. В., та ін. "Динаміка маркерів метаболізму ліпідів при комбінованій профілактичній терапії вагітних із ожирінням та зниженим статусом вітаміну D." *Репродуктивна ендокринологія* 66 (2022): 54-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66.54-60>
5. Булавенко, О. В., et al. "Особливості відновлення овуляторної функції у жінок." *Репродуктивна ендокринологія* 4 (2021):96-100. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.60.96-100>
6. Булавенко, О. В., et al. "Сучасні стратегії клінічного менеджменту дефіциту вітаміну D у практиці акушера-гінеколога." *Репродуктивна ендокринологія* 1 (2018):38-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.39.38-44>
7. Булик, Тетяна. "Гормональні та молекулярно-генетичні особливості невиношування вагітності на тлі ожиріння." *European Science* sge10-03 (2022): 144-171.
8. Бурка, О. А., et al. "Сучасні підходи до діагностики розповсюджених форм гіперандрогенії в жінок репродуктивного віку." *Репродуктивна ендокринологія* 47 (2019): 35-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.47.35-42>

9. Величко, В.І. та ін. "Сучасний погляд на лікування ожиріння в дорослих: Огляд літератури." *Репродуктивна ендокринологія* 61 (2021): 45-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.61.45-50>
10. Величко, В. І., та ін. "Оцінювання когнітивних функцій у пацієнтів середнього віку з цукровим діабетом 2-го типу." *Репродуктивна ендокринологія* 65(2022): 113-117.
11. Денефіль, О. В., І. М. Кліщ, and І. Я. Криницька. "Розлади психологічних рис особистості, сну та варіабельності серцевого ритму в осіб різного віку з метаболічним синдромом." *Вісник медичних і біологічних досліджень* 3 (2022): 11-17.
12. Диндар, О. А. "Особливості метаболічних і гормональних порушень у жінок з метаболічним синдромом на прегравідарному етапі." *Здоровье женщины* 4 (2017): 57-61.
13. Дідушко, О. М., О. Я. Кобринська, and І. В. Чернявська. "Оцінка серцево-судинного ризику у хворих на цукровий діабет 2 типу з ожирінням та порушенням толерантності до глюкози." *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія* 3 (2019): 96-98.
14. Дубенко, О. Д., М. А. Флаксемберг, and А. Є. Дубчак. "Оптимізація діагностики гіперпластичних процесів у гормонально залежних органах (матка, грудна залоза) на етапах реабілітації репродуктивної функції." *Репродуктивне здоров'я жінки* 6 (2021): 27-31. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.6.2021.244373>
15. Дубоссарська, З. М., and Ю. М. Дука. "Характеристика показників вуглеводного обміну у вагітних з ожирінням." *Здоровье женщины* 9.95 (2014): 113-115.
16. Дубчак, А. Є., and О. В. Мілевський. "Сучасні методи лікування запальних захворювань шийки матки в жінок репродуктивного віку." *Репродуктивна ендокринологія* 1 (2018):16-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.39.16-20>

17. Дубчак, А. Є., Н. М. Обейд, and О. В. Мілевський. "Вагінальний мікробіом у жінок з безплідністю, яким було проведено хірургічне лікування на придатках матки." *Здоров'я жінки* 8 (2018):98-102. DOI 10.15574/HW.2017.119.46
18. Жабченко, І. А., et al. "Особливості мікронутрієнтного обміну у вагітних з ожирінням (огляд літератури)." *Запорізький медичний журнал* 23.3 (2021):446-453. DOI: 10.14739/2310-1210.2021.3.203959
19. Камінський, В. В., et al. "Клініко-генетичні детермінанти тяжкого перебігу COVID-19 у вагітних." *Репродуктивна ендокринологія* 3 (2022):38-43. DOI:<http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.38-43>.
20. Камінський, В. В., О. Я. Бондарук, and І. О. Гак. "Дослідження системного імунітету та гемостазу в жінок із доброякісними і передпухлинними процесами залозистого епітелію геніталій з атипією клітин неясного генезу та безпліддям." *Репродуктивна ендокринологія*. 2 (2020):24-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.52.24-27>
21. Камінський, В. В., Чайка В.В. "Метаболічні особливості жінок з синдромом полікістозних яєчників та ожирінням." *Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України* 2 (2019):59-65. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(44\).2019.181018](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(44).2019.181018)
22. Кондратюк, В. К., et al. "Гіперпроліферативний синдром в гінекології та ожиріння." *Репродуктивна ендокринологія* 32 (2016): 59-62.
23. Кондратюк, В. К., et al. "Сучасні можливості та перспективи збереження здоров'я жінки." *Репродуктивне здоров'я жінки* 5 (2022): 19-25. DOI:10.30841/2708-8731.5.2022.265470
24. Корж, Юрій Миколайович, та Зоя Олександрівна Корж. "Сучасні підходи до застосування раціонального харчування в реабілітації ожиріння у жінок." (2019).
25. Корильчук, Н. І. "Ожиріння як передумова метаболічного синдрому (огляд літератури)." *Вісник наукових досліджень* 2 (2018): 24-28.

26. Лимар, Леся. "Психологічні аспекти атипового компульсивного переїдання." *Збірник наукових праць "Проблеми сучасної психології"* 42(2018): 93-113.
27. Педаченко, Н. Ю. "Вплив надлишкової маси тіла на розвиток гіперпластичних процесів ендометрію в жінок пізнього репродуктивного віку." *Здоров'я жінки* 10.56 (2018): 127-9.
28. Питецька, Наталя Іванівна. "Ожиріння як пандемія сучасного міста." *У фокусі жінка*. (2018): 81-84.
29. Подольський, В.В. та В.В. Бугро."Клінічна та ультразвукова характеристика стану здоров'я жінок фертильного віку, які курять і мають метаболічний синдром." *Репродуктивна ендокринологія* 66(2022):72-76.DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66.72-76>
30. Подольський, В.В., та ін. "Медико-соціальні чинники можливості поширення коронавірусної інфекції серед жінок фертильного віку." *Репродуктивна ендокринологія* 61 (2021): 8-14.
31. Подольський, Вл В., та В. В. Подольський. "Перекисне окислення ліпідів як прояв оксидативного стресу в організмі жінок із змінами репродуктивного здоров'я на тлі соматоформних захворювань із порушеннями вегетативного гомеостазу." *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2 (2017):98-104.DOI 10.11603/24116-4944.2017.2.8095
32. Подольський, Вл В., та В. В. Подольський. "Сучасні підходи до лікування мастопатій та корекції гіперестрогенних станів у жінок фертильного віку." *Репродуктивне здоров'я жінки* 3 (2021): 65-70. DOI:<https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2021.234247>
33. Примаченко, В. І. "Ожиріння як актуальна медична проблема XXI століття: сучасний погляд на хворобу людства." *Медико-екологічні проблеми* 22.5-6 (2018): 25-27. DOI: <https://doi.org/10.31718/mer.2018.22.5-6.06>
34. Романюк, О. О. "Ожиріння та метаболічні розлади." (2021).

35. Семенина, Галина Богданівна, Фартушок, Тетяна Володимирівна, та Анна Володимирівна Старикович. "Вміст лептину у сироватці крові вагітних жінок з ожирінням у III триместрі вагітності." *Грааль науки* (2021). doi.org/10.36074/grail-of-science.19.02.2021.095
36. Татарчук Т.Ф., Булавенко О.В., Капшук І.М., Тарнопольська В.О. Недостатність вітаміну D у генезі порушень репродуктивного здоров'я. *Український медичний журнал*. 2015; (109): 56-60.
37. Татарчук, Т. Ф., та ін. "Морфологические особенности яичников крыс при экспериментальном D 3-гиповитаминозе." *Здоровье женщины* 1 (2015): 195-195.
38. Трохимович, О. В., М. А. Флаксемберг, та А. Г. Корнацька. "Особливості гормонального гомеостазу в жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки в динаміці лікування." *Репродуктивна ендокринологія* 1(2020):27-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.54.27-31>
39. Чайка, Х.В., та ін. " Відмінності антропометричних, соматотипологічних та компонентів складу маси тіла дівчат-підлітків із первинною дисменореєю." *Репродуктивна ендокринологія* 1 (2021): 29-36. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.57.29-36>
40. Alberti, Kurt GMM, et al. "Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity." *Circulation* 120.16 (2009): 1640-1645. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
41. American College of Obstetricians and Gynecologists. "*Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230.*" *Obstetrics and gynecology* 137.6 (2021): e128-e144. doi: 10.1097/AOG.0000000000004395.
42. Barakat, Rubén, and Ignacio Refoyo. "'Exercise Intervention during Pregnancy and Maternal Health'." *Journal of Clinical Medicine* 11.11 (2022): 3108. doi.org/10.3390/jcm11113108

43. Bays, Harold. "Adiposopathy, "sick fat," Ockham's razor, and resolution of the obesity paradox." *Current Atherosclerosis Reports* 16.5 (2014): 1-11. doi.org/10.1007/s11883-014-0409-1
44. Bevilacqua, Arturo, et al. "Myo-inositol and D-chiro-inositol (40: 1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model." *Journal of cellular physiology* 234.6 (2019): 9387-9398. doi.org/10.1002/jcp.27623
45. Borges, Joao Lindolfo C., et al. "Obesity, bariatric surgery, and vitamin D." *Journal of Clinical Densitometry* 21.2 (2018): 157-162.
46. Boutayeb, Abdesslam, and Saber Boutayeb. "The burden of non communicable diseases in developing countries." *International journal for equity in health* 4.1 (2005): 1-8.
47. Capuano, Rocco, et al. "Epidemiologic Data of Vitamin D Deficiency and Its Implication in Cardio-Cerebrovascular Risk in a Southern Italian Population." *Journal of Nutrition and Metabolism* (2021). doi.org/10.1155/2021/5550222
48. Carré, N., Binart, N. "Prolactin and adipose tissue." *Biochimie* 97 (2014): 16–21. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.09.023
49. Carrelli A, Bucovsky M, Horst R et al. Vitamin D storage in adipose tissue of obese and normal weight women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017; 32(2): 237-242. doi: 10.1002/jbmr.2979.
50. Casals, Gemma, et al. "Bariatric surgery on reproductive outcomes: the impact according to the diagnosis of polycystic ovarian syndrome and surgical procedures." *Obesity Surgery* 31.6 (2021): 2590-2598.
51. Cassar, S., Misso, M.L., Hopkins, W.G., et al. "Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies." *Hum Reprod* 31.11 (2016): 2619–3. doi: 10.1093/humrep/dew243.
52. Childs, Gwen V., et al. "The importance of leptin to reproduction." *Endocrinology* 162.2 (2021): bqaa204.

53. Chor J, Chico P, Ayloo S, Roston A, Kominiarek MA. Reproductive health counseling and practices: a cross-sectional survey of bariatric surgeons. *Surg Obes Relat Dis* 2015;11(1):187–92. doi: 10.1016/j.soard.2014.05.031.
54. Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients. Giovanni Monastra” *Gynecological Endocrinology* 33.1 (2017): 1–9. 14. doi: 10.1080/09513590.2016.1247797.
55. Conway, Gerard, et al. "The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology." *European journal of endocrinology* 171.4 (2014): P1-P29. doi.org/10.1530/EJE-14-0253
56. Crujeiras, Ana B., and Felipe F. Casanueva. "Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge." *Human reproduction update* 21.2 (2015): 249-261. doi.org/10.1093/humupd/dmu060
57. Davisson, Laura. "Polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and obesity in pregnancy." *Endocrine Diseases in Pregnancy and the Postpartum Period*. CRC Press, 2022. 170-179.
58. De Lorenzo, Antonino, et al. "New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication." *World journal of gastroenterology* 22.2 (2016): 681. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.681
59. DelCurto, Hannah, Guoyao Wu, and Michael C. Satterfield. "Nutrition and reproduction: links to epigenetics and metabolic syndrome in offspring." *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 16.4 (2013): 385-391. DOI: 10.1097/MCO.0b013e328361f96d
60. Delker, Erin, and Matthew A. Allison. "Abstract P307: Trends In Racial And Ethnic Disparities In Metabolic Syndrome Among Us Women Of Reproductive Age: 1988-2016." *Circulation* 141.Suppl_1 (2020): AP307-AP307. doi.org/10.1161/circ.141.suppl_1.P307
61. Després, Jean-Pierre. "Obesity and cardiovascular disease: weight loss is not the only target." *Canadian Journal of Cardiology* 31.2 (2015): 216-222. doi.org/10.1016/j.cjca.2014.12.009

62. Dodd, Jodie M., et al. "Maternal overweight and obesity during pregnancy: strategies to improve outcomes for women, babies, and children." *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 17.4 (2022): 343-349. doi.org/10.1080/17446651.2022.2094366
63. Donato JrJ, Cravo RM, Frazao R, Elias CF. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. *Neuroendocrinol.* 2011;93(1):9-18. doi: 10.1159/000322472
64. Dumitrescu, R., et al. "The polycystic ovary syndrome: an update on metabolic and hormonal mechanisms." *Journal of medicine and life* 8.2 (2015): 142.
65. Dzubanovsky, I. Ya, et al. "Laparoscopic Sleeve Gastrectomy And Gastric Plication: Influence On The Main Indicators Of Hormonal Homeostasis In Metabolic Syndrome." *Art of Medicine* (2022): 40-43. DOI: <https://doi.org/10.21802/artm.2022.4.24.40>
66. Eaton, Jennifer L., ed. *Thyroid Disease and Reproduction: A Clinical Guide to Diagnosis and Management*. Springer, 2018.
67. Elisabeth Wehr, Olivia Trummer, Albrecht Giuliani, Hans-Jürgen Gruber, Thomas R Pieber, Barbara Obermayer-Pietsch "Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome" *Eur J Endocrinol.* 2011 May;164(5):741-9.doi: 10.1530/EJE-11-0134.
68. Facchinetti, Fabio, et al. "Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials." *Gynecological Endocrinology* 35.3 (2019): 198-206. doi.org/10.1080/09513590.2018.1540578
69. Feakins, Roger M. "Obesity and metabolic syndrome: pathological effects on the gastrointestinal tract." *Histopathology* 68.5 (2016): 630-640. doi.org/10.1111/his.12907

70. Ferreira, P. P., et al. "Vitamin D supplementation improves the metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women." *Climacteric* 23.1 (2020): 24-31. doi.org/10.1080/13697137.2019.1611761
71. Figueiredo ACC, Trujillo J, Freitas-Vilela AA, Franco-Sena AB, Rebelo F, Cunha G M et al. Association between plasma concentrations of vitamin D metabolites and depressive symptoms throughout pregnancy in a prospective cohort of Brazilian women. *J Psychiatr Res.* 2017 Dec;95:1-8. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.07.009.
72. Figurová, J., Dravecká, I., Javorský, M., Petříková, J., Lazúrová I. . Prevalence of vitamin D deficiency in Slovak women with polycystic ovary syndrome and its relation to metabolic and reproductive abnormalities. *Wien Klin Wochenschr* (2015), pp. 1-8
73. Fried, Robert, and Richard M. Carlton. *Type 2 Diabetes: Cardiovascular and Related Complications and Evidence-Based Complementary Treatments*. CRC Press, 2018. doi.org/10.1201/9780429507250
74. Fruzzetti, Franca, et al. "Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS)." *Gynecological Endocrinology* 33.1 (2017): 39-42.
75. Garg, Gunjan, et al. "Effect of vitamin D supplementation on insulin kinetics and cardiovascular risk factors in polycystic ovarian syndrome: a pilot study." *Endocrine connections* 4.2 (2015): 108.doi:10.1530/EC-15-0001
76. Gillon, Sandra, et al. "Micronutrient status in morbidly obese patients prior to laparoscopic sleeve gastrectomy and micronutrient changes 5 years post-surgery." *Obesity surgery* 27.3 (2017): 606-612.
77. Ginstman, Charlotte, et al. "Contraceptive use before and after gastric bypass: a questionnaire study." *Obesity Surgery* 25.11 (2015): 2066-2070.
78. Glintborg, D., Altinok, M., Mumm, H., et al. "Prolactin is associated with metabolic risk and cortisol in 1007 women with polycystic ovary syndrome." *Hum Reprod* 29 (2014): 1773–9.

79. Godo, Shigeo, and Hiroaki Shimokawa. "Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis."

Free Radical Biology and Medicine 109 (2017): 4-10. doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.019

80. Goldenshluger, Ariela, et al. "Knowledge, attitudes, and behaviors of women during pregnancy after bariatric surgery." *Surgery for Obesity and Related Diseases* 16.7 (2020): 925-930. doi.org/10.1016/j.soard.2020.02.016

81. Grundy, Scott M. "Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither." *European journal of clinical investigation* 45.11 (2015): 1209-1217. doi.org/10.1111/eci.12519

82. Grundy, Scott M. "Metabolic syndrome update." *Trends in cardiovascular medicine* 26.4 (2016): 364-373. doi.org/10.1016/j.tcm.2015.10.004

83. Hasparian, Karine A., et al. "Intestinal microflora on the background of bacterial vaginosis on vulvovaginal candidiasis in overweight and obese women." *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)* 74.10 pt 1 (2021): 2482-2488. DOI:10.36740/WLek202110122

84. Hou, Zhi-Min, et al. "Effects of insulin resistance on myometrial growth." *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 8.1 (2015): 1552.

85. Hu, Lili, et al. "Efficacy of bariatric surgery in the treatment of women with obesity and polycystic ovary syndrome." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (2022).

86. Hudson, James I., Kristin N. Javaras, and Harrison G. Pope Jr. "The Challenges of Metabolic Syndrome in Eating Disorders." *Psychiatric annals* 50.8 (2020): 346-350. doi.org/10.3928/00485713-20200713-02

87. Itriyeva, Khalida. "The effects of obesity on the menstrual cycle." *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* (2022): 101241.

88. Jang, Hye Jin, et al. "The relationship between psychological factors and weight gain." *Korean journal of family medicine* 41.6 (2020): 381. doi:10.4082/kjfm.19.0049
89. Januszewski, Marcin, et al. "Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS)." *Ginekologia polska* 90.1 (2019): 7-10. DOI: 10.5603/GP.2019.0002
90. Kabbani, Toufic A., et al. "Association of vitamin D level with clinical status in inflammatory bowel disease: a 5-year longitudinal study." *Official journal of the American College of Gastroenterology/ ACG* 111.5 (2016): 712-719. DOI: 10.1038/ajg.2016.53
91. Kahn, C. Ronald, Guoxiao Wang, and Kevin Y. Lee. "Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome." *The Journal of clinical investigation* 129.10 (2019): 3990-4000.
92. Kim, Jaewhan, et al. "Association of prenatal substance use disorders with pregnancy and birth outcomes following bariatric surgery." *International Journal of Obesity* 46.1 (2022): 107-112.
93. Koletzko, Berthold, et al. "Diet and lifestyle before and during pregnancy—practical recommendations of the Germany-wide healthy start—young family network." *Geburtshilfe und frauenheilkunde* 78.12 (2018): 1262-1282. DOI: 10.1055/a-0713-1058
94. Krul-Poel, Y. H., et al. "The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review." *Eur J Endocrinol* 169 (2013): 853-865.
95. Lainez, Nancy M., and Djurdjica Coss. "Obesity, neuroinflammation, and reproductive function." *Endocrinology* 160.11 (2019): 2719-2736. doi.org/10.1210/en.2019-00487
96. Lim, S. S., et al. "Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression." *Obesity reviews* 20.2 (2019): 339-352. doi.org/10.1111/obr.12762

97. Loh, Huai H., et al. "Female sexual dysfunction after bariatric surgery in women with obesity: A systematic review and meta-analysis." *Scandinavian Journal of Surgery* 111.1 (2022): 14574969211072395.
98. Lopes, Heno F., et al. "Visceral adiposity syndrome." *Diabetology & metabolic syndrome* 8.1 (2016): 1-8.
99. Louise, Jennie, Andrea R. Deussen, and Jodie M. Dodd. "Gestational Weight Gain—Re-Examining the Current Paradigm." *Nutrients* 12.8 (2020): 2314. doi.org/10.3390/nu12082314
100. Majumdar, Abha, and Nisha Sharma Mangal. "Hyperprolactinemia." *Principles and Practice of Controlled Ovarian Stimulation in ART* (2015): 319-328.
101. Malek Rivan, Nurul Fatin, et al. "The impact of poor nutrient intakes and food insecurity on the psychological distress among community-dwelling middle-aged and older adults during the COVID-19 pandemic." *Nutrients* 13.2 (2021): 353. doi.org/10.3390/nu13020353
102. Mantzios, Michail, and Janet Clare Wilson. "Mindfulness, eating behaviours, and obesity: a review and reflection on current findings." *Current obesity reports* 4.1 (2015): 141-146.
103. Marinelli, Susanna, et al. "Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance." *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis* 93.4 (2022).
104. Mazahreh, Tagleb S., et al. "The effects of laparoscopic sleeve gastrectomy on the parameters of leptin resistance in obesity." *Biomolecules* 9.10 (2019): 533. doi: 10.3390/biom9100533.
105. McBreaity, Laura E., et al. "Polycystic ovary syndrome is a risk factor for sarcopenic obesity: a case control study." *BMC endocrine disorders* 19.1 (2019): 1-8. doi: 10.1186/s12902-019-0381-4.
106. McCracken, Emma, Monica Monaghan, and Shiva Sreenivasan. "Pathophysiology of the metabolic syndrome." *Clinics in dermatology* 36.1 (2018): 14-20. doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004

107. Mengesha, Biftu M., et al. "Perioperative pregnancy interval, contraceptive counseling experiences, and contraceptive use in women undergoing bariatric surgery." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 219.1 (2018): 81-e1. doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.008
108. Mengesha, Biftu, et al. "Assessment of contraceptive needs in women undergoing bariatric surgery." *Contraception* 94.1 (2016): 74-77. doi.org/10.1016/j.contraception.2016.02.027
109. Micic, Dragan D., et al. "Reproductive outcomes after bariatric surgery in women." *Wiener klinische Wochenschrift* 134.1-2 (2022): 56-62.
110. Miñambres, Inka, et al. "Effects of inositol on glucose homeostasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Clinical Nutrition* 38.3 (2019): 1146-1152. doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.957
111. Mollan, Susan P., et al. "Association of amount of weight lost after bariatric surgery with intracranial pressure in women with idiopathic intracranial hypertension." *Neurology* 99.11 (2022): e1090-e1099.
112. Monastra, Giovanni, et al. "Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40: 1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients." *Gynecological Endocrinology* 33.1 (2017): 1-9. doi.org/10.1080/09513590.2016.1247797
113. Moreira, Fernanda Pedrotti, et al. "Metabolic syndrome and psychiatric disorders: a population-based study." *Brazilian Journal of Psychiatry* 41 (2018): 38-43. doi.org/10.1590/1516-4446-2017-2328
114. Moreno, Franciele Neves, et al. "Vitex agnus-castus L.(Verbenaceae) improves the liver lipid metabolism and redox state of ovariectomized rats." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2015 (2015). doi.org/10.1155/2015/212378
115. Moslehi, Nazanin, et al. "Current evidence on associations of nutritional factors with ovarian reserve and timing of menopause: a systematic review." *Advances in nutrition* 8.4 (2017): 597-612. doi.org/10.3945/an.116.014647

116. Mutsaerts MA, van Oers AM, Groen H, et al. *Randomized trial of a lifestyle program in obese infertile women*. *N Engl J Med* 2016;374 (20):1942–53.
117. Nadjarzadeh, Azadeh, et al. "Effect of omega-3 supplementation on visfatin, adiponectin, and anthropometric indices in women with polycystic ovarian syndrome." *Journal of reproduction & infertility* 16.4 (2015):212. doi:10.1002/14651858.CD007807.pub4
118. Nolan, Paul B., et al. "Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis." *Preventive medicine reports* 7 (2017): 211-215. doi.org/10.1016/j.pmedr.2017.07.004
119. O'Neill, Sadhbh, and Lorraine O'Driscoll. "Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies." *Obesity reviews* 16.1 (2015): 1-12. doi.org/10.1111/obr.12229
120. Osibogun, Olatokunbo, Oluseye Ogunmoroti, and Erin D. Michos. "Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: opportunities for cardiovascular disease prevention." *Trends in cardiovascular medicine* 30.7 (2020): 399-404. doi.org/10.1016/j.tcm.2019.08.010
121. Paley, Carole A., and Mark I. Johnson. "Abdominal obesity and metabolic syndrome: exercise as medicine?." *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation* 10.1 (2018): 1-8.
122. Pankiv, I. V. " Risk factors of vitamin D deficiency among Ukrainian women in Carpathian region." *International Journal of Endocrinology (Ukraine)* 14.1 (2018): 31-34.
123. Pasquali, R., et al. "European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: endocrine work-up in obesity." *European Journal of Endocrinology* 182.1 (2020): G1-G32. doi.org/10.1530/EJE-19-0893
124. Pereira-Santos, M., et al. "Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis." *Obesity reviews* 16.4 (2015): 341-349. doi: 10.1111/obr.12239.
125. Pérez-Martínez, Pablo, et al. "Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel

recommendation." *Nutrition reviews* 75.5 (2017): 307-326.
doi.org/10.1093/nutrit/nux014

126. Ponce, J., Nguyen, N.T., Hutter, M. et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery estimation of bariatric surgery procedures in the United States, 2011-2014. *Surg Obes Relat Dis*, 11 (2015), pp. 1199-12007.

127. Praditpan, Piyapa, et al. "Pharmacokinetics of levonorgestrel and ulipristal acetate emergency contraception in women with normal and obese body mass index." *Contraception* 95.5 (2017): 464-469.
doi.org/10.1016/j.contraception.2017.01.004

128. Qiang Tong, Jean-Louis Sankalé, Colleen M Hadigan, Guo Tan, Eric S Rosenberg, Phyllis J Kanki, Steven K Grinspoon, Gökhan S Hotamisligil "Regulation of adiponectin in human immunodeficiency virus-infected patients: relationship to body composition and metabolic indices" *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr;88(4):1559-64. doi: 10.1210/jc.2002-021600.

129. Radetti G, Fanolla A, Grugni G, Lupi F, Tamini S, Cicolini S, Sartorio A. The Role of Different Indexes of Adiposity and Body Composition for the Identification of Metabolic Syndrome in Women with Obesity. *J Clin Med*. 2021 May 4;10(9):1975. doi: 10.3390/jcm10091975.PMID: 34064481

130. Rashidi, Homeira, et al. "The relationship of serum 25-dihydroxy vitamin D3 concentrations with metabolic parameters in non-obese women with polycystic ovarian syndrome." *Middle East Fertility Society Journal* 21.4 (2016): 264-268. doi.org/10.1016/j.mefs.2016.06.003

131. Rask Larsen, Julie, et al. "The pharmacological management of metabolic syndrome." *Expert review of clinical pharmacology* 11.4 (2018): 397-410. doi.org/10.1080/17512433.2018.1429910

132. Rottenstreich, Amihai, et al. "Maternal nutritional status and related pregnancy outcomes following bariatric surgery: a systematic review." *Surgery for Obesity and Related Diseases* 15.2 (2019): 324-332.
doi.org/10.1016/j.soard.2018.11.018

133. Sadugov, Yurii. "Вплив надмірної маси тіла на тактику ведення жінок репродуктивного віку з гіперпластичними процесами ендометрія." *Perinatology and reproductology: from research to practice* 1.3 (2021): 116-123. DOI: 10.52705/2788-6190-2021-3-12
134. Saklayen, Mohammad G. "The global epidemic of the metabolic syndrome." *Current hypertension reports* 20.2 (2018): 1-8. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z
135. Sharif, Elham, et al. "Associations of Vitamin D Receptor Polymorphism rs1544410 with Adiposity Phenotypes." (2016). doi.org/10.15406/emij.2016.03.00069
136. Shawe, Jill, et al. "Pregnancy after bariatric surgery: consensus recommendations for periconception, antenatal and postnatal care." *Obesity Reviews* 20.11 (2019): 1507-1522.
137. Shears, S.B. "Intimate connections: Inositol pyrophosphates at the interface of metabolic regulation and cell signaling." *Journal of Cellular Physiology* 233.3 (2018): 1897–912. doi.org/10.1111/obr.12927
138. Silvestris, Erica, et al. "Obesity as disruptor of the female fertility." *Reproductive Biology and Endocrinology* 16.1 (2018): 1-13. DOI: 10.15761/COGRM.1000301
139. Skubleny, Daniel, et al. "The impact of bariatric surgery on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis." *Obesity surgery* 26.1 (2016): 169-176. doi: 10.1007/s11695-015-1902-5.
140. Sokolova, L. K., V. M. Pushkarev, and M. D. Tronko. "Предіабет і метаболічний синдром. Характеристика і маркери." *Ендокринологія/Endocrinology* 26.2 (2021): 179-187. doi.org/10.31793/1680-1466.2021.26-2.179
141. Spahlholz, J., et al. "Obesity and discrimination—a systematic review and meta-analysis of observational studies." *Obesity reviews* 17.1 (2016): 43-55. doi.org/10.1111/obr.12343

142. Speakman, John R. "The 'fat mass and obesity related'(FTO) gene: mechanisms of impact on obesity and energy balance." *Current obesity reports* 4.1 (2015): 73-91.
143. Stepto, Nigel K., et al. "Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic–hyperinsulaemic clamp." *Human reproduction* 28.3 (2013): 777-784. doi.org/10.1093/humrep/des463
144. Sun, Kejuan, et al. "A case-control study of the relationship between visceral fat and development of uterine fibroids." *Experimental and Therapeutic Medicine* 18.1 (2019): 404-410. doi.org/10.3892/etm.2019.7575
145. Swinburn B.A., Kraak V.I., Allender S., et al. The Global Syndemic of Obesity, Undernutrition, and Climate Change: The Lancet Commission report. *Lancet*. 2019 Feb 23;393(10173):791-846. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32822-8.
146. Tabassi Z, Bagheri S, Samimi M, Gilasi HR, Bahmani F, Chamani M, et.al. Clinical and metabolic response to vitamin d supplementation in endometrial hyperplasia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Horm Cancer*. 2017 Jun;8(3):185–195.
147. Talman, Andrew H., et al. "Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot." *Cardiovascular diagnosis and therapy* 4.6 (2014): 416. doi: 10.3978/j.issn.2223-3652.2014.11.05
148. Tandon, Panna, Rebecca Wafer, and James EN Minchin. "Adipose morphology and metabolic disease." *Journal of Experimental Biology* 221.Suppl_1 (2018): jeb164970.
149. Teede, Helena J., et al. "Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome." *Human reproduction* 33.9 (2018): 1602-1618.
150. Têtu, Camille, et al. "Contraception après chirurgie bariatrique: intérêt d'un parcours gynécologique dédié." *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 49.9 (2021): 709-715. doi.org/10.1016/j.gofs.2021.03.009
151. Uçkan, Kazım, et al. "Role of oxidative stress in obese and nonobese PCOS patients." *International Journal of Clinical Practice* 2022 (2022).

152. Van der Leeuw, Joep, et al. "Age-related differences in abdominal fat distribution in premenopausal and postmenopausal women with cardiovascular disease." *Menopause* 20.4 (2013): 409-417.
DOI: 10.1097/gme.0b013e31827212a5
153. van Hulsteijn LT, Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, Ledoux S, Monteiro MP, Salvador J, Santini F, Toplak H, Dekkers OM. Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2020 Jan;182(1):11-21. doi: 10.1530/EJE-19-0666.PMID: 31652416.
154. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity.* 2017; 24(6): 389-394.
155. Wu, Guoyao. "Nutrition and metabolism: Foundations for animal growth, development, reproduction, and health." *Recent Advances in Animal Nutrition and Metabolism.* Springer, Cham, 2022. 1-24.
156. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, Mo ZC. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020 Mar;502:214-221. doi: 10.1016/j.cca.2019.11.003. Epub 2019 Nov 13.PMID: 31733195.