

С. В. ХМІЛЬ, А. С. ХМІЛЬ ДОСВАЛЬД, М. С. ХМІЛЬ, Л. М. МАЛАНЧУК, І. М. МАЛАНЧИН,
О. А. ФРАНЧУК, Л. І. РОМАНЧУК

ОЖИРІННЯ, АСОЦІЙОВАНЕ ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ, ТА ЙОГО ВПЛИВ НА ФЕРТИЛЬНІСТЬ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
м. Тернопіль, Україна

Мета: встановити зв'язок між метаболічними порушеннями та основними параметрами репродуктивного профілю при ендокринному безплідді в жінок із синдромом полікістозних яєчників на основі власних даних і результатів вітчизняних та зарубіжних науковців.

Матеріали і методи. Проведено репроективний аналіз і порівняння медичних даних 52 амбулаторних карт пацієнок з ендокринним безпліддям. За рядом отриманих показників було проведено порівняння із результатами інших дослідників.

Результати. Результати власного проведеного репроективного аналізу виявили ряд закономірностей, що в багатьох аспектах пояснюють негативний вплив ожиріння на репродуктивний профіль жінок із синдромом полікістозних яєчників, що також корелює із даними різних авторів. Зважаючи на те, що синдром полікістозних яєчників часто асоціюється з ожирінням, як і ожиріння, прискорює розвиток основних проявів синдрому, то, на думку багатьох авторів, ряд впливів, спричинених ожирінням, на порушення параметрів менструального циклу може проявлятися власне через ановуляцію та синдром полікістозних яєчників. Олігоменорея як симптом є характерною для синдрому полікістозних яєчників і прослідковується при метаболічних порушеннях. Супутня патологія досліджуваних жінок характеризувалася спектром різних ендокринопатій та метаболічних порушень. Прогресування гіперінсулінемії в таких пацієнок може призводити до порушення дозрівання фолікулів, що знижує вірогідність овуляції, настання та виношування вагітності навіть в індукованих циклах.

Висновки. Репродуктивні невдачі при застосуванні методик ДРТ у жінок із СПКЯ-асоційованим ожирінням можуть бути пов'язані із виявленими порушеннями метаболічного профілю, вчасна корекція яких потенційно підвищує успішність лікування безпліддя. Тому необхідний комплексний підхід та окремий діагностично-лікувальний алгоритм залежно від репродуктивних планів жінок, що мають синдром полікістозних яєчників.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: безпліддя; СПКЯ; метаболічний синдром; ожиріння; допоміжні репродуктивні технології; екстракорпоральне запліднення.

Протягом останніх років виявлено підвищений інтерес науковців та лікарів із різних країн до проблем безпліддя, пов'язаного з ожирінням, синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) та іншими ендокринними та метаболічними розладами в жінок репродуктивного віку. Дослідження в цих галузях відрізняються своєю актуальністю та значущістю для сучасного суспільства.

Безпліддя – одна з найбільш важливих проблем, що впливає на репродуктивне здоров'я жінок. У новому звіті ВООЗ наведено дані щодо глобальної поширеності безпліддя у світі [11]. У різних країнах поширеність безпліддя різна, і значну роль відіграють такі фактори, як вік, спосіб життя та стан здоров'я. СПКЯ є одним із найбільш розповсюджених ендокринних розладів у жінок репродуктивного віку, який може призвести до проблем із фертильністю та метаболічним профілем [6, 7, 10].

Ожиріння також є серйозною проблемою, яка впливає на фертильність жінок. Дослідження останніх років акцентують увагу на впливі ожиріння на репродуктивне здоров'я [3]. Основні причини, що викликають зміни в репродуктивному профілі жінок з ожирінням, включають гормональний дисбаланс, нерегулярність менструального циклу, порушення функції яєчників, безпліддя. Також у жінок із надмірною масою тіла та ожирінням виникають не лише труднощі із зачаттям, а й підвищений ризик виникнення ускладнень від час виношування вагітності. Існують також контрверсії з цього питання, зокрема щодо впливу ожиріння на відсоток успішності циклів ДРТ [9].

Отже, розлади метаболічного профілю та порушення фертильності в жінок репродуктивного віку є складними проблемами, що вимагають комплексного підходу та співпраці між лікарями різних спеціалізацій. Останні дослідження світової літе-

ратури надають нові можливості для покращення діагностики та лікування цих проблем, сприяючи збереженню та покращенню репродуктивного здоров'я жінок.

Мета роботи: встановити зв'язок між метаболічними порушеннями та основними параметрами репродуктивного профілю при ендокринному безплідді у жінок із СПКЯ на основі власних даних і результатів вітчизняних та зарубіжних науковців.

Матеріали і методи. Проведено репреспективний аналіз і порівняння медичних даних 52 амбулаторних карт пацієнок з ендокринним безпліддям, що звернулись у клініку репродуктивної медицини для подальшого лікування методиками ДРТ, у тому числі за допомогою екстракорпорального запліднення. За рядом отриманих показників було проведено порівняння із результатами інших дослідників.

Результати дослідження та їх обговорення. У групі ретроспективного аналізу пацієнок із підтвердженим СПКЯ та наявним безпліддям середній вік становив $(31,12 \pm 4,20)$ року, що вказує на належність досліджуваних пацієнок до когорти жінок репродуктивного віку. Автори вказують на найбільшу поширеність СПКЯ саме у віці від 25 до 34 років [1]. Ожиріння досить часто діагностується в жінок із СПКЯ, і, за окремими повідомленнями дослідників, від 40 до 80 % жінок із цим захворюванням мають власне надмірну масу тіла або ожиріння різного ступеня [8]. Основним критерієм оцінки стало визначення індексу маси тіла, який у жінок із діагностованим СПКЯ в середньому становив $(28,57 \pm 6,26)$ кг/м². Слід зазначити, що більшість пацієнок із метаболічними порушеннями мала надлишкову масу тіла (21,15 %), в той час у 17,31 % було ожиріння 1-го ступеня, а в 19,23 % та 3,85 % – 2-го та 3-го відповідно. У тих пацієнок, які мали нормальну масу тіла, могли спостерігатися попередні епізоди збільшення маси тіла у певні життєві періоди та відповідна їй корекція до нормальних показників із метою загального оздоровлення.

Наступні дані репродуктивного профілю включали аналіз менструальної функції пацієнок та їх анамнез щодо перенесеної гінекологічної патології. Зважаючи на те, що СПКЯ часто асоціюється з ожирінням, як і ожиріння, прискорює розвиток основних проявів синдрому, то, на думку багатьох авторів, ряд впливів, спричинених ожирінням, на порушення параметрів менструального циклу може проявлятися власне через ановуляцію та СПКЯ [4]. За параметрами менструального циклу було виявлено ряд закономірностей. Першим, утім відмінним, взаємозв'язком відзначився час менархе у пацієнок із СПКЯ та надлишковою вагою/ожирінням. У 67,31 % пацієнок відзначено пізній початок менструації – після 15 років, що є однією із характерних ознак для дівчат із полікістозом

яєчників. Водночас, як зазначають різні автори, у дівчат із підвищеним індексом маси тіла є схильність до більш раннього менархе. Це пояснюється насамперед тим, що надлишок жирової тканини спричиняє підвищення рівня лептину, який, у свою чергу, у комплексі з іншими чинниками (підвищений синтез стероїдних гормонів) може прискорити статеве дозрівання [2]. Олігоменорея як симптом є характерною для СПКЯ і прослідковується при метаболічних порушеннях. У 40,38 % пацієнок із безпліддям та СПКЯ тривалість циклу складала від 36 до 40 днів; 34,62 % жінок зазначали тривалість понад 40 днів, і тільки чверть пацієнок (25,00 %) вказали на тривалість циклу до 35 днів. За регулярністю менструального циклу варто відзначити переважання нерегулярних менструацій у 84,62 % жінок. Кількість виділень протягом менструації також додатково оцінювалась, і у 13,46 % пацієнок відзначались менорагії. Це також є спільним для категорій жінок із СПКЯ та при ожирінні [5]. Супутня патологія досліджуваних жінок характеризувалася спектром різних ендокринопатій та метаболічних порушень. У 13,46 % пацієнок виявлено патологію щитоподібної залози; 23,07 % мали метаболічний синдром; у 3,85 % діагностовано цукровий діабет 2 типу. Також 11,54 % жінок вказували на часті нервово-психологічні стреси, що в комплексі з іншими переліченими патологіями ставало причиною репродуктивних невдач, неможливості завагітніти та безпліддя. До слова, метаболічний синдром у жінок із СПКЯ може призвести до розвитку не тільки таких ускладнень, як діабет та гіпертензія, а й ряду серцево-судинних порушень, які в нашому репреспективному дослідженні діагностовані у 9,61 % пацієнок. Для цих жінок важливим є не лише відновлення фертильності, а корекція всіх порушень задля загального соматичного здоров'я та покращення якості життя.

Превалуючими серед анамнестичних даних були дані щодо наявного безпліддя у пацієнок із СПКЯ та попередніх спроб його лікування. В основному тривалість безпліддя в когорті досліджуваних жінок складала $(5,73 \pm 3,49)$ року. Утім, коливання середньої тривалості були від 2 до 9 років. За розподілом щодо форми безпліддя у жінок із СПКЯ відмічалось переважання первинного безпліддя над вторинним (75,00 % проти 25,00 % відповідно). Серед попередніх методик лікування більшість жінок вказувала на попередні індукції овуляції та протоколи ЕКЗ. Кількість спроб індукції коливалась від 0 до 5. Пацієнок із найбільшою кількістю індукції овуляції було 11,54 %. Така ж кількість жінок (11,54 %) не мала в анамнезі жодної спроби індукції. У 23,08 % пацієнок були 2 спроби індукції, у 21,15 % – 3 спроби. Найбільша кількість пацієнок (32,69 %) мала 4 індукції овуляції в анамнезі. Повторні спроби ЕКЗ у кількості двох були в 15,46 % жінок та одна спроба – у 37,27 %

пацієнток. За даними Міжнародних рекомендацій оцінки та менеджменту СПКЯ, опублікованими у 2023 р., лікування ановуляторного безпліддя першої лінії для даної когорти жінок є індукція овуляції препаратами кломіфену цитрату. Втім, ряд дослідників виділяє особливості, які наявні у пацієнток із СПКЯ та надмірною масою тіла/ожирінням. У даній групі жінок все частіше виникає резистентність до кломіфену, що одразу може обґрунтувати потребу в застосуванні гонадотропінів. Втім, навіть незначне перевищення нормального ІМТ (наприклад, у межах 25–28) збільшує потребу в загальній дозі гонадотропінів на цикл індукції на 50 %. Прогресування гіперінсулінемії в таких пацієнток може призводити до порушення дозрівання фолікулів, що знижує вірогідність овуляції, настання та виношування вагітності навіть в індукованих циклах. Вагоме значення надають також лептину, який виробляється адипоцитами та у надлишку пригнічує нейропептид, який є інгібітором ГнРГ. Збільшення лептину виявляють у близько 30 % пацієнток із СПКЯ, як і підвищені рівні ЛГ та порушення співвідношення ЛГ до ФСГ. Заявлені факти корелюють із даними нашого ретроспективного аналізу щодо попередніх невдач у лікуванні безпліддя пацієнток із СПКЯ.

Висновки

Отже, серед ключових понять щодо СПКЯ-асоційованого ожиріння у жінок репродуктивного віку із безпліддям варто виділити такі:

1. Серед механізмів патогенезу першочергову роль займає власне резистентність до інсуліну, що в подальшому призводить до гормонального дисбалансу, зокрема підвищеного рівня інсуліну та андрогенів, сприяє збільшенню маси тіла та прогресуванню симптомів СПКЯ.
2. Як СПКЯ, так і ожиріння пов'язані з резистентністю до інсуліну та запаленням, що може ще

більше порушити гормональний баланс і разом або окремо призвести до таких ускладнень, як безпліддя.

3. Жінки з СПКЯ вже мають гормональний дисбаланс, який може стати пусковим чинником до збільшення маси тіла та появи ожиріння, загострюючи таким чином основні симптоми цієї ендокринопатії і збільшуючи ризик безпліддя. Але і наявність ожиріння може погіршити резистентність до інсуліну та ще серйозніше вплинути на репродуктивний профіль жінок із СПКЯ, ускладнювати їхній стан і знижувати фертильність.

4. Репродуктивні невдачі при застосуванні методик ДРТ у жінок із СПКЯ-асоційованим ожирінням можуть бути пов'язані із виявленими порушеннями метаболічного профілю, вчасна корекція яких потенційно підвищує успішність лікування безпліддя.

5. Саме тому необхідний комплексний підхід та окремий діагностично-лікувальний алгоритм залежно від репродуктивних планів жінок, що мають СПКЯ. Важливо підвищити обізнаність про безпліддя загалом, його причини та доступні варіанти лікування, щоб підтримати пари, які стикаються з такими розладами.

Перспективи подальших досліджень. Модифікація способу життя є ключовим фактором покращення стану пацієнток із безпліддям при наявному СПКЯ. В ряді випадків саме зниження маси тіла до нормальних показників та ліквідація прозапального компонента у патогенезі СПКЯ-асоційованого ожиріння може відновити спонтанну овуляцію і таким чином покращити фертильність. Важливу роль щодо цих процесів надають антиоксидантній та вітамінотерапії. Тому перспективним для подальшого вивчення є дослідження механізмів впливу інозиту (вітаміну В8) та альфа-ліпоєвої кислоти на параметри репродуктивного профілю даної когорти пацієнток.

Список літератури

1. *Among The Largest Population Which Age Group is the Most Having Polycystic Ovarian Syndrome* / M. Bilal, S. Khadija, N. Arshad, S. Saleem // *Saudi Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 7, No. 1. – P. 42–44. DOI 10.36348/sjm.2022.v07i01.007.
2. *Bauman D. Impact of obesity on female puberty and pubertal disorders* / D. Bauman // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2023. DOI 10.1016/j.bpobgyn.2023.102400.
3. *Hamilton M. Obesity and assisted reproduction* / M. Hamilton, A. Maheshwari // *Obesity and Gynecology*. – 2020. – P. 97–104. DOI 10.1016/b978-0-12-817919-2.00011-5.
4. *Obesity and menstrual disorders* / J. J. Reavey, W. C. Duncan, S. Brito-Mutunayagam [et al.] // *Obesity and Gynecology*. – 2020. – P. 171–177. DOI 10.1016/b978-0-12-817919-2.00019-x.
5. *Obesity is associated with heavy menstruation that may be due to delayed endometrial repair* / J. J. Reavey, C. Walker, F. F. Murray [et al.] // *Journal of Endocrinology*. – 2021. – Vol. 249, no. 2. – P. 71–82. DOI 10.1530/joe-20-0446.
6. *Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome* / H. J. Teede, C. T. Tay, J. Laven [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2023. DOI 10.1016/j.fertnstert.2023.07.025.
7. *The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review* / C. Pundir, R. Deswal, V. Narwal, A. Dang // *Journal of Human Reproductive Sciences*. – 2020. – Vol. 13, No. 4. – P. 261. DOI 10.4103/jhrs.jhrs_95_18.
8. *The Relationship Between Obesity and Level of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Literature Review* / A. S. Nurain, S. W. Basuki, Y. P. Kurniati, R. Sintowati // *International Conference on Health and Well-Being, Surakarta, Indonesia, 20–21 December 2021*. – Paris, France, 2022. DOI 10.2991/ahsr.k.220403.030.

9. The role of female obesity on in vitro fertilization outcomes / M. Kasum, S. Orešković, E. Čehić [et al.] // *Gynecological Endocrinology*. – 2017. – Vol. 34, No. 3. – P. 184–188. DOI 10.1080/09513590.2017.1391209.
10. Wang S. Racial and Ethnic Differences in Physiology and Clinical Symptoms of Polycystic Ovary Syndrome / S. Wang, R. Alvero // *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2013. – Vol. 31, No. 05. – P. 365–369. DOI 10.1055/s-0033-1348895.
11. WHO Global and Regional Estimates of Infertility // *Population and Development Review*. – 2023. DOI 10.1111/padr.12563.

References

1. Bilal, M., Khadija, S., Arshad, N., & Saleem, S. (2022). Among The Largest Population Which Age Group is the Most Having Polycystic Ovarian Syndrome. *Saudi Journal of Medicine*, 7(1), 42-44. DOI 10.36348/sjm.2022.v07i01.007.
2. Bauman, D. (2023). Impact of obesity on female puberty and pubertal disorders. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. DOI 10.1016/j.bpobgyn.2023.102400.
3. Hamilton, M., & Maheshwari, A. (2020). Obesity and assisted reproduction. *Obesity and Gynecology*, 97-104. DOI 10.1016/b978-0-12-817919-2.00011-5.
4. Reavey, J.J., Duncan, W.C., Brito-Mutunayagam, S., Reynolds, R.M., & Critchley, H.O.D. (2020). Obesity and menstrual disorders. *Obesity and Gynecology*, 171-177. DOI 10.1016/b978-0-12-817919-2.00019-x.
5. Reavey, J.J., Walker, C., Murray, A.A., Brito-Mutunayagam, S., Sweeney, S., Nicol, M., ... Maybin, J.A. (2021). Obesity is associated with heavy menstruation that may be due to delayed endometrial repair. *Journal of Endocrinology*, 249(2), 71-82. DOI 10.1530/joe-20-0446.
6. Teede, H.J., Tay, C.T., Laven, J., Dokras, A., Moran, L.J., Piltonen, T.T., ... Tan, K. (2023). Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*. DOI 10.1016/j.fertnstert.2023.07.025.
7. Pundir, C., Deswal, R., Narwal, V., & Dang, A. (2020). The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 13(4), 261. DOI 10.4103/jhrs.jhrs_95_18.
8. Nurain, A.S., Basuki, S.W., Kurniati, Y.P., & Sintowati, R. (2022). The Relationship Between Obesity and Level of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Literature Review. *International Conference on Health and Well-Being*. Atlantis Press. DOI 10.2991/ahsr.k.220403.030.
9. Kasum, M., Orešković, S., Čehić, E., Lila, A., Ejubović, E., & Soldo, D. (2017). The role of female obesity on in vitro fertilization outcomes. *Gynecological Endocrinology*, 34(3), 184-188. DOI 10.1080/09513590.2017.1391209.
10. Wang, S., & Alvero, R. (2013). Racial and Ethnic Differences in Physiology and Clinical Symptoms of Polycystic Ovary Syndrome. *Seminars in Reproductive Medicine*, 31(05), 365-369. DOI 10.1055/s-0033-1348895.
11. WHO Global and Regional Estimates of Infertility. (2023). *Population and Development Review*. DOI 10.1111/padr.12563.

POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME ASSOCIATED OBESITY AND ITS IMPACT ON FERTILITY IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN

S. V. Khmil, A. S. Khmil Doswald, M. S. Khmil, L. M. Malanchuk, I. M. Malanchyn, O. A. Franchuk, L. I. Romanchuk
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Purpose: to establish the relationship between metabolic disorders and the main parameters of the reproductive profile of women with endocrine factor infertility and PCOS based on our own data and the results of domestic and foreign scientists.

Materials and Methods. A retrospective analysis and comparison of medical data from 52 outpatient records of patients with endocrine infertility was performed. A number of the obtained indicators were compared with the results of other researchers.

Results. The results of our own retrospective analysis revealed a number of patterns that in many aspects explain the negative impact of obesity on the reproductive profile of women with PCOS, which also correlates with the data of various authors. Given that PCOS is often associated with obesity, and obesity accelerates the development of the main manifestations of the syndrome, many authors believe that a number of effects caused by obesity on menstrual irregularities can be manifested through anovulation and PCOS. Oligomenorrhea as a symptom is characteristic of PCOS and is seen in metabolic disorders. The concomitant pathology of the studied women was characterized by a spectrum of various endocrinopathies and metabolic disorders. The progression of hyperinsulinemia in such patients can lead to impaired follicular maturation, which reduces the likelihood of ovulation, onset and gestation of pregnancy even in induced cycles.

Conclusions. Reproductive failures with ART techniques in women with PCOS-associated obesity may be associated with identified metabolic profile disorders, the timely correction of which potentially increases the success of infertility treatment. Therefore, an integrated approach and a separate diagnostic and therapeutic algorithm are needed depending on the reproductive plans of women with PCOS.

KEY WORDS: infertility; PCOS; metabolic syndrome; obesity; assisted reproductive technologies; in vitro fertilisation.

Рукопис надійшов до редакції 07.03.2024.

Відомості про авторів:

Хміль Стефан Володимирович – професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор.

Хміль Досвальд Анна Стефанівна – асистентка кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, докторка філософії.

Хміль Марія Стефанівна – доцентка кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кандидатка медичних наук, доцентка.

Маланчук Лариса Михайлівна – завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, докторка медичних наук, професорка.

Маланчин Ірина Миколаївна – завучка кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кандидатка медичних наук, доцентка.

Франчук Олександр Анатолійович – доцент кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кандидат медичних наук, доцент.

Романчук Леся Іванівна – доцентка кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, кандидатка медичних наук, доцентка.