

# Особенности течения беременности ранних сроков и профилактика гестационных и перинатальных осложнений у женщин с метаболическим синдромом

Липатов И.С.<sup>1\*</sup>, Тезиков Ю.В.<sup>1</sup>, Протасов А.Д.<sup>1</sup>, Мартынова Н.В.<sup>1</sup>, Букреева А.А.<sup>1</sup>, Кутузова О.А.<sup>2</sup>, Жернакова Е.В.<sup>1</sup>, Добродицкая А.Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара  
<sup>2</sup>ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара

**Обоснование.** Зная механизмы ранних гестационных нарушений при метаболическом синдроме (МС), целесообразно разрабатывать патогенетически обоснованное превентивное лечение, отвечающее требованиям перинатальной фармакологии.

**Цель исследования.** Выявить клинико-лабораторные особенности течения беременности ранних сроков и разработать патогенетически обоснованную превентивную монотерапию неблагоприятных гестационных и перинатальных исходов при МС.

**Материал и методы.** Обследованы 230 женщин, из которых были сформированы группы сравнения: I группу составили 68 беременных женщин с МС, отказавшихся от каких-либо профилактических мероприятий; II группу – 97 женщин с МС, которые получали периконцепционную превентивную монотерапию прогестагеном дидрогестероном; III группу – 35 здоровых первобеременных с физиологическим течением гестации; IV группу – 30 здоровых небеременных женщин. Лабораторное тестирование в I–III триместрах позволило оценить динамику маркеров липидного спектра, эндотелиальной дисфункции, апоптоза, децидуализации, энергообмена, иммуномодуляции.

**Результаты.** Доказано, что при физиологической беременности ведущую роль играет баланс факторов «физиологического повреждения» и гестационной адаптации. При МС на ранних сроках беременности формируется синдром эмбриоплацентарной дисфункции – этап, предшествующий реализации больших акушерских синдромов. Применение в качестве профилактического агента дидрогестерона у женщин с МС показало высокую эффективность: число беременных, которым необходимо проводить профилактику (ЧБНЛ) = 1,33 (95% ДИ 0,9–1,8); ОШ=5,2 (95% ДИ 4,6–5,7).

**Заключение.** Догестационные изменения и атерогенная направленность гестационного процесса при МС определяют характер течения беременности ранних сроков с формированием эмбриоплацентарной дисфункции и реализацию больших акушерских синдромов. Высокую профилактическую эффективность в отношении неблагоприятных гестационных и перинатальных исходов показал метод превентивной монотерапии дидрогестероном.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, ранние сроки гестации, профилактика дидрогестероном, стандарты доказательной медицины.

## Characteristics of early pregnancy and prevention of gestational and perinatal complications in women with metabolic syndrome

Lipatov I.S.<sup>1\*</sup>, Tezиков Yu.V.<sup>1</sup>, Protasov A.D.<sup>1</sup>, Martynov N.V.<sup>1</sup>, Bukreeva A.A.<sup>1</sup>, Kutuzova O.A.<sup>2</sup>, Zhernakova E.V.<sup>1</sup>, Dobroditskaya A.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>2</sup>Samara regional clinical hospital named after V.D. Seredavin, Samara, Russia

**Introduction.** Based on the knowledge of early gestational disorders related to metabolic syndrome (MS), pathogenetically relevant preventive treatment meeting the requirements of perinatal pharmacology can be developed.

**Aim.** To reveal clinical and laboratory characteristics of early pregnancy and develop pathogenetically relevant preventive monotherapy for unfavorable gestational and perinatal outcomes in women with metabolic syndrome.

**Material and methods.** A total of 230 women were investigated and divided into four groups: Group I consisted of 68 pregnant women with MS who refused any preventive measures; Group II comprised 97 women with MS who received periconceptional preventive monotherapy with dydrogesterone, a progestagen; Group III consisted of 35 healthy primigravidas women with physiological course of gestation; Group IV comprised 30 healthy non-pregnant women. Laboratory testing during I–III trimesters allowed to assess the dynamics demonstrated by markers of lipid spectrum, endothelial dysfunction, apoptosis, decidualization, energy metabolism, and immunomodulation.

**Results.** A balance between factors of physiological damage and gestational adaptation in the course of physiological pregnancy has been shown to be of primary significance. In women with MS, embryo-placental dysfunction develops during early pregnancy, and this stage is preceding for major obstetric syndromes. Preventive administration of dydrogesterone in women with MS appeared highly effective: NNT (number needed to treat) was 1.33 (95% CI 0.9–1.8); OR 5.2 (95% CI 4.6–5.7).

**Conclusion.** Pregestational changes and atherogenic profile of gestational process determine the course of early pregnancy in women with MS with the development of embryo-placental dysfunction and major obstetric syndromes. High efficacy in the prevention of unfavorable gestational and perinatal outcomes was shown by preventive dydrogesterone monotherapy.

*Keywords:* metabolic syndrome, early gestation, preventive treatment with dydrogesterone, standards of evidence-based medicine.

\*Автор для переписки/Correspondence author – i.lipatoff2012@yandex.ru

DOI: 10.14341/OMET2017357-66

В связи с бурным развитием медицины высоких технологий все большее число женщин с соматической и гинекологической патологией могут реализовать свою репродуктивную функцию. Пандемия ожирения и связанный с ней метаболический синдром (МС) актуализируют необходимость учета особенностей течения гестационного процесса и разработку превентивных мероприятий при данной патологии [1]. Научный интерес к проблеме влияния МС на течение и исход беременности в последние годы значительно возрос, так как стало очевидно, что беременность является естественной моделью МС [2].

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии [3]. Обязательным критерием МС является центральный тип ожирения (окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин). Наряду с обязательным критерием, необходимо диагностировать еще два из четырех критериев: 1) уровень артериального давления более 130 и 85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия; 2) содержание глюкозы в крови натощак равное или более 5,6 ммоль/л или ранее выявленный сахарный диабет 2 типа; 3) содержание триглицеридов крови равное или более 1,7 ммоль/л или специфическое лечение дислипидемии; 4) уровень ЛПВП менее 1,03 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л у женщин или специфическое лечение [4].

В объяснении этиопатогенеза МС конкурируют две гипотезы: «экономичного (бережливого) генотипа», который при смене экзогенных или эндогенных (например, гестация) условий существования реализуется в нарушении толерантности к глюкозе и/или ожирении, и альтернативная гипотеза – фетального программирования (теория Д. Баркера (1990)), которая указывает на то, что гестационные и перинатальные осложнения (тяжелые формы плацентарной недостаточности (ПН), задержка роста плода (ЗРП), хроническая гипоксия плода (ХГП), преэклампсия (ПЭ), преждевременные роды, низкий вес при рождении, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП)) имеют причинно-следственную связь с развитием гипертензии, ИБС, инсульта, сахарного диабета, гиперурикемии в среднем возрасте [5].

Беременность является перманентным компенсаторно-приспособительным процессом с балансом регуляторных факторов [5, 6]. Для гестационных изменений характерна тенденция к инсулинорезистентности. Изменения углеводного и липидного обменов проявляются так называемыми «диабетогенными» свойствами беременности, повышается уровень жирных кислот, которые вместе с глюкозой участвуют в энергетическом

обмене. Увеличиваются масса тела, уровень инсулина, повышается продукция глюкозы печенью, отмечается склонность к гипертензии. Если беременность протекает без осложнений, то метаболические особенности сохраняются в пределах «нормы беременности» [7, 8].

В последние годы доказано, что у женщин с МС еще на догестационном этапе имеют место некоторое повышение провоспалительных цитокинов и белков острой фазы воспаления (ССВО – синдром системного воспалительного ответа), активация сосудистого эндотелия и тромбоцитарного звена гемостаза, повышение коагуляционного потенциала крови [9]. Исходя из этого, становится очевидным, что ранние сроки беременности, определяющие структурно-функциональные основы течения и исхода гестации, у женщин с МС будут протекать с напряжением компенсаторно-приспособительных процессов и формированием эмбриоплацентарной дисфункции, предшествующей реализации больших акушерских синдромов (невынашивание, ПН, ЗРП, ХГП, ПЭ, преждевременные роды, ПОНРП).

Зная причины и патогенез ранних гестационных нарушений, целесообразно разрабатывать патогенетически обоснованное превентивное лечение, отвечающее требованиям перинатальной фармакологии. Учитывая тесную связь нарушений формирования эмбрио(фето)плацентарного комплекса с синдромом патологической беременности у женщин с МС, перспективным направлением в профилактике указанных выше гестационных и перинатальных осложнений является применение препаратов, способных оказывать как иммуномодулирующий, так и гормонозаместительный эффекты, необходимые для благоприятного течения беременности, при этом не только не влияющие отрицательно на метаболизм, но и оказывающие положительное воздействие на углеводный, липидный, белковый, минеральный спектры обмена веществ. Таким препаратом является дидрогестерон (Дюфастон, Эбботт Биолоджикалз Б.В., Нидерланды), который представляет собой прогестаген, эффективный при приеме внутрь, оказывающий разнообразные эффекты подобно эндогенному прогестерону и являющийся ретроизомером натурального женского прогестерона растительного происхождения. Препарат вызывает децидуальные превращения эндометрия и готовит его к имплантации, способствует развитию и росту миометрия и его васкуляризации, поддерживает миометрий в нормотонусе путем нейтрализации действия окситоцина и снижения синтеза простагландинов. Дидрогестерон усиливает пролиферацию и секреторную активность желез эндометрия, вызывая увеличение в секрете концентрации липидов и гликогена, необходимых для развития эмбриона [5, 10].

В период беременности материнский прогестерон играет крайне важную роль в угнетении опосредованной

через Т-лимфоциты реакции отторжения плода. В исследованиях *in vitro* показано, что дидрогестерон обладает иммуномодулирующим эффектом – способностью переключения продукции цитокинов с Th1- на Th2-тип, который способствует нормальному функционированию фетоплацентарного комплекса (ФПК). Доказано, что под влиянием дидрогестерона иммунокомпетентные клетки синтезируют PIBF – прогестерон-индуцированный блокирующий фактор. Данный фактор увеличивает продукцию регуляторных цитокинов и, напротив, блокирует продукцию провоспалительных цитокинов. Дидрогестерон является уникальным гестагеном для сохранения беременности, так как, помимо гестагенного эффекта, оказывает иммуномодулирующее влияние на систему «мать-плод» аналогично эндогенному прогестерону [11]. Согласно заключению Правления Российского общества акушеров-гинекологов (Серов В.Н., Сухих Г.Т., Радзинский В.Е., Москва, 18 января 2010), по гестагенной активности дидрогестерон в 10–30 раз превышает пероральный микронизированный прогестерон, пространственные структурные отличия обуславливают повышение его биодоступности по сравнению с прогестероном при приеме внутрь и отсутствие метаболитов с андрогенной или эстрогенной активностью [5].

Для беременных крайне важно отсутствие эффектов дидрогестерона на метаболизм матери. Он не повышает уровень холестерина, ЛПНП, не влияет на электролитный баланс и не обладает прокоагуляционными свойствами, сдерживает «диабетогенную»/атерогенную направленность гестационного метаболизма, оказывает протективное действие на эндотелий и тромбоциты. Эффективность дидрогестерона при патологическом течении гестации подтверждена результатами систематических обзоров Кохрановской библиотеки. Препарат безопасен как для матери, так и для плода. Случаев тератогенного действия, связанных с применением дидрогестерона, не зарегистрировано [2, 5, 12].

**Цель исследования:** выявить клинико-лабораторные особенности течения беременности ранних сроков и разработать патогенетически обоснованную превентивную монотерапию неблагоприятных гестационных и перинатальных исходов при МС.

#### Материалы и методы исследования

Для выявления особенностей течения ранних сроков физиологической беременности, отклонений от физиологического течения ранних сроков и особенностей клинического течения, перинатальных исходов гестации у беременных с МС проведено проспективное исследование 230 женщин. Были сформированы следующие группы сравнения: I группу составили 68 беременных женщин с МС, отказавшихся от каких-либо профилактических мероприятий в отношении патологического течения беременности; II группу – 97 женщин с МС, которые получали периконцепционную превентивную монотерапию прогестагеном дидрогестероном; III группу – 35 здоровых первобеременных с физиологическим течением гестации; IV группу – 30 здоровых небеременных женщин.

Метод профилактики с применением дидрогестерона осуществлялся следующим образом: на прегравидарном

этапе в течение 2–3 менструальных циклов дидрогестерон назначался по 10 мг 2 раза в сутки, *per os*, независимо от приема пищи, с 11-го по 25-й день цикла с последующим продолжением приема гестагена во время беременности до 20 нед ежедневно по 10 мг 2 раза в сутки, *per os*, независимо от приема пищи (с 17-й по 20-ю неделю по 10 мг 1 раз в день – для постепенного снижения дозы препарата согласно инструкции).

Критерии отбора женщин с МС: первая беременность, отсутствие пороков развития гениталий и анатомических причин невынашивания беременности, тяжелой соматической, психической и генетической патологии, инфекционно-воспалительных заболеваний, сахарного диабета (СД) 2 типа, неконтролируемой артериальной гипертензии, булимии, синдрома поликистозных яичников, сохраненный менструальный и овуляторный яичниковый циклы. Из исследования исключались женщины с реализацией СД во время беременности. Беременность у женщин I, II, III групп сравнения наступила спонтанно. В целом I, II, III, IV группы сравнения статистически значимо не различались по возрасту, паритету, анамнезу, местности проживания.

Обследование женщин с МС проводили до беременности (I и II группа) и начала профилактических мероприятий дидрогестероном (II группа). Всем беременным I, II, III групп лабораторное тестирование проводили в I триместре (6–12 нед) и в III триместре (28–38 нед) гестации. Данные клинико-лабораторного обследования в I триместре позволили судить об особенностях течения физиологической беременности на ранних сроках у здоровых женщин при сравнении с показателями, полученными у здоровых небеременных женщин, а также выделить на ранних сроках гестации патогенетические механизмы формирования патологической беременности у женщин с МС, оценить эффективность догестационной подготовки и профилактического лечения дидрогестероном на ранних сроках беременности у женщин с данной патологией. Обследование в III триместре с оценкой гестационных и перинатальных исходов, расчетом стандартов эффективности доказательной медицины позволило доказать значение ранних сроков для последующего течения беременности при МС и судить о результативности превентивной монотерапии дидрогестероном при данной патологии.

Всем женщинам проведено определение в крови содержания маркеров воспалительной реакции – ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , С-реактивного белка (СРБ), а также ИЛ-4 и ИЛ-10 (противовоспалительные цитокины); маркеров функциональной активности эндометрия – альфа-2 микроглобулина фертильности (АМГФ), лептина (синтезируется адипоцитами, плацентой, желудком, мышцами и влияет на секреторную трансформацию эндометрия, функциональное состояние плодовой и материнской частей плаценты, энергетический баланс репродуктивной системы), плацентарный  $\alpha$ -1 микроглобулин (ПАМГ – плацентарный белок, участвующий в децидуализации стромальных клеток и регуляции биоактивности инсулиноподобных факторов роста); маркеров сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений – циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), количества тромбоцитов и их максимальной ам-

плитуды агрегации (МААТ), фактора роста плаценты (ФРП), общего IgE (маркер эндотелиальной дисфункции, фактор регуляции сосудисто-эндотелиальной проницаемости, универсальный эффектор иммунного ответа), фибронектина (ФН), Д-димера, растворимых фибриномономерных комплексов (РФМК); маркера апоптоза – лимфоцитов с фенотипом CD95<sup>+</sup> (Л CD95<sup>+</sup>); маркера плацентарного энергообмена и модуляции иммунного ответа – плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ) и плацентарного белка PAPP-A. Производился общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарных индексов для оценки общего реактивного потенциала организма (ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови, ИА – индекс аллергизации). Концентрация магния в сыворотке крови определялась колориметрическим способом (реактивы Magnesium XB, «Biosom», Германия), внутриэритроцитарного магния – по методу Holtmeiera H.J. (2009). Уровни ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α, ИФН-γ, ИЛ-4, ИЛ-10, СРБ, лептина, общего IgE, ФРП, АМГФ, ПАМГ в сыворотке крови, плазменную концентрацию ФН определяли методом ИФА с применением наборов реагентов (ООО «Протеиновый контур»; «Вектор-Бест»; DSL (USA); «Диатех-Э»; «P/D systems»; Pharmacia diagnostika; «АМГФ-Фертитест», ИФА-ФН (ЗАО «НВО-Иммунотех»). Для иммунофенотипирования лейкоцитов (Л) CD95<sup>+</sup> использовался метод лазерной проточной цитометрии (цитометр Becton Dickinson FACS Calibur, компьютерная программа Cell Quest Pro). Уровень Д-димера определяли методом ELISA (ЗАО «Биохиммак»), РФМК – с применением РФМК-теста (ООО «Технология-Стандарт»). Количество ЦЭК определяли по методу Н.Н. Петрищева (2001). Количество тромбоцитов определялось на автоматическом счетчике «Trombocounter» (Франция), агрегация тромбоцитов – на агрегометре Payton (США). Биохимические исследования проводились на биохимическом анализаторе Stat Fax 4500+ (США).

Для оценки ФПК применялись ультразвуковая система GE Voluson S6 (GE Healthcare, США), фетальный монитор Sonometrics-259 (Индия). Диагностика степени тяжести ПН осуществлялась с применением комплексной балльной шкалы с расчетом итогового показателя [7]. Морфологическое исследование плацент проводилось с учетом критериев А.П. Милованова (2005). В работе использован бинокулярный световой микроскоп «Микромед МС-2-ZOOM» вар. 2CR с визуальной насадкой, позволяющей выводить изображения в режиме реального времени на экран персонального компьютера с помощью видеоокуляра.

Статистическая обработка данных была произведена с помощью программ MedCalc statistical software 14 и OriginPro 8.1. Анализ на нормальность распределений значений был проведен с помощью критериев Шапиро-Вилка и Лиллиефорса. Результаты подвергали статистической обработке с использованием параметрических (средние арифметические величины (M) и их среднее квадратичное отклонение (M±δ), критерий Фишера–Стьюдента (t)) и непараметрических (медиана (Me) и межквартильный интервал (LQ – нижний (25-й) квартиль, HQ – верхний (75-й) квартиль), U-критерий Манна-Уитни, хи-квадрат (χ<sup>2</sup>, критическое значение которого принималось равным 3,8 при p<0,05), коэффи-

циент ранговой корреляции Спирмена (k)) критериев. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Для оценки эффективности профилактических мероприятий использованы методологические стандарты доказательной медицины: ЧИЛ – частота исходов в группе превентивного лечения; ЧИК – частота исходов в группе сравнения; ОР – относительный риск (ЧИЛ/ЧИК); СОР – снижение относительного риска (ЧИЛ–ЧИК/ЧИК); САР – снижение абсолютного риска (ЧИЛ–ЧИК); ЧБНЛ – число беременных, которым необходимо проводить профилактику, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одной пациентки (1/САР); ОШ – отношение шансов [5, 7]. Исследование одобрено биоэтическим комитетом при ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, все женщины, включенные в исследование, дали информированное согласие на обследование, превентивное лечение и публикацию результатов исследования в научной печати.

### Результаты и их обсуждение

Средний возраст женщин групп сравнения составил 27±4 лет, 28±3,5 лет, 25±3 лет, 26±4 лет соответственно в I, II, III, IV группах (p>0,05). Масса тела женщин с МС до беременности колебалась от 84 до 112 кг. Средняя масса тела составила 92±7 кг и 94±6 кг соответственно в I и II группах (p>0,05). Индекс массы тела (ИМТ) у женщин с МС варьировал от 30 до 35 кг/м<sup>2</sup>, средний ИМТ составил 33±1,5 кг/м<sup>2</sup> и 33,5±1 кг/м<sup>2</sup> соответственно в I и II группах (p>0,05). Окружность талии (ОТ) колебалась в пределах 89–112 см, при этом средняя ОТ составила 101±5 см и 103±6 см соответственно в I и II группах (p>0,05). У 47% женщин (32 наблюдения) I группы и 47,4% женщин (46 наблюдений) II группы была контролируемая артериальная гипертензия. Артериальное давление (АД) у женщин I и II групп сравнения характеризовалось следующими данными: систолическое АД колебалось от 125 до 133 мм рт.ст. (среднее АДс составило 128±5 мм рт.ст.) в I группе и от 127 до 135 мм рт.ст. (среднее АДс – 129±4 мм рт.ст.) во II группе (p>0,05); диастолическое АД колебалось от 65 до 80 мм рт.ст. (среднее АДд составило 76±5 мм рт.ст.) в I группе и от 67 до 82 мм рт.ст. (среднее АДд – 78±6 мм рт.ст.) во II группе (p>0,05). У женщин I и II групп сравнения до беременности наблюдались атерогенные изменения липидного профиля крови: средние значения общего холестерина (ХС) составили 6,1 ммоль/л (5,2–7,0 ммоль/л) и 6,2 ммоль/л (5,3–6,9 ммоль/л) соответственно в I и II группах (p>0,05), триглицеридов (ТГ) – 1,84 ммоль/л (1,77–2,67 ммоль/л) и 1,86 ммоль/л (1,76–2,69 ммоль/л) соответственно в I и II группах (p>0,05), ЛПВП – 1,0 ммоль/л (0,88–1,16 ммоль/л) и 0,98 ммоль/л (0,9–1,12 ммоль/л) соответственно в I и II группах (p>0,05), атерогенного показателя соотношения ТГ/ХС ЛПВП – 1,62 (1,33–2,61) и 1,60 (1,35–2,58) соответственно в I и II группах (p>0,05); коэффициента атерогенности (КА = общий ХС – ЛПВП/ЛПВП) – 5,1 (4,7–5,5) и 5,3 (4,9–5,8) соответственно в I и II группах (p>0,05). Следовательно, основу I и II групп сравнения составили пациентки с ожирением, нарушением липидного спектра крови, контролируемой артериальной гипертензией.

Таблица 1

Маркеры	Результаты лабораторного тестирования женщин групп сравнения в I триместре гестации (Ме, LQ–HQ)			
	Группы сравнения			
	I группа (n=68)	II группа (n=97)	III группа (n=35)	IV группа (n=30)
ИЛ 1β, пкг/мл	405* (382–429)	327 (296–342)	319** (293–345)	106 (88–119)
ИЛ 6, пкг/мл	23* (17–28)	11 (7–15)	9** (6–13)	4,1 (2,8–5,2)
ФНОα, пкг/мл	57* (49–66)	33 (26–37)	14** (12–17)	8 (6–10)
ИФНγ, пкг/мл	25* (19–30)	12 (9–17)	10** (7–15)	4,9 (3,7–6,3)
ИЛ 4, пкг/мл	48* (42–52)	57 (53–64)	59** (54–68)	45 (39–50)
ИЛ 10, пкг/мл	16* (13–18)	21 (19–25)	22** (19–26)	15 (12–17)
СРБ, мкг/мл	96* (88–105)	68 (60–77)	65** (59–74)	0,94 (0,62–1,23)
ЦЭК, × 10 <sup>5</sup> кл/л	1,9 (1,4–2,1)	1,8 (1,3–2,1)	1,7** (1,3–2,0)	0,8 (0,5–1,1)
общ. IgE, пкг/мл	325* (296–351)	223 (198–244)	218** (192–237)	65 (49–82)
Л CD95+, %	33,2 (26–38)	31,3 (25–37)	29,1** (24–34)	18,1 (16–21)
ФРП, пкг/мл	83* (76–89)	104 (95–114)	109 (98–118)	–
ФН, мкг/мл	421* (398–442)	335 (301–353)	328** (296–349)	274 (253–289)
РФМК, мг/%	2,5* (1,9–3,2)	1,3 (0,9–1,8)	1,1** (0,6–1,6)	0,6 (0,4–0,8)
Д-димер, мкг/мл	1,0* (0,7–1,6)	0,5 (0,3–0,8)	0,3 (0,1–0,5)	0,2 (0,1–0,4)
АМГФ, нг/мл	602* (554–647)	909 (853–971)	938** (825–1051)	45 (22–61)
Лептин, нг/мл	48,4* (44–53)	22,1 (19–25)	18,9** (17–22)	8,2 (6,1–10,9)
ПАМГ, нг/мл	8,8 (6,1–10,2)	7,7 (5,3–10,1)	7,2 (5,1–9,6)	–
ПЩФ, Ед/л	44 (36–52)	40 (31–49)	41** (32–48)	32 (26–38)
РАРР-А, мг/л	9,2* (6,9–11,8)	14,6 (12,9–17,5)	15,7 (13,1–18,6)	–
ИСЛК	2,5* (2,2–2,8)	1,8 (1,6–2,1)	1,9** (1,7–2,1)	1,4 (1,2–1,6)
ИА	1,3* (1,2–1,4)	1,0 (0,9–1,1)	0,9** (0,8–1,0)	0,6 (0,5–0,7)
Mg <sup>++</sup> сыв., ммоль/л	0,85 (0,78–0,94)	0,89 (0,81–0,99)	1,04 (1,0–1,1)	1,06 (1,0–1,12)
Mg <sup>++</sup> эритроц., ммоль/л	1,95 (1,84–2,08)	2,03 (1,93–2,12)	2,25 (2,14–2,39)	2,3 (2,21–2,4)
МААТ, %	29,2* (27,1–31,3)	26,4 (23,7–27,2)	24,2** (22,5–25,4)	18,1 (16,7–20,6)
Кол-во тромбоц., ×10 <sup>9</sup> /л	206* (198–215)	229 (220–247)	238 (226–255)	233 (225–254)
Общ. ХС, ммоль/л	6,4* (5,7–7,1)	5,6 (5,2–5,9)	5,3** (5,0–5,7)	4,6 (4,2–4,9)
ТГ, ммоль/л	1,89* (1,75–2,37)	1,76 (1,55–2,1)	1,7** (1,5–2,0)	1,2 (0,7–1,45)
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96* (0,9–1,1)	1,25 (1,2–1,32)	1,3** (1,24–1,36)	1,48 (1,43–1,54)
ТГ/ХС ЛПВП	1,8* (1,6–2,2)	1,4 (1,2–1,7)	1,3** (1,1–1,6)	0,8 (0,6–1,1)
КА	5,6* (4,8–5,9)	3,4 (2,9–3,5)	3,1 (2,8–3,3)	2,1 (1,8–2,5)

\* – различия статистически значимы по сравнению с физиологической беременностью (p&lt;0,05);

\*\* – различия статистически значимы по сравнению с небеременными (p&lt;0,05).

Результаты лабораторного тестирования выявили различия между женщинами с физиологической гестацией и здоровыми небеременными по содержанию в сыворотке крови провоспалительных цитокинов (увеличение ИЛ-1β в 3 раза, ИЛ-6 – в 2,2 раза, ИФН-γ – в 2 раза, ФНО-α – в 1,8 раза), СРБ – повышение концентрации в десятки раз (65 мкг/мл (59–74) мкг/мл и 0,94 мкг/мл (0,62–1,23) соответственно) – таблица 1.

Это свидетельствует в пользу активации первичного иммунного ответа в ранние сроки физиологической беременности в виде неспецифической воспалительной реакции на альтерацию децидуальной оболочки в процессе имплантации плодного яйца, инвазию цитотрофобласта, повреждение спиральных артерий с формированием гемохориального типа плацентации [9]. Данные отклонения гомеостаза сдерживаются от реализации системного воспалительного ответа повышением уровня противовоспалительных цитокинов и перестройкой иммунного ответа матери в сторону Th2-доминирования [2, 6]. Проведенный анализ содержания противовоспалительных цитокинов показал их достоверное (p<0,05) повышение: ИЛ-4 в 1,3 раза, ИЛ-10 – в 1,5 раза по сравнению с группой небеременных.

Кроме того, в поддержании физиологического развития гестации важная роль принадлежит сбалансированному

влиянию факторов роста и запрограммированной клеточной гибели [7, 11]. Благодаря процессу апоптоза происходит элиминация активированных клонов лимфоцитов, поддержание механизма материнской иммунотолерантности и фетопротекции в период гестации [2]. Выявленные в группе здоровых беременных изменения содержания Л CD95+ (29,1% (24–34)) свидетельствуют об усилении готовности к апоптозу активированных Т-клеток для поддержания иммунологического баланса по сравнению с небеременными (18,1% (16–21) – p<0,05). В результате циркуляции активированных клеток в сосудистом русле в процессе имплантации плодного яйца происходит активация эндотелия сосудов. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов приводит к гиперактивации эндотелия и активации коагуляционного потенциала крови. Согласно полученным данным, содержание общего IgE у здоровых беременных составило 218 пкг/мл (192–237), что достоверно отличается от показателей небеременных – 65 пкг/мл (49–82). Активированные эндотелиоциты высвобождают в больших количествах тканевый фактор – ФН, что увеличивает коагуляционный потенциал крови. Содержание ФН в группе здоровых беременных составило 328 мкг/мл (296–349), что отличается от небеременных – 274 мкг/мл (253–289). Однако с ранних сроков гестации в формирующейся плаценте включается комплекс противосвертывающих

факторов (аннексин V, простаглицлин и др.), что при физиологическом процессе сдерживает гиперкоагуляционный потенциал [10]. В выявленную закономерность укладываются и результаты по функциональной активности тромбоцитов: в ранние сроки беременности в ответ на «физиологическую альтерацию» сосудов в маточно-эмбриональной области происходит активация тромбоцитарного звена (достоверное увеличение МААТ,  $p < 0,05$ ).

Согласно известным механизмам формирования беременности и результатам данного этапа исследования, при физиологической гестации имеют место факторы «физиологического повреждения» (альтерация эндометрия и вскрытие спиральных артерий с образованием гемохориального типа плацентации, умеренное воспаление, активация иммунного ответа, оксидативный стресс и др.) и «механизмы гестационной адаптации» (повышение уровня трофоадаптивных гормонов, противосвертывающих и антиоксидантных факторов, локальная и системная супрессия, иммунный ответ по Th2-пути, апоптоз активированных лимфоцитов, стабильный просвет спиральных артерий и др.), равновесие которых выработалось и закрепилось в процессе филогенеза вынашивания беременности. Нарушение равновесия между «механизмами адаптации» и «физиологическим повреждением» ведет к морфофункциональным изменениям в системе «мать-плодное яйцо» с развитием эмбриоплацентарной дисфункции/недостаточности [7].

Клинический анализ осложнений и исходов ранних сроков беременности в I и II группах показал, что ранний токсикоз имел место в 72% (49 наблюдений) и в 18,6% (18), причем среднетяжелой степени – в 29% (20) и в 2,1% (2); несостоявшийся аборт – в 8,8% (6) и в 1,03% (1), состоявшийся аборт – в 13,2% (9) и в 4% (4); пролонгирование беременности – в 78% (53) и в 95% (92) соответственно. Соотношение частоты неразвивающейся беременности к состоявшемуся аборту в I группе составило 1:1,5, во II группе – 1:4, при этом общая частота невынашивания в первой половине беременности во II группе была в 4,4 раза ниже (5% против 22%,  $\chi^2=14,2$  при  $p < 0,05$ ). Полученные данные по клиническому течению беременности у женщин с МС свидетельствуют о менее выраженной альтерации эмбрио(фето)плацентарного комплекса на ранних сроках гестации при МС на фоне превентивной терапии прогестагеном дидрогестероном.

Неблагоприятное клиническое течение ранних сроков беременности у женщин с МС можно объяснить существующими на догестационном этапе изменениями гомеостаза, на фоне которых происходит становление и формирование структурно-функциональных характеристик эмбрио(фето)-плацентарного комплекса. Результаты лабораторного обследования выявили статистически значимые различия между женщинами с физиологической гестацией (III группа) и беременными с МС, отказавшимися от какого-либо профилактического лечения (I группа) по содержанию в крови маркеров гестационной дезадаптации (см. табл. 1).

Проанализировав полученные результаты, следует отметить, что осложнения и исходы ранних сроков беременности (ранний токсикоз различной степени тяжести, неразвивающаяся беременность, состоявшийся аборт) являются отражением срыва механизмов гестационной

адаптации, что соотносится с повышением уровня маркеров неспецифической воспалительной реакции: увеличением уровней провоспалительных цитокинов, белков острой фазы воспаления, активации сосудистого эндотелия, коагуляционного потенциала крови. Выявлена значимая корреляционная взаимосвязь между повышением маркеров системного воспалительного ответа, снижением уровней ФРП, АМГФ, PAPP-A, уменьшением общего количества тромбоцитов, повышением МААТ, увеличением уровня Д-димера, увеличением содержания ФН, повышением уровня лептина, изменением показателей липидного обмена, интегральных показателей общего реактивного потенциала организма – ИСЛК, ИА и клиническими проявлениями осложнений беременности ( $k$  от 0,82 до 0,96). Доказано, что чем значительнее отклонения маркеров гестационной дезадаптации от физиологической «нормы беременности», тем выраженнее клиническая картина и выше вероятность прерывания беременности ранних сроков. Более благоприятное клиническое течение беременности ранних сроков у женщин с МС II группы закономерно объясняется превентивным лечением прогестагеном дидрогестероном на догестационном этапе и во время беременности. Эффективность нормализующего действия на гестационный гомеостаз дидрогестерона подтверждают данные обследования – отсутствие статистически значимых различий маркеров гестационной дезадаптации II группы с результатами обследования женщин с неосложненной беременностью (III группа) –  $p < 0,05$ .

Анализ клинического течения поздних сроков и исходов беременности у женщин с МС I и II групп сравнения (табл. 2) показал, что при отсутствии профилактических мероприятий (I группа) реализация ПН составила 100% (53), в том числе тяжелые формы (с развитием ЗРП и ХГП) – 84,9% (45); частота данного осложнения при периконцепционной монопрофилактике дидрогестероном (II группа) составила 14,1% (13), тяжелые формы – 4,3% (4). При отсутствии профилактических мероприятий ПЭ различной степени тяжести развилась у 43,4% (23) беременных, тяжелая (ранняя – до 34 нед гестации) ПЭ – у 18,9% (10). В данной группе частота ПОНРП составила 5,7% (3 наблюдения), преждевременных родов – 15,1% (8), включая ранние преждевременные роды – 9,5% (5). В группе с превентивным лечением реализация ПЭ составила 3,34% (3), при этом тяжелая (ранняя) ПЭ и ПОНРП отсутствовали; преждевременные роды имели место в 2,0% (оба наблюдения – поздние).

При проведении профилактических мероприятий дидрогестероном у женщин с МС II группы ЗРП при рождении подтвердилась у 4,3% (4) новорожденных, причем I ст. – у 75% (3) и II ст. – у 25% (1); при отсутствии профилактических мероприятий у женщин с МС I группы – у 64,1% (34), причем I ст. – у 35,3% (12) и II–III ст. – у 64,7% (22). Асфиксия при рождении во II клинической группе диагностирована реже в 12 раз по сравнению с I группой. Частота гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных II группы была достоверно ниже, чем в I группе (1,1% против 11,3%). Нарушение адаптации у новорожденных от матерей, получавших во время беременности дидрогестерон, имело место реже в 5,1 раза, перевод на второй этап лечения не потребовался ни одному ребенку II группы,

Таблица 2

Осложнения беременности поздних сроков и состоянии новорожденных у женщин с метаболическим синдромом, % (абс. ч.)		
Осложнения	Группы сравнения	
	I группа (n=53)	II группа (n=92)
ПН:	100 (53)	14,1* (13)
дисфункция плаценты	15,1 (8)	9,8* (9)
декомпенсированная ПН	26,4 (14)	4,3* (4)
прогрессирующая ДПН	49 (26)	–
критическая ПН	9,5 (5)	–
ЗРП:	64,1 (34)	4,3* (4)
I степени	22,6 (12)	3,3* (3)
II степени	34 (18)	1,1* (1)
III степени	7,5 (4)	–
ХГП	39,6 (21)	3,3* (3)
ПЭ:	43,4 (23)	3,3* (3)
умеренная	24,5 (13)	3,3* (3)
тяжелая	18,9 (10)	–
ПОНРП	5,7 (3)	–
Преждевременные роды	15,1 (8)	2,2* (2)
Плодово-плацентарный показатель (M±δ)	4,7±0,3	5,8±0,5*
Масса-ростовой показатель (M±δ)	55,3±3,1	63,2±3,4*
Частота гипоксически-ишемического поражения ЦНС	11,3 (6)	1,1* (1)
Нарушение адаптации новорожденных	88,7 (47)	17,4* (16)
Перевод детей на второй этап выхаживания	20,8 (11)	–
Реализация больших акушерских синдромов		
- всего	84,9 (45)	9,8* (9)
- тяжелых форм	84,9 (45)	3,3* (3)

\* – различия статистически значимы по сравнению с беременными I группы (p<0,05).

соответственно в I группе – 20,8%. В целом, реализация больших акушерских синдромов во II группе составила 9,8%, в том числе тяжелых форм – 3,3%; в I группе – 84,9%, причем все наблюдения по клинко-лабораторным данным соответствовали тяжелому течению.

Проанализировав полученные результаты мониторинга лабораторных показателей в I группе женщин с МС (n=53), отказавшихся от каких-либо профилактических мероприятий, нужно отметить, что маркеры эндотелиальной дисфункции, такие как ЦЭК, общий IgE, МААТ, показали единый тренд в течении гестации как у женщин с ПН, так и у женщин при сочетании ПН с другими осложнениями беременности (ПЭ, преждевременные роды, ПОНРП) – таблицы 1 и 3.

Относительно группы женщин с физиологическим течением гестации, у женщин I группы средние значения содержания ЦЭК, общего IgE и МААТ к началу III триместра выросли в 2,6, 1,5 и 1,3 раза; при этом у женщин с ПН – в 1,2, 1,6 и 1,2 раза; у женщин с сочетанием больших акушерских синдромов изменения данных маркеров более выражены и выросли в 1,7, 3 и 1,5 раза. Для оценки гемостаза был выбран ФН, содержание которого при физиологической беременности равномерно увеличивалось. У женщин I группы с ПН уровень ФН увеличился на 22%, а у женщин с сочетанием ПН с другими осложнениями беременности данное повышение было более выраженным и составляло от 28% (преждевременные роды) до 72% (ПЭ, ПОНРП). Эти данные подтверждают значимость эндотелиально-гемостазиологической дисфункции и сосудисто-тромбоцитарного звена в формировании синдрома патологической беременности. У женщин с тяжелыми формами ПЭ, ПН, при ПОНРП изменения более выражены уже в I–II триместрах.

Изучение в I группе индуцированного трофобластом апоптоза иммуноцитов и воспалительного ответа, вы-

ражающихся в изменении содержания в крови Л CD95+ и ФНОα, показало, что при сочетании ПН с ПЭ, при развитии на фоне ПН ПОНРП и преждевременных родов происходит более выраженная активация защитных свойств плаценты от иммунопатологических реакций, чем при формировании изолированной ПН: во II триместре – в 1,2 и 1,6 раз; в III триместре – в 1,3 и 2,3 раза соответственно показателям. Однонаправленность изменений маркеров запрограммированной клеточной гибели и системной воспалительной реакции подтверждает единство нарушений в ФПК как при ПН, так и при формировании на ее фоне ПЭ, ПОНРП, преждевременных родов.

Концентрация ПАМГ, характеризующего децидуализацию стромальных клеток, во II и III триместрах меняется однопланово как при ПН, так и при сочетании с ПЭ и другими осложнениями. При ПН уровень ПАМГ превышает значения по физиологической беременности во II триместре в 3,6 раза, в III – в 6,9 раза. У беременных с сочетанной патологией увеличение значений более выражено – в 5,2 и 9,4 раза во II и III триместрах соответственно.

Содержание у женщин I группы ФРП, характеризующего плацентарный ангиогенез, достоверно снижено как при ПН с ЗРП и/или ХГП, так и при ее сочетании с другими осложнениями гестации, относительно среднего показателя по группе женщин с физиологической беременностью, уже в I триместре. В I–III триместрах концентрация ФРП у женщин с ПН ниже в 1,3, 1,5 и 1,7 раза, а у женщин при развитии ПЭ – в 1,9, 2,2 и 2,5 раза, при преждевременных родах – в 1,7, 1,9 и в 2,1 раза соответственно.

Изменение содержания ПЩФ в сыворотке крови у беременных с ПН, а также при сочетанной акушерской патологии заключается в увеличении концентрации во II триместре в 1,7 и 1,8 раза относительно группы женщин с физиологической гестацией; в III триместре происходит ее снижение в 1,2 и 1,7 раза соответственно. Данное волнообразное изменение содержания ПЩФ может быть объяснено тем, что повышение ПЩФ во II триместре является результатом адаптационной гиперферментемии, наблюдающейся при начальных нарушениях в фетоплацентарном комплексе, а последующее снижение уровня фермента, в более поздние сроки гестации, свидетельствует об истощении биосинтетических процессов в плаценте.

Концентрация плацентарного белка RAPP-A, рассматриваемого в настоящее время как маркер модуляции иммунного ответа и маркер ПЭ (прогностическая точность – 64,4% (ВОЗ, 2012)), была снижена в динамике гестации, причем уже с ранних сроков (p<0,05), как у женщин с ПН, так и у женщин с ПЭ, ПОНРП, преждевременными родами. При сочетанной акушерской патологии у женщин I группы снижение содержания RAPP-A относительно III группы было более существенным. Отсутствие достоверных значений параметра в III триместре свидетельствует о том, что он более информативен в I половине беременности в качестве предиктора осложненного течения гестации.

Анализ динамики общего реактивного потенциала организма (лейкоцитарные индексы – ИСЛК, ИА), липидного профиля (общий ХС, ТГ, ХС ЛПВП, показатель

Таблица 3

Результаты лабораторного тестирования беременных групп сравнения в III триместре гестации (Ме, LQ – HQ)			
Маркеры	Группы сравнения		
	I группа (n=53)	II группа (n=92)	III группа (n=35)
ФНОα, пкг/мл	189* (176–198)	67** (55–73)	62 (53–72)
ЦЭК, × 10 <sup>5</sup> кл/л	5,8* (5,5–6,1)	2,4** (2,2–2,8)	2,2 (2,0–2,5)
общ. IgE, нг/мл	478* (453–491)	319** (302–345)	315 (290–242)
Л CD95+, %	54* (48–61)	24** (21–28)	21 (19–24)
ФРП, пкг/мл	189* (173–202)	387** (369–409)	361 (345–382)
ФН, мкг/мл	514* (492–529)	349** (338–369)	363 (347–378)
Лептин, нг/мл	66,8* (61–72)	27,5** (24–31)	24,6 (21–28)
ПАМГ, нг/мл	165* (142–184)	26,3** (23–29)	23,9 (20,1–27,5)
ПЩФ, Ед/л	89* (82–95)	132** (122–144)	123 (112–135)
РАРР-А, мг/л	38,7 (33–45)	42,3 (36–50)	44,8 (39,6–49,9)
ИСЛК	2,9* (2,6–3,2)	1,8** (1,5–2,1)	1,8 (1,5–2,0)
ИА	1,4* (1,3–1,5)	0,7** (0,6–0,8)	0,7 (0,64–0,75)
Mg <sup>++</sup> сыв., ммоль/л	0,66* (0,61–0,72)	0,84*, ** (0,8–0,87)	0,94 (0,88–1,0)
Mg <sup>++</sup> эритроц., ммоль/л	1,62* (1,47–1,78)	1,81*, ** (1,72–1,89)	1,95 (1,83–2,07)
МААТ, %	55,8* (53–59)	43,9** (42–45)	44,1 (41–46)
Кол-во тромбоц., × 10 <sup>9</sup> /л	185* (177–204)	259** (244–272)	255 (241–268)
Общ ХС, ммоль/л	7,1* (6,7–7,5)	6,2** (5,5–6,6)	5,9 (5,3–6,5)
ТГ, ммоль/л	3,2* (2,8–3,7)	2,4** (1,9–2,7)	2,2 (1,8–2,6)
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,88* (0,83–0,94)	1,03** (0,89–1,2)	1,1 (0,95–1,23)
ТГ/ХС ЛПВП	3,6* (3,1–3,9)	2,3** (2,0–2,7)	2,0 (1,8–2,5)
КА	7* (5,2–7,8)	5** (4,2–5,4)	4,4 (3,9–4,7)

\* – различия статистически значимы по сравнению с физиологической беременностью ( $p < 0,05$ ); \*\* – различия статистически значимы по сравнению с I группой ( $p < 0,05$ ).

ТГ/ХС ЛПВП, КА) у женщин с МС без профилактического лечения показал однонаправленность изменений при ПН и при сочетанной акушерской патологии относительно группы с физиологическим течением гестации. Следует отметить, что наиболее выраженные отклонения показателей были у женщин при сочетании ПЭ и ПН. Увеличение общего ХС на 20%, ТГ – на 45%, снижение ХС ЛПВП на 20%, рост показателя ТГ/ХС ЛПВП в 1,8 раза, КА – в 1,6 раза, их высокая положительная ассоциативная связь с маркерами эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, ССВО, апоптоза и энергообмена ( $k$  от 0,87 до 0,94) в динамике беременности у женщин I группы доказывает роль нарушенного липидного обмена, МС в целом, в патогенезе неблагоприятных гестационных и перинатальных исходов. Данное положение подтверждают результаты обследования беременных II группы: при применении периконцепционной превентивной монотерапии прогестагеном дидрогестероном показатели липидного спектра крови не имели статистически значимых различий по сравнению с физиологической гестацией ( $p > 0,05$ ).

Результаты исследования в динамике беременности содержания магния, рассматриваемого в качестве эссенциального микроэлемента, регулирующего более 300 ферментативных реакций и участвующего в клеточном энергообмене, в крови беременных I группы показали, что у женщин с ПН, а еще более заметно – у женщин с ПН в сочетании с другой акушерской патологией с ранних сроков отмечено нарастание дефицита концентрации магния ( $p < 0,05$ ). Данные сведения позволяют судить о магниевом дефиците как важном механизме реализации как ПН, так и ПЭ, ПОНРП, преждевременных родов у беременных женщин с МС, что диктует необходимость включения препаратов магния в комплекс профилактических мероприятий у женщин с данной патологией.

Внутригрупповой анализ результатов лабораторного тестирования беременных I группы выявил более ранние и более выраженные изменения при ранней ПЭ (10 наблюдений), ПОНРП (3 наблюдения) и ранних преждевременных родах (5 наблюдений). При поздней ПЭ (13 наблюдений) и преждевременных родах (в 34 нед и более – 3 наблюдения) эти изменения были менее выражены, приближаясь к значениям по беременным с ПН, проявлялись к III триместру. Сделано заключение, что реализация ранней – более тяжелой патологии (ранняя ПЭ, ранние преждевременные роды, ПОНРП) тесно патогенетически связана со структурно-функциональными нарушениями в ФПК с ранних сроков гестации, в то время как поздняя манифестация акушерской патологии (поздние ПЭ и преждевременные роды) больше связана с альтерацией ФПК на последующих этапах беременности, обострением экстрагенитальной патологии, синергическим действием других акушерских осложнений.

Динамическое лабораторное тестирование беременных II группы, получавших превентивное лечение дидрогестероном, показало отсутствие статистически значимых различий от данных по физиологической гестации (табл. 3). Исключение составляет содержание магния, которое имеет статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с его уровнем у беременных с физиологическим течением гестации.

Отсутствие достоверно значимых отклонений гомеостаза по подавляющему большинству маркеров, объективирующих компенсаторно-приспособительные процессы в динамике беременности, объясняет значительно более благоприятные клинические исходы при применении профилактического агента прогестагена дидрогестерона на периконцепционном этапе у женщин с МС.

Анализ обзорно-гистологического и гистостереометрического исследования плацент подтвердил более

благоприятные исходы при проведении превентивной терапии дидрогестероном при МС. Во II группе компенсаторные реакции в плацентах были выражены сильнее, чем в I группе:  $76 \pm 8\%$  и  $21 \pm 4\%$  соответственно. Более позитивные реакции в плацентах II группы подтвердил показатель сосудистого индекса в терминальных ворсинках:  $0,45 \pm 0,022$  (II группа) против  $0,26 \pm 0,019$  (I группа).

Основными показателями результативности метода профилактики является наличие или отсутствие реализации во время гестации больших акушерских синдромов (самопроизвольный аборт, ПЭ, ПН с ЗРП и/или ХГП, ПОНРП, преждевременные роды). Оценка эффективности результатов превентивной терапии синдрома патологической беременности в сравниваемых II и I группах показала следующие значения: ЧИЛ=90,2%; ЧИК=15,1%; ОР=5,97; СОР=497 (95% ДИ 415–569); САР=75,1 (95% ДИ 61–88); ЧБНЛ=1,33 (95% ДИ 0,9–1,8); ОШ=5,2 (95% ДИ 4,6–5,7). Применение методологических стандартов доказательной медицины подтвердило высокую профилактическую эффективность разработанного метода, основанного на применении при высоком риске структурно-функциональных нарушений становления эмбрио(фето)плацентарной системы у женщин с МС прогестагена дидрогестерона на догестационном этапе и в первой половине беременности, что отразилось в объективных количественных показателях. Полученное значение стандарта ЧБНЛ, равное 1,33, свидетельствует, что для предотвращения неблагоприятного гестационного и перинатального исхода у 3 беременных с МС необходимо данный метод превентивного лечения назначить 4 женщинам с МС. Полученное значение стандарта ОШ свидетельствует, что при назначении разработанного метода вероятность неблагоприятного исхода беременности снижается в 5,2 раза.

Исследование показало, что динамическая количественная объективизация ведущих механизмов развития нарушений в ФПК при ПН и ее сочетании с ПЭ, ПОНРП, преждевременными родами позволяет за 6–8 нед до клинической манифестации данных осложнений выявлять их предикторы (РАРР-А, АМГФ, лептин, МААТ, ИСЛК, ИА, ФН, ЦЭК, Л CD95+, ФРП, концентрация  $Mg^{++}$ ), что обосновывает назначение превентивных мероприятий и, следовательно, предиктивный и превентивный подходы к ведению беременных группы высокого риска. При наличии клинико-лабораторных критериев МС для профилактики синдрома патологической беременности можно применять на периконцепционном этапе прогестаген дидрогестерон по предлагаемой схеме. Препарат дидрогестерона хорошо переносится беременными, так как имеет натуральное происхождение и высокое сродство к рецепторам прогестерона. Ни у одной из беременных при приеме данного препарата не было отмечено аллергических и побочных реакций. Медико-экономический эффект предлагаемого способа профилактики синдрома патологической беременности составил 672 534,7 рублей в расчете на 100 пациенток. Предлагаемый метод профилактики гестационных и перинатальных осложнений при МС безопасен для здоровья беременной и новорожденного, широко доступен для современных учреждений родовспоможения.

## Заключение

Догестационные изменения, характерные для МС, определяют характер течения беременности ранних сроков с формированием эмбриоплацентарной дисфункции как этапа, предшествующего синдрому патологической беременности на поздних сроках. Знание механизмов формирования физиологической беременности и отклонений гомеостаза на ранних сроках («норма беременности»), по сравнению с догестационным состоянием, обосновывает новые пути поиска прогнозирования, диагностики и профилактики осложненного течения гестации при таких серьезных патологических состояниях как МС.

Анализ данных по состоянию общего реактивного потенциала организма, показателей липидного спектра крови, а также по содержанию маркеров эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, апоптоза, воспалительного ответа, энергообмена в плаценте, децидуализации, клеточной пролиферации, модуляции иммунного ответа в крови у женщин с МС показал односторонненность изменений как при развитии ПН, так и при реализации ПЭ, ПОНРП, преждевременных родов, что свидетельствует в пользу патогенетической связи нарушения формирования эмбрио(фето)плацентарного комплекса при МС с указанными осложнениями.

Сроки реализации и степень тяжести больших акушерских синдромов у беременных с МС обусловлены началом и степенью дезадаптации эндотелиально-гемостазиологической системы и сосудисто-тромбоцитарного звена, выраженностью атерогенных изменений, активацией иммунопатологических реакций в плаценте и индуцированной трофобластом запрограммированной клеточной гибели лимфоцитов, изменениями регуляции клеточной трансформации, децидуализации и энергообмена в плаценте, появлением и выраженностью системного воспалительного ответа: при характерных для МС изменениях в ранней плаценте в виде эмбриоплацентарной дисфункции в последующем реализуется ранняя ПЭ, ранние преждевременные роды, ПОНРП; при изменениях на более поздних этапах функционирования фетоплацентарного комплекса формируется поздняя ПЭ, менее тяжелые формы ЗРП и/или ХГП, поздние преждевременные роды.

При использовании в качестве профилактического агента прогестагена дидрогестерона у женщин с МС клинические результаты, объективизированные методологическими стандартами доказательной медицины, показали достоверное снижение неблагоприятных гестационных и перинатальных исходов, особенно тяжелых форм ПЭ, ПН, ПОНРП, что объясняется патогенетической направленностью превентивного лечения при данной патологии. Исследование показало перспективность периконцепционного профилактического применения прогестагена дидрогестерона при МС, так как персонализированное профилактическое лечение позволяет снизить фармакологическую нагрузку на мать и плод, а также уменьшить материальные затраты.

Эффективность и перспективность превентивной монотерапии курсовым назначением дидрогестерона можно объяснить нормализующим действием данного профилактического метода при МС на иммунный и биохимический гомеостаз, атерогенную направленность ме-

таболизма, процессы апоптоза и ангиогенеза, активацию эндотелиально-гемостазиологической системы, компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте.

### Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

1. Леваков С.А., Боровкова Е.И. Беременность на фоне ожирения и метаболического синдрома // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2014. – Т.13. – № 5. – С. 5-10. [Levakov SA, Borovkova EI. Pregnancy against the background of obesity and metabolic syndrome. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014;13(5):5-10. (In Russ.)]
2. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Стулова С.В., и др. Маркеры иммунного воспаления сосудистой стенки у беременных с метаболическим синдромом // *Эфферентная терапия*. – 2007. – Т.13. – № 1. – С. 98. [Lipatov IS, Tezikov YuV, Stulova SV, et al. Markery immunnogo vospaleniya sosudistoi stenki u beremennykh s metabolicheskim sindromom. *Efferentnaya terapiya*. 2007;13(1):98. (In Russ.)]
3. Савельева И.В. Клиническое течение беременности при метаболическом синдроме // *Омский научный вестник*. – 2012. – Т. 1. – № 108. – С. 56-59. [Savelyeva IV. Clinical course of pregnancy under metabolic syndrome. *Omskii nauchnyi vestnik*. 2012;1(108):56-59. (In Russ.)]
4. Макаров И.О., Боровкова Е.И., Казаков Р.Д. Характер метаболических изменений у беременных с ожирением // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2013. – Т.13. – № 3. – С. 38-41. [Makarov IO, Borovkova EI, Kazakov RD. The pattern of metabolic changes in pregnant women with obesity. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2013;13(3):38-41]
5. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Фролова Н.А., и др. Методология профилактики больших акушерских синдромов // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2016. – Т.16. – № 1. – С. 57-64. [Tezikov YuV, Lipatov IS, Frolova NA, et al. Metodologiya profilaktiki bol'shikh akusherskikh sindromov. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2016;16(1): 57-64. (In Russ.)]
6. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Стулова С.В., Есартя М.А. // *Эфферентная терапия*. – 2012. – Т.18. – № 1. – С. 122. [Tezikov YuV, Lipatov IS, Stulova SV, Esartiya MA. Profilaktika i lechenie narushenii laktatsii u zhenshchin s metabolicheskim sindromom s ispol'zovaniem vidimogo i infrakrasnogo polarizovannogo sveta. *Efferentnaya terapiya*. 2012;18(1):122. (In Russ.)]
7. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Фролова Н.А., и др. Информативность предикторов больших акушерских синдромов у беременных с эмбриоплацентарной дисфункцией // *Аспирантский вестник Поволжья*. – 2015. – Т. 5-6. – № 1. – С. 48-55. [Tezikov YuV, Lipatov IS, Frolova NA, et al. Informativnost' prediktorov bol'shikh akusherskikh sindromov u beremennykh s embrioplatsentarnoi disfunktsiei. *Aspirantskii vestnik Povolzh'ya*. 2015;5-6(1):48-55. (In Russ.)]
8. Дындарь Е.А., Бенюк В.А. Особенности состояния фетоплацентарного комплекса у женщин с невынашиванием беременности на фоне избыточной массы тела и метаболического синдрома // *Перинатология и педиатрия*. – 2015. – № 1. – С. 28. [Dyndar' E.A., Benyuk V.A. The features of the state of fetoplacental complex at women with miscarriage due to the overweight and metabolic syndrome. *Perinatologiya i pediatriya*. 2015;(1):28. (In Russ.)]
9. Banoo E, Sharifi F, Badamchizaden Z, Hossein-Nezhad A, et al. Association of metabolic syndrome with inflammatory mediators in women with previous gestational diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2013;12:8. doi: 10.1186/2251-6581-12-8.
10. Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б. Противотромботическая профилактика повторных осложнений беременности у женщин с метаболическим синдромом и тромбофилией // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2014. – Т.8. – №4. – С. 80-81. [Perederyaeva EB, Pshenichnikova TB. Protivotromboticheskaya profilaktika povtornykh oslozhenii beremennosti u zhenshchin s metabolicheskim sindromom i trombofiliei. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2014;8(4): 80-81. (In Russ.)]
11. Walsh JM, McGowan CA, Byrne JA, Rath A, et al. The association between TNF-a and insulin resistance in englycemic women. *Cytokine*. 2013;64(1):208-212. doi: 10.1016/j.cyto.2013.07.001.
12. Палиева Н.В., Боташева Т.Л., Линде В.А., и др. Особенности про- и контринсулярных факторов у беременных с метаболическим синдромом в зависимости от морфофункциональных асимметрий маточно-плацентарного комплекса // *Таврический медико-биологический вестник*. – 2016. – Т.19. – №2. – С. 113-118. [Palieva NV, Botasheva TL, Linde VA, et al. Osobennosti pro- i kontrinsulyarnykh faktorov u beremennykh s metabolicheskim sindromom v zavisimosti ot morfofunktsional'nykh asimmetrii matochno-platsentarnogo kompleksa. *Tavricheskii mediko-biologicheskii vestnik*. 2016;19(2):113-118. (In Russ.)]

### Информация об авторах [Authors Info]

Липатов Игорь Станиславович, д.м.н., профессор [Igor S. Lipatov, Sc.D., prof.] адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89 [address: 89, Chapayevskaya street, 443099, Samara, Russia]; eLibrary SPIN: 9625-2947; e-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru.

Тезиков Юрий Владимирович, д.м.н. [Yuri V. Tezikov, Sc.D.]. eLibrary SPIN: 2896-6986; e-mail: yra.75@inbox.ru. Протасов Андрей Дмитриевич, к.м.н. [Andrey D. Protasov, Ph.D.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8452-5776>; eLibrary SPIN: 1058-2937; e-mail: cross82@mail.ru. Мартынова Надежда Владимировна, аспирант [Nadezhda V. Martynova, postgraduate student]; eLibrary SPIN: 2690-8873. Букреева Анна Андреевна, аспирант [Anna A. Bukreeva, postgraduate student]. Кутузова Ольга Александровна, врач [Anna A. Bukreeva, postgraduate student]. Жернакова Елена Владимировна; [Elena V. Zhernakova] eLibrary SPIN: 2282-3320. Добродицкая Алина Дмитриевна [Alina D. Dobroditskaya]

### Цитировать:

Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Протасов А.Д., Мартынова Н.В., Букреева А.А., Кутузова О.А., Жернакова Е.В., Добродицкая А.Д. Особенности течения беременности ранних сроков и профилактика гестационных и перинатальных осложнений у женщин с метаболическим синдромом // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т.14. — №. 4 — С.57-66. doi: 10.14341/OMET2017457-66

### To cite this article:

Lipatov IS, Tezikov YuV, Protasov AD, Martynov NV, Bukreeva AA, Kutuzova OA, Zhernakova EV, Dobroditskaya AD. Characteristics of early pregnancy and prevention of gestational and perinatal complications in women with metabolic syndrome. *Obesity and metabolism*. 2017;14(4):57-66. doi: 10.14341/OMET2017457-66