

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ ПОСЛЕ НЕСОСТОЯВШЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

*Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии  
ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,  
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. +79882444044. E-mail: lomela@mail.ru*

Вопросы вынашивания беременности у пациенток с ожирением остаются актуальными до сегодняшнего дня. Особенно важны они при проведении программ экстракорпорального оплодотворения. Проведение обоснованной прегравидарной подготовки, направленной на нормализацию гормональных, биохимических показателей и показателей углеводного обмена, способствует повышению частоты наступления беременностей и ее вынашиванию.

*Ключевые слова:* беременность, невынашивание, ожирение.

**L. Yu. KARAKHALIS, M. N. MOGILINA**

### THE PREGRAVIDAL PREPARATION'S OPTIMIZATION IN PATIENTS WITH OBESITY AFTER MISCARRIAGE

*Department of obstetrics, gynecology, and perinatology Kuban state medical university,  
Ministry of public health of Russian Federation,  
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4; tel. +79882444044. E-mail: lomela@mail.ru*

Carrying of a pregnancy in women with obesity is still actual at present. It is especially important during the realization of extracorporal fertilization. Implementation of well-founded pregravidal preparation, intended for normalization of hormonal, biochemical tests and carbohydrate metabolism, promotes increasing the rate onset of pregnancy and it's carrying.

*Key words:* pregnancy, miscarriage, obesity.

Проведенные в мире исследования за 3-летний период (2002–2004 гг.) указали на ожирение как на особый, значительный риск в отношении материнской смертности. Больше половины всех умерших женщин по прямым или косвенным причинам страдали либо излишним весом, либо ожирением. Материнское ожирение не только повышает риск акушерских осложнений, но и способствует ухудшению натальной диагностики состояния плода и вызывает дальнейшее ухудшение их здоровья [8]. Распространенность ожирения варьирует среди жительниц разных стран: согласно диспансеризации, проведенной в Англии (2010), женщин с ожирением на 1,230,573 будет больше в сравнении с 2003 г. Что касается девочек, то прирост их с ожирением составит 6% [12]. Аналогичная тенденция характерна для большинства стран Европы, в том числе и для России [2, 5, 12]. По данным Института питания РАМН, 60% женщин старше 30 лет имеют повышенную массу тела, а 30% – ожирение (2012). Данных о распространенности ожирения среди жительниц Краснодарского края нет. Однако известно, что среди пациенток, обращающихся в женские консультации, частота ожирения составляет около 35%, а среди беременных – до 25% [1, 2, 5].

Женщины с ожирением предъявляют жалобы на нарушения менструальной функции в виде аменореи, олигоменореи, меноррагий. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) со связанными с ним симптомами и знаками, включающими ожирение, гирсутизм и бесплодие, широко распространены среди молодых женщин. При этом частота ожирения среди пациенток с СПКЯ составляет, по данным разных авторов, от 35% до 41% [5, 12], а бесплодие среди пациенток с СПКЯ, по мнению тех же авторов, составляет от 20% до 74%. Вне зависимости от СПКЯ была продемонстрирована взаимосвязь между ожирением и нерегулярными менструациями [7] с предположением, что ожирение само по себе может негативно сказываться на фертильности. Исследование «Nurses' Health Study II», в котором оценивались проспективно полученные данные об ожирении, где в 830 случаях регистрировались овуляторное бесплодие и в 26,125 – беременности, установило повышенный риск овуляторного бесплодия при индексе массы тела (ИМТ) ниже 20,0 или выше 24,0 кг/м<sup>2</sup> [11]. Наличие ожирения не только обеспечивает вероятность трудностей у пары в отношении зачатия, но и

отрицательно сказывается на эффективности лечения. Решение задачи сокращения веса и ограничения по ИМТ при включении в программу вспомогательных репродуктивных технологий лечения бесплодия является распространенной стратегией и часто используется в центрах планирования семьи на территории Объединенного Королевства [12].

Ожирение ассоциируется с повышенным риском повторных выкидышей в первом триместре. В британском исследовании «случай – контроль» сравнивались частота выкидышей в первом триместре между 1,644 нерожавших с ожирением (первая беременность) (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>) и 3,288 нерожавших женщин подобного возраста контрольной группы (ИМТ 19–24,9 кг/м<sup>2</sup>). Распространенность выкидышей первого триместра и повторных ранних прерываний беременности была значительно выше среди женщин с ожирением (отношение шансов 1,2 и 3,5, 95% CI 1,01–1,46 и 1,03–12,01 соответственно; P = 0,04 для обеих групп) [9].

Ожирение также связано с неблагоприятными исходами беременности и выкидышами как у женщин с СПКЯ, так и у женщин с нормальной овариальной морфологией. Мета-анализ тринадцати исследований, изучавших гонадотропин-индуцированную овуляцию у женщин с нормогонадотропным ановуляторным бесплодием, установил, что ожирение и инсулинорезистентность являются наиболее клинически значимыми предикторами неблагоприятного клинического исхода. Объединенное отношение шансов для женщин с ожирением против женщин без ожирения со спонтанными выкидышами было 3,05 (95% CI: 1,45–6,44) [10].

Таким образом, подготовка пациенток с невынашиванием, имеющих ожирение, к проведению процедуры экстракорпорального оплодотворения является актуальной задачей современного акушерства.

Цель исследования – разработать комплекс прегравидарной подготовки для пациенток с ожирением, имеющих неудачные попытки вынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

### Материалы и методы

Исследованию подверглось 86 пациенток, которые обратились по поводу вторичного бесплодия, возникшего после неразвивающейся беременности в первом триместре после ЭКО. Возраст обследованных составил 30,4±2,4 года. Все пациентки имели повышенную массу тела, ИМТ у них составил: у 56 (65,1%) от 25,0 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> – I группа, а у 30 (34,9%) выше 30,0 кг/м<sup>2</sup> – II группа. У всех проводилось в динамике определение биохимических показателей (печеночные пробы,

липиды крови), маркеров углеводного обмена (глюкоза, гликозилированный гемоглобин, С-пептид, инсулин) и уровня гормонов (лептин, ФСГ, ЛГ, пролактин, кортизол, тестостерон, 17-ОП). Определение содержания общего белка, глюкозы, холестерина, общего билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, С-пептида, гликированного гемоглобина и инсулина в сыворотке крови проводилось с использованием биохимического анализатора «Cobas Integra», «Cobas Emira» («Roche», Швейцария). Определение уровня гормонов проводилось с использованием гормонального анализатора «Cobas Core II» («Roche», Швейцария) и тест-систем иммунохемилюминесценции «IMMULITE».

### Результаты исследования

Выяснено, что у 83,7% пациенток анамнестически имелась склонность к реализации в СПКЯ: аденоархе у них предшествовало телархе (72 обследованные пациентки). Кроме этого большая половина из них – 77,9% – испытывала состояние гипоксии в родах, что реализуется, по данным ряда авторов [2, 6], в последующем развитии нарушений репродуктивной функции. Среди обследованных у 57 (66,2%) пациенток анамнестически выявлена повышенная масса тела с детства, причем 34 (39,5%) пациентки указали, что повышение веса отмечено ими в возрасте 6–8 лет. А, как известно, именно в этом возрасте у девочек окончательно формируются все пять уровней репродуктивной системы [4].

Обследованные пациентки предъявляли жалобы на нарушения менструальной функции в виде олигоменореи – 40,7%, аменореи – 7,0%. Клинические признаки метаболического синдрома выявлены у 6 пациенток (7,0%): окружность талии у них была более 100 см, также имелись в наличии аcanthosis nigricans, проявляющиеся в виде шероховатых пигментированных участков кожи в местах трения и складок (паховые, подмышечные, под молочными железами, на животе), а ИМТ был более 32 кг/м<sup>2</sup>.

Всем пациенткам в течение 3–6 месяцев проводилась дифференцированная комплексная метаболическая терапия, включавшая глицин по 1 таблетке 3 раза в сутки, кавинтон по 0,25 мг 2 раза в сутки, витамины группы В в терапевтических дозах с адекватной водной нагрузкой, гепатопротекторы – хофитол по 1 таблетке 3 раза в сутки [3]. Кроме этого всем исследуемым назначался метформин. Но если у 56 (65,1%) пациенток с ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>, составивших I группу, метформин назначался в течение 3 месяцев, то у 30 (34,9%) пациенток II группы, имевших ИМТ выше 30,0 кг/м<sup>2</sup>, – в течение 6 месяцев в дозе 2000 мг/сутки. Наряду с бигуанидами назна-

### Изменение биохимических показателей крови на фоне прегравидарной терапии в группах исследования

№	Показатели	I группа, N=56		II группа, N=30	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Общий белок, г/л	69,2±1,14	72,9±1,3*	67,2±1,4	69,3±1,5*
2	АЛТ, Е/л	37,4±1,47	30,4±1,23*	39,4±1,19	33,5±1,5*
3	АСТ, Е/л	25,2±1,13	25,0±0,51	26,5±1,7	21,9±1,4*
4	Щелочная фосфатаза, Е/л	130,3±1,19	123,4±0,74*	132,7±1,32	126,3±1,06*
5	Конъюгированный билирубин, мкмоль/л	10,2±0,9	9,21±0,27*	11,4±0,37	10,5±0,67*
6	Холестерин, мм/л	5,7±0,43	4,3±0,26*	5,9±0,44	4,93±0,86*

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 2

### Изменение показателей углеводного обмена и белка ожирения в клинических группах

№№	Показатели	I группа, N=56		II группа, N=30	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Глюкоза, ммоль/л	5,17±0,12	4,84±0,37	5,48±0,6	5,25±0,37
2	Гликозилированный гемоглобин, %	5,47±0,68	4,3±0,43*	5,99±0,45	5,48±0,87*
3	Инсулин, ммоль/л	72,69±5,24	61,065±2,2*	89,3±0,5	73,3±3,2*
4	С-пептид, нг/мл	2,35±0,6	1,89±0,04*	2,69±0,21	2,03±0,04*
5	Лептин, нг/мл	58,15±13,8	51,1±11,35*	65,42±5,52	36,1±5,35*

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

чались венотоники: флебодиа-600 в стандартной дозе в течение 1–2 месяцев.

На этом фоне были выявлены следующие изменения биохимических показателей крови (табл. 1).

Как следует из таблицы 1, на фоне комплексной метаболической терапии в сочетании с бигуанидами и венотониками отмечено достоверное улучшение показателей общего белка, трансаминаз, уровня конъюгированного билирубина, щелочной фосфатазы и холестерина в обеих группах. Следовательно, в обеих группах создаются благоприятные условия для нормализации стероидогенеза и проведения в последующем стимулирующей терапии в программах ЭКО.

Прием бигуанидов в сочетании с комплексной метаболической терапией способствовал нормализации показателей углеводного обмена (табл. 2).

Представленные в таблице 2 изменения способствовали снижению массы тела в обеих группах: в I группе – на 3,4±1,1 кг и во II группе – на 5,3±1,8 кг. Особо хотелось бы отметить произошедшее достоверное снижение белка ожирения – лептина, так как имеются данные, что он ассоциируется с повышенной массой тела [12]. Снижение веса и уровня лептина подтверждает благоприятное действие разработанного комплекса на организм женщин с невынашиванием беременности.

Большая роль в программах экстракорпорального оплодотворения отводится уровню гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ, пролактину) и уровню андрогенов, определяющих способность к овуляции: кортизол, тестостерон и 17-ОП. Исходный уровень данных гормонов и их изменение в процессе терапии представлены в таблице 3.

### Изменение уровня гормонов до и после терапии среди пациенток клинических групп

№	Показатели	I группа, N=56		II группа, N=30	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	ФСГ, мМЕ/мл	12,4±0,43	9,35±0,63*	13,8±0,38	10,95±0,083*
2	ЛГ, мМЕ/мл	9,8±0,63	5,48±0,83*	10,4±0,73	7,86±0,49*
3	Пролактин, мМЕ/мл	366±17,3	320,4±14,7*	372,4±16,8	331,5±19,4*
4	Тестостерон, нмоль/л	2,735±0,33	2,65±0,43	3,18±0,52	2,67±0,23*
5	17-ОП, нмоль/л	12,4±0,41	11,3±0,53*	13,1±0,38	11,9±0,74*
6	Кортизол, нмоль/л	198,4±8,71	174,6±5,7*	230,1±7,99	192,8±8,3*

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$ .

Достоверное изменение уровня гормонов в сторону их нормализации и/или приближения к средним нормальным показателям на фоне проводимой терапии является фактором, способствующим стабилизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Все это способствует нормальному функционированию репродуктивной системы и дает возможность получить адекватный ответ на проводимую в программах ЭКО стимуляцию овуляции.

Стимуляция овуляции проводилась в первой фазе менструального цикла (МЦ): со 2-го по 5-й день МЦ. Стимулированные циклы привели к образованию от 5 до 26 яйцеклеток у участвующих в программе ЭКО. Разницы в числе яйцеклеток между I и II группами после проведения прегравидарной подготовки нами выявлено не было. Из 86 пациенток забеременели 26 женщин (30,2%). Причем в I группе – 17 (30,4%), а во II группе – 9 (30,0%). Как видим, результаты наступления беременности в обеих группах вполне сопоставимы, что подчеркивает необходимость прегравидарной подготовки в группах пациенток с ожирением и неудавшимися попытками вынашивания беременности после ЭКО. Кроме этого результаты ЭКО в группах сопоставимы с краевыми и российскими показателями. До 12 недель беременности только у одной пациентки произошло прерывание беременности, что составило 1,2%. Преждевременные роды были у 5 беременных: у 3 в I группе – 5,4% и у 2 во II группе – 6,7%. Роды в срок зафиксированы у 76,9%. Состояние детей при рождении по шкале Апгар в I группе было оценено на 7,7±0,5 балла, а во II группе – на 7,4±0,7 балла. Вес доношенных детей при рождении составил 3450±187 г; вес детей при преждевременных родах составил 2470±156 г.

Таким образом, проведение среди пациенток с ожирением, имеющихотягощенный анамнез по невынашиванию беременности после ЭКО, прегравидарной подготовки повышает частоту наступления беременности, которая составила 30,2%.

Прегравидарная терапия включает в себя применение ноотропных и сосудистых метаболитов, витаминов группы В, гепатопротекторов и бигуанидов в сочетании с венотониками. Использование данного комплекса способствует повышению числа яйцеклеток в стимулированных циклах, частоты наступления беременности в циклах ЭКО, что сопоставимо с частотой наступления беременности у пациенток с нормальной массой тела в программах ЭКО.

Использование предлагаемого комплекса способствует вынашиванию и доношиванию беременности, что способствует рождению доношенных детей у 76,9%. Дети, рожденные в обеих группах исследования, оценены по шкале Апгар на 7–8 баллов (7,7±0,5 и 7,4±0,7 балла соответственно в I и во II группах). Вес детей составил 2470±156 г при преждевременных родах и 3450±187 г при родах в срок.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Казанцева Т. А. Оценка эффективности программ ЭКО и ПЭ у пациенток с сохраненным репродуктивным аппаратом и односторонней оварио- и аднексэктомией: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2007. – 20 с.
2. Карахалис Л. Ю. Репродуктивное здоровье женщин различных возрастных групп: Автореф. дис. докт. мед. наук. – Москва, 2007. – 46 с.
3. Карахалис Л. Ю., Федорович О. К. Способ коррекции репродуктивного здоровья у женщин. Патент на изобретение RUS № 2314094 от 21.04.2006.
4. Кокolina В. Ф. Гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – С. 340.

5. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 536 с.

6. Спиридонова Н. В. Интегративный подход к изучению гестозов: патогенетически обоснованное лечение и профилактика: Автореф. дис. докт. мед. наук. – Москва, 2007. – 45 с.

7. Douchi T., Kuwahata R., Yamamoto S., Oki T., Yamasaki H. Nagata Y 2002 Relationship of upper body obesity to menstrual disorders // Acta obstet. gynecol. scand. – № 81. – P. 147–150.

8. Formiguera X., Canton A. Obesity: epidemiology and clinical aspects // Best. pract. res. clin. gastroenterol. – 2004. – № 18. – P. 1125–1146.

9. Lashen H., Fear K., Sturdee D. W. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage:

matched case-control study // Hum. reprod. – 2004. – № 19. – P. 1644–1646.

10. Mulders A. G., Laven J. S., Eijkemans M. J., Hughes E. G., Fauser B. C. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis // Hum. reprod. update. – 2003. – № 9. – P. 429–449.

11. Rich-Edwards J. W., Spiegelman D., Garland M., Hertzmark E., Hunter D. J., Colditz G. A., Willett W. C., Wand H., Manson J. E. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility // Epidemiology. – 2002. – № 13. – P. 184–190.

12. Thesis M. D. The impact of maternal obesity on vascular and metabolic function throughout pregnancy. – 2008. – P. 182.

Поступила 17.06.2014

*С. Г. КАСАТКИНА, Т. Н. ПАНОВА, С. Н. КАСАТКИН*

## **КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ И УРОВНЯ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ sICAM-1 И sVCAM-1 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА В СОЧЕТАНИИ С МАНИФЕСТНЫМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ**

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней*

*ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России,  
Россия, 414006, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121;  
тел. 8-905-362-26-02. E-mail: Svetlanaagma@yandex.ru*

С целью изучения зависимости между толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и уровнем экспрессии растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 обследовано 43 больных (9 мужчин и 34 женщины) сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с манифестным тиреотоксикозом в возрасте от 45 до 60 лет (в среднем  $52,47 \pm 5,57$  года). Установлена статистически достоверная корреляция между толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и уровнем молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 ( $p < 0,05$ ) у пациентов данной группы. Полученные результаты свидетельствуют о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с манифестным тиреотоксикозом и требуют своевременного проведения активных профилактических мероприятий.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, манифестный тиреотоксикоз, комплекс интима-медиа, молекулы адгезии.

**S. G. KASATKINA, T. N. PANOVA, S. N. KASATKIN**

**CLINICAL-DIAGNOSTIC VALUE OF STUDYING OF THE INTIMA-MEDIA COMPLEX  
AND THE LEVEL OF MOLECULES OF ADHESION sICAM-1 AND sVCAM-1 IN PATIENTS WITH  
DIABETES MELLITUS TYPE 2 WITH CLINICAL HYPERTHYROIDISM**

*Chair of internal medicine propaedeutics with the course of rheumatology  
state budget educational institution of higher professional education*

*«Astrakhan state medical academy» of the Ministry of health and social development of Russia,  
Russia, 414006, Astrakhan, street Bakinskaya, 121; tel. 8-905-362-26-02. E-mail: Svetlanaagma@yandex.ru*

43 patients (9 male and 34 female) with diabetes mellitus of the second type with clinical hyperthyroidism at the age of 45–60 (the average age is  $52,47 \pm 5,57$  years) have been examined with the aim of studying the dependence between the thickness of intima-media complex of a common carotid artery and the level of expression of soluble adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1. Statistically reliable correlation between the thickness of intima-media complex of a common carotid artery and the level of adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 ( $p < 0,05$ ) has been investigated. The obtained