МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

Могилина Марина Николаевна

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОК С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ ПОСЛЕ НЕСОСТОЯВШЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

14.01.01 — Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Л.Ю. Карахалис

Краснодар – 2018 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ ……..2

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……5

ВВЕДЕНИЕ.....8

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМЫ БЕСПЛОДИЯ И ВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)…….....17

1.1. Метаболические нарушения……..17

1.2. Эпидемиология ожирения – мировая проблема.....17

1.3. Общая заболеваемость и ожирение 21

1.4. Репродуктивные нарушения у пациенток с метаболическими нарушениями…….…….....22

1.4. 1. Общая гинекологическая заболеваемость и ожирение…….....22

1.4. 2. Лечение бесплодия у пациенток с метаболическими нарушениями.....24

1.4.3. Ведущие признаки ожирения…….26

1.5. Течение беременности и родов у пациенток с метаболическими нарушениями ……..27

1.5. 1. Вопросы охраны материнства: антенатальный период.....27

1.5. 2. Течение интранатального периода у пациенток с повышенным весом и ожирением.....28

1.5. 3. Течение послеродового периода у родильниц с метаболическими нарушениями …….....30

1.6. Влияние повышенной массы тела и ожирения на плод и новорожденного ……...31

1.7. Экономические затраты на ведение беременных с метаболическими нарушениями ……33

1.8. Психологические проблемы пациенток, имеющих

метаболические нарушения …….....33

1.9. Биохимические, гормональные и иммунологические изменения

у пациенток с метаболическими нарушениями …….……34

ГЛАВА II. ПРОГРАММА, ОБЪЕКТ, МАТЕРИАЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....37

2.1. Структура исследования 37

2.2. Принципы деления пациентов на группы.....38

2.3. Клиническая характеристика обследованных групп……..42

2.4. Лабораторные методы……56

2.5. Лучевые методы исследования…….58

2.6. Кольпоскопия и онкоцитология……58

2.7. Анкетирование обследованных пациенток……..58

2.8. Статистический анализ……..59

2.9. Объем проведенных исследований в рамках выполнения диссертационного исследования…….....59

ГЛАВА III. СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОК С НЕВЫНАШИВАНИЕМ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ……61

3.1. Репродуктивная система у пациенток с метаболическими

нарушениями и бесплодием…….58

3.2. Характеристика самооценки женщин с нормальной и избыточной

массой тела, участвующих в программах ЭКО……..72

3.3. Патофизиологические механизмы ожирения……..75

3.4. Гормональный и иммунный статус в группах исследования……83

ГЛАВА IV. ПРЕГРАВИДАРНАЯ ТЕРАПИЯ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, СОСТОЯНИЕ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО У ПАЦИЕНТОК С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ ПОСЛЕ НЕСОСТОЯВШЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ…….96

4.1. Нарушение толерантности к глюкозе в группах исследования……96

4.2. Прегравидарная программа ведения пациенток с метаболическими нарушениями после несостоявшихся беременностей после ЭКО……98

4.2.1. Работа с психологом в группах……98

4.2.2. Диета и физические упражнения среди пациенток групп исследования……100

4.2.3. Прегравидарная медикаментозная терапия в группах пациенток с метаболическими нарушениями……..101

4.3. Течение беременности и постнатального периода в исследуемых группах……110

4.4. Корреляционные связи исходных и полученных в процессе прегравидарной терапии показателей…….……...111

ГЛАВА V. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ……122

ВЫВОДЫ……149

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……151

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..153

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АпВ – аполипопротеин В

АКТГ - адренокортикотропный гормон

ВАШ – визуально аналоговая шкала

ВЗОМТ - воспалительные заболевания органов малого таза

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГСД – гестационный сахарный диабет

ГСПС - глобулины, связывающие половые стероиды

ДН – дефекты нервной трубки

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ-1 - интерейкин-1

ИЛ-1β - интерейкин-1β

ИЛ-4 – интерейкин-4

ИЛ-6 – интерейкин-6

ИМТ – индекс массы тела

ИР - инсулинорезистентность

ИППП - инфекции передающиеся половым путем

ИЦО – индекс центрального ожирения

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КГК – комбинированные гормональные контрацептивы

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛФК – лечебная физкультура

МИС - многостороннее изучение самоотношения

МРТ - магнитно-резонансная томография

МС – метаболический синдром

МЦ – менструальный цикл

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи

ОБ – окружность бедер

ОРВИ – острое респираторно-вирусное заболевание

ОХ – общий холестерин

ОТ – окружность талии

ПГТТ - пероральный глюкозо-толерантный тест

РС – репродуктивная система

РФ – Российская Федерация

СД – сахарный диабет

СЖК – свободные жирные кислоты

СПЯ - синдром поликистозных яичников

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

СТГ – соматотропный гормон

СХТБ – синдром хронической тазовой боли

США – Соединенные Штаты Америки

Тр - триглицериды

ТТГ - тиреотропный гормона

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФА – физическая активность

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ФТЛ – физиотерапевтическое лечение

Х-ЛПНП - холестерин-липопротеины низкой плотности

Х-ЛПВП - холестерин-липопротеины высокой плотности

ЦДК - цветное допплеровское картирование

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

DHEA-SO4 - дегидроэпиандростерона сульфат

HbA1c - гликозилированный (гликированный) гемоглобин

WHR - waist-hip ratio / соотношение ОТ/ОБ

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

По данным ВОЗ (март 2013 г) частота ожирения, характеризующая метаболические нарушения, с 1980 г. увеличилась в 2 раза и к 2025 г. составит среди женщин 50% [41, 266]. Ожирение ассоциируется с высоким риском развития бесплодия [154, 165, 196], увеличением времени между беременностями [74; 88; 258], ранним ее прерыванием [85, 123, 142, 162, 199, 201, 259], мертворождаемостью и неонатальной смертностью [176, 223, 224, 221], врожденными аномалиями плода [181], такими осложнениями беременности, как преэклампсия, прерывание беременности в первом триместре [85, 96, 113, 123, 142, 162, 199, 201, 204, 205, 260].

Возросшее до 15,1% у девочек подростковое ожирение повышает частоту хронических заболеваний [197] и имеет тенденцию к продолжению во взрослой жизни, являясь прогностическим критерием ожирения в зрелом возрасте, усугубляющим метаболические нарушения [200]. Доказана связь ожирения с гинекологической патологией: синдром поликистозных яичников (СПЯ) [239], нерегулярные менструации вне СПЯ [237], повышение риска овуляторного бесплодия при индексе массы тела (ИМТ) выше 24,0 кг/м^2 [217], снижение частоты наступления беременности при возрастании степени ожирения [154, 196, 199, 259].

Частота бесплодия в браке колеблется от 6 до 25% [118, 189], именно ожирение является главной причиной бесплодия [154, 165, 196], а сопровождающие его нарушения менструального цикла носят вторичный характер [122, 190]. Ожирение неблагоприятно влияет на частоту живорожденности после искусственного оплодотворения [115], отрицательно сказывается на эффективности лечения в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

На фоне ожирения повышается частота соматической патологии: возрастают риски сердечно-сосудистых заболеваний [84, 159], сахарного диабе-

та 2 типа [153, 225, 227, 245], возрастает частота рака [92, 198, 256], в том числе молочной железы и эндометрия [198].

Пациентки с ИМТ ≥ 25,09 кг/м^2 имеют более высокие риски отрицательных результатов при проведении ЭКО не зависимо от метода оплодотворения [110]. При вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) ожирение потенцирует воспалительный ответ и повышенную экспрессию провоспалительных факторов [93, l45], реализуя риски неблагоприятных репродуктивных результатов, включая потерю плода и мёртворожденность [221, 223, 224]. Исследователи призывают исключать женщин с высоким ИМТ из числа участвующих в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), ограничив верхний предел ИМТ 35,0 кг/м^2 [83, 121], другие же считают, что потеря веса должна быть включена в лечение бесплодия и предшествовать оплодотворению [190].

Ожирение ассоциируется с нарушениями метаболизма углеводов и жиров, ведущим к развитию инсулинорезистентности, что как раз и характеризует метаболические нарушения. Диета с высоким гликемическим индексом непосредственно связана с бесплодием, потерей плода, врождёнными аномалиями, преждевременными родами, равно как и с макросомией, большее поступление углеводов и гликемическая нагрузка ассоциируется с высоким риском развития бесплодия вследствие ановуляции [68], кроме этого такая диета ассоциируется с 2-кратным повышением риска развития дефектов нервной трубки [172, 192], а среди женщин с ИМТ > 29,0 кг/м^2 этот риск увеличивается более чем в 4 раза [192].

Метаболические нарушения несомненно остаются серьёзной проблемой в глобальном масштабе. Изучение их влияния на соматическую и гинекологическую патологию, частоту наступления беременности, вынашивание и донашивание беременности, оценку состояния детей в динамике, рожденных от мам с метаболическими нарушениями, все еще остается актуальной задачей. Внедрение комплексных программ, направленных на снижение веса, нормализацию липидного и углеводного обмена среди пациенток с метабо-

лическими нарушениями после несостоявшейся беременности является эффективным методом, проведение которого желательно приурочить к оплодотворению в программах ЭКО.

Степень разработанности темы исследования

Отношение к метаболическим нарушениям, особенно к повышению веса и ожирению, остается недооцененным, особенно при проведении ВРТ. Не выяснены эпидемиологические аспекты ожирения в целом по стране и в Краснодарском крае в частности. Нет данных о комплексном влиянии метаболических нарушений на иммунологические, гормональные, липидные показатели и психологические факторы. Отсутствие данных о влиянии ожирения на постнатальное развитие ребенка, рожденного от мамы с повышенным весом и ожирением, не позволяет медицинскому сообществу вплотную заняться коррекцией веса перед проведением ЭКО, включив этот пункт в протокол ВРТ. Сегодня назрела необходимость определения верхней границы уровня ИМТ у пациенток, участвующих в программах ВРТ. Разработка комплексной программы по снижению веса с привлечением смежных специалистов, будет способствовать увеличению частоты наступления беременности при проведении ЭКО, ее донашиванию и улучшению состояния детей при рождении, а также профилактировать неблагоприятные риски развития эстроген-зависимых заболеваний у второго и третьего поколений.

Цель исследования: повысить частоту наступления беременности и ее донашивания в программах ЭКО у пациенток с метаболическими нарушениями путем внедрения разработанного комплекса прегравидарной подготовки.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования**:

1. Выявить особенности соматического и репродуктивного здоровья пациенток с метаболическими нарушениями, имеющими в анамнезе неудачные попытки вынашивания беременности после ЭКО.

2. У пациенток с метаболическими нарушениями, имеющими в анамнезе прерывание беременности после ЭКО, определить особенности гормонального, иммунного и психологического статуса.
3. Изучить роль трофологических факторов в развитии метаболических нарушений при центральном ожирении.
4. Выявить ближайшее и отдаленное влияние повышенного веса и ожирения матерей на здоровье рожденных ими детей.
5. Определить взаимосвязь и роль антропометрических данных, звеньев гормонального, иммунного гомеостаза, липидов крови до и после прегравидарной терапии.
6. Разработать дифференцированный комплекс прегравидарной подготовки для пациенток с метаболическими нарушениями перед проведением ЭКО, внедрить в практику и оценить его эффективность.

Научная новизна исследования

В результате исследования особенностей соматического, репродуктивного здоровья, изучения липидного, гормонального, иммунологического и психологического статуса, расширены представления о некоторых патофизиологических механизмах ожирения.

Впервые проведено комплексное исследование биохимического, гормонального, иммунного и психологического статуса у пациенток с метаболическими нарушениями, участвующих в программах ЭКО, что позволило создать математическую модель прогнозирования.

Впервые определены корреляционные связи между антропометрическими данными и показателями липидов крови, гормонов ожирения (лептин, грелин), а также репродуктивными гормонами (пролактин, СТГ, тестостерон), уровнем С-реактивного белка и цитокинами у пациенток с метаболическими нарушениями.

Получены новые убедительные данные о течении беременности, родоразрешении и состоянии детей после ЭКО у пациенток с метаболическими

нарушениями, а также впервые выявлена тенденция преждевременного полового созревания у девочек, рожденных мамами с повышенной массой тела.

У пациенток с нормальным весом впервые показано отсутствие корреляции между пищевым поведением и уровнем андрогенов, что нехарактерно для пациенток с метаболическими нарушениями, имеющих впервые выявленную корреляционную зависимость уровней лептина и грелина, а также лептина и СТГ

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что патофизиологические механизмы ожирения берут свое начало от внутриутробного развития, формирования репродуктивной системы плода и состояния соматического и гинекологического здоровья пациентки. Доказана необходимость подготовки пациентов с метаболическими нарушениями к программам ЭКО путем разработанной дифференцированной прегравидарной подготовки, что позволило повысить частоту наступления беременности у пациенток с повышенным весом на 7,88% и у пациенток с ожирением на 11,88%. При этом донашивание беременности составило у пациенток с ожирением 82,35% и у пациенток с повышенным весом 73,33%.

Усовершенствована трехуровневая концепция становления и последующего функционирования репродуктивной системы, направленная на лечение бесплодия, повышение положительных попыток ЭКО у второго и третьего поколений.

На основании проведенного анализа обосновано преимущество определения ОТ и ОТ/ОБ.

Определены корреляционные связи между СРБ и показателями липидов крови до и после прегравидарной подготовки, между ОТ, ИМТ и аполипопротеином В, что характеризует степень снижения веса.

Выявлены корреляционные связи между лептином и грелином, что позволяет ограничиться определением только лептина, а также показан их иммуннорегуляторный характер, подтверждающийся достоверным снижени-

ем CD19+ и достоверным возрастанием CD16+ с увеличением массы тела, что расширяет взгляды на некоторые механизмы ожирения у женщин и определяет иммунологический гомеостаз.

Пациентки с выраженным воспалительным ответом чаще страдают бесплодием, чем имеющие менее выраженный воспалительный ответ.

Уровень андрогенов прямо пропорционально коррелирует с уровнем гормонов пищевого поведения (грелин и лептин). Нормализация пищевого поведения ведет к нормализации лептина и грелина, изменению уровня тестостерона и отсутствию между ними корреляционных связей при нормализации веса.

Построена линейная регрессионная модель определения показателей крови (липидов, гормонов, интерлейкинов) по уровню ОТ, ИМТ, СРБ с целью прогнозирования фетального программирования.

Разработаны практические рекомендации по использованию комплексной программы подготовки к беременности и ее успешному вынашиванию в программах ЭКО, которые научно обоснованы и апробированы в лечебных учреждениях края.

Методология и методы исследования

Проведено обследование 127 пациенток репродуктивного возраста, у 86 (67,72%) из которых имелись метаболические нарушения. Работа была проведена в период с 01.10.2010 г по 01.12.2015 г на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, а также на базе ГБУЗ «Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции» министерства здравоохранения Краснодарского края.

Критерии включения: пациентки с метаболическими нарушениями, находящиеся в возрасте репродукции (от 18 до 46 лет), направленные на экстракорпоральное оплодотворение, имеющие в анамнезе прерывания беременности после ЭКО.

Критерии исключения: наличие психических, гинекологических, соматических (острая и подострая стадия) и системных заболеваний в стадии де-

компенсации; злокачественных новообразований, моложе 18 лет и старше 46 лет.

Контингент исследования: пациентки с бесплодием, имеющие метаболические нарушения, обратившиеся в клинику по поводу несостоявшейся беременности, наступившей в процессе ЭКО (86 пациенток), а также 41 пациентка с нормальной массой тела, участвующих в протоколах ЭКО в связи с наличием трубного фактора.

Положения, выносимые на защиту:

1. Использование разработанных прегравидарных программ подготовки к ЭКО у пациенток с метаболическими нарушениями повышает эффективность проводимых протоколов стимуляции на 7,88% у пациенток с повышенным весом и на 11,88% у пациенток с ожирением.
2. Проведение протоколов ЭКО, ориентированных на исходный вес пациентки с проведением прегравидарной подготовки, учитывающей гормональные, иммунологические показатели, а также показатели липидного профиля и углеводного обмена способствует повышению частоты вынашивания беременности, которая у пациенток с ожирением составила 82,35% и у пациенток с повышенным весом 73,33%.
3. Усовершенствованная трехуровневая концепция становления и последующего функционирования репродуктивной системы рассматривает беременность как первый этап репродуктивного здоровья будущих поколений.
4. Созданная математическая модель позволяет с экономической выгодой, используя в основном антропометрические данные и уровень С-реактивного белка, прогнозировать биохимические, гормональные и иммунологические показатели у пациенток с метаболическими нарушениями.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Все статистические исследования проведены в среде пакета STATISTICA. Для сравнения средних значений показателей в группах пациентов использовали параметрический t-критерий Стьюдента, а также непараметрические критерии Краскера-Уоллиса, Вальда-Вольфовица, Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни, Вилкоксона и критерий знаков. Рассчитывали числовые характеристики показателей: количество женщин в группах (N), среднее (M), стандартную ошибку среднего (m). Для анализа корреляционных связей между показателями вычисляли коэффициент корреляции Спирмена. С целью вычисления прогнозных значений показателей липидного спектра, углеводного обмена и др. использовали множественный регрессионный анализ. Статистическую значимость результатов анализа оценивали при уровне $p<0,05$ [61].

Представленная работа проведена в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки слушателей Кубанского государственного медицинского университета (тема «Репродуктивное здоровье женщин различных возрастных групп», номер государственной регистрации 01201050303).

Результаты исследования доложены и обсуждены на юбилейной конференции, посвященной 25-летию перинатального центра МУЗ ГБ №2 «КМЛДО» г. Краснодар «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, перинатологии», 4-5 декабря 2008 г, г. Анапа; краевой научно-практической конференции «Современные проблемы репродуктологии и перинатологии», 1-3 декабря 2010 г, г. Анапа; на V Региональном научном форуме «Мать и дитя», 28-30 июня 2011 г., Геленджик; на конкурсе молодых ученых, проходившем в рамках XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя», 27-30 сентября 2011 г., г. Москва, где было занято призовое второе место; краевой конференции «Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья» 26-27 ноября 2015 г, г. Краснодар; на XI Международном конгрессе по Ре-

продуктивной медицине 17-20 января 2017 года, г. Москва; на 17 всемирном конгрессе по репродукции (17th World Congress the Academy of Human Reproduction), 15-18 марта 2017 г.

Большая часть клинических исследований (95%), весь анализ и интерпретация данных проведены автором самостоятельно. Все научные положения и выводы получены автором лично.

Основные положения, выводы и рекомендации для практического здравоохранения внедрены в практическую работу ЛПУ г. Краснодара, учебный процесс двух кафедр: акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета и кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Кубанского государственного медицинского университета (2016).

По материалам диссертации опубликована 11 печатных работ, 5 – в журналах, рецензируемых ВАК.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС, кафедры клинической фармакологии и кафедры функциональной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФПК и ППС КубГМУ (протокол № 13 от 01.06.2017 г.).

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМЫ БЕСПЛОДИЯ И ВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Метаболические нарушения

В переводе с греческого «метаболизм» (μεταβολη) означает «превращение, изменение», то есть полный процесс превращения химических веществ в организме, обеспечивающих его рост, развитие, деятельность и жизнь в целом. Под влиянием ряда факторов (неправильное питание, образ жизни, наследственные факторы и т.д.) может изменяться метаболизм, приводя к возникновению метаболических нарушений. Самым частым и заметным проявлением является абдоминальное ожирение.

1.2. Эпидемиология ожирения - мировая проблема

Распространение ожирения, определяемого как индекс массы тела (ИМТ) 30 кг/м^2 или более, значительно повысилось за последние три десятилетия, как в Соединенных Штатах (США), так и в других развитых странах. Американские тенденции сегодня заметны и среди европейской популяции: так согласно данным опроса, проведенного в Объединенном Королевстве, 32% женщин в возрасте от 35 до 64 лет имеют избыточную массу тела (ИМТ 25-30 кг/м^2) и 21% ожирение (ИМТ > 30 кг/м^2) [98]. В исследовании «British Women’s Heart and Health Study», у четверти исследуемых из 4000 участниц в Англии, Шотландии и Уэльсе было установлено ожирение, а при продолжении текущей тенденции через пять лет в Англии будет шесть миллионов женщин с ожирением, в Шотландии ожидают двукратное увеличение рожениц и родильниц с ожирением [98, 171]. Ожирение среди женщин является всемирной проблемой, как это было показано в исследованиях, проведенных в Австралии Callaway et al. (2006) [127]: 35% австралийских женщин 25-35 лет были с излишним весом или ожирением.

Несмотря на то, что общественное мнение рассматривает повышенный вес больше как косметическую проблему, чем проблему здоровья, чрезмер-

ный вес является значительным фактором риска в отношении смертности у недоношенных детей, связан с риском возникновения целого ряда заболеваний: сердечно-сосудистых, сахарного диабета 2 типа (СД2), остеоартрита, онкологических заболеваний и других медицинских состояний. Ожирение является причиной более чем 280 000 ежегодных смертей в США и вскоре преодолеет курение, как наиболее частую причину смерти, если сохранится нынешняя тенденция [119, 171, 253]. Распространение ожирения широко варьирует среди стран, которые географически не столь удалены друг от друга (например, Нидерланды и соседствующая с ними Германия) и повышается в большинстве Европейских странах, так же как и в США. Среди белой популяции живущих на западе и севере Европы, Австралии и США распространенность ожирения одинаково высока у мужчин и женщин, в Австралии лишний вес имеют 48% мужчин и 30% женщин, ожирение 19% мужчин и 22% женщин, а в США распространенность избыточного веса и ожирения среди взрослого населения оставалась относительно постоянной на протяжении 20-лет (1960-1980 гг.), с середины 1980-х начала расти и продолжает увеличиваться по настоящее время, эти тенденции сегодня характерны и для Европы: в Англии 10% детей и 20% взрослых классифицируются как клиническое ожирение, отмечается увеличение частоты ожирения у этнических мигрантов [127, 234, 253]. По данным Европарламента, в странах Евросоюза на 2014 год от ожирения страдали около 22% женского населения. Ожирение и неподвижный образ жизни являются проблемой, затрагивающей большое число женщин. Reilly et al. (1999), исследовавший 2630 детей, отмечает тревожное повышение распространенности ожирения: в 6-ть лет повышенную массу тела имеют 22%, а ожирение 10% детей, частота которого повышается с возрастом, среди 15-летних подростков повышенная масса тела выявлена у 31%, а ожирение у 17% [119, 234].

Вопросы эпидемиологии ожирения в Российской Федерации в последние годы нашли свое отражение в целом ряде документов. В распоряжении от 25 октября 2010 г. №1873-р «Об утверждении основ государственной по-

литики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года» были сделаны шаги к здоровому питанию, которое способствует формированию не только здорового образа жизни, но и нормализации показателей массы тела. В продолжении распоряжения 7 мая 2012 г. за №598 выходит Указ Президента Российской Федерации В.В. Путина «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения», в котором прямо говориться: «Обеспечить дальнейшую работу, направленную на реализацию мероприятий по формированию здорового образа жизни граждан Российской Федерации, включая популяризацию культуры здорового питания, спортивно-оздоровительных программ…». После выхода и распоряжения, и Указа Президента Комитет государственной думы по охране здоровья 15 ноября 2012 года проводит думские слушания по вопросу «Законодательное обеспечение государственной политики в области детского, лечебного и профилактического питания». В рамках слушания был дан анализ питания россиян, избыточного по калорийности и дефицитного по количеству витаминов и микронутриентов, что приводит к росту ожирения на 23% среди взрослых и на 7% среди детей. Такое питание снижает адаптационный потенциал большинства жителей России. В этой связи опубликованное на сайте ВОЗ выражение, что «65% населения живет в странах, где ожирение убивает больше людей, чем недоедание», вполне подходит и для нашей страны [20]. Основными нарушениями в питании россиян является повышение калорийности, что ведет к избыточной массе тела и ожирению до 20% детского и до 55% взрослого населения. Повышение калорийности обусловлено избыточным потреблением жира (более 35% калорийности); добавленного сахара (более 13%); добавлением соли (около 70% взрослого населения потребляют более 8 г поваренной соли); недостаточным потреблением фруктов (менее 100 г/день без соков и нектаров) и овощей (около 200 г/день); недостаточным распространением грудного вскармливания (около 50% детей до 6 месяцев) и потреблением минеральных веществ (дефицит йода у 70% населения, железа у 20-30% женщин репродуктивного возраста, кальция и т.д.);

недостаточным потреблением витаминов группы В (33-70% взрослых и 60% детей), витамина С (12% взрослых и 8% детей), витамина Е (10% взрослых и 30% детей), каратиноидов у большинства детей и взрослых (74-90%). Нарушение питание в 30-50% является причиной различных заболеваний. Однако, глубоких эпидемических исследований в нашей стране не проводилось. При этом имеются данные о распространенности ожирения в отдельных территориях (Рисунок 1).

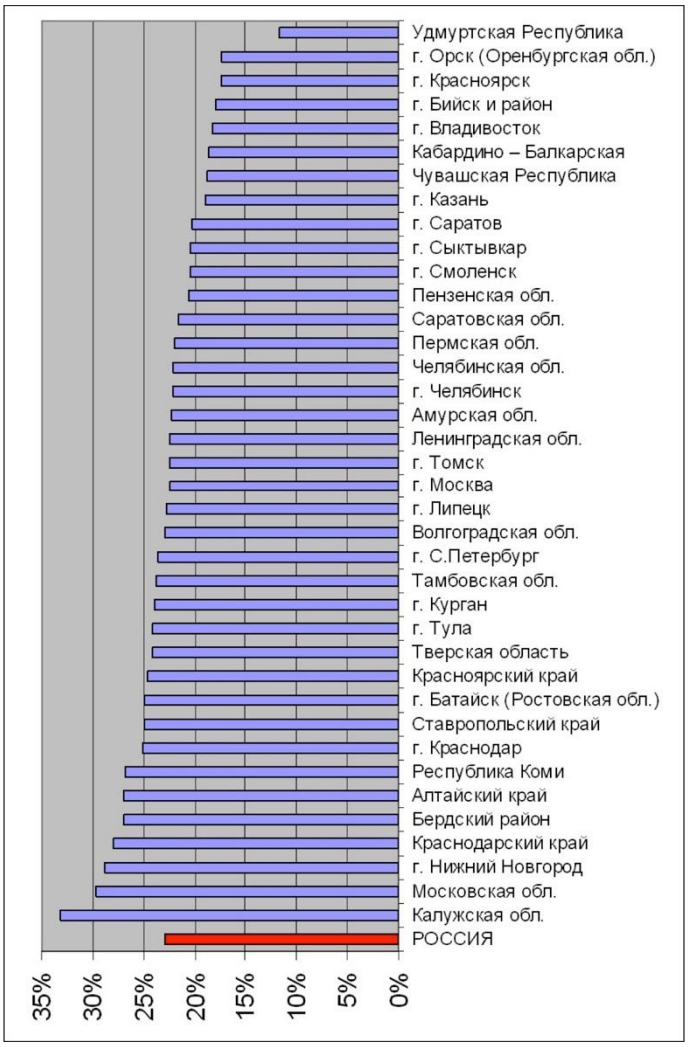

Рисунок 1 – Распространенность ожирения в РФ

Средние показатели ожирения по России составляют около 23%. В Краснодарском крае уровень ожирения выше российских показателей и составляет 27-28%. При этом в г. Краснодаре уровень ожирения составляет 25%, что ниже краевых показателей и выше российских [20].

Все же несколько исследований в нашей стране было проведено педи-

атрами: число детей с избыточной массой тела в разных регионах России составляет от 5,5% до 11,8%. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в РФ в 2006 г., избыточную массу тела имели 11,8% подростков в возрасте 12-17 лет, из них ожирением страдали 2,3%. В 2013 г. были опубликованы данные осмотра 10 тыс. детей в возрасте от 10 до 16 лет, проживающих в Республике Башкортостан: избыточная масса тела была выявлена у 14,8% детей, в том числе ожирение - у 6,3%; по России избыточная масса тела у девочек выявлена у 7,7%, в том числе ожирение у 1,6% [5, 13].

По данным Всемирной организации здравоохранения (март 2013 г) частота ожирения увеличилась в 2 раза (по сравнению с 1980 г.). Сегодняшние расчеты показывают, что к 2025 году ожирением буду страдать 50% женщин [41, 266].

Последние данные ВОЗ (2016): более 1,9 миллиардов взрослых людей в мире от 18 лет имеют избыточный вес [267], что и определяет необходимость проведения научных исследований.

1.3. Общая заболеваемость и ожирение

Взаимосвязь между ожирением, особенно центральным, и повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является на сегодняшний день абсолютно доказанной [84, 159]. Тоже касается и СД: ожирение в США возросло с 12% в 1991 году до 20% в 2000 году и параллельно возросла частота СД с 4,9% до 7,9% соответственно [153, 227, 255]. Абдоминальный жир является активным источником свободных жирных кислот и воспалительных цитокинов, которые способствуют сосудистому воспалению и эндотелиальной дисфункции. Этот патофизиологический механизм предположительно лежит в основе нарушенной чувствительности к инсулину и микрососудистых заболеваний. Исследование Nurses Health Study заявляло, что женщины, которые поддерживают желанный вес тела, следуют здоровому питанию, занимаются регулярными физическими упражнениями, избегают курения и злоупотребления алкоголя до 84% реже страдают ССЗ, а при снижении ИМТ и изменении образа жизни снижается риск ССЗ и СД

[229, 230, 250].

Повышение концентраций в плазме свободных жирных кислот приводит к индукции оксидативного стресса, воспаления, и сосудистой дисфункции, развивая инсулинорезистентность [240]. Поскольку резистентность к инсулину приводит к относительному подавлению гормон-чувствительной липазы, происходит дальнейшее усиление липолиза и повышение концентрации свободных жирных кислот (СЖК). Таким образом, замыкается порочный круг: липолиз, повышенная концентрация СЖК, инсулинорезистентность и воспаление.

Возрастает частота рака при ожирении [92, 198], в отличие от инертных тканей жировая ткань является активным органом, продуцирующим гормоны, такие как эстрогены и факторы роста, которые способствуют делению клеток. Стимуляция деления клеток может способствовать мутациям, которые могут приводить к развитию рака. Известно, что женщины с избыточным весом имеют повышенный риск рака эндометрия и молочной железы, которые даже выше, чем у постменопаузальных женщин, вследствие высоких уровней эстрогенов, циркулирующих в крови, повышается частота колоректального рака, аденокарциномы пищевода [89, 92, 149, 198, 202, 256].

1.4. Репродуктивные нарушения у пациенток с метаболическими нарушениями.

1.4.1.Общая гинекологическая заболеваемость и ожирение

Международное сравнительное исследование (13 Европейских стран, Израиль и США) продемонстрировало наивысшую распространенность ожирения у подростков в США (12,6% у 13-летних мальчиков и 10,8% у 13 летних девочек; 13,9% у 15-летних мальчиков и 15,1% у 15-летних девочек), наименьшая распространенность ожирения выявлена в Литве. Большинство подростков вступают во взрослую жизнь с серьезным риском возникновения хронических заболеваний, общественное внимание должно быть направлено на превентивные программы, направленные на пропаганду здорового образа жизни и физической активности, так как подростковое ожирение является

прогностическим критерием ожирения в зрелом возрасте и повышенной летальности [197, 200].

Часто ожирение сочетается с синдромом поликистозных яичников (СПЯ). При этом оно связано с ним симптомами и знаками, которые включают ожирение, гирсутизм и бесплодие и широко распространены среди молодых женщин (Таблица 1), таблица адаптирована из работы Balen A et al., (2002) [82].

Таблица 1. Клинические симптомы и знаки у женщин с СПЯ

Процент частоты симптомов или признаков				
Нарушения менструального цикла	Balen et al. (1995) n=1741 (%)	Franks (1989) n=300 (%)	Goldzieher et al. (1981) n=1079 (%)	Число наблюдений (абс. число)
Олигоменорея	47	52	29	547
Аменорея	19	28	51	640
Гирсутизм	66,2	64	9	819
Ожирение	38	35	41	600
Акне	5	27	-	-
Алопеция	6	3	-	-
Acantosis nigricans	3	<1	-	-
Бесплодие (первичное/вторичное)	20	42	74	596

Ожирение осложняет приблизительно 50% из всех случаев СПЯ и может быть причиной или же способствовать овуляторной дисфункции посредством усиления и инсулинорезистентности, и гиперандрогенемии, свойственной этому заболеванию [239]. Вне зависимости от СПЯ, была продемонстрирована взаимосвязь между ожирением и нерегулярными менструациями, овуляторным бесплодием при ИМТ выше 24,0 кг/м^2 [217, 237].

1.4.2. Лечение бесплодия у пациенток с метаболическими нарушениями

Как известно, частота бесплодия в браке колеблется в пределах от 6 до 25% [118, 189], что повышает частоту ЭКО. Сочетание двух факторов (курение и ожирение) неблагоприятно влияет на частоту живорожденности после искусственного оплодотворения путем ЭКО, отрицательно сказывается на эффективности лечения [115, 216].

Основная часть работ посвящена тому, что именно ожирение является главной причиной бесплодия [154, 165, 196], а сопровождающие их нарушения менструального цикла носят, по всей видимости, вторичный характер [122, 190]. Кроме этого, при повышенной массе тела и ожирении зачастую происходит прерывание беременности в первом триместре [85, 123, 142, 160, 162, 199, 201, 259], увеличивается время между беременностями [74, 88, 258], мертворожденность и неонатальная смертность [176, 221, 223, 224], врожденные аномалии [181], равно как и осложнения беременности – гестационный сахарный диабет (ГСД), преэклампсия [96, 113, 162, 204, 205, 260], ассоциируется с 3-кратным повышением риска неспособности к деторождению на протяжении всей жизни и с 4-х кратным увеличением риска бесплодия за счет увеличения числа подростков с ожирением [80]. Материнское ожирение оказывает известное влияние на эндометриальную функцию, включая содействие пролиферации эндометрия, приводящего к увеличению частоты гиперплазий [114, 117] и может быть видоизменяемым фактором риска выкидыша у женщин репродуктивного возраста.

Репродуктивная ось тесно взаимосвязана с нутритивным статусом при аменорее, ановуляции и недостаточности репродуктивной функции, бесплодии на фоне высокого ИМТ. У женщин с ожирением гораздо меньший шанс наступления беременности при последующем оплодотворении *in vitro*, они требуют более высоких доз гонадотропинов и все это сопровождается повышенной частотой неудачных попыток [85, 113, 123, 142, 162, 199, 201, 259].

Исследование, проведённое в огромной популяции пациенток (2007 US ART) на более чем 45 000 переносах эмбрионов, показало, что частота неудач внутриматочной гестации повышалась значительно при увеличении возраста, отмечается прогрессирующее снижение частоты наступления беременности при возрастании степени ожирения в связи со снижением качественных характеристик яйцеклетки, следовательно эмбриона, имплантации и результата беременности [85, 123, 154, 196, 199, 205, 259]. Dokras et al. (2006) сообщали о частоте наступления беременности 51,3% при ИМТ 30-39 кг/м^2 и 41,8% при ИМТ более 40 кг/м^2 и частоте родов соответственно 41,9% и 36,7%. Ожирение может потенциально оказывать влияние на отмену цикла до момента восстановления яйцеклетки, если медикаментозные препараты не достигают яичников при контролируемой овариальной гиперстимуляции. Анализ переносов эмбрионов в большей степени, чем начало цикла позволяют оценить влияние ИМТ непосредственно на процессы, следующие за переносом эмбриона. Снижение частоты наступления беременности при использовании аутологичных яйцеклеток, позволяет судить о нарушениях эмбриона у женщин с ожирением. [79, 213]. Ness et al. (2004) предположили, что женщины с выраженным воспалительным ответом менее успешны в реализации репродуктивного потенциала, нежели чем женщины с меньшим воспалительным ответом.

Ожирение может быть представлено как хроническое воспалительное состояние с повышенной экспрессией провоспалительных факторов [93, 145], при ЭКО ожирение может потенцировать воспалительный ответ, реализуя известные риски неблагоприятных репродуктивных результатов, включая потерю плода и мёртворожденность [221, 223, 225]. В исследовании показано, что воспаление и дислипидемия независимо ассоциируется с преждевременными родами [112, 155], в сочетании с ожирением эти факторы более значимы [168, 179].

1.4.3. Ведущие признаки ожирения

Ожирение ассоциируется с нарушениями метаболизма углеводов и жиров ведущим к развитию инсулинорезистентности. Диета с высоким гликемическим индексом непосредственно связана с бесплодием, потерей плода, врождёнными аномалиями, преждевременными родами, равно как и с макросомией. Большее поступление углеводов и гликемическая нагрузка ассоциировалась с высоким риском развития бесплодия вследствие ановуляции [68]. Jovanovic et al. (2005) продемонстрировали 3-кратное повышение риска потери беременности при гликемических крайностях как при нормальной беременности, так и при сопутствующем диабете. Диета с высокой гликемической нагрузкой ассоциируется с 2-кратным повышением риска развития дефектов нервной трубки [192, 172], среди женщин с ИМТ >29,0 кг/м^2, этот риск увеличивается более чем в 4 раза [192]. В популяции женщин с нормальным весом, у которых используются ВРТ, согласно данным Wei et al. (2008) высокий риск преждевременных родов ассоциируется с аномальными гликемическими параметрами до периода оплодотворения. Висцеральное ожирение, оценка которого не доступна в SART CORS, тесно взаимосвязано с метаболическими нарушениями, включая инсулинорезистентность. Не стоит забывать о других важных факторах, упущенных в шкале SART CORS, а именно ИМТ мужчины, а также ИМТ донора яйцеклетки. Кроме того, в указанной шкале не учитываются факторы диеты. Использование совокупности указанных факторов в анализе результатов лечения бесплодия может быть частью комплексной терапии, направленной на реализацию репродуктивного потенциала как при спонтанном оплодотворении, так и при использовании вспомогательных репродуктивных технологий [204, 205, 206].

К ведущим факторам, способствующим развитию ожирения у женщин, относят колебания уровня половых гормонов, происходящее во время беременности и лактации [34, 45, 54]. Важными остаются вопросы обследования и подготовки супружеских пар к проведению ЭКО с учетом многообразия этиологических и патогенетических факторов бесплодия на фоне повышен-

ной массы тела и ожирения [69, 73, 111].

1.5. Течение беременности и родов у пациенток с метаболическими нарушениями.

1.5.1 Вопросы охраны материнства: антенатальный период

Данные, опубликованные в Lancet, утверждают, что при сравнении с женщинами, чей ИМТ колеблется между -1.0 и 0.9 единиц выверенного отношения шансов неблагоприятного исхода беременности, у кого он достигает в среднем 3 и более единиц, в течение 2 лет были: преэклампсия, 1.78 (95% CI 1.52-2.08); гестационная гипертензия 1.76 (1.39-2.23); гестационный диабет 2.09 (1.68-2.61); кесарево сечение 1.32 (1.22-1.44); мертворожденность 1.63 (1.20-2.21); не соответствующий гестационному возрасту крупный плод 1.87 (1.72-2.04) [257]. Эти данные подтверждают концепцию ожирения как причинного фактора неблагоприятных исходов беременности. Каждой единице повышения ИМТ (кг/м^2) соответствует увеличению риска дефектов нервной трубки (ДНТ) на 7%, анализ 56857 детей из Национального Института Неврологических, Коммуникативных Нарушений и Инсульта продемонстрировал повышенную заболеваемость большими пороками развития в 35% для матерей с избыточным весом и в 37,5% страдающих ожирением [175, 225, 248].

В Американском исследовании оценивалась чувствительность УЗИ в визуализации сердечных структур плода у беременных с ожирением и было показано: не смотря на использование передового ультразвукового оборудования, наличие материнского ожирения в значительной степени ограничивало визуализацию сердца плода. Субоптимальные ультразвуковые проекции сердца плода были более частыми у женщин с ожирением и улучшение не достигалось в связи с использованием оборудования с более разрешающей способностью, что увеличивает риски пропуска аномалий у плода [109, 180, 241, 249]. Повышенный ИМТ до беременности является независимым фак-

тором риска развития гипертензии, индуцированной беременностью и развития преэклампсии [72, 182, 188, 195, 215, 248]. Sattar et al. (2001) изучали отношение ОТ к ОБ на ранних сроках беременности у 1142 женщин, при ОТ>80 см риск индуцированной беременностью гипертензии удваивался (OR 1.8 95% CI 1.1-2.9), а риск преэклампсии почти утраивался (OR 2.7 95% CI 1.1- 6.8) [76]. Эти данные подтверждают важность центрального ожирения как предиктора неблагоприятных исходов в отличие от менее чувствительного маркера ИМТ.

Избыточный вес повышает риск развития нарушения толерантности к углеводам в течение беременности. Даже повышенный вес (ИМТ 25-30 кг/м^2) повышает риск ГСД в 1,8-6,5 раза в сравнении с контрольной группой нормального веса [72, 182, 188, 215]. У женщин с ожирением (ИМТ >30 кг/м^2), распространенность ГСД от 1,4 до 20 раз выше, чем в контрольной группе пациенток с нормальным весом [215, 222].

Согласно новым исследованиям [81], сочетание гипергликемии и ожирения у матери во время беременности, связано с повышенным риском раннего пубертата у девочек, этот факт необходимо использовать для выявления девочек с высоким риском преждевременного полового развития.

1.5.2. Течение интранатального периода у пациенток с повышенным весом и ожирением

Rosenberg et al. (2005) провели обширное популяционное исследование, в котором были собраны показатели из базы данных новорожденных за 1999-2001 годы в New York City (суммарно 329 988 одноплодных родов), содержащих информацию о весе до беременности и антенатальной ее прибавке. Оказалось, что беременные с ожирением испытывали повышенный риск ряда неблагоприятных перинатальных осложнений, включая анестезиологические, периоперационные и другие осложнения [173, 215]. Популяционным исследованием, проведенным на территории Объединенного Королевства, изучено 60 167 родов [207]. Все женщины были беременными впервые, срок был

более 37 недель гестации, беременность была не осложненной и одноплодной, рост и вес регистрировался при визите. Риски неблагоприятных клинических результатов среди женщин с ожирением показаны в Таблице 2, созданной по материалам Usha Kiran TS et al. (2005) [207].

Таблица 2. Влияние ожирения на частоту неблагоприятных интранатальных результатов в сравнении с контрольной группой без избытка веса

Неблагоприятный результат	Ожирение отношение шансов (95% доверительные интервалы)
Индукция родов	1,6 (1,3-1,9)
Кесарево сечение	1,6 (1,4-2)
Макросомия	2,1 (1,6-2,6)
Дистоция	2,9 (1,4-5,8)
Инструментальные роды	1,75 (1,1-2,9)
Частые материнские осложнения	1,5 (1,2-1,8)
Кровопотеря более 500 мл	-

Повышенная частота кесарева сечения, макросомии, дистоции, послеродовых кровотечений, преждевременных и запоздалых родов, повреждение сфинктера прямой кишки, трудности в обеспечении периферического венозного доступа и ошибочный или с техническими трудностями мониторинг артериального давления, также часто упоминаются в отношении женщин у которых регистрируется ожирение до беременности в сравнении с контрольной группой без избыточного веса, а также несоответствие сроку гестации малый вес детей при рождении [158, 183, 252].

Взаимосвязь между материнским ожирением и преждевременными родами спорна. Так исследования сообщают противоречивые данные от низкой [135, 174, 182, 215, 222] и до высокой степени взаимосвязи [188, 224]. Perlow JH, Miorgan MA (1994) изучали влияние материнского ожирения (>300 фунтов ~ >150 кг) на периоперационную заболеваемость среди прооперированных в родах. В группе с ожирением была высокая частота экстренных опера-

ций кесарева сечения, длительный период родов, увеличенное общее время операции, высокая кровопотеря, множественные эпидуральные пункции, высокая частота инфекционных осложнений и пролонгированная госпитализация [215]. Однако Wolfe et al. (1988) были первыми, кто сравнил тип кожного разреза при ожирении с риском заболеваемости и не выявил соотношения типа разреза с операционными осложнениями [108].

1.5.3. Течение послеродового периода у родильниц с метаболическими нарушениями

Ожирение характеризуется специфическими изменениями концентраций интерлейкина-6 (IL-6), лептина, и адипонектина, продуцируемых жировыми клетками. Уровень циркулирующих IL-6 и лептина прямопропорционально связаны с ИМТ [22, 235]. Жировая ткань продуцирует множество адипокинов. Ряд адипокинов, повышенных при ожирении, задействованы при гипертензии (ангиотензиноген), нарушенном фибринолизе (PAI-1) и инсулинорезистентности (ASP, TNFa, IL-6, резистин и другие) [136]. Беременность является протромботическим состоянием, вторичным к повышенной активности факторов свертывания XII, X и VIII, равно как и фибриноген [141]. В послеродовом периоде у женщин с ожирением отмечается повышенная частота тромбоза глубоких вен, эндометрита, послеродовых кровотечений, длительной госпитализации, раневой инфекции и несостоятельности швов [183]. Ведущей причиной материнской смертности остается венозный тромбоэмболизм (ВТЭ) и, несомненно, послеродовый период является временем наибольшего риска сосудистых нарушений в родах. Коагуляционный каскад, активируемый провоспалительными цитокинами, приводит к эндотелиальной активации и степень этих изменений при ожирении чрезвычайно высока. Нарушенный фибринолиз является распространенным явлением при ожирении [219]. Данное состояние сегодня считается доказанным фактором риска тромбоэмболических осложнений. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что у пациенток с ожирением отмечает-

ся повышенная плазматическая концентрация всех протромботических факторов (фибриноген, фактор von Willebrand (vWF), и фактор VII), в сравнении с контрольной группой без ожирения, с прямо-пропорциональной зависимостью с центральным ожирением [70, 105, 219]. Предполагается, что секреция IL-6 жировой тканью, в сочетании с воздействием вырабатываемого жировой тканью при ожирении TNFa, может лежать в основе инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, коагулопатии и ишемической болезни сердца [105].

1.6. Влияние повышенной массы тела и ожирения на плод и новорожденного.

В литературе имеются сообщения о низкой оценке по шкале АПГАР среди новорожденных рожденных матерями с ожирением по сравнению с детьми, рожденными матерями без лишнего веса [90]. Однако Sheiner et al. (2004) не наблюдали подобных изменений [177]. ИМТ до наступления беременности является достаточно качественным предиктором веса ребенка при рождении, что подтверждается тем, что матери с ожирением чаще рожают детей более крупного веса, не соответствующего гестационному возрасту, что увеличивает риски дистоции, родовой травмы, низких баллов по АПГАР, требующих поступления в отделения интенсивной терапии новорожденных в том числе и для контроля гликемии, и перинатальной смертности [131, 169, 174, 209, 217, 221, 247, 261].

Гипотеза Баркера (Barker’s) описывает теорию внутриматочного программирования, которое предполагает, что дети малого веса при рождении или в течение младенчества, вторично к материнскому недоеданию в течение беременности, имеют повышенную частоту ССЗ и инсулин-независимого сахарного диабета во взрослой жизни [126]. Hattersley et al. (1999) выдвинули другое объяснение связи между низким весом при рождении и инсулинорезистентностью, гипертензией, ИБС, и инсулинонезависимым сахарным диа-

бетом во взрослой жизни [137]. Они предположили, что наследственная инсулинорезистентность приводит к нарушенному инсулин-обусловленному росту плода, равно как и к инсулинорезистентности во взрослой жизни. Низкий вес при рождении, наличие инсулинорезистентности во взрослой жизни и, в конечном счете, нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет и гипертензия, могут быть фенотипами одного и того же инсулинорезистентного генотипа. Инсулин, секретируемый поджелудочной железой плода в ответ на концентрацию материнской глюкозы, является основным фактором роста [137]. Forsen et al. (1997) показали, что люди, чьи матери имели высокий ИМТ во время беременности, характеризуются повышенным риском ИБС [186]. Высокая частота летальности наблюдалась среди людей, кто был худощавым при рождении с низким плацентарным весом, но чьи матери имели высокий ИМТ в течение беременности [186].

Ретроспективное когортное исследование, выполненное Whitaker RG (2004) [264] на более чем 8400 детях в США в начале 1990-х годов, сообщало, что дети, которые были рождены матерями с ожирением (за основу брались показатели ИМТ в первом триместре), более чем в два раза чаще страдали ожирением к 2-х летнему возрасту. Если женщины имели ИМТ>=30,0 кг/м^2 в первом триместре, распространенность детского ожирения (ИМТ>95-й процентили основанной на критериях Центра по Контролю Заболеваний) в возрасте 2, 3 и 4 лет были 15,1; 20,6 и 24,1% соответственно. Это было в 2,4 и 2,7 раз чаще, чем распространенность ожирения, наблюдаемого у детей матерей чей ИМТ был в пределах нормы (18,5–24,9 кг/м^2). Данный эффект лишь слегка менялся в зависимости от веса при рождении. Существует независимое влияние прегравидарного материнского веса и диабета не только на вес при рождении, но и на риск развития ожирения в подростковом возрасте [209].

1.7. Экономические затраты на ведение беременных с метаболическими нарушениями

Ретроспективным исследованием было установлено, что стоимость антенатальной помощи женщинам с избыточным весом была в 5,4-16,2 раза выше в сравнении с контрольной группой беременных нормального веса [261]. В 2000 году исследователями выполнен проспективный анализ стоимости лечения 435 женщин в пределах необходимой для них акушерской помощи. Средняя стоимость антенатальной помощи и продолжительность госпитализации была в 5 раз выше у женщин, у которых до беременности был повышенный ИМТ в сравнении с группой контроля – беременные с нормальным весом. Кроме того продолжительность госпитализации была в 3,9-6,2 длиннее среди матерей с избыточным весом. Беременные с ИМТ до беременности > 29,0 кг/м^2 в среднем на 4,43 дня дольше находились в стационаре, чем беременные с нормальным весом до беременности [261].

Таким образом, неблагоприятное течение беременности на фоне повышенной массы тела и ожирения является доказанным. Однако сегодня нет ясности в определении причин, приводящих к нарушениям со стороны здоровья беременной в настоящее время и в последующем, акушерским осложнениям, осложнениям со стороны плода и новорожденного. Одной из главных не до конца выясненных задач, является вынашивание беременности с повышенной массой тела и ожирением, не до конца определена роль прегравидарной подготовки у пациенток с ЭКО. Наконец, нет данных об экономических затратах на подготовку к беременности, ее течение у пациенток с повышенным весом и ожирением в программах ЭКО.

1.8. Психологические проблемы пациенток, имеющих метаболические нарушения

Ожирение не только физиологическая проблема, но и психологическая. Оно ассоциируется с повышенным риском ССЗ, гиперлипидемии, гипертензии и СД, риском сонного апноэ, рака, заболеваний желчного пузыря, опор-

но-двигательных нарушений, тяжелого панкреатита, дивертикулита, бесплодия, недержания мочи и идиопатической внутричерепной гипертензии. Среди страдающих ожирением регистрировались психологические факторы, соотносящиеся с качеством жизни. Хотя и остаются некоторые спорные вопросы, с ожирением связано двукратное повышение тревожности, нарушений социальной адаптации и депрессии, в сравнении с популяцией без ожирения [212]. К сожалению работ, посвященных психологическим проблемам пациенток с бесплодием, участвующих в программах ЭКО после несостоявшейся беременности и имеющих повышенный вес, нами не найдено.

1.9. Биохимические, гормональные и иммунологические изменения у пациенток с метаболическими нарушениями

Сегодня повышение массы тела и ожирение рассматривается как вялотекущее иммунное хроническое воспаление, при этом повышение С-реактивного белка (СРБ) коррелирует с провоспалительными цитокинами [104, 238].

Одной из самых важных функций цитокинов является способность их согласовывать действия эндокринной, иммунной и нервной систем. Изучение уровня цитокинов дает возможность определить функциональную активность различных иммунокомпетентных клеток и способствует правильному выбору тактики ведения пациенток с повышенной массой тела, ожирением, наличием гормональных нарушений и т.д. [18, 35, 228].

Преобладающей формой интерлейкина-1 (ИЛ-1) является ИЛ-1β, их биологические свойства практически идентичны. ИЛ-1β регулирует воспалительные реакции, активирует Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, в том числе и С-реактивный белок (СРБ) [147]. Интерлейкин-4 (ИЛ-4) ограничивает синтез провоспалительных цитокинов, особенно ИЛ-1β. Он стимулирует активность клона В-лимфоцитов. Важная роль принадлежит цитокинам при проведении программ ВРТ: сочетание ИЛ-1, его рецепторного антагониста и туморнекротического фактора-альфа являются неблагопри-

ятным фактором для вынашивания беременности, что требует специальной подготовки [11, 18, 21, 35, 47, 49, 53, 62, 65, 103, 147, 228].

Одним из гормонов пищевого поведения является лептин, который имеет структурные и функциональные свойства цитокинов [14, 52, 166, 167, 218, 263, 265]. Важным в понимании процессов ожирения является тот факт, что клетки жировой ткани представляют собой предшественники адипоцитов, а в зрелые адипоциты они трансформируются под действием гормонов. Жировая ткань является инсулинозависимой, способствует превращению надпочечниковых андрогенов в эстрогены. Ряд гормонов (АКТГ, СТГ) освобождают свободные жирные кислоты из жировой ткани, что приводит к их увеличению в плазме крови, а вот ТТГ не оказывает прямого действия на липолиз, однако воздействует на другие гормоны (пролактин, СТГ). Гормон роста препятствует формированию висцерального ожирения.

Лептин является важным фактором регулирования энергетического баланса. Теоретически: чем больше лептина, тем меньше потребление пищи. При активной физической нагрузке уровень лептина снижается. Регулирует активно аппетит гормон пищевого поведения грелин, который секретируется клетками желудка и активирует выработку СТГ. Грелин повышает потребность в пище путем подачи сигнала о голоде. Гиперсекреция обоих гормонов (лептин и грелин) приводит к усилению экспрессии ob-гена [4, 14, 58, 139, 240].

Установлена взаимосвязь уровня лептина и липидов крови [218, 265], выявлено, что его уровень регулируется цитокинами, в том числе ИЛ-1 [40, 166, 167].

Таким образом, определение гормонов (репродуктивных и гормонов пищевого поведения), иммунологических и биохимических показателей в процессе прегравидарной подготовки к беременности, может служить критерием адекватности и длительности назначенной терапии и других средств, для подготовки к планируемой беременности после ее прерывания в анамнезе, в том числе и в программах ЭКО.

Таким образом, выполненная работа это еще одна попытка оценить влияние метаболических нарушений на течение ранних сроков беременности. А внедрение разработанных прегравидарных программ направлено на вынашивание и донашивание беременности.

ГЛАВА 2. ПРОГРАММА, ОБЪЕКТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа была проведена в период с 01.10.2010 г по 01.12.2015 г на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России, а также на базе ГБУЗ «Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции» министерства здравоохранения Краснодарского края. Исследование выполнялось в рамках научной работы кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС КубГМУ «Репродуктивное здоровье женщин различных возрастных групп», номер государственной регистрации 01201050303.

2.1 Структура исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами были определены и реализованы в процессе проведенной научной работы следующие направления исследования:

На первом этапе определено состояние соматического и репродуктивного здоровья женщин с метаболическими нарушениями, проживающих на территории Краснодарского края, имеющих в анамнезе неудачные попытки ЭКО, путем проведения ретроспективного анализа амбулаторных карт и историй болезни, медицинской документации, отчетов ГБУЗ «Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции» министерства здравоохранения Краснодарского края и других клиник ЭКО, интервьюирования пациенток по разработанным оригинальным анкетам. При этом проведен сравнительный анализ состояния соматического и репродуктивного здоровья между пациентками, участвующими в программах ЭКО в связи с наличием трубного фактора, имеющих нормальные росто-весовые показатели и среди пациенток, участвующих в программах ЭКО, имеющих повышенную массу тела и ожирение.

Нами также выяснено влияние метаболических нарушений на течение беременности и состояние плодов и новорожденных путем использования клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

На втором этапе определены показатели гормонального, липидного профиля и состояние иммунной системы у пациенток с нормальным весом, участвующих в протоколах ЭКО по причине трубного фактора, и у пациенток с повышенным весом и ожирением после предшествующих несостоявшихся беременностей, наступивших путем проведения процедуры ЭКО.

На третьем этапе, на основании проведенных исследований, была создана и внедрена комплексная программа подготовки к беременности для использования ее у пациенток с метаболическими нарушениями после несостоявшейся беременности для подготовки к последующим долгожданным беременностям.

На заключительном этапе исследования была проведена оценка эффективности разработанной и внедренной комплексной программы для ведения пациенток с метаболическими нарушениями.

2.2. Принципы деления пациентов на группы

В основу работы положены результаты обследования 486 женщин, проанкетированных по оригинальным анкетам, с определением у них веса, роста, индекса массы тела (ИМТ). В соответствии с проведенными расчетами у 243 интервьюированных (50,0%) выявлена повышенная масса тела или ожирение, что определило изучение их анамнеза, репродуктивного здоровья в зависимости от возраста и веса: из их числа 197 (40,53%) были в возрасте 18-35 лет, из них с ИМТ от 25,0 кг/м^2 и выше было 85 пациенток – группа «А»; в возрасте 36-49 лет было 289 (59,47%) женщин, из них с ИМТ от 25,0 кг/м^2 и выше было 158 пациенток – группа «В». В группах «А» и «В» были выделены подгруппы в зависимости от веса: «А1» и «В1» с ИМТ 25,0-29,9 кг/м^2 и «А2» и «В2» с ИМТ от 30,0 кг/м^2 и выше.

Из 127 пациенток репродуктивного возраста, обратившихся на прием в ГБУЗ «Краевой центр охраны здоровья семьи и репродукции» министерства здравоохранения Краснодарского края, в женские консультации г. Краснодара, коммерческие центры вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) г. Краснодара по поводу вторичного бесплодия, у 86 (67,72%) имелась повышенная масса тела и ожирение (ИМТ 25,0 кг/м^2 и более) и у 41 пациентки (32,28%) был нормальный вес (ИМТ 18,5-24,9 кг/м^2). В анамнезе у всех были неразвивающиеся беременности в первом триместре, которые наступили после проведения ЭКО в период с 2008 по 2014 гг. Пациентки были разделены на три группы, различающиеся по массе тела:

I группа – основная, состоящая из 45 пациенток (35,44%), имеющих ИМТ от 30,0 кг/м^2 и выше что соответствует ожирению, при этом у 6 пациенток (13,33%), из числа имеющих ожирение, ИМТ был выше 35,0 кг/м^2, но ниже 36,0 кг/м^2 - ожирение II степени.

II группа – группа сравнения, состоящая из 41 пациентки (32,28%) с ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м^2, имеющих повышенную массу тела.

III группа – контрольная, состоящая из 41 пациентки (32,28%), участвующих в программах ЭКО и имеющих нормальную массу тела, ИМТ от 20,0 кг/м^2 до 24,9 кг/м^2.

В процессе проведения исследования нами было осуществлено наблюдение за наступившими и доношенными беременностями во всех трех группах: группа IA – 17 беременных (37,78%); группа IIA – 15 беременных (36,59%); группа IIIA – 16 беременных (39,02%).

Все пациентки находились в возрасте репродукции от 18 до 45 лет. Средний возраст исследуемых в I группе составил 29,4±2,4 года (от 25 до 42 лет), во II группе – 30,8±2,3 года, (от 24 до 40 лет) в III группе - 31,7 ±3,2 года (от 25 до 44 лет), что отображено в Таблице 3.

Распределение в группах по возрасту соответствовало отсутствию достоверных различий между группами, что представлено в Таблице 3.

Таблица 3. Распределение обследованных пациенток в группах по возрасту

Группы (общее число пациенток)	Возраст (лет)					
	24-29		30-39		40-45	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I группа - (n=45)	19	42,22	22	48,89	4	8,89
II группа - (n=41)	16	39,02	22	53,66	3	7,32
III группа - (n=41)	14	34,15	21	51,22	6	14,63

Данные антропометрических показателей пациенток в исследуемых группах представлены в Таблице 4.

Таблица 4. Антропометрические показатели пациенток групп обследования

Антропометрические показатели	I группа n=45	II группа n=41	III группа n=41
Рост, см	167,5±3,1 (162-173)	165,9±4,3 (159-174)	169,1±3,5 (161-172)
Средний вес, кг	90,4±4,6 (80-102)	77,2±3,7 (73-89)	53,4±4,8 (49-67)
ИМТ, кг/м^2	32,7±2,1 (30,0-36,0)	26,9±1,9 (25,0-29,9)	22,6±1,3 (18,5-24,9)

Причинами проведения ЭКО в I и II группах у большинства (51 пациентка) был трубный фактор, что составило 59,30%, у остальных 35 пациенток (40,70%) – мужской фактор. В III группе у всех пациенток (100%) причиной проведения процедуры ЭКО стал трубный фактор. По группам распределение по причинам проведения ЭКО представлено в Таблице 5.

Таблица 5. Распределение пациенток групп исследования по причинам проведения ЭКО

Причины проведения ЭКО (фактор)	I группа n=45		II группа n=41		III группа n=41	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Трубный	31	68,89	20	48,78	41	100
Мужской	14	31,11	21	51,22	-	-

Как мы видим, ведущей причиной является трубный фактор, в I и III группах исследования, во II группе трубный фактор уступает лидирующие позиции мужскому фактору. Учитывая, что во всех трех группах нет показаний для проведения ЭКО, связанных с гинекологической патологией у исследуемых женщин, можем считать, что все группы исходно равнозначны. При этом нам хотелось бы обратить внимание на тот факт, что предыдущие попытки ЭКО в I и II группах исследования, закончившиеся наступлением беременности и последующим ее прерыванием в первом триместре, были также проведены по причине трубного и мужского фактора. В третьей группе, наблюдающиеся нами пациентки с нормальной массой тела, не имели в анамнезе прерывание беременности в первом триместре после ЭКО.

Таким образом, считавшиеся условно здоровыми и годными для проведения процедуры ЭКО пациентки I и II групп были, с нашей точки зрения, недостаточно обследованы. У них не был учтен при проведении процедуры ЭКО тот факт, что они имели метаболические нарушения. Нами была сформулирована задача разработки комплексной программы прегравидарной подготовки пациенток, имеющих ожирение и повышенную массу тела, направленную на повышение частоты наступления беременности в протоколах ЭКО, а также способствовать донашиванию беременности у этих пациенток.

2.3. Клиническая характеристика обследованных групп

Проведенные клинические методы исследования среди пациенток всех трех групп: контрольной группы, группы сравнения и основной группы включали в себя медицинские осмотры согласно приказа №572н. Все исследования проводились в соответствии с Федеральным Законом от 21 ноября 2011 года №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Приказом Минздрава РФ от 30.08.2012 г №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению», а также с требованием Постановления Правительства Российской Федерации от 04 октября 2012 года №1006 «Правила предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг». Со всеми пациентами заключался договор об оказании медицинских услуг, а также от них получали письменное информированное согласие на проведение той или иной процедуры, операции, обследования.

Наиболее тщательно среди обследуемых анализировалось состояние репродуктивной системы: внутриутробное развитие обследованных, наследственный анамнез, семейный и социальный анамнез, становление и функционирование менструальной и детородной функций, экстрагенитальный и гинекологический анамнез с проведением углубленных гинекологических осмотров, выяснение состояния сердечно-сосудистой системы: частоты пульса, уровня артериального давления. Изучались также антропометрические данные в группах исследования: вес, рост, с последующим вычислением ИМТ (количество килограмм на метр^2), эти данные отражены в Таблице 4.

Проводилось среди исследуемых пациенток определение индексов центрального ожирения (ИЦО) путем измерения окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) и подсчета соотношения ОТ/ОБ – waist-hip ratio (WHR) или ИЦО. Окружность талии измерялась на уровне пупка, а окружность бедер в самом широком месте.

Таблица 6. Признаки центрального ожирения или отсутствия его

Индекс центрального ожирения	I группа n=45	II группа n=41	III группа n=41
ОТ, см	108,5±2,7 (97-128)	101,8±2,9 (91-112)	72,6±4,3 (62-85)
ОБ, см	123,1±6,2 (112-139)	114,7±4,5 (108-128)	90,4±3,2 (88-100)
ОТ/ОБ	0,90±0,013 (0,87-0,92)	0,86±0,015 (0,84-0,88)	0,77±0,032 (0,70-0,85)

Нами в группах исследования, как указано выше, определялся WHR (ИЦО): в I группе соотношение ОТ/ОБ составило 0,94±0,043; во II группе – 0,88±0,025 при нормальных показателях у женщин до 0,85. При этом среди пациенток III группы (контрольной) ОТ/ОБ был равен 0,77±0,032, что нашло свое отражение в Таблице 6.

Учитывая, что анализируемых групп больше двух, воспользуемся критерием Краскела-Уоллиса для исследования статистической значимости отличия показателей ОТ в группах. Расчеты показали, что уровни значимости p критерия Краскела-Уоллиса между всеми группами меньше, чем 0,05, следовательно, отличие во всех трех группах статистически значимо. Порядок отличия отображен на диаграммах размаха (Рисунок 2).

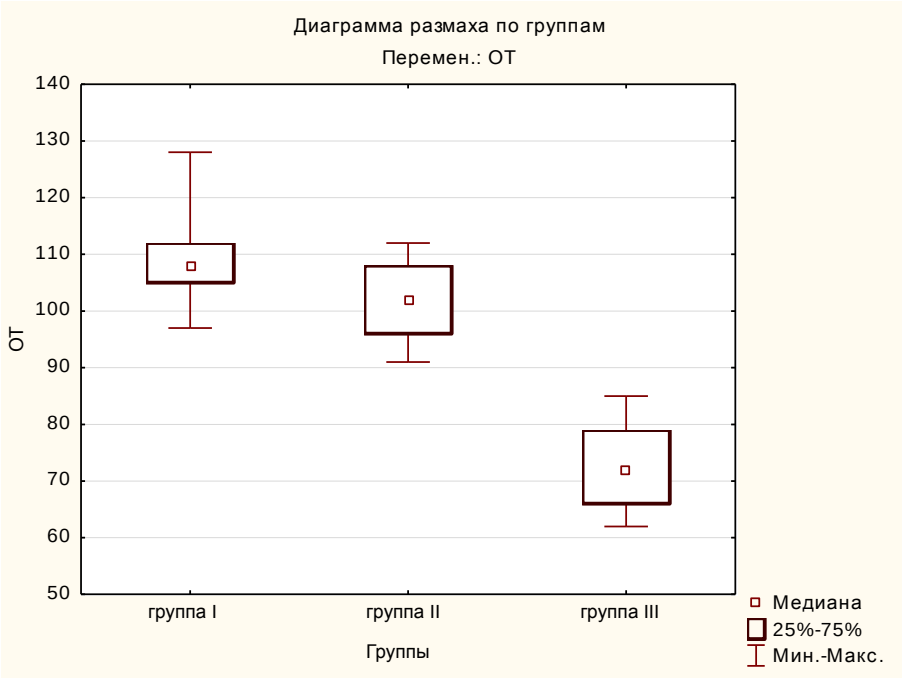

Рисунок 2 – Диаграмма размаха по группам показателя ОТ

Таким образом, имеется достоверная разница между группами в уровне ОТ, что подтверждено графически. Анализ показал, что один из признаков центрального ожирения соотношение ОТ/ОБ, не всегда синхронизируется с ИМТ. В I группе (пациентки с ожирением), при ИМТ выше 29,9 кг/м^2, соотношение ОТ/ОБ варьировало от 0,87 до 0,92. А в группе с повышенной массой тела при ИМТ от 25,0 кг/м^2 до 30,0 кг/м^2 соотношение ОТ/ОБ варьировало в пределах 0,84-0,88. Таким образом, использование индекса ОТ/ОБ, являющегося маркером центрального ожирения, не всегда синхронизируется с ИМТ. Следовательно, для того, чтобы подтвердить или опровергнуть наличие центрального ожирения нужны другие маркеры. Однако, по данным исследования (Mayo Clinic Proceedings), наличие нормального ИМТ в сочетании с высоким значением ОТ или отношения ОТ/ОБ – так называемое «центральное ожирение с нормальной массой тела» - увеличивает риск смертности у пациентов с ИБС, что было показано при анализе 5 когортных исследований, включающих 7000 пациентов. Оказалось, что те, кто демонстрировал признаки центрального ожирения при нормальной массе тела, имели достоверно более высокий риск смертности. В III группе имелась одна пациентка,

которая при нормальном весе имела повышенный (пограничный) индекс соотношения ОТ/ОБ = 0,85. Таким образом, при проведении процедур ЭКО, необходимо учитывать представленные выше данные и проводить дополнительные исследования, включающие проведение электрокардиографии (ЭКГ), консультации кардиолога, а в отдельных случаях расширять диагностический поиск до проведения мониторирования артериального давления (АД), мониторирования ЭКГ и проведения УЗИ сердца.

Кроме этого, нами проведен анализ наличия или отсутствия клинических признаков метаболического синдрома, которые выявлены у 16 пациенток I группы (35,56%) и у 6 пациенток II группы (14,63%): ОТ у них была более 100 см, имелись в наличии acanthosis nigricans, проявляющиеся в виде шероховатых пигментированных участков кожи в местах трения и складок (паховые, подмышечные, под молочными железами, на животе). Мы считаем, что в программах ЭКО необходимо учитывать наличие или отсутствие признаков метаболического синдрома как у пациенток с ожирением, так и у пациенток с повышенной массой тела. Однако, настороженность должны вызывать и пациентки с нормальными показателями ИМТ, но имеющие ОТ более 80 см.

Нами проведена оценка внутриутробного развития сегодняшних пациенток: в I группе у 100% (45 обследованных) отмечено состояние гипоксии той или иной степени тяжести в родах или в послеродовом периоде; во II группе аналогичное состояние отмечено у 65,85% (27 пациенток). А среди пациенток III группы была только одна (2,44%), которая указала на имевшее место состояние гипоксии в послеродовом периоде.

Вес при рождении в I группе был достоверно ниже (на 18,8%), чем во II группе: 3200±367,4 г против 3800±276,4 г. При этом вес при рождении среди пациенток III группы составил 3356,8±105,2 г.

Нами были проанализированы путем изучения анамнеза очередность наступления у обследуемых пациенток телархе, пубархе и менархе. Оказалось, что в I группе у 41 пациентки пубархе предшествовало телархе, что со-

ставило 91,11%; во II группе таких пациенток было 31 (75,61%). Среди пациенток III группы у всех (100%) телархе предшествовало пубархе.

В I группе время становления менструальной функции (менархе) характеризовалось частыми острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ) у 37 опрошенных - 82,22%, в группе сравнения (II группа) – таких пациенток было 15 - 36,59%, а в III группе всего 5, что составило 12,20%.

Была проанализирована также частота детских инфекций в трех группах исследования (Таблица 7).

Таблица 7. Количественные и процентные показатели частоты детских инфекций в группах исследования

Перенесенные детские инфекции	I группа n=45		II группа n=41		III группа n=41	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Корь	11	24,4	5	12,2	3	7,3
Коревая краснуха	19	42,2	8	19,5	6	14,6
Ветряная оспа	21	46,7	12	29,3	5	12,2
Эпидпаротит	5	11,1	3	7,3	-	-
Скарлатина	1	2,2	1	2,4	-	-

Нами выявлено, что становление репродуктивной системы в группах I и II происходило на разном фоне: пациентки из I группы в 2 раза чаще болели в детстве корью; в 2,2 раза чаще у них была коревая краснуха; в 1,6 раза чаще у них была ветряная оспа. При этом среди пациенток III группы практически не выявлено тех, кто в момент становления репродуктивной функции и формирования репродуктивного потенциала болел детскими инфекционными заболеваниями: корь была среди пациенток группы контроля в 3,7 раза реже в сравнении с основной группой и в 1,7 раза ниже в сравнении с группой II. Аналогичная ситуация выявлена при сравнении контрольной III

группы с I группой и со II-ой при анализе частоты заболеваемости коревой краснухой: чаще болели пациентки I группы (в 3,2) и II группы (в 1,3 раза). В III группе в 4,2 раза реже болели ветряной оспой на момент формирования репродуктивной системы и начала менструаций, чем в I группе и в 2,4 раза реже, чем среди пациенток II группы.

Мы провели также анализ частоты экстрагенитальной патологии по группам (исключая повышенную массу тела, ожирение и метаболический синдром, которые были критериями отбора в I – основную группу). Оказалось, что в группе I, в отличие от II группы (Таблица 8) число диагнозов экстрагенитальной патологии в перерасчете на одну пациентку было в 3,3 раза выше.

Таблица 8 - Количественные и процентные показатели частоты экстрагенитальной патологии в группах обследования

Экстрагенитальная патология	I группа n=45		II группа n=41		III группа n=41	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Заболевания ССС	2	4,44	-	-	-	-
Заболевания ЖКТ	15	33,33	3	7,31	-	-
Заболевания эндокринной системы	7	15,56	-	-	-	-
Заболевания мочевыводящей системы	8	17,78	3	7,31	-	-
Заболевания нервной системы	9	20,0	7	17,07	-	-
Другие заболевания	4	8,89	1	2,44	1	2,44
Число диагнозов на одну пациентку	1,0		0,3		0,02	

Наиболее часто пациентки I группы страдали заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), на втором месте были заболевания мочевыводящей системы, а на третьем – заболевания нервной системы, за которыми на четвертом месте шли заболевания эндокринной системы. При этом среди пациенток II группы на первом месте были заболевания нервной системы, что, скорее всего, определяется процессом участия в программах ЭКО и лечением бесплодия. Частота заболеваний нервной системы в обеих группах была одинакова, только у пациенток II группы она была на первом месте, а среди пациенток I группы - на четвертом. При этом среди пациенток III группы частота экстрагенитальной патологии практически равнялась нулю: число диагнозов на одну пациентку составило всего 0,02. Выявленное среди 41 пациентки единственное заболевание относилось к группе других заболеваний. В данном конкретном случае это была миопия высокой степени (Таблица 8).

Из анамнеза нами было выявлено, что у 66,28% обследованных I и II групп (57 пациенток), была повышенная масса тела в детстве: в I группе таких было 100,0% (45 пациенток), а во II группе – 12 пациенток (29,27%), то есть каждая третья. Причем 34 пациентки из I группы (75,56%, что составило 3/4) отметили, что повышение массы тела у них произошло в возрасте 6-8 лет. Нам известно, что именно в этот период происходит окончательное формирование всех регулирующих механизмов репродуктивной системы, включающих пять ее уровней регуляции [24], правильность формирования которых и определяет в последующем возможность реализации детородной функции женщины. Среди пациенток III группы нами не было выявлено повышения массы тела в детстве.

Для обследованных всех групп характеристика становления и функционирования менструальной функции является важным критерием состояния ее репродуктивного здоровья. Во всех группах обследования менархе начались практически в одно время: в I группе начало менархе приходилось на 12,4±1,3 года, во II группе – на 12,6±1,2 года, а в III группе на 11,8±1,0 года. Отклонений от нормального функционирования менструальной функции

среди пациенток III группы нами выявлено не было: длительность менструации у них составляла 4,1±0,4 дня, длительность цикла 28,3±1,1 дня, менструации были в умеренном количестве, безболезненные и регулярные. Среди обследованных I группы у 35 пациенток была олигоменорея, что составило 77,78%; кроме этого у 6 пациенток была при первой явке выявлена вторичная аменорея (13,33%).

При выяснении причины аменореи, которая у всех шестерых (100%) оказалось гиперпролактинемического генеза, проводилась коррегирующая терапия в течение 6 месяцев каберголинами в терапевтических дозах совместно с эндокринологами. Кроме терапии каберголинами всем 6 пациенткам проводилось дополнительное обследование, которое включало осмотр окулиста с определением полей зрения и состояния глазного дна, а также магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза. Кроме этого осуществлялся осмотр эндокринологом с целью исключения патологии щитовидной железы, который заключался в определении уровня гормонов щитовидной железы (ТТГ, сТ4) и проведении УЗИ щитовидной железы с цветным допплеровским картированием (ЦДК).

Пациенткам с олигоменореей в течении 6 месяцев проводилась ее коррекция путем назначения гестагенов. В процессе терапии контроль за проводимым лечением осуществлялся при помощи фолликулометрии при проведении УЗИ матки и придатков и определения уровня прогестерона на 7 день от предполагаемого поднятия базальной температуры во вторую фазу менструального цикла.

Среди обследованных пациенток I и II групп обильные менструации были у 17 пациенток: в I группе у 3 пациенток (6,67%), а во II группе – у 14 пациенток (34,15%). После проведения УЗИ на 5-7 дни менструального цикла, при наличии подозрения на гиперпластические процессы эндометрия, пациенткам с обильными менструациями проводилась пайпель-биопсия с последующим патоморфологическим изучением полученного биоптата. Всего была проведена пайпель-биопсия у 17 пациенток (19,77%) от общего числа

обследованных I и II групп. После взятия пайпель-биопсии и получения данных гистологического исследования, пациенткам с обильными менструациями назначались в течение 6 месяцев, при отсутствии противопоказаний, комбинированные гормональные контрацептивы (КГК). Противопоказаний для назначения КГК у всех 17 обследованных не было. К моменту участия в программах ВРТ у пациенток I и II групп длительность менструального цикла варьировала от 25 до 32 дней, составляя в среднем в I группе 30,2±2,4 дня, а во II группе – 27,9±2,7 дня. Длительность менструальных выделений была 4,1±1,0 дня в I группе и 5,3±1,1 дня во II группе. Количество теряемой крови оценивалось по анамнезу, по задаваемым вопросам: сколько прокладок и какого объема требуется в течение суток при менструации, как часто происходит смена прокладок, проводится ли смена прокладок в ночные часы, есть ли сгустки во время менструации, какого они диаметра. После проведенной терапии путем использовании КГК в течении 6 месяцев, жалоб на обильные менструации пациентки не предъявляли.

На болезненные менструации указали 28 пациенток I группы (62,22%) и 31 пациентка II группы (75,61%), всего 59 пациенток. Степень болезненности менструации оценивали по Визуально Аналоговой Шкале (ВАШ). Причем, основная часть обследованных пациенток жаловались на легкую боль, соответствующую интервалу от 0 до 3 баллов. Таких было 55 женщин (93,22%). И у 4-х (6,78%) боль была умеренной, в пределах от 4 до 7 баллов.

Начало половой жизни в I группе было в 19,2±0,3 года; во II группе в 20,1±1,6 лет, в III группе – в 19,4±0,7 года. Репродуктивный анамнез был следующим: у всех пациенток I и II групп были в анамнезе неразвивающиеся беременности после ЭКО, что и явилось критерием формирования групп исследования; у 7 пациенток I группы (15,56%) были внематочные беременности, а среди пациенток II группы внематочная беременность была у 6 пациенток, что составило 14,63%. Среди пациенток III группы внематочная беременность была у 34 (82,93%), а у 7 (17,07%) по поводу гидросальпинксов с обеих сторон была проведена двусторонняя тубэктомия лапароскопическим

доступом. Артифициальные аборты в анамнезе были у 16 пациенток I группы (35,56%) и у 12 пациенток II группы (29,27%). Среди пациенток III группы артифициальные аборты были у 100% обследуемых, причем у 29 (70,73%) было проведено свыше одного артифициального аборта, а у 7 (17,07%) было 3 артифициальных аборта в анамнезе.

Роды в анамнезе были у 4 пациенток I группы (8,89%) и у 8 пациенток II группы (19,51%). Среди пациенток III группы роды были у 15 (36,59%).

Самопроизвольные выкидыши были у всех пациенток I и II групп обследования, причем среди пациенток I группы у 12 пациенток (26,67%) - повторные.

Всего из числа обследованных использовали контрацепцию 58 пациенток: 21 в I группе (46,67%); 14 во II группе (34,15%) и 23 в III группе (56,10%). Лидировали, среди пользователей контрацептивов, презервативы - их использовали всего 31 человек (24,41%), на втором месте были КГК – 20 пациенток (15,75%), 7 пациенток использовали внутриматочные контрацептивы – 5,51%. Таким образом, среди пациенток, которые во время нашего обследования решали свою генеративную функцию путем ЭКО, плановой профилактической работы по предохранению от нежеланной беременности в прошлом не проводилось. Соответственно, наличие абортов и самопроизвольных выкидышей в анамнезе, является отягощающим фактором для наступления настоящей беременности и последующего ее вынашивания.

Роль генитальной патологии в решении вопросов воспроизводства остается краеугольным камнем при проведении процедур ЭКО в программах ВРТ. Нами была изучена гинекологическая заболеваемость в группах исследования (Таблица 9).

Оказалось, что кроме бесплодия, которым страдали все пациентки и оно было критерием проведения ЭКО в программе ВРТ, на первом месте по частоте среди остальной гинекологической патологии были инфекции передающиеся половым путем (ИППП): у 91,11% в I группе, у 90,24% во II группе и у 97,56% в III группе.

На втором месте были воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ): в I группе у 68,89% и во II группе у 70,73%, а в III группе у 78,05%. Третье место среди обследованных женщин занимал синдром поликистозных яичников (СПЯ), который был у 68,89% в I группе и у 63,42% во II-ой. А среди пациенток III группы, на третьем месте были доброкачественные опухоли придатков, а СПЯ был всего у 1 пациентки III группы (2,43%).

Таблица 9. Количественные и процентные показатели частоты гинекологической патологии в группах исследования

Генитальная патология	I группа N=45		II группа N=41		III группа N=41	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Воспаления матки и придатков	31	68,89	29	70,73	32	78,05
Доброкачественные опухоли придатков	5	11,11	7	17,07	9	21,95
ИППП	41	91,11	37	90,24	40	97,56
Заболевания шейки матки	6	13,33	3	7,32	2	4,88
Генитальный эндометриоз	11	24,44	17	41,46	1	2,43
Бесплодие	45	100	41	100	41	100
СПЯ	31	68,89	26	63,42	1	2,43
Миома матки	2	4,44	4	9,76	-	-
Число диагнозов на одну пациентку	3,8		4,0		3,1	

Выделяется повышенная в 1,7 частота генитального эндометриоза среди пациенток II группы: в I группе страдали генитальным эндометриозом 24,4%, а во II – 41,5%. Среди обследованных женщин III группы была только

одна пациентка с генитальным эндометриозом, что составило 2,43%. (Таблица 9). Число диагнозов гинекологической патологии среди обследованных пациенток составило в I группе 3,8; во II группе 4,0, что на 5% больше, а в III группе 3,1 - это ниже чем в I и во II группах исследования на 26,7% и 23,2% соответственно. Разница между I и II группами несущественная, что подчеркивает однородность выбора исследуемых женщин обеих групп. При этом контрольная группа практически одинаково отличается от основной группы и группы сравнения (Таблица 9).

Таким образом, высокая частота гинекологической патологии усугубляет бесплодие и способствует отсутствию беременности, являясь одним из факторов, требующим проведения ЭКО.

Нами был проведен анализ течения беременностей, родов, послеродового и послеабортного периодов, в том числе после самопроизвольных выкидышей во всех группах исследования.

Из анамнеза выявлено, что из числа обследованных пациенток у 3-х из четырех рожавших в I группе (75,0%) и у 5 из восьми рожавших во II группе (62,5%) была угроза прерывания беременности в первом триместре, которая потребовала проведения терапии гестагенами, спазмолитиками, седативными средствами. При этом оказалось, что осложнений после родов среди рожавших ранее не было. Вес детей при рождении у них составил от 2800 г до 3950 г, средний вес рожденных детей пациенток был 3570±125 г. Оценка по шкале АПГАР составила 7,4±1,1 балла. Инволюция половых органов со слов обследованных женщин проходила без осложнений. При этом среди пациенток III группы течение беременности соответствовало ее физиологическому развитию. В послеродовом периоде из 15 рожавших пациенток III группы, осложнения были выявлены у 11 (73,33%): лохиометра у 9 (60,0%), субинволюция матки у 2-х (13,33%) пациенток.

После артифициальных абортов у 5 из 16 пациенток I группы были осложнения, что составило в данной группе 31,25%. При этом во II группе у 5 пациенток из 12 также были осложнения в послеабортном периоде, что со-

ставило 41,67%. Среди пациенток III группы осложнения были у 19 (46,34%) пациенток. Осложнения после проведения артифициального аборта были следующие: остатки плодного яйца у 3-х пациенток (10,34% от числа имевших осложнения в трех группах исследования), кровотечение у 2 пациенток (6,90%) и воспалительные заболевания органов малого таз у 24 обследованных (82,76%). Наибольшую лепту в число осложнений послеабортного периода внесли пациентки III группы, в последующем именно пациентки данной группы составили контрольную группу, которым ЭКО проводилось по поводу проведенной сальпингэктомии с обеих сторон.

Таблица 10. Количественные и процентные показатели частоты осложнений в группах обследования после самопроизвольного выкидыша

Осложнения	I группа n=45		II группа n=41	
	абс.	%	абс.	%
Воспаления матки и придатков	33	73,33	29	70,73
Кровотечение	2	4,44	5	12,20
Остатки плодного яйца	1	2,22	2	4,88
Бесплодие	45	100,0	41	100,0
СПЯ	39	86,67	36	87,80
Число диагнозов на одну пациентку	2,7		2,76	

После самопроизвольных выкидышей, которые в I группе наступили в сроке 9,2±2,1 неделя, а во II группе в 10,1±1,7 недели, осложнения возникли у 27 пациенток I группы (60,0%) и у 21 пациентки II группы (51,22%). В III группе самопроизвольных выкидышей после процедуры ЭКО не было. Возникшие осложнения после самопроизвольных выкидышей представлены в

Таблице 10. Как видно, все пациентки I и II групп страдали после самопроизвольного выкидыша бесплодием, причем последующие повторные попытки ЭКО у 31 пациентки I группы (68,89%) и у 24-х II группы (58,54%) были безрезультатными. Хотелось подчеркнуть, что у всех пациенток I и II групп, прервавшиеся беременности были после проведения ЭКО.

Второе место среди осложнений занял развившийся СПЯ в результате репродуктивных нарушений. Однако необходимо отметить, что из 75 пациенток обеих группах с СПЯ как осложнением после произошедшего самопроизвольного выкидыша, у 72 обследованных (96,0%) в анамнезе пубархе предшествовало телархе. Реализация в СПЯ к 25 годам угрожает по данным литературы до 44-85% женщин, которые имеют нарушения очередности появления у них вторичных половых признаков [22, 48, 61], то есть если пубархе предшествует телархе.

Высокий процент возникших после самопроизвольного выкидыша ВЗОМТ: 73,33% и 70,73% в I и во II группах соответственно, обусловил проведение комплексной противовоспалительной терапии с целью реабилитации. Не секрет, что проведение манипуляций на эндометрии ведет к развитию эндометрита у 60-65% пациентов, достигая после неудачных попыток ЭКО 70% [11, 47, 54, 61, 64]. Клиника ВЗОМТ характеризовалась наличием незначительных, периодически возникающих ноющих болей внизу живота, умеренных выделений из половых путей слизисто-молочного характера. Реабилитация включала в себя проведение физиотерапевтического лечения (ФТЛ), использование санаторно-курортных и бальнеологических комплексов городов-курортов Сочи, Ейск.

Важным является определение состояния шейки матки у пациенток, получающих комплексное лечение на фоне бесплодия. Всем пациенткам (100%) проводилась кольпоскопия в сочетании с мазками на онкоцитологию, при необходимости проводился тест на вирус папилломы человека (ВПЧ). Патологии со стороны шейки матки выявлено не было.

2.4. Лабораторные методы

Определение содержания общего белка, глюкозы, общего холестерина (ОХ), триглицеридов, общего билирубина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, холестерин-липопротеинов высокой плотности (Х-ЛПВП) и холестерин-липопротеинов низкой плотности (Х-ЛПНП), аполипопротеина В, С-пептида, гликозилированного гемоглобина и инсулина в сыворотке крови проводилось с использованием биохимического анализатора Cobas Integra, Cobas Emira («Roche», Швейцария). Проводился расчет коэффициента атерогенности. Кроме этого нами проводился расчет показателей индексов Caro, HOMO.

Расчет коэффициента атерогенности проводили по формуле: ОХ – ЛПВП / ЛПВП.

Расчет индекса HOMO (Homeostasis Model Assessment), предложенного D.M. Matthews et al. (1985) проводился по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) + инсулин (мкЕд/мл) / 22,5 [144]. Инсулинорезистентность определялась при показателях индекса HOMO >2,77.

Расчет индекса Caro проводился по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) / инсулин (мкЕд/мл). О степени нарушения усвоения глюкозы судили при индексе Caro<0,33.

Гликозилированный (гликированный) гемоглобин (HbA1c) - образуется при присоединении к белку гемоглобина (глобину) глюкозы, рост его происходит при переизбытке глюкозы в крови, возникающем при сахарном диабете (СД). Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) – это самый эффективный метод в диагностике СД.

Аполипопротеин В (г/л) - белок плазмы крови, входящий в состав Х-ЛПНП, его определение используется для оценки риска атеросклероза. Актуальность его определения возрастает если повышены триглицериды, имеется риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Уровень аполипопротеина В повышается при ожирении и уменьшается при снижении массы тела и интен-

сивной физической нагрузке. Кроме этого, он может изменяться при заболеваниях щитовидной железы, приеме КГК.

Определение показателей гемостаза: фибриногена, АПТВ, протромбинового времени (ПТВ), антитромбина III, фибринолиза проводилось с помощью коагулометрического анализатора КС 10А «Amelung-Coagulometer» (Германия).

Также определяли состояние гормонального фона в группах обследования до проведения комплексной прегравидарной корригирующей терапии и после ее окончания, которое включало определение ЛГ, ФСГ, пролактина, АКТГ, определяли основные фракции андрогенов [общего и свободного тестостерона (Т), 17-оксипрогестерона (17-ОП), Дегидроэпиандростерона сульфата (DHEA-SO4), кортизола], глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) и гормонов щитовидной железы (ТТГ), а также соматотропного гормона (СТГ). Данный метод исследования проводился с использованием гормонального анализатора Cobas Core II («Roche», Швейцария) и тест-систем иммунохемилюминесценции «IMMULITE».

Лептин определяли при помощи набора для иммуносорбентного анализа с ферментной меткой (ELISA), основанного на принципе «сэндвича» Микротитровальные лунки были покрыты моноклональными антителами к лептину. Образец исследуемого материала, содержащий эндогенный лептин, инкубировали в лунке со специфическими кроличьими антителами к лептину. Сформированный «сэндвич-комплекс» вымывался и определяли связанный лептин.

Определяли грелин (от ghre – расти) – пептид, состоящий из 28 аминокислотных остатков, который может взаимодействовать с гипоталамусом и тем самым стимулировать уровень СТГ. Грелин синтезируется клетками слизистой желудка, а также клетками гипоталамуса и почек. Исследование грелина проводилось набором реагентов BCM Diagnostics в плазме крови в соответствии с инструкцией производителя.

2.5. Лучевые методы исследования

Для определения состояния репродуктивных органов проводили эхографическое исследование матки и придатков (трансабдоминальная эхография и трансвагинальная эхография) в динамике: до начала терапии в фолликулиновую (5-7 дни) фазу цикла и после ее окончания. Использовали УЗИ-сканер Toshiba SAL35A (Япония).

Оценивали:

- морфологию яичников: диаметр и количество антральных фолликулов, толщину капсулы, эхогенность стромы, объем яичников;
- размеры матки, эхогенность миометрия, толщину и структуру эндометрия.

В случае выявления гиперплазии эндометрия определяли показания к проведению пайпель-биопсии эндометрия.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) была проведена 6 (7,0%) пациенткам, у которых была выявлена гиперпролактинемия. МРТ исследования проводили на томографе со сверхпроводящим магнитом с полем 1 тесла (Т) и резонансной частотой для протонов 42 МГц («Magnetom Harmony», фирма «Siemens Medical Systems», ФРГ).

2.6. Кольпоскопия и онкоцитология

Проведена кольпоскопия на аппарате Leisegang 3ML 86 пациенткам, которой предшествовало взятие мазков на онкоцитологию с последующим их анализом.

2.7. Анкетирование обследованных пациенток

Нами проанкетировано по оригинальным анкетам 486 женщин, из которых 50,0% имели повышенную массу тела/ожирение, с целью выяснения особенностей их анамнеза и репродуктивного здоровья. По специально раз-

работанным анкетам обследовано 127 пациенток, составивших три клинические группы. Проведено психологическое обследование по опроснику многостороннего изучения самоотношения (МИС) у 21 пациентки.

2.8. Статистический анализ

Все статистические исследования проведены в среде пакета STATISTICA. Использовались критерии Краскера-Уоллиса, критерии серий Вальда-Вольфовица, критерии Колмогорова-Смирнова, U критерий Манна-Уитни. Также непараметрические критерии знаков и Вилкоксона. Рассчитывались числовые характеристики вариационного ряда: число женщин (N), среднее (M), стандартная ошибка среднего (m), достоверность выборок (p) по t критерию Стьюдента, тенденцию к статистически значимым различиям принимали при значении $p \leq 0{,}05$. Рассчитывали ранговые корреляции Спирмена. Применяли регрессионный анализ для выяснения прогнозных значений функции отклика. Использован метод Пошаговая с исключением модуля множественная регрессия пакета STATISTICA. Кроме этого, для прогнозирования показателей после лечения по показателям до лечения использовали критерий Хи-квадрат [61].

2.9. Объем проведенных исследований в рамках выполнения диссертационного исследования

Объем проведенных в рамках выполнения данной диссертационной работы исследований представлен в Таблице 11.

Таким образом, среди обследованных было проведено 2736 исследований, направленных на выявление изменений у пациенток всех групп исследования.

Таблица 11. Объем проведенных исследований

№№	Вид исследования	I группа		II группа		III группа		Всего
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
1.	УЗИ органов малого таза	45	45	41	41	41	-	213
2.	УЗИ щитовидной железы	6	-	-	-	-	-	6
3.	Кольпоскопия	45	-	41	-	41	-	127
4.	МРТ	6	-	-	-	-	-	6
5.	Определение гормонов	45	45	41	41	41	-	213
6.	Гормоны пищевого поведения	45	45	41	41	41	-	213
7.	Биохимическая коагулограмма	45	45	41	41	41	-	213
8.	Печеночные пробы, липиды крови	45	45	41	41	41	-	213
9.	Маркеры углеводного обмена	45	45	41	41	41	-	213
10.	Иммунологические показатели	45	45	41	41	41	-	213
11.	ОАМ	45	45	41	41	41	-	213
12.	ОАК	45	45	41	41	41	-	213
13.	ИППП	45	45	41	41	41	-	213
14.	Мазок на флору	45	45	41	41	41	-	213
15.	ВИЧ, гепатиты,RW	45	-	41	-	41	-	127
16.	Мазки на онкоцитологию	45	-	41	-	41	-	127
17.	Всего	642	495	574	451	574	-	2736

ГЛАВА III. СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОК С НЕВЫНАШИВАНИЕМ ПОСЛЕ ЭКО

3.1. Репродуктивная система у пациенток с метаболическими нарушениями и бесплодием

Наметившаяся положительная тенденция в решении демографических проблем, характерная для РФ в настоящее время, имеет свои особенности. Не секрет, что современный мир характеризуется целым рядом заболеваний, связанных с урбанизацией и ведением неподвижного образа жизни. К таким болезням относятся метаболические нарушения, проявляющиеся, в том числе, повышенной массой тела и ожирением. Возникающая патологическая прибавка массы тела является одной из неблагоприятных причин, ведущей к нарушению процессов деторождения. Число бесплодных женщин на фоне ожирения на сегодняшний день остается загадкой. Определение частоты сочетания бесплодия и ожирения, влияния ожирения на беременность и ее вынашивание является актуальной задачей, как и сочетание метаболических нарушений при бесплодии с другими гинекологическими заболеваниями.

Для решения этой задачи было проведено анкетирование по оригинальным анкетам 486 женщин репродуктивного возраста, страдающих бесплодием, из числа которых были выделены те, у кого была повышенная масса тела или ожирение. Из их числа 197 (40,53%) были в возрасте ранней репродукции (возраст 18-35 лет). Интервьюированных с повышенной массой тела (ИМТ 25,0-29,9 кг/м^2) или ожирением (ИМТ 30,0-38,7 кг/м^2) среди них было 85 (43,15%). Они составили группу «А». Проанкетировано 289 (59,47%) пациенток в возрасте поздней репродукции (36-49 лет), из которых 158 (54,67%) имели повышенную массу тела (ИМТ 25,0-29,9 кг/м^2) или ожирение (ИМТ 30,0-38,7 кг/м^2) – группа «В». В обеих группах нами были выделены подгруппы 1 и 2, которые соответствовали уровню ИМТ 25,0-29,9 кг/м^2 («А1» и «В1») и ИМТ 30,0-38,7 кг/м^2 («А2» и «В2»). Полученные данные представлены в Таблице 12.

Таблица 12. Количественные и качественные показатели частоты гинекологической патологии у пациенток групп исследования

Гинекологические заболевания	Группа А (n=85)				Группа В (n=158)			
	«А1» (n=48)		«А2» (n=37)		«В1» (n=89)		«В2» (n=69)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Олигоменорея	34	70,83	31	83,78	47	52,81	39	56,52
Аменорея	1	2,08	3	8,11	2	2,25	7	10,14
СПЯ	39	81,25	32	86,49	76	85,39	66	95,65
Эндометриоз	7	14,58	9	13,51	12	13,48	10	14,49
Сочетание СПЯ и эндометриоза	6	12,50	9	13,51	10	11,24	10	14,49
Миома	2	4,17	1	2,70	0	0	2	2,90
Метроэндометрит	43	89,58	35	94,59	76	85,39	67	97,10
Сальпингоофорит	48	100	34	91,89	89	100	69	100
Вагинит	23	47,92	12	32,43	36	40,45	27	39,13
ИППП	48	100	37	100	87	97,75	66	97,1
Кандидозный вагинит	7	14,58	11	29,73	3	3,37	14	20,29
Баквагиноз	10	20,83	13	35,14	9	10,11	21	30,43
Эктопия шейки матки	9	18,75	7	18,92	12	13,48	23	33,33
СХТБ	11	22,92	9	24,32	7	19,1	23	33,33
Число диагнозов на 1 пациентку	6,0		6,57		5,35		6,43	

Таким образом, анализ представленных данных позволяет нам сделать следующие выводы: среди пациенток с повышенной массой тела (ИМТ 25,0-29,9 кг/м^2) чаще всего и в возрасте ранней («А1»), и в возрасте поздней репродукции («В1») встречаются воспалительные заболевания – в 100% это сальпингоофорит в обеих группах и у более 85% метроэндометрит, причем в возрасте 18-35 лет («А1») на 4,19% метроэндометрит встречается чаще, чем в группе «В1» (36-49 лет), а в группе с ожирением наоборот: на 2,51% чаще в группе «В2», чем в группе «А2». Также часто встречаются ИППП: у 100% до 36 лет («А1» и «А2») и более 97% старше 35 лет («В1» и «В2») независимо от веса. Лидирует сочетание вагинита и кандидозного вагинита, которые составили у пациенток до 36 лет 62,5% («А1») при повышенной массе тела, а у обследованных старшего возраста («В1») с повышенной массой тела 43,82%, при разнице между группами 18,68%. А вот СПЯ на 4,14% чаще встречается у пациенток старшей возрастной группы («В1») с повышенной массой тела. У молодых («А1») с повышенной массой тела чаще встречается олигоменорея в отличие от пациенток старшего возраста («В1»): 70,83% против 52,81%. Разница составила 18,02%. Хотя эндометриоз и сочетание СПЯ с эндометриозом встречаются не так часто, но если прибавить к ним еще и синдром хронической тазовой боли (СХТБ), то частота возрастет до 50,0% у молодых опрошенных («А1») и до 43,82% у пациенток 36-49 лет («В1») с повышенной массой тела.

Группа с ожирением (ИМТ 30,0-38,7 кг/м^2) характеризуется тем, что сальпингоофорит в возрасте старше 35 лет («В2») встречает на 8,11% чаще, чем у молодых пациенток («А2»). Также на 2,51% чаще встречается у них метроэндометрит. А вот ИППП на 2,9% чаще встречаются в молодом возрасте («А2»). Вагиниты и кандидозные вагиниты у пациенток группы «В2» были у 59,42%, а у молодых («А2») у 62,16%, что на 2,74% чаще. СПЯ на 9,16% чаще встречался у пациенток группы «В2». Эндометриоз, сочетание эндометриоза и СПЯ, а также СХТБ у пациенток группы «А2» было у

51,34%, а в группе «В2» у 62,31%, что практически на 11% выше. В группе пациенток с ожирением высокой оказалась и частота баквагинозов: 35,14% в группе «А2», а в группе «В2» на 4,71% ниже (30,43%). Среди пациенток с ожирением значительно чаще в молодом возрасте встречалась олигоменорея: 83,78% (группа «А2») против 56,52% (группа «В2»), разница составила 27,26%. А вот аменорея чаще (на 2%) встречалась в старшем возрасте.

Несомненный интерес вызвал анализ выявленных гинекологических заболеваний у обследованных пациенток при сравнении одинаковых групп по возрасту, но имеющих разный ИМТ: повышенный вес и ожирение. Оказалось, что в группе «А1» и «А2» выявлены различия в 2 раза в частоте возникновения кандидозного вагинита: 14,58% и 29,73% соответственно. В 1,5 раза чаще в группе «А2» по сравнению с группой «А1» встречался баквагиноз: 35,14% и 20,83% соответственно. А вот вагинит наоборот, в 1,5 раза чаще встречался у пациенток группы «А1», чем у пациенток группы «А2»: 47,92% и 32,43% соответственно.

Хотя в абсолютных числах частота аменореи невелика, но она практически в 4 раза чаще выявлена была у пациенток группы «А2». Остальные показатели частоты встречаемости гинекологической патологии среди пациенток с повышенной массой тела («А1») и ожирением («А2») молодого возраста (18-35 лет) значимо не отличались.

Аналогичный анализ проведен и среди пациенток в возрасте 36-49 лет: группы «В1» и «В2». Выявлено 6-кратное увеличение частоты кандиозного вагинита с увеличением массы тела: 3,37% в группе «В1» и 20,29% в группе «В2». В 2,5 раза чаще в группе «В2» в сравнении с группой «В1» встречалась эктопия шейки матки: 33,33% и 13,48% соответственно. Аналогичная тенденция выявлена в частоте возникновения баквагиноза: в группе «В2» он встречался в 3 раза чаще, чем в группе «В1» – 30,43% и 10,11% соответственно.

Если частота эндометриоза и сочетания эндометриоза с СПЯ в группах «В1» и «В2» значимо не отличались, то частота СХТБ у пациенток группы

«В2» в 1,75 раза была чаще, чем у пациенток группы «В1»: 33,33% и 19,1% соответственно. Особое внимание хотелось бы уделить частоте встречаемости аменореи: 2,25% в группе «В1» и 10,14% в группе «В2». На 10,26% чаще встречается СПЯ у пациенток группы «В2» по сравнению с группой «В1»: 95,65% и 85,39% соответственно. Как среди пациенток 18-35 лет, так и в группе старше 35 лет, отмечена значимая разница в частоте возникновения аменореи среди пациенток с ожирением. Проведенный анализ частоты гинекологических заболеваний, приходящихся на одну пациентку, показал, что чаще страдают гинекологической патологией пациентки с ожирением (ИМТ 30,0-38,7 кг/м^2).

Таким образом, данные анализа анкет пациенток разного возраста и разного веса, страдающих бесплодием, позволяют сделать предварительные выводы: необходимо выявлять нарушения не только гормонального фона, но и метаболические нарушения, так как патогенез большинства гинекологических заболеваний, встречаемый у данного контингента, напрямую или косвенно связан с нарушениями углеводного обмена.

В связи с этим, нами был расширен опрос у 28 пациенток: 9 из группы «А1» и 7 из группы «А2»; 5 из группы «В1» и 7 из группы «В2». Задача была собрать у них так называемый «пищевой» анамнез в виде «пищевого дневника»: в течение произвольно выбранных последовательных 7 дней пациентки самостоятельно записывали что они ели, сколько ели и в какое время суток. Анализ представленных «отчетов» показал: пациенты не ориентированы в количестве потребляемой пищи до того, как они начали ее считать, они не учитывают калорийность используемых продуктов и не рассчитывают время потребления пищи (75% потребления и больше приходится на период после 18:00). Прием легкоусвояемых углеводов (фрукты) смещен на вечерние часы.

Кроме этого, нас интересовала их физическая активность. На вопрос: сколько километров в день проходит каждая из них, был получен ответ – «нисколько».

Таким образом, нами был сделан следующий промежуточный вывод, что менять необходимо жизненный уклад и нормализовать питание.

Параллельно с «пищевым» дневником наши пациентки измеряли артериальное давление (АД) в течение 7 дней утром и вечером. Оказалось, что уровень АД в группе «А1» составил 127,5±9,7 мм рт. ст., а в группе «А2» – 136,3±7,9 мм рт. ст. Среди пациенток с ожирением в группе «В1» АД составило 135,9±10,1 мм рт. ст., а в группе «В2» – 137,2±8,5 мм рт. ст.

Таким образом, обязательным в программе подготовки к беременности является исследование ЭКГ у пациенток с повышенной массой тела и ожирением, страдающих бесплодием, в любом возрасте. Учитывая, что ЭКГ входит в обязательный протокол обследования в программах ЭКО, мы рекомендуем при необходимости инструментальное исследование расширить: УЗИ сердца, Холтеровское мониторирование и консультация кардиолога.

Значимым мы считаем сбор «семейного» анамнеза. Из числа обследованных с метаболическими нарушениями разного возраста оказалось, что имеется определенный преморбидный фон. Часто среди опрошенных встречалась склонность к «семейной» гипертензии: у 17 (35,42%) пациенток среди группы «А1» и у 21 (56,76%) из группы «А2». Среди пациенток старшего возраста тенденция была аналогичной: у 23 (25,84%) пациенток группы «В1» и у 41 (59,42%) среди пациенток группы «В2». Возникновение СД до 55 лет среди родственников первой линии отметили 5 пациенток группы «А1» (10,42%) и 11 группы «А2» (29,73%). Среди пациенток группы «В1» возникновение СД отметили 13 опрошенных (14,6%), а среди группы «В2» 17 (24,64%) пациенток. Повышение массы тела с детства отметили 8 (16,67%) опрошенных группы «А1» и 19 (51,35%) пациенток группы «А2». Среди опрошенных в группе «В1» таких было 31(34,83%), а в группе «В2» 35 (50,72%).

Таким образом, сбор анамнеза позволяет нам более тщательно подойти к выбору программы обследования, что и было нами учтено при подготовке к беременности после ее предшествующего прерывания.

В анкету мы включили также вопросы относительно предыдущих беременностей, если они были. Оказалось, что из числа 85 анкетированных группы «А» имели беременности в анамнезе 17 человек (20,0%) с повышенным весом («А1») и 32 опрошенные (37,6%) пациентки с ожирением (группа «А2»), а в группах «В1» и «В2» 62 (39,2%) и 65 (41,1%) опрошенных соответственно. Данные о течении беременности, родов и послеродового периода представлены в Таблице 13. Кроме этого, мы включили в анкету такие вопросы, как оценка по шкале АПГАР рожденных нашими опрошенными детей (если помнили) и вес детей в настоящее время (на момент опроса) по категориям: нормальный, повышенная масса тела, ожирение.

Таблица 13. Количественные и качественные показатели частоты беременностей, родов, их осложнений и состояния детей

Показатели	Группа А (n=85/49)				Группа В (n=158/127)			
	«А1» (n=17)		«А2»(n=32)		«В1» (n=62)		«В2» (n=65)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Роды 1	12	70,59	14	43,75	29	46,77	37	56,92
Роды 2	4	23,53	17	53,13	31	50,0	22	33,85
Роды 3 и больше	1	5,88	1	3,12	2	3,23	6	9,23
Аборты артифициальные 1	7	41,18	19	59,38	35	56,45	37	56,92
Аборты артифициальные 2	10	58,82	10	31,25	12	19,35	18	27,69
Аборты артифициальные 3 и более	0	0	3	9,37	1	1,61	10	15,39
Самопроизвольный аборт 1	3	17,65	2	6,25	4	6,45	9	13,85
Самопроизвольный аборт 2	1	5,88	2	6,25	0	0	2	3,08

(Продолжение)

Показатели	Группа А (n=85/49)				Группа В (n=158/127)			
	«А1» (n=17)		«А2»(n=32)		«В1» (n=62)		«В2» (n=65)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Самопроизвольный аборт 3 и больше	0	0	4	12,5	3	4,84	3	4,62
Кесарево сечение	14	82,4	21	65,6	32	51,6	29	44,6
Осложнения после кесарева сечения	8	47,1/ 57,1	12	37,5/ 57,1	10	16,1/ 31,3	14	21,5/ 48,3
Осложнения после родов	4	23,53	9	28,13	12	19,35	9	6,15
Осложнения после абортов	1	5,88	2	6,25	2	3,23	3	4,62
АПГАР НР* 8-10 баллов	5	29,41	14	43,75	39	62,9	37	56,92
АПГАР НР* 7 баллов и ниже	12	70,59	18	56,25	23	37,1	28	43,08
Мертворожденные	0	0	1	3,1	2	3,2	3	4,6
Вес НР* 4000 г и >	4	23,53	8	25,0	11	17,74	23	35,38
Вес НР* 2500-3999	9	52,94	17	53,12	42	67,74	34	52,31
Вес НР* 2499 г <	4	23,53	7	21,88	9	14,52	8	12,31
В н/в** дети с нормальным весом	11	64,71	15	46,87	43	69,36	42	64,62
В н/в** дети с повышенным весом	4	23,53	13	40,63	12	19,35	20	30,76
В н/в** дети с ожирением	2	11,76	4	12,5	7	11,29	3	4,62

Примечание. * – новорожденный –НР; ** – настоящее время –н/в.

Таким образом, в возрасте ранней репродукции у пациенток с повышенной массой тела чаще были одни роды, а с ожирением двое родов. В группе с повышенной массой тела чаще было сделано два аборта, а в группе с ожирением один. Самопроизвольные выкидыши чаще были у пациенток с повышенной массой тела, а осложнения после родов и абортов у опрошенных с ожирением. Высоким оказался процент новорожденных, оцененных по шкале АПГАР 7 баллов и ниже в обеих группах (Таблица 13): 70,59% и 56,25% среди пациенток 18-35 лет с повышенной массой тела и ожирением соответственно. В обеих группах чаще рождались дети с нормальной массой тела, а вот с повышенной массой тела при рождении (4000 г и больше) и низкой (2499 г и ниже) каждая четвертая. Однако, в группе с ожирением крупных детей рождалось на 3,12% больше. Высоким оказался процент детей с ожирением в настоящее время: 11,76% среди опрошенных мам с повышенной массой тела и 12,5% среди мам с ожирением. Если в группе с повышенной массой тела детей с нормальным весом было подавляющее количество (64,71%), то в группе с ожирением дети с нормальным весом и повышенным составили 46,87% и 40,63% (Таблица 13).

Картина среди опрошенных в возрасте поздней репродукции несколько отличалась: в группе с повышенной массой тела чаще рожали два раза, а в группе с ожирением один. Превалировал в обеих группах один артифициальный аборт в анамнезе (56,45% в группе «B1» и 56,92% в группе «B2»). Один самопроизвольный аборт в два раза чаще был в группе с ожирением, а вот по три самопроизвольных аборта в обеих группах было около 5% (Таблица 13).

Родоразрешение путем операции кесарево сечение преобладало среди всех опрошенных. Чаще всего оперативным путем родоразрешались пациентки до 35 лет: группа «A1» в 82,4% и группа «A2» в 65,6%. Среди старшей возрастной группы чаще оперировали пациенток с повышенной массой тела, чем с ожирением: 51,6% в группе «B1» и 44,6% в группе «B2». Таким образом, частота оперативного родоразрешения составляет более 50% во всех группах и ведет у пациенток к осложнениям послеоперационного периода в

виде нарушения инволюции матки, наличию ВЗОМТ и влагалища, нарушению репарационных процессов.

Осложнения после родов в 3 раза чаще были у опрошенных с повышенной массой тела, а осложнения после абортов на 1,5% чаще в группе с ожирением. Что касается осложнений после операции кесарева сечения, то оказалось, что в возрасте 18-35 лет среди пациенток группы «А1» и группы «А2» осложнения составили 57,1% при расчете от числа проведенных оперативных родов. Если расчет проводить от общего числа опрошенных, то частота осложнений в этих группах составит 47,1% и 37,5% соответственно. Что касается возраста 36-49 лет, то чаще осложнения были у пациенток с ожирением («В2») – 48,3% от числа оперативных родов, а в группе «В1» таких было 31,3%. Если рассчитывать частоту осложнений от числа всех опрошенных, то она составила 16,1% и 21,5% соответственно в группах «В1» и «В2».

Процент новорожденных, оцененных по шкале АПГАР 7 баллов и ниже в обеих группах был ниже, чем процент новорожденных, оцененных на 8-10 баллов и в 1,5-2 раза ниже, чем среди аналогичных групп возраста ранней репродукции. Каждая третья из пациенток с ожирением родила крупного ребенка (35,38%), среди опрошенных с повышенной массой тела таких было 17,74%. Оказалось, что среди пациенток с повышенной массой тела возраста 35-49 лет в настоящее время детей с ожирением практически в 2,5 раза больше, чем среди пациенток с ожирением (Таблица 13). И наоборот, детей с повышенной массой тела более чем в 1,5 раза больше среди опрошенных с ожирением (Таблица 13). Что касается возраста 18-35 лет, то количество детей с ожирением в обеих группах было одинаковым («А1» и «А2»), а с повышенным весом в группе «А2» в 1,7 раза больше.

Таким образом, анализ не выявил зависимости в количестве родов, абортов, самопроизвольных выкидышей у мам, имеющих повышенную массу тела и ожирение в различном возрасте. А вот то, что касается новорожденных: каждый четвертый ребенок рождается с повышенной массой тела, каж-

дый пятый в возрасте ранней репродукции с низкой массой, а в возрасте поздней репродукции с низкой массой тела рождается каждый шестой. Среди молодых мам с ожирением («А2») более половины имеют детей с повышенной массой тела и ожирением – 53,13%. В других подгруппах («А1», «В1», «В2») таких детей было 30-35% (каждая третья). Количество мертворождений было практически одинаковым по группам, исключая группу «А1», где все дети родились живыми. А в остальных группах уровень мертворождения был от 3,1% до 4,6% - наибольший показатель был у пациенток с ожирением в возрасте 36-49 лет («В2»).

Необходимо отметить, что не все опрошенные нами женщины имели повышенную массу тела или ожирение на момент анализируемых беременностей. Из числа пациенток раннего репродуктивного возраста имели на момент беременности повышенную массу тела и ожирение 23 пациентки, из их числа рожденных ими девочек, достигших пубертатного возраста на момент сбора анамнеза, было 7 человек. У 5 из них (71,43%) были отмечены признаки раннего полового созревания. Среди аналогичной группы позднего репродуктивного возраста, которая составила 43 пациентки, родилось 27 девочек и на момент осмотра все они достигли пубертата. Признаки раннего полового созревания были установлены у 22 (81,48%). В работе Ai Kubo et al. (2016) [81] показано, что наличие у матери ожирения и гипергликемии во время беременности связано с риском раннего пубертата у девочек. Несомненно важным является наличие раннего полового созревания, так как именно оно связано не менее чем с 20 проблемами со здоровьем: преждевременное развитие груди связано с более высоким риском эстроген-зависимых типов раков (например, молочная железа), преждевременное пубархе ассоциировано с нарушением регуляции метаболизма, диабетом и т.д.

Таким образом, при планировании беременности необходимо у женщин, имеющих ИМТ более 25,0 кг/м^2, корректировать образ жизни, а также вес. Необходимо стараться, чтобы в беременность женщины входили с нормальной массой тела. Сама по себе беременность подразумевает наблюдение

за весом и требует адекватных физических упражнений, корректировки питания и предупреждения развития гестационного сахарного диабета.

3.2. Характеристика самооценки женщин с нормальной и избыточной массой тела, участвующих в программах ЭКО

Большинство женщин страдают чрезмерной нетерпимостью к своим недостаткам, в том числе и к повышенной массе тела и ожирению. Одним из неблагоприятных факторов служит зависимость от мнения окружающих, а также низкая самооценка. А если к проблеме лишнего веса присоединяется еще и бесплодие, то самооценка таких пациенток резко падает. Нам показалось интересным оценить самооценку у пациенток с нормальной и избыточной массой тела, участвующих в программах ВРТ.

Пациенты двух групп: с нормальным весом (12 женщин) и с повышенной массой тела (9 женщин), участвующих в программах ВРТ, тестировались опросными методами. Мы провели тестирование по опроснику многостороннего изучения самоотношения (МИС) и сравнили самооценку бесплодных женщин, участвующих в программах ВРТ, различающихся по весу: 1 группа (57,14%) – с нормальным весом и 2 группа (42,86%) с повышенной массой тела. Вопросы касались самоуверенности, саморуководства, закрытости/открытости, ожидаемого отношения окружающих, вопросы самопринятия и самопривязанности, внутренней конфликтности и самообвинения. Оценивались ответы по балльной шкале от «0» до «10» баллов. Оказалось, что практически все показатели (самоуверенность, саморуководство, закрытость/открытость, самопринятие и самопривязанность) в группе с нормальным весом были в среднем на 1-2 балла выше, а вот внутренняя конфликтность и самообвинение, наоборот, на 1,5-2 балла ниже (Таблица 14). Наличие бесплодия и необходимость решать проблему через процедуру ЭКО оказывала негативное влияние на анкетированных пациенток. Но у тех, кто имел нормальный вес, в отличии от пациенток с избыточным весом, не было вы-

сказано тех повышенных претензий к себе и своему внешнему виду, которые были характерны для интервьюированных с повышенной массой тела.

Таблица 14. Самооценка пациенток с нормальным и избыточным весом, участвующих в программах ЭКО

Шкалы оценки	Нормальный вес n=12	Повышенный вес n=9
	M±m	M±m
Самоуверенность	7,3±1,05	5,8±0,92*
Саморуководство	7,7±0,78	5,9±0,48*
Закрытость/открытость	7,15±1,2	5,95±0,74*
Ожидаемое отношение других	7,5±0,59	6,05±0,98*
Самоценность	8,4±1,3	6,3±1,02*
Самопринятие	8,8±1,4	6,5±1,1*
Самопривязанность	6,3±1,2	5,8±0,78
Внутренняя конфликтность	3,85±0,07	5,38±0,4*
Самообвинение	4,05±0,03	5,9±0,87*

Примечание:*достоверность различий между группами $p<0,05$

Таким образом, само по себе бесплодие и невозможность наступления самостоятельной беременности делают пациенток зависимыми от собственного мнения и от мнения окружающих. А если к этому присоединяется еще и повышенный вес, то это снижает самоуверенность и открытость, самопринятие и восприимчивость к себе со стороны окружающих. Наряду с этим, в группе с избыточным весом отмечено усиление внутреннего конфликта по отношению с однородной группой, но имеющей нормальный вес. Кроме этого, в группе с повышенной массой тела было высказано более высокое чувство самообвинения. Вычисление средних показателей позволило нам вы-

явить некоторую тенденцию в изменении самоотношения у женщин с повышенной массой тела (Таблица 14). Выявлены достоверные отличия по всем исследуемым параметрам самооценки между группами ($p<0,05$), кроме показателя самопривязанности. Непосредственно анализ шкалы «закрытость-открытость» позволяет нам сделать вывод, что опрашиваемые женщины продемонстрировали честность в своих ответах. Анализ шкалы «самоуверенность» показал, что женщины с нормальной массой тела более высокого мнения о себе по сравнению с теми, кто имеет повышенную массу тела. Шкала «саморуководство» характеризует локус контроля, следовательно у женщин с нормальной массой тела имеется внутренний локус контроля, а у женщин с повышенной массой тела имеется внешний локус контроля. Они пытаются все свои неприятности, неудачи и достижения видеть во внешних обстоятельствах, судьбе, людях, которые окружают и не могут искать причины в себе. Проведенное исследование позволяет нам сделать вывод о том, что женщины с повышенной массой тела меньше ожидают благоприятного исхода от программы ЭКО. У них же (пациенток с повышенной массой тела) более низкая оценка по шкале «самоценность». То есть снижена своя собственная оценка, недостаток ценности собственного «Я», меньше любви к себе, более низкая оценка по внутренним критериям любви, духовности, богатства внутреннего мира. Женщины с повышенной массой тела более к себе недружелюбны по шкале «самопринятие».

Очень похожа оценка по шкале «самопривязанность», что показывает стремление обеих групп к собственному изменению. А вот по шкале «внутренняя конфликтность» и шкале «самообвинение» большая неудовлетворенность собой у женщин с повышенной массой тела, они осознают свои трудности, при этом готовы упрекать себя в неудачах, больше и чаще, чем пациентки с нормальным весом. Таким образом, включение психолога в этап прегравидарной подготовки пациенток с повышенным весом и ожирением в программах ЭКО должно быть обязательным.

3.3. Патофизиологические механизмы ожирения

Целый ряд научных работ [86, 87, 231] доказывает, что ЦО более прочно ассоциировано с липидными нарушениями, чем общее ожирение.

Таблица 15. Сравнительная характеристика показателей центрального ожирения и липидов крови в группах исследования

Показатели	I группа n=45	II группа n=41	III группа n=41	P
	1	2	3	
	M±m	M±m	M±m	
ИМТ, кг/м^2	32,7±1,23 (30,0-36,0)	26,944±1,348 (25,0-29,9)	22,659±1,684 (18,5-24,9)	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}>0,001
ОТ, см	108,51±6,45 (97-128)	101,829±6,542 (91-112)	72,585±7,152 (62-85)	p_{1-2}<0,05 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,001
Холестерин, ммоль/л	6,076±0,214 (5,69-6,4)	5,271±0,3 (4,87-5,71)	3,021±0,528 (2,8-5,9)	p_{1-2}>0,05 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}>0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,594±0,208 (1,76-2,89)	1,735±0,133 (1,54-1,93)	0,949±0,379 (0,42-1,63)	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,001
Х-ЛПВП, ммоль/л	0,938±0,077 (0,67-1,04)	1,014±0,126 (0,92-1,56)	1,474±0,296 (0,93-1,99)	p_{1-2}>0,05 p_{1-3}<0,01 p_{2-3}<0,05
Х-ЛПНП, ммоль/л	1,022±0,071 (0,99-1,45)	1,795±0,113 (1,69-2,03)	2,443±0,728 (1,49-4,04)	p_{1-2}<0,001 p_{1-3}<0,001 p_{2-3}<0,001
Коэффициент атерогенности	4,258±0,489 (3,2-5,03)	2,495±0,454 (1,8-3,2)	1,743±0,344 (1,5-3,0)	p_{1-2}<0,05 p_{1-3}<0,05 p_{2-3}<0,05
Аполипопротеин В, г/л	1,652±0,399 (0,74-2,38)	1,081±0,125 (0,73-1,18)	1,085±0,122 (0,6-1,17)	p_{1-2}<0,01 p_{1-3}<0,01 p_{2-3}>0,1

Связь ожирения с дислипидемией, проявляющаяся повышением холестерина, триглицеридов, аполипопротеина В и снижением Х-ЛПВП, являются наиболее стойкими и определенными [129, 146, 232]. Основываясь на этих данных в группах исследования нами проведено сравнение показателей цен-

трального ожирения (ИМТ, ОТ) и показателей липидного обмена: холестерина, триглицеридов, Х-ЛПВП и Х-ПНП, коэффициента атерогенности и уровня аполипопротеина В (Таблица 15).

Нами проведено сравнение ИМТ по группам, а так как групп больше двух, то мы воспользовались критерием Краскела-Уоллиса. Критерии Краскела-Уоллиса между всеми группами меньше, чем 0,05 то отличие показателя во всех трех группах статистически значимо, что изображено на диаграммах размаха (Рисунок 3).

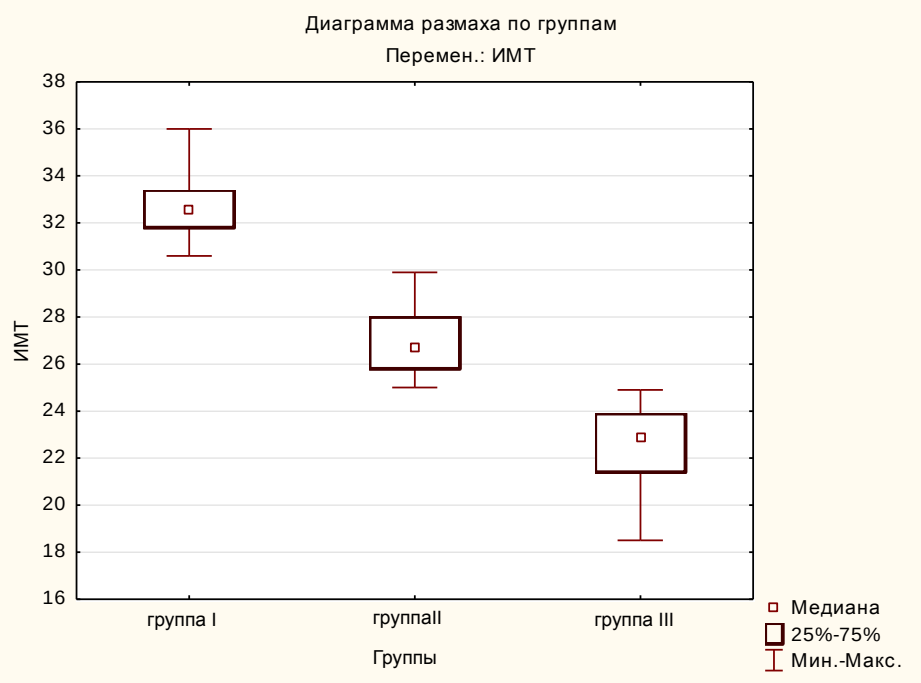

Рисунок 3 – Диаграмма размаха показателей ИМТ в группах

Аналогичную картину мы получили при анализе ОТ по трем группам: уровни значимости p критерия Краскела-Уоллиса во всех группах меньше, чем 0,05, следовательно отличие показателя во всех трех группах статистически значимо. Порядок отличия отображен на Рисунке 2.

Исходный уровень холестерина и триглицеридов по группам отличался по уровню p критерия Краскела-Уоллиса статистически значимо (Таблица 15), а порядок отличия отражен на диаграммах Рисунка 4 и Рисунка 5.

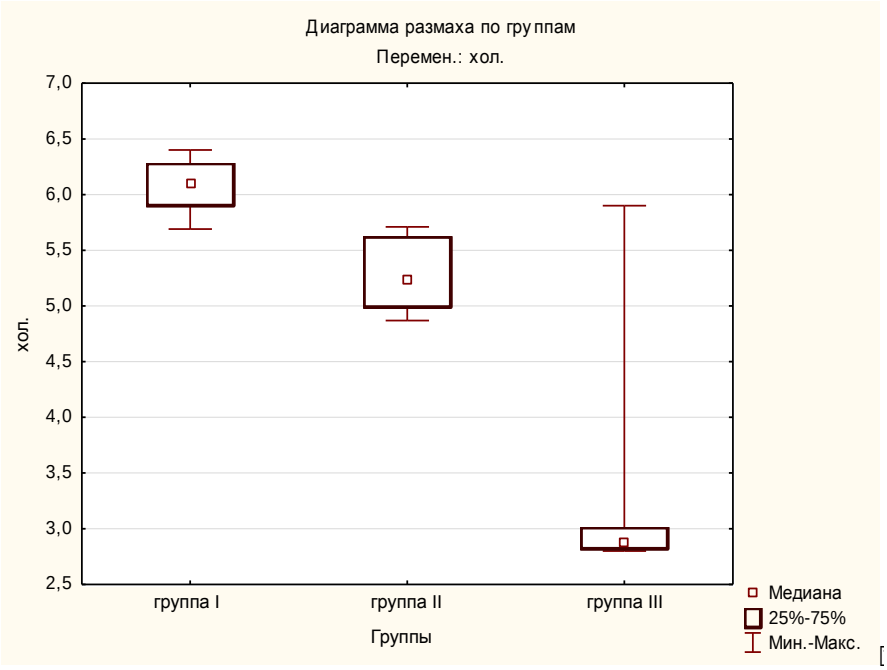

Рисунок 4 – Показатели размаха по группам уровня холестерина

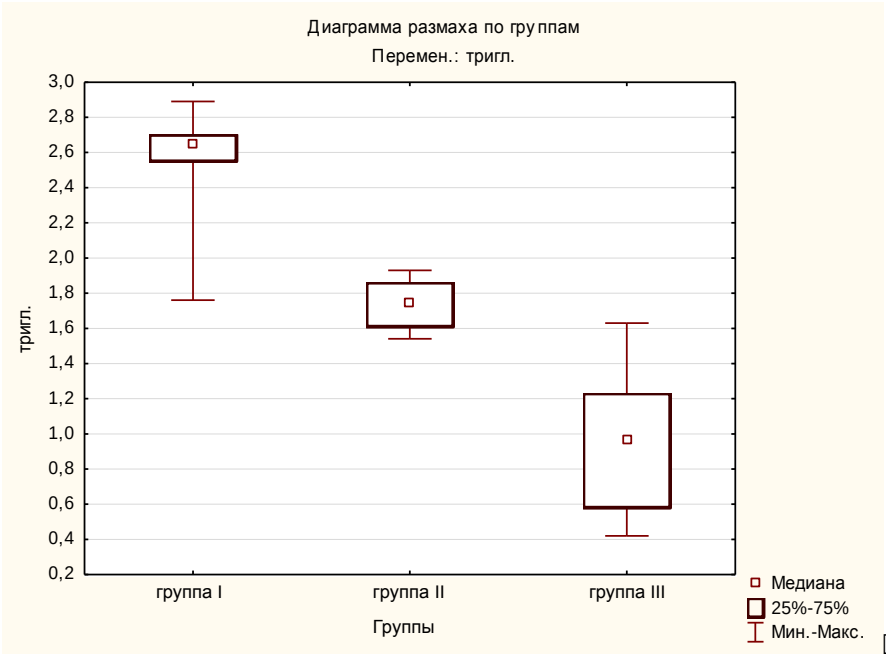

Рисунок 5 – Показатели размаха по группам уровня триглицеридов.

Несколько отличная картина отмечена нами при анализе Х-ЛПВП: так как уровни значимости p критерия Краскела-Уоллиса не для всех групп меньше, чем 0,05, то отличие показателя статистически значимо не для всех пар групп. В группе II и I отличие не является статистически значимым, что

подчеркивает возникающие при повышении массы тела и ожирении однонаправленные изменения.

Несколько отличная картина во всех группах при анализе уровня Х-ЛПНП: уровни значимости р критерия Краскела-Уоллиса между показателями трех групп меньше, чем 0,05, то есть отличие показателя во всех 3 группах статистически значимо. Порядок отличия отображен на диаграммах размаха (Рисунок 6).

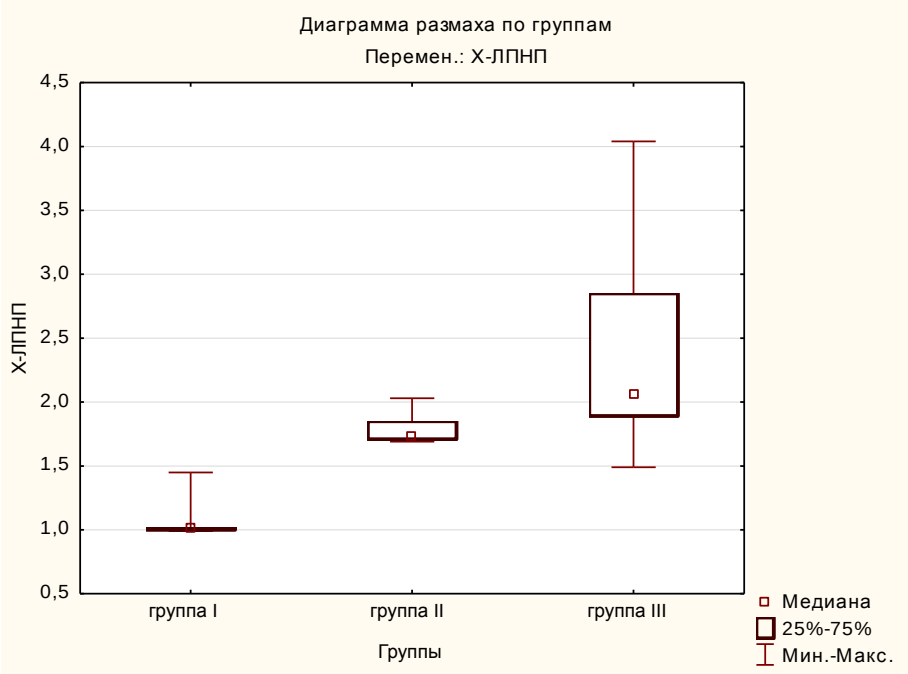

Рисунок 6 – Показатели размаха по группам показателей Х-ЛПНП

Статистически значимыми оказались и различия в показателях между тремя группами коэффициента атерогенности (Таблица 15, Рисунок 7).

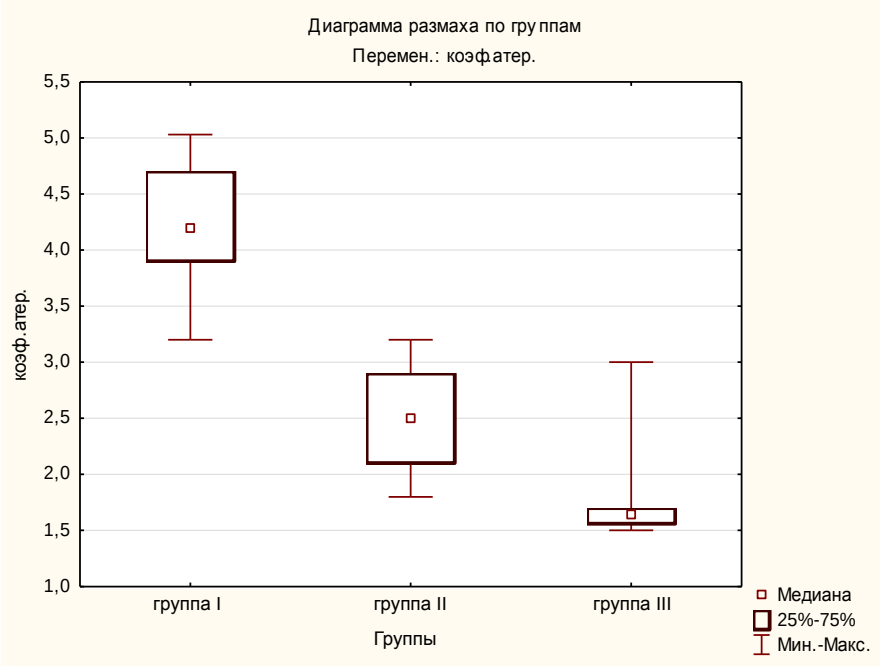

Рисунок 7 – Показатели размаха переменных коэффициента атерогенности в группах

Анализ уровня аполипопротеина В показал, что нет достоверной разницы между его уровнями в группах II и III, то есть отличия показателя согласно р критерия Краскела-Уоллиса статистически значимо не для всех групп (Рисунок 8).

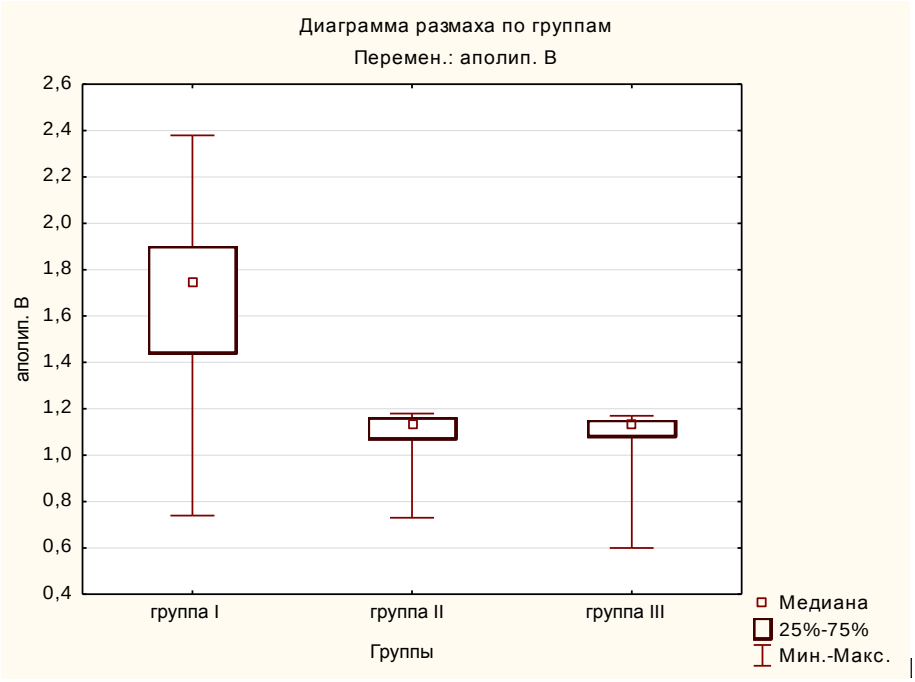

Рисунок 8 – Показатели размаха уровня аполипопротеина В между группами исследования

Рассматривать дислипидемию при повышенной массе тела и ожирении необходимо как многокомпонентный эффект. Зачастую имеется связь с рисками возникновения ССЗ, что можно рассматривать как метаболические нарушения, которые приводят к формированию метаболического синдрома. Мы рассматриваем повышенный вес и ожирение как важную детерминанту выявленных дислипидемических состояний, проявляющихся множеством метаболических воздействий, в том числе и показателей углеводного обмена.

Нами в исследовании проведено определение уровня «тощаковой» глюкозы, гликозилированного гемоглобина (HbA1c), С-пептида, инсулина, а также рассчитывался индекс Caro и индекс HOMO. Кроме этого, мы определяли гормоны пищевого поведения: лептин и грелин (Таблица 16).

Таблица 16. Сравнительная характеристика показателей углеводного обмена и гормонов пищевого поведения в группах исследования

Показатели	I группа n=45	II группа n=41	III группа n=41	P
	1	2	3	
	M±m	M±m	M±m	
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,2	4,9±0,6	4,3±1,2	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}>0,1$ $p_{2-3}>0,1$
HbA1c, %	5,8±0,3	5,2±0,8	4,9±0,7	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,1$
С-пептид, нг/мл	2,7±0,04	2,1±0,02	1,9±0,08	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,05$
Инсулин, мкМЕ/мл	23,9±1,03	16,7±0,79	8,48±0,87	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Индекс Caro	0,296±0,02	0,352±0,037	0,385±0,01	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}>0,1$
Индекс HOMO	3,84±0,3	2,4±0,12	1,68±0,03	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$

(Продолжение)

Показатели	I группа n=45	II группа n=41	III группа n=41	P
	1	2	3	
	M±m	M±m	M±m	
Лептин, нг/мл	52,753±0,940	37,325±1,703 n=16	21,724±2,567 n=12	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}>0,05$ ($p_{2-3}=0,18$)
Грелин, нг/мл	69,723±1,737 n=12	48,723±2,498 n=16	31,891±2,081 n=12	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$

Анализ приведенных в Таблице 16 данных показал, что достоверной разницы между тремя группами в уровнях глюкозы и HbA1c не выявлено. А вот уровень С-пептида и инсулина достоверно различался между тремя группами ($p<0,001$). Исключение составляет достоверная разница С-пептида между II и III группами, при $p<0,05$. Подсчет индекса Caro показал, что достоверная разница, с высокой ее степенью, выявлена только между группами I и III ($p<0,001$). А вот индекс HOMO достоверно различался между всеми группами, при $p<0,001$. При этом необходимо отметить, что чем выше индекс HOMO, тем ниже чувствительность к инсулину, и, следовательно, выше инсулинорезистентность [33], что характерно для I группы, страдающей ожирением. Кроме этого, уровень индекса Caro ниже 0,33 говорит о нарушении усвоения глюкозы, что также характерно для I группы (пациентки с ожирением).

Анализ полученных результатов уровней гормонов пищевого поведения показал, что так как уровни значимости p критерия Краскела-Уоллиса при определении грелина между тремя группами меньше, чем 0,05, то отличие показателя статистически значимо, а порядок отличия отображен на диаграммах размаха (Рисунок 9).

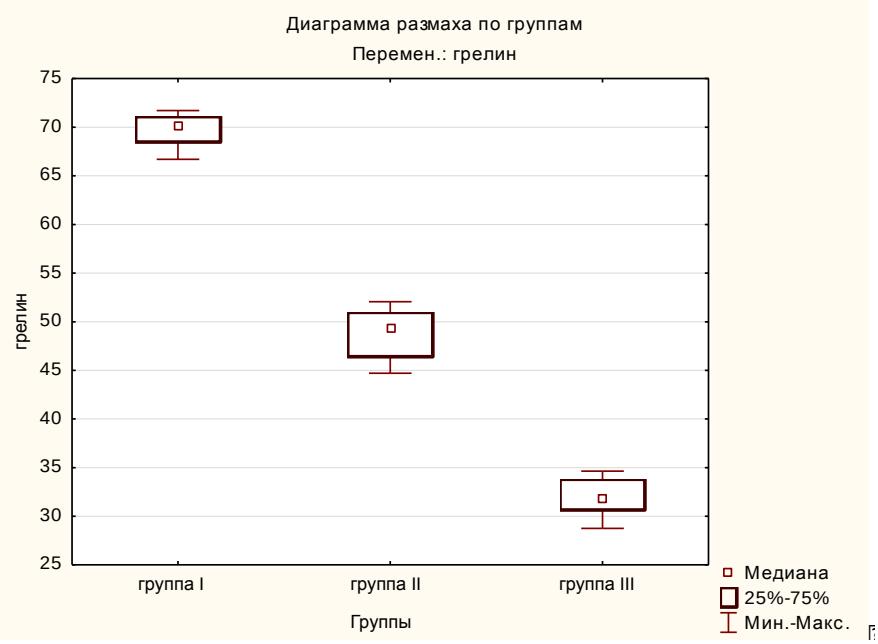

Рисунок 9 – Показатели размаха уровня грелина среди групп исследования

Несколько иная картина оказалась при анализе уровня лептина (Таблица 16): между II и III группами различие не является статистически значимым. Но уровень значимости p = 0,18 принимает достаточно малое и близкое к 0 значение и, так как на представленном графике (Рисунок 10) диаграммы размаха для групп II и III в достаточной степени смещены друг от друга, целесообразно воспользоваться параметрическим критерием сравнения средних – однофакторным дисперсионным анализом. При сравнении средних показателей между всеми группами, мы обнаружили достоверную разницу: все p меньше, чем 0,05, поэтому справедливым будет утверждение, что отличие показателя во всех группах статистически значимо.

Таким образом, выявленные статистически достоверные различия в показателях гормонов пищевого поведения между группами, уровне липидов, в дальнейшем явились основой для проведения анализа эффективности проводимой прегравидарной подготовки у пациенток с метаболическими нарушениями в программах ЭКО.

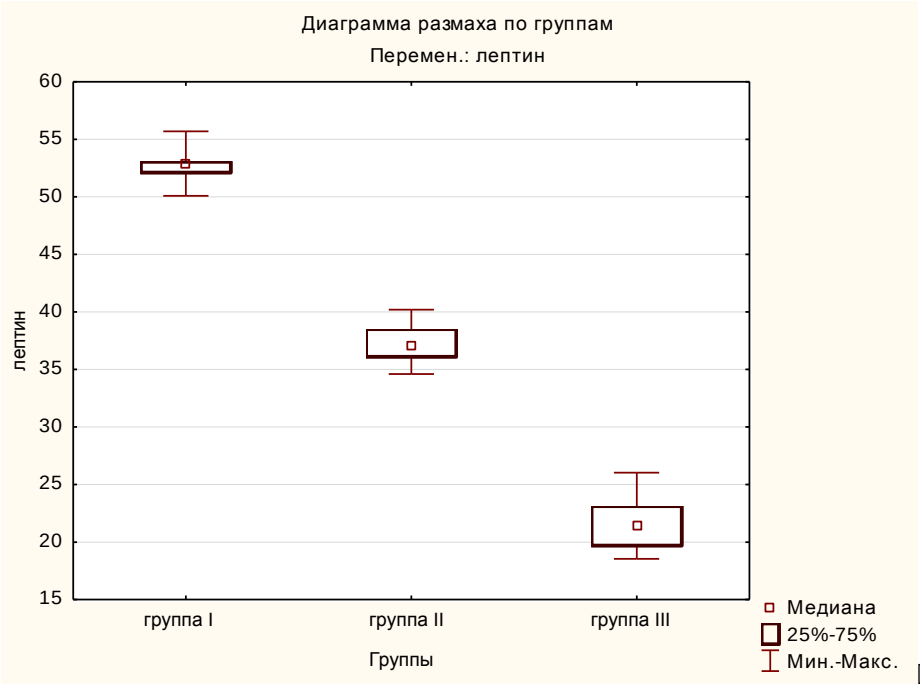

Рисунок 10 – Показатели размаха уровня лептина групп исследования

3.4. Гормональный и иммунный статус в группах исследования

К одному из ведущих факторов развития метаболических нарушений относят изменение уровня половых гормонов, что зачастую связано с их колебанием в период становления менструальной функции, во время беременности, лактации и во время восстановления репродуктивного здоровья после родов, абортов и несостоявшейся беременности. Проведенный анализ показал, что большинство наших пациенток находятся в постоянной стрессовой ситуации. На ее реализацию влияют факторы преморбидного фона, наличие экстрагенитальной и гинекологической патологии, факторы внешней среды и т.д.. Уровень гормонов зависит также от того, как пациент относится к ситуации, в данном случае к факту свершившегося самопроизвольного выкидыша после ЭКО. Часть пациенток активно преодолевает ситуацию, часть приспосабливается, но при этом отмечается тенденция к изменению гормонального статуса, изменяется также иммунологический статус, а часть, наоборот, поддаются стрессовой ситуации, что ведет к гормональным нарушениям. Основными гормонами, связанными со стрессом являются пролактин и кортизол. Однако на уровень пролактина может повлиять и уровень ТТГ, так как у ча-

сти пациенток с гиперпролактинемией имеется первичный гипотиреоз, следовательно, определение ТТГ также является необходимым. Так как тропным гипофизу гормоном, влияющим на уровень кортизола (также являющегося гормоном стресса), является АКТГ, мы также внесли его в исследовательскую базу. Описана связь уровня СТГ с гормоном пищевого поведения грелином, в связи с чем мы определяли и его уровень. Уровень ЛГ влияет на выработку андрогенов в яичнике, которые вызывают центральное ожирение и зависит в том числе от уровня ФСГ. Поэтому определение ЛГ и ФСГ, а также общего и свободного тестостерона, DHEA-SO4 и ГСПС также является актуальным. Данные уровня гормонов отражены в Таблице 17.

Таблица 17. Уровень гормонов в группах исследования

Показатели	I группа n=45	II группа n=41	III группа n=41	P
	1	2	3	
	M±m	M±m	M±m	
ТТГ, мМЕ/л	1,76±0,02	1,85±0,04	1,9±0,01	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}>0,1$
Пролактин, мкМЕ/мл	444,75±38,27	289,41±53,53	316,39±20,16	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}>0,1$
СТГ, нг/мл	6,45±0,243	4,656±0,647	2,941±0,292	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
АКТГ, нг/мл	22,4±2,7	21,3±2,7	17,9±1,2	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}>0,1$ $p_{2-3}>0,1$
ЛГ, мМЕ/мл	9,798±0,688	5,349±0,828	4,943±0,4	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}>0,1$
ФСГ, мМЕ/мл	5,67±1,9	6,54±1,3	7,87±0,94	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}>0,1$ $p_{2-3}>0,1$
Общий Т, нг/мл	0,485±0,02	0,368±0,047	0,155±0,019	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$

(Продолжение)

Показатели	I группа n=45	II группа n=41	III группа n=41	P
	1	2	3	
	M±m	M±m	M±m	
Расчетный свободный Т, %	2,086±0,063	1,785±0,179	1,018±0,102	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
ГСПС, нмоль/л	34,6±3,7	59,7±5,9	64,5±3,8	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}>0,1$
Кортизол, нг/мл	168,502±5,953	163,824±14,61	136,695±9,554	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$
ДНЕА-SO4, мкг/дл	141,3±8,5	126,5±12,9	104,7±7,12	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}>0,1$

Анализ представленных в Таблице 17 данных позволяет нам сделать следующие выводы, что все показатели гормонального фона, определяемого в промежуток времени с 08.00 до 09.00 на 2-3 дни МЦ, находились в пределах референсных значений. Однако, оказалось, что не смотря на то, что показатели были в пределах нормы, выявлены достоверные различия в показателях ТТГ между I и II ($p<0,05$) группами, I и III группами ($p<0,001$). С высокой степенью достоверности различались показатели уровня пролактина ($p<0,001$) между I и II, а также I и III группами. Между показателями группы II и III (контроль) отличие не является статистически значимым (Рисунок 11).

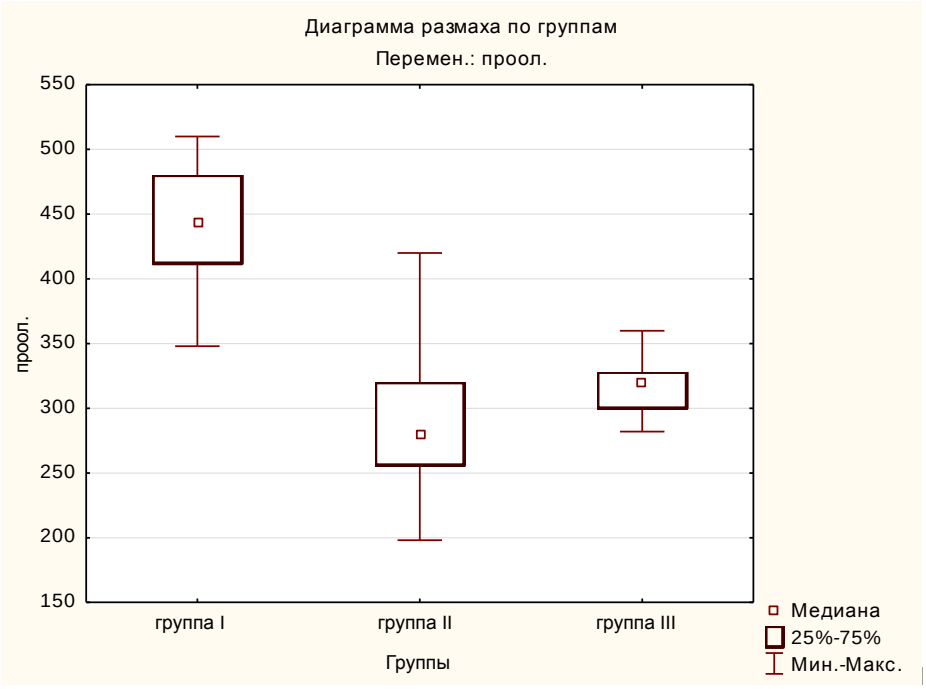

Рисунок 11 – Диаграмма показателей размаха уровня пролактина в группах исследования

Анализ уровня кортизола, который также как и пролактин является стрессовым гормоном, различался достоверно между I-III и II-III группами ($p<0,05$). Статистически значимых различий между группами I и II нами не выявлено ($p=0,17$).

Учитывая, что по данным литературы [58, 139] уровень СТГ коррелирует с уровнем грелина, мы провели исследование показателей СТГ и оказалось, что имеется статистически значимая разница ($p<0,001$) между всеми группами, что отражено в диаграмме (Рисунок 12).

Анализ данных уровня грелина (Таблица 16) и уровня СТГ (Таблица 17) показывает, что оба показателя увеличиваются вместе с весом, то есть имеется прямая зависимость.

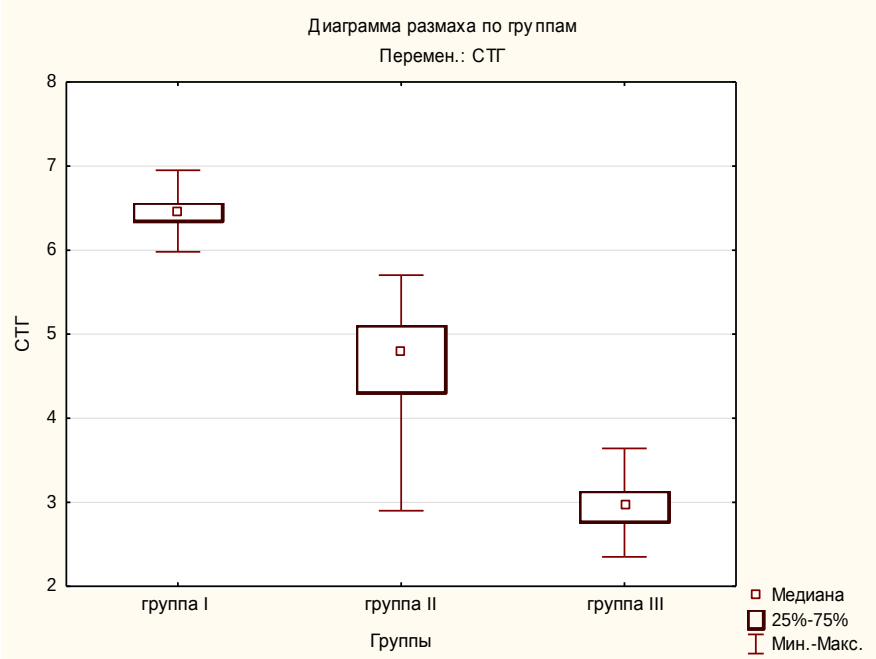

Рисунок 12 – Показатели размаха уровня СТГ в группах исследования

Выявлены статистически значимые различия с высокой ее степенью между уровнями общего (Рисунок 13) и свободного расчетного тестостерона в группах исследования (Рисунок 14).

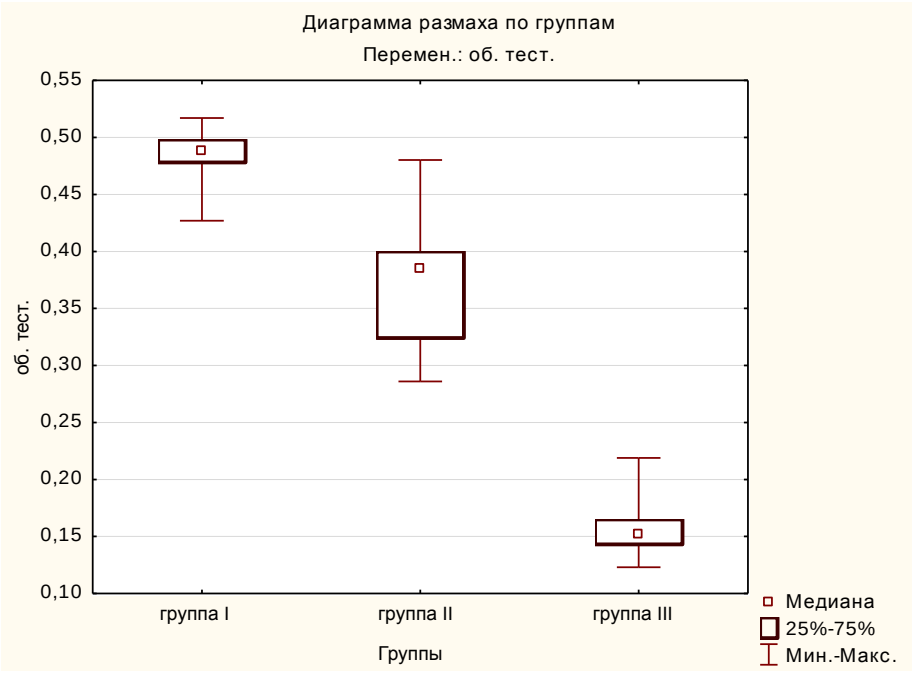

Рисунок 13 – Показатели размаха уровня общего тестостерона в группах исследования

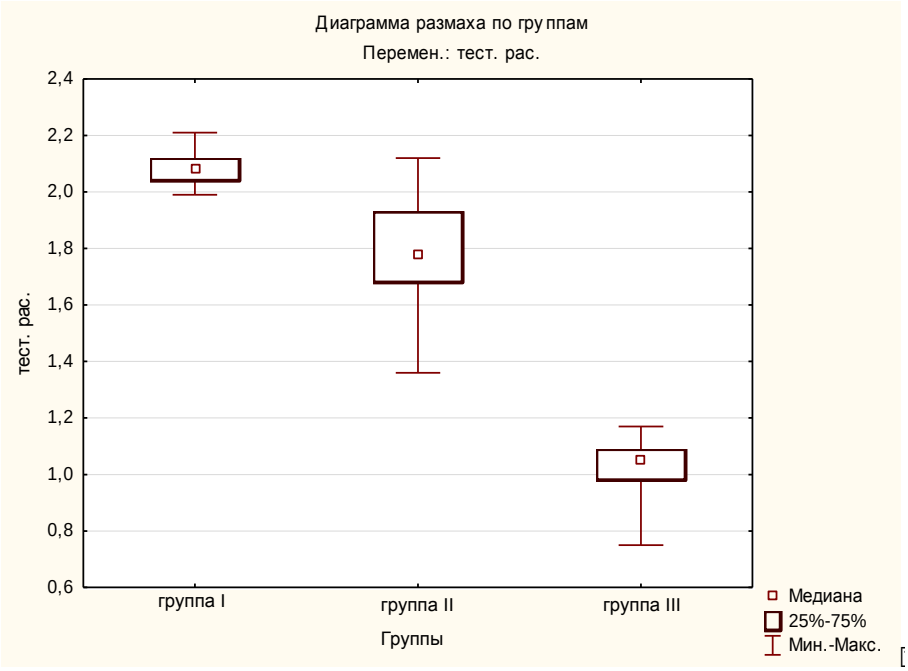

Рисунок 14 – Показатели размаха уровня расчетного тестостерона в группах исследования

При этом уровень ЛГ, который является предиктором выработки андрогенов в яичниках, достоверно различался между I-II и I–III группами ($p<0,001$). А при сравнении показателей II и III групп отличие не являлось статистически значимым (Рисунок 15).

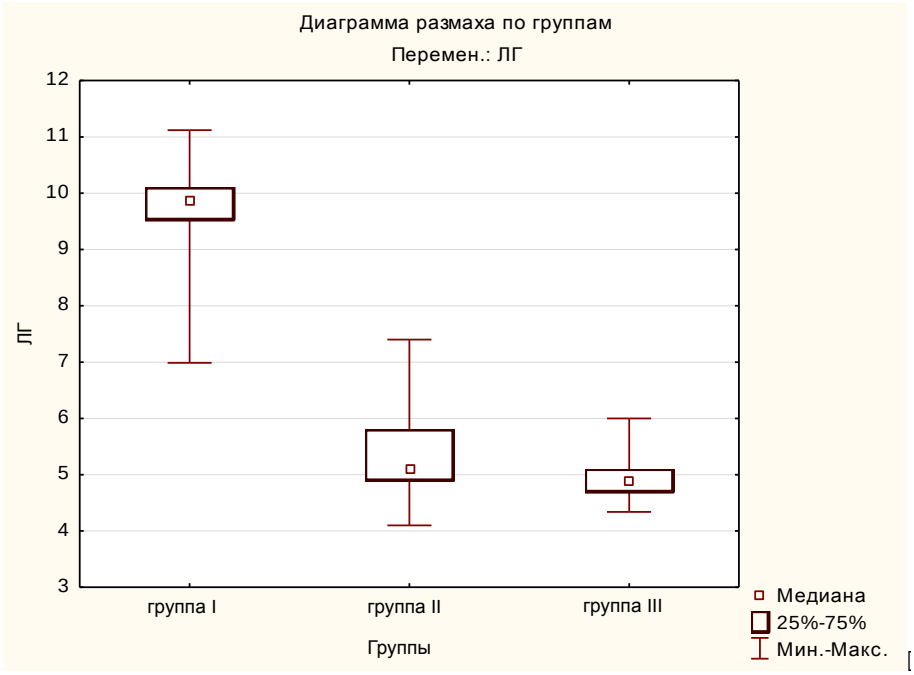

Рисунок 15 – Показатели размаха уровня ЛГ в группах исследования

При этом уровень ФСГ не различался между группами (p>0,1). Следовательно, мы можем предположить, что стимулируемые ФСГ ароматазы, направленные на превращение в эстрогены яичниковых андрогенов, вырабатываются в недостаточном количестве, что поддерживает повышенный уровень андрогенов и стимулирует развитие центрального (андроидного) ожирения.

Низкий уровень ГСПС в I группе (близко к нижнему уровню нормы) привел к достоверным различиям в его показателях со II и III группами, а вот между II и III группами статистически достоверной разницы в показателях ГСПС не выявлено (p>0,1), что отражено в Таблице 17. Анализируя показатели ГСПГ и уровня общего и расчетного тестостерона, прослеживается четко выраженная обратная зависимость: чем ниже показатель ГСПГ, тем выше показатели уровня тестостеронов, следовательно, нами также подтвержден факт обратно пропорциональной зависимости ГСПГ и уровня тестостерона.

Если учесть, что тестостерон вырабатывается в яичниках, надпочечниках и разница в его показателях достоверная между всеми тремя группами, а уровень ДНЕА-SO4 с высокой степенью достоверности различается только между I и III группами (p<0,001), можно предположить, что уровень андрогенов, особенно среди пациентов I группы, обусловлен сочетанием яичниковой и надпочечниковой гиперандрогении, что само по себе усиливает центральное ожирение. Таким образом, нормализация уровня андрогенов путем проведения адекватной терапии, является одним из краеугольных камней прегравидарной подготовки пациенток с ожирением, в том числе и в программах ЭКО, после несостоявшейся беременности.

С точки зрения исследования иммунологических показателей, нам показалось интересным посмотреть как изменяется лейкограмма в группах исследования и сравнили данные между тремя группами: с нормальным весом (контроль – III группа), с повышенной массой тела (группа сравнения – II группа) и с ожирением (основная группа – I группа), что нашло отражение в Таблице 18.

Таблица 18. Показатели лейкограммы в группах исследования

Показатели	I группа n=45	II группа n=41	III группа n=41	P
	1	2	3	
	M±m	M±m	M±m	
CD3(+)-лимфоциты (%)	74,95±4,79	73,74±3,18	71,30±5,36	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}>0,1$ $p_{2-3}>0,1$
CD3(+)-лимфоциты (x10^9/л)	1,74±0,76	1,69±0,76	1,65±0,65	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}>0,1$ $p_{2-3}>0,1$
CD4(+)-лимфоциты (%)	44,98±7,03	42,67±4,57	41,87±3,89	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}>0,1$ $p_{2-3}>0,1$
CD4(+)-лимфоциты (x10^9/л)	1,08±0,55	0,99±0,64	0,98±0,4	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}>0,1$ $p_{2-3}>0,1$
CD8(+)-лимфоциты (%)	25,34±3,87	27,67±3,59	28,89±3,46	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}>0,1$ $p_{2-3}>0,1$
CD8(+)-лимфоциты (x10^9/л)	0,59±0,18	0,60±0,16	0,60±0,20	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}>0,1$ $p_{2-3}>0,1$
CD19(+)-лимфоциты (%)	11,75±1,97	11,43±4,39	11,29±6,93	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}>0,1$ $p_{2-3}>0,1$
CD19(+)-лимфоциты (x10^9/л)	0,27±0,03	8,92±2,12	9,18±3,17	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}>0,1$
CD16(+)-лимфоциты (%)	14,54±2,04	11,47±2,39	9,18±3,27	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}>0,1$
CD16(+)-лимфоциты (x10^9/л)	0,34±0,09	0,21±0,04	0,17±0,07	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}>0,1$ $p_{2-3}>0,1$
CD95(+)-лимфоциты (%)	1,84±0,19	3,25±0,58	3,41±0,24	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}>0,1$
CD95(+) лимфоциты (x10^9/л)	0,04±0,01	0,06±0,08	0,07±0,04	$p_{1-2}>0,1$ $p_{1-3}>0,1$ $p_{2-3}>0,1$

При анализе клеточного звена иммунитета нами не была выявлена статистически достоверная разница в абсолютном и относительном содержании Т-лимфоцитов (CD3+) и их регуляторных субпопуляций - Т-хелперов/индукторов (CD4+) и Т-супрессорно/цитотоксических лимфоцитов (CD8+). Проведенный анализ абсолютных показателей клеточного иммунитета у пациенток с различным ИМТ показал практически сходные во всех группах результаты (Таблица 18). Однако, в отношении В-лимфоцитов выявлены достоверные различия CD19(+)-лимфоцитов между I-II и I-III группами ($p<0,001$) в абсолютных показателях, тогда как при анализе относительного содержания В-лимфоцитов между группами разницы не выявлено ($p>0,1$). Отмечено, также, достоверное увеличение процентного содержания CD16-позитивных лимфоцитов врожденного иммунитета (NK-лимфоциты) пропорционально увеличению массы тела ($p<0,001$). Наряду с этим при сравнительном анализе показателей групп I-II и I-III выявлено практически двукратное снижение процентного содержания активированных клеток - CD95(+)-лимфоцитов. Таким образом, для пациенток I клинической группы (при ИМТ 30 кг/м^2 и более) достоверен более высокий процент NK-клеток. Аналогичная тенденция отмечена и в процентном уровне CD95(+)-лимфоцитов – только практически двукратное снижение у пациенток с ИМТ 30 кг/м^2 и более (I группа) по сравнению с пациентками с нормальными показателями ИМТ (III группа). Тогда как абсолютное содержание CD16(+)-лимфоцитов и CD95(+)-лимфоцитов не имело достоверных различий при изменении массы тела.

Анализируя изложенное в целом, следует заключить, что ожирение (при ИМТ 30 кг/м^2 и более) не отражается на величине показателей Т-клеточного иммунитета, однако наблюдаются достоверные изменения в отношении CD19(+)- и CD16(+)- лимфоцитов: имеет место достоверное снижение абсолютного содержания В-лимфоцитов (CD19+) и достоверное возрастание относительного содержания NK-лимфоцитов (CD16+).

Учитывая классификацию цитокинов и их деление на провоспалительные и противовоспалительные, мы решили исследовать уровень одного из важнейших провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β. Он вызывает образование на внутренней оболочке стенок сосудов очагов адгезии, что способствует прилипанию, а затем проникновению через сосудистую стенку лейкоцитов. Известно, например, что анемия при инфекционных процессах является результатом действия провоспалительных цитокинов. Кроме этого ИЛ-1β обеспечивает взаимосвязь между системами организма: эндокринной, иммунной и нервной, что при нарушении у наших пациенток имеет клиническое значение. Контроль за провоспалительными цитокинами осуществляют противовоспалительные цитокины – ИЛ-4. Они (противовоспалительные цитокины) подавляют синтез первых и могут приводить к синтезу антагонистов интерлейкинов. Важным является способность ИЛ-4 стимулировать синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами и подавлять генерацию цитотоксических лимфоцитов, NK-клеток.

Таблица 19. Показатели про- и противовоспалительных цитокинов, СРБ в группах исследования

Показатели	I группа n=45	II группа n=41	III группа n=41	P
	1	2	3	
	M±m	M±m	M±m	
ИЛ-4	6,951±0,091	4,84±0,851	2,66±0,44	$p_{1-2}<0,5$ $p_{1-3}>0,1$ $p_{2-3}>0,1$
ИЛ-1β	21,741±0,135	19,475±3,172	16,43±1,02	$p_{1-2}<0,5$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,05$
СРБ	3,662±0,389	1,478±0,401	0,544±0,249	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$

Учитывая, что повышение СРБ коррелирует с провоспалительными цитокинами, а ожирение рассматривается как вялотекущее иммунное воспаление, нам показалось важным кроме про- и противовоспалительных цитокинов определить и уровень СРБ (Таблица 19). При этом оказалось, что имеется достоверная разница между всеми тремя группами в уровне СРБ ($p<0,001$), что совпадает с изменением уровня ИЛ-1β.

Так как уровни значимости p критерия Краскела-Уоллиса во всех группах меньше, чем 0,05, то отличие является статистически значимым. Порядок отличия отображен на диаграммах размаха (Рисунок 16), что доказывает повышение уровня СРБ в соответствии с повышением уровня ИМТ и подтверждает воспалительный характер ожирения. При этом, повышение уровня про- и противовоспалительных цитокинов также подтверждает влияние иммунологических факторов на ожирение. Сегодняшние тенденции рассматривать ожирение как процесс иммунологического воспаления также подтверждены нашими исследованиями.

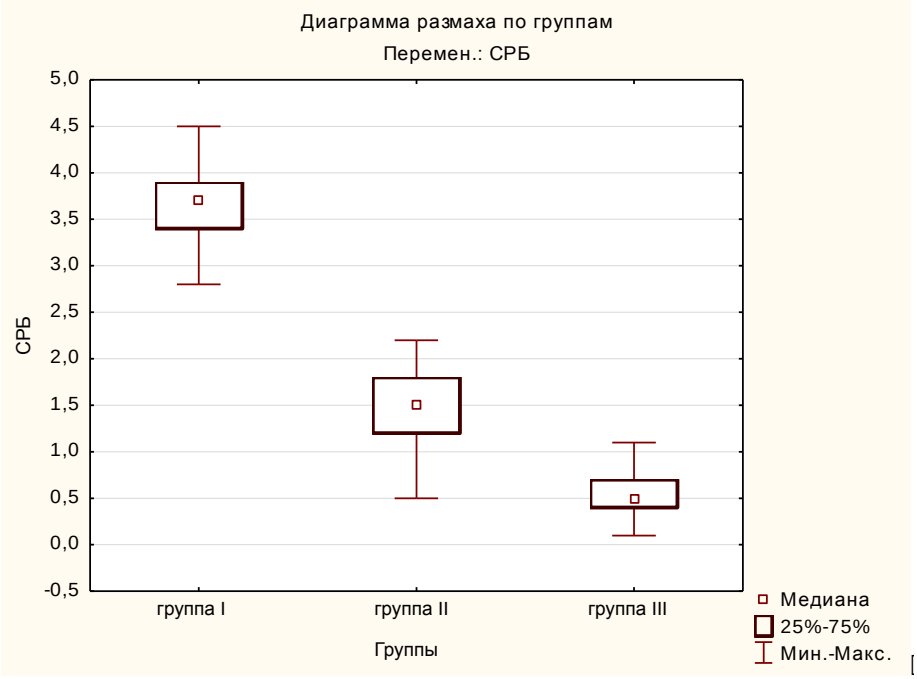

Рисунок 16 – Показатели размаха уровня СРБ в группах исследования

Уровень противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4) во всех трех группах исследования статистически достоверно не отличался ($p>0,1$), а уровень про-

воспалительных цитокинов (ИЛ-1β) достоверно отличался между I–III ($p<0,001$) и II–III группами ($p<0,05$), что видно из Таблицы 19.

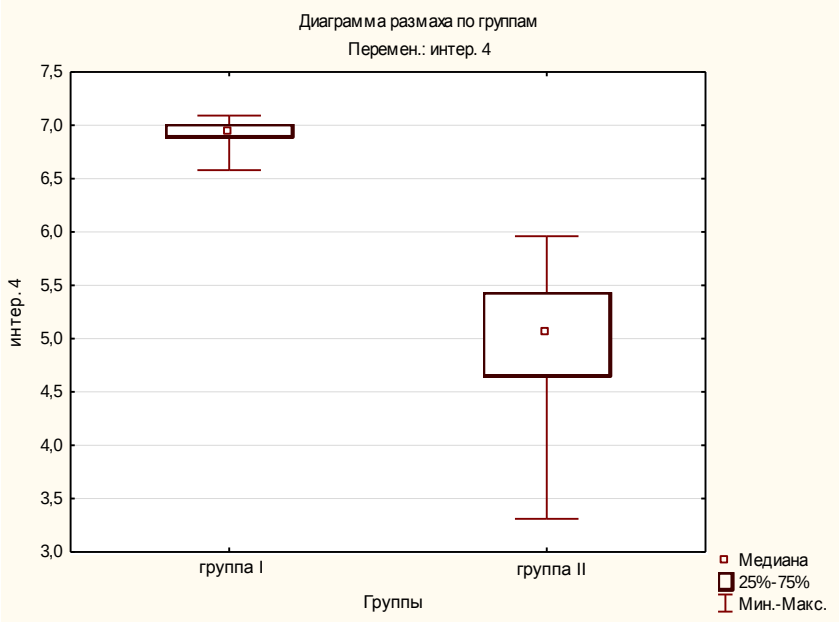

Рисунок 17 – Показатели размаха уровня ИЛ-4 в I и II группах

Уровень значимости критериев p I и II групп меньше, чем 0,05, следовательно отличие является статистически значимым (Рисунок 17), при этом разброс показателей во II группе значительно превосходит разброс в I группе.

Что касается показателей ИЛ-1β, то также имеется статистически достоверное различие в показателях между I и II группами (Рисунок 18) при этом показатели размаха во II группе превосходят разброс в I группе.

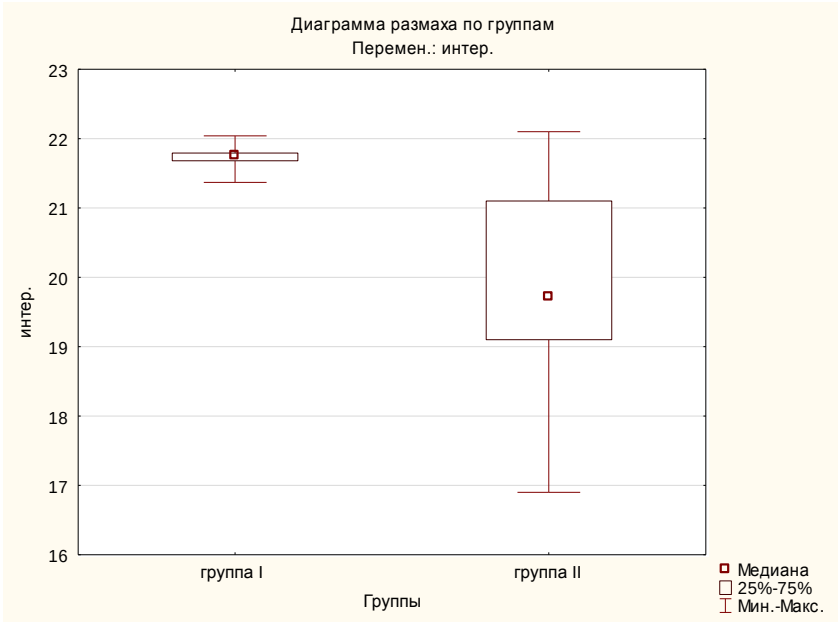

Рисунок 18 – Показатели размаха уровня ИЛ-1β в I и II группах

Таким образом, статистически достоверное увеличение показателей СРБ параллельно с увеличением ИМТ и про- и противовоспалительных цитокинов, может служить прогностическим критерием эффективности проведения прегравидарной подготовки у пациенток с метаболическими нарушениями. Нормализация вышеуказанных показателей (их снижение) укажет на эффективность проводимой терапии в том числе и по снижению массы тела.

Проведенный анализ позволяет сделать вывод о том, что в большинстве случаев все представленные три группы неоднородны, а для интерлейкинов (ИЛ-4 и ИЛ-1β) неоднородными являются I и II группы.

Таким образом, проведенное исследование способствовало выбору контролирующих анализов проводимого лечения перед планируемой беременностью.

ГЛАВА IV. ПРЕГРАВИДАРНАЯ ТЕРАПИЯ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, СОСТОЯНИЕ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО У ПАЦИЕНТОК С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ ПОСЛЕ НЕСОСТОЯВШЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ

4.1. Нарушение толерантности к глюкозе в группах исследования

Учитывая, что основная клиническая группа пациенток (45 человек), имеющих ИМТ >29,9 кг/м^2 (I группа), страдала абдоминальным ожирением (окружность талии в среднем была 108,511±6,455 см (от 97 до 128 см), а соотношение ОТ/ОБ 0,90±0,013 см (от 0,87 до 0,92) и в анамнезе имелись несостоявшиеся беременности после ЭКО, нами предприняты мероприятия по выработке прегравидарной программы подготовки к проведению последующих ЭКО.

На первом этапе пациентки групп обследования были проконсультированы эндокринологом. Диагноз нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) был поставлен у 39 пациенток I группы (86,7%) и у 7 пациенток II группы (41,2%). Результаты перорального глюкозо-толерантного теста (ПГТТ) представлены в Таблице 20.

Таблица 20. Уровни концентрации глюкозы, инсулина, С-пептида по результатам ПГТТ в группах исследования

	Группа исследования (n=45)			
Минуты исследования	0	30	60	120
Глюкоза, ммоль/л	5,4±0,2	9,9±0,3	10,3±0,5	8,1±0,2
Инсулин, ммоль/л	23,9±1,03	96,7±2,1	102,8±2,1	97,4±2,1
С-пептид, нг/мл	2,7±0,04	8,4±0,3	11,2±0,5	11,4±0,14

(Продолжение)

	Группа сравнения (n=17)			
Глюкоза, ммоль/л	4,9±0,6	6,8±0,3	5,9±0,27	4,8±0,7
Инсулин, ммоль/л	16,7±0,79	54,7±0,38	44,2±0,8	23,4±0,41
С-пептид, нг/мл	2,1±0,02	5,9±0,06	4,5±0,18	3,8±0,04
	Группа контроля (n=9)			
Глюкоза, ммоль/л	4,3±1,2	6,5±0,5	5,2±0,2	4,1±0,7
Инсулин, ммоль/л	8,48±0,87	45,4±2,7	29,3±1,2	15,9±2,7
С-пептид, нг/мл	1,9±0,08	5,48±1,1	4,98±1,7	3,97±0,4

Проведенный анализ показал, что достоверной разницы в исходных уровнях глюкозы не выявлено. А вот уровень инсулина и С-пептида достоверно различался: инсулин между тремя группами при достоверности $p<0,001$; С-пептид между I-II и I-III группами с высокой степенью достоверностью ($p<0,001$), а между II и III с меньшей долей достоверности, но все равно отличался ($p<0,05$). Анализ данных в контрольной (III) группе показал, что все значения имеют пик на 30 минуте проведения ПГТТ, на 60 минуте уровень глюкозы соответствует норме, а на 120 минуте возвращается к исходному уровню. Практически идентично ведут себя показатели инсулина и С-пептида: возвращаются к норме к 60 минуте проведения ПГТТ. В группе исследования (I группа) максимальный уровень глюкозы фиксируется на 60 минуте, пика на 30 минуте нет и к 120 минуте уровень глюкозы к норме не возвращается. Уровни инсулина и С-пептида значительно отличаются от группы контроля, продолжая свой рост вплоть до 120 минуты проведения ПГТТ. Интересными оказались показатели в группе сравнения (II группа): пик глюкозы как и в группе контроля отмечен на 30 минуте проведения ПГТТ, на 60 минуте уровень глюкозы соответствует норме и к 120 минуте также возвращается к исходному уровню, а инсулин и С-пептид возвращаются к норме к 120 минуте ПГТТ. Анализ данных проведенного ПГТТ показал,

что группа с НТГ (глюкоза в крови после нагрузки через 120 минут выше/равна 7,8 ммоль/л и ниже/равна 11,0 ммоль/л) соответствует группе исследования, то есть I группе.

Оказалось, что II группа (сравнения) занимает промежуточное положение между нормой и патологией при определении нарушения толерантности к глюкозе и требует проведения профилактических мероприятий, которые должны быть направлены на выбор адекватной диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов, соблюдение принципов физической нагрузки, а также рекомендаций избегать вредных привычек.

Группа исследования после консультации эндокринолога и определения нарушения толерантности к глюкозе была выделена для проведения прегравидарной подготовки, направленной на коррекцию нарушений толерантности к глюкозе, формирования здорового образа жизни (диета, физические упражнения), а также работы с медицинским психологом.

4.2. Прегравидарная программа ведения пациенток с метаболическими нарушениями после несостоявшихся беременностей после ЭКО.

4.2.1. Работа с психологом в группах

Работа медицинского психолога была направлена на преодоление общей подавленности, страха перед одиночеством из-за невозможности забеременеть и выносить ребенка. В работе использовалась директивная и поведенческая терапия. Отмечено, что чем быстрее изменялась масса тела в сторону ее снижения у наших подопечных на фоне лечения и физических упражнений, тем быстрее улучшалась самооценка и нормализовались поведенческие реакции: самопринятие, самопривязанность, внутренняя конфликтность, самообвинение (Таблица 21).

Таблица 21. Самооценка пациенток с избыточным весом на фоне проводимой терапии

Шкалы оценки	До лечения n=9	После лечения n=9
	M±m	M±m
Самоуверенность	5,8±0,92	6,1±0,39
Саморуководство	5,9±0,48	6,9±0,87
Закрытость/открытость	5,95±0,74	6,04±0,22
Ожидаемое отношение других	6,05±0,98	6,43±0,56
Самоценность	6,3±1,02	7,8±0,47
Самопринятие	6,5±0,1	8,0±0,13*
Самопривязанность	5,8±0,28	6,7±0,15*
Внутренняя конфликтность	5,38±0,4	4,7±0,18
Самообвинение	5,9±0,87	5,01±0,22

*p<0,001

В результате проведенной прегравидарной подготовки медицинским психологом, все показатели после лечения (Таблица 21) приблизились к контрольным цифрам, которые отображены в Таблице 14 – «Самооценка пациенток с нормальным и избыточным весом, участвующих в программах ЭКО» для пациенток с нормальным весом. Это служит положительным прогностическим фактором возможности использования лечебных мероприятий медицинским психологом в процессе проведения ЭКО после несостоявшейся беременности и не только. Анализ сравнения показателей шкалы самопринятие и самопривязанности в группе пациенток с избыточным весом до и после лечения показал высокую статистическую значимость отличия, при p<0,001. Таким образом, основное направление в работе медицинского психолога должно быть направленно на работу с собственным «Я» пациентки.

4.2.2. Диета и физические упражнения среди пациенток групп исследования

На этапе консультирования всем пациенткам группы исследования (I группа) было рекомендовано в течение 7 последовательных дней записывать потребляемую ими пищу и жидкость. Упор делался на то, чтобы запись соответствовала рутинному (обычному) потреблению пищи и отмечалось то количество, которое съедается, а также во сколько, то есть соблюдалось «правило»: что? сколько? во сколько? На основании проведенного подсчета калорийности употребляемой пищи, оказалось, что средний уровень энергетической ценности суточного рациона составляет более 5-6 тысяч килокалорий. При этом все пациентки отрицали занятия спортом, даже ходьбу, предпочитая передвижения на автомобильном транспорте, трамваях, автобусах. А вот количество выпиваемой питьевой воды было в течение суток минимальным и составляло всего 437,8±54,8 мл.

Тактика выбора физических упражнений основывалась на современных взглядах – назначении индивидуальных комплексов после обследования функции ССС. Среди рекомендуемых упражнений превалировала ходьба по 30 минут ежедневно, езда на велосипеде в течение 30 минут. Все упражнения было рекомендовано начинать в медленном темпе с постепенным ускорением выполнения упражнений. Всем пациенткам было рекомендовано обратиться к врачам лечебной физкультуры (ЛФК) для подбора индивидуального комплекса физических упражнений, направленных на снижение и стабилизацию массы тела, то есть комплекса ЛФК.

На фоне физических упражнений рекомендована была низкокалорийная диета с преобладанием зелени и зерновых.

С целью вычисления суточной потребности в количестве калорий для обследуемых, проводился расчет скорости основного обмена индивидуально по формуле: для возраста пациенток до 30 лет:

0,0621 х реальная масса тела (кг) + 2,0357

и если пациентка была старше 30 лет по формуле:

0,0342 х реальная масса тела + 3,5377.

Полученные при расчете цифры умножали на 240. Скорость основного обмена умножали на коэффициент физической активности (ФА): если она была низкой, то на 1,1; умеренная – 1,3; высокая – 1,5. Проведенные расчеты дают возможность рассчитать суточную потребность в калориях индивидуально. Для снижения веса необходимо полученные данные уменьшить на 500-600 килокалорий/сутки. На первом этапе, который длился 2 месяца, калорийность составляла 1500-1800 килокалорий, с 3-го месяца суточная калорийность снижалась до 1200-1500 килокалорий. Кроме диеты всем обследуемым рекомендовался питьевой режим - прием 2000 мл питьевой воды ежесуточно. Безвредным считалась потеря в месяц 2-4 кг массы тела, что и было взято за основу.

4.2.3. Прегравидарная медикаментозная терапия в группах пациенток с метаболическими нарушениями

Прегравидарная медикаментозная терапия основывалась на проведенном предварительно клинико-лабораторном обследовании и заключалась, в первую очередь, в назначении метформина в группе I (группа исследования) в течение 3-х месяцев в стандартной дозе 2000 мг в сутки, так как у них было выявлено нарушение толерантности к глюкозе. Метформин относится к классу бигуанидов, не влияет на секрецию инсулина, а, следовательно, не сопровождается гипогликемией, что важно не только при сахарном диабете, но и при нормогликемии. За счет повышения чувствительности тканей к инсулину, на фоне приема метформина, снижается масса тела, улучшается состояние эндотелия сосудов, кроме этого метформин способствует нормализации АД, нормализует липидный обмен. Кроме этого, в обеих группах использовалась метаболическая терапия, включающая сосудистые и ноотропные метаболики, витамины группы В, гепатопротекторы [56]. Всем пациенткам в течение 2-х месяцев перед проведением протокола ЭКО проводимая комплексная метаболическая терапия включала, согласно патенту[56]: 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 –по 1 таблетке 3 раза в сутки.

Таблица 22. Изменение на фоне прегравидарной терапии показателей центрального ожирения, липидов крови и углеводного обмена

Показатели	I группа, n=45		II группа, n=41		p
	Лечение: метформин +метаболическая терапия + ЛФК + диета		Лечение: метаболическая терапия+ЛФК + диета		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
ИМТ, кг/м^2	32,7± 1,237	29,764± 0,664	26,944± 1,348	26,546± 0,937	P^{1-2} <0,05 P^{3-4} <0,05
ОТ, см	108,511± 6,455	92,2±4,953	101,829± 6,542	95,415± 6,866	P^{1-2} <0,05 P^{3-4} <0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,594± 0,208	1,975± 0,053	1,735± 0,133	1,644± 0,082	P^{1-2} <0,001 P^{3-4}<0,05
Х-ЛПВП, ммоль/л	0,938± 0,077	1,234± 0,026	1,014± 0,126	1,167± 0,231	P^{1-2} <0,001 P^{3-4} <0,05
Х-ЛПНП, ммоль/л	1,022± 0,071	0,968± 0,03	1,795± 0,113	1,565± 0,194	P^{1-2} <0,001 P^{3-4} <0,05
Аполипопротеин В, г/л	1,652± 0,399	1,205± 0,095	1,081± 0,125	1,013± 0,12	P^{1-2} <0,05 P^{3-4} <0,001
С-пептид, нг/мл	2,7±0,04	1,79±0,09	2,1±0,02	2,08±0,4	P^{1-2} <0,001
Инсулин, мкМЕ/мл	23,9±1,03	16,8±1,2	16,7±0,79	15,8±1,1	P^{1-2} <0,001

Совместное воздействие метформина, метаболической терапии, диеты и физических упражнений в группе I привело к результатам, которые представлены в Таблицах 22-24. Во II группе, в которой отсутствовало НТГ, проводилась коррекция веса путем использования метаболической терапии, низкокалорийной диеты и физических упражнений.

Маркеры углеводного обмена, липидов крови и показателей центрального ожирения и их изменение в процессе лечения в I и II группах отображены в Таблице 22.

Анализ показал, ИМТ у пациенток с ожирением стал меньше 30 кг/м^2, произошло достоверное снижение ИМТ в I группе исследования, так как уровни значимости p обоих критериев меньше, чем 0,05, то по обоим критериям отличие показателя до и после лечения статистически значимо. Таким образом, после лечения произошло статистически значимое уменьшение показателя ИМТ. Так как речь идет о повторных измерениях значений показателей (до и после лечения пациенток), для оценки статистической значимости отличия показателя до и после лечения мы воспользовались непараметрическими критериями знаков и Вилкоксона.

При анализе показателей ИМТ в I группе до и после лечения, размах представлен на Рисунке 19.

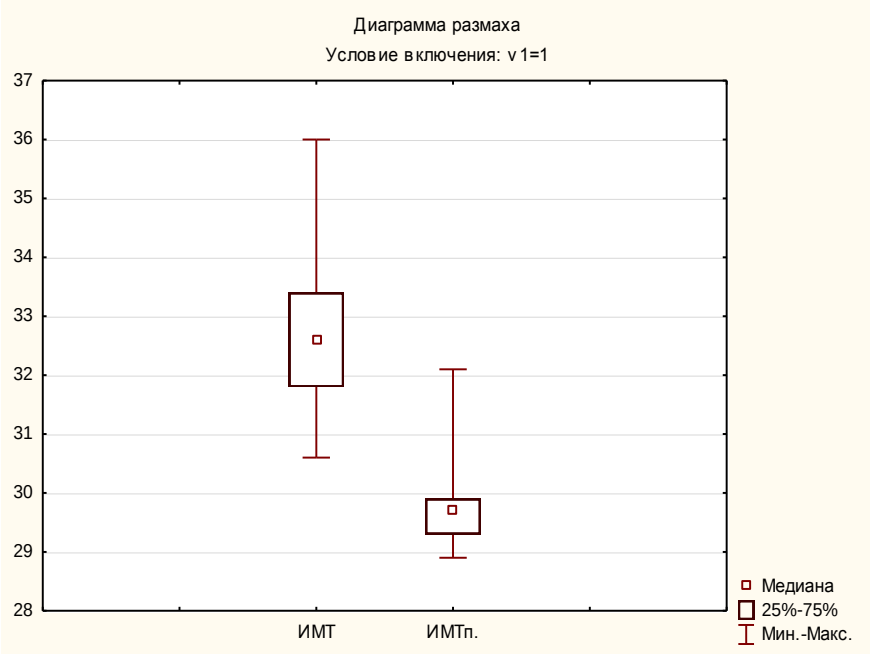

Рисунок 19 – Показатели размаха ИМТ в I группе до и после лечения

При анализе показателей ИМТ во II группе до и после лечения, размах представлен на Рисунке 20.

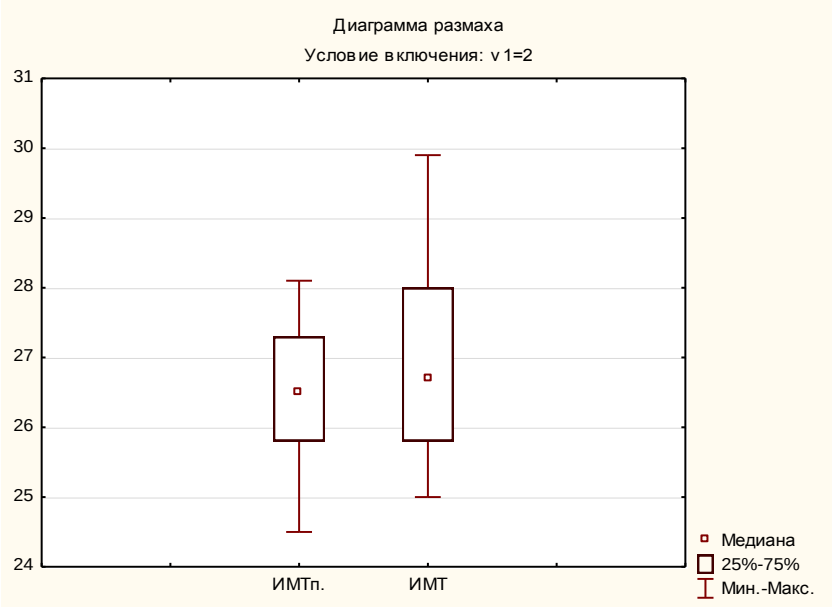

Рисунок 20 – Показатели размаха ИМТ во II группе до и после лечения

После лечения произошло статистически значимое уменьшение ИМТ и во II группе (Таблица 22).

Анализ изменения после лечения ОТ в обеих группах показал статистически значимые данные (Рисунок 21, Рисунок 22) в обеих группах.

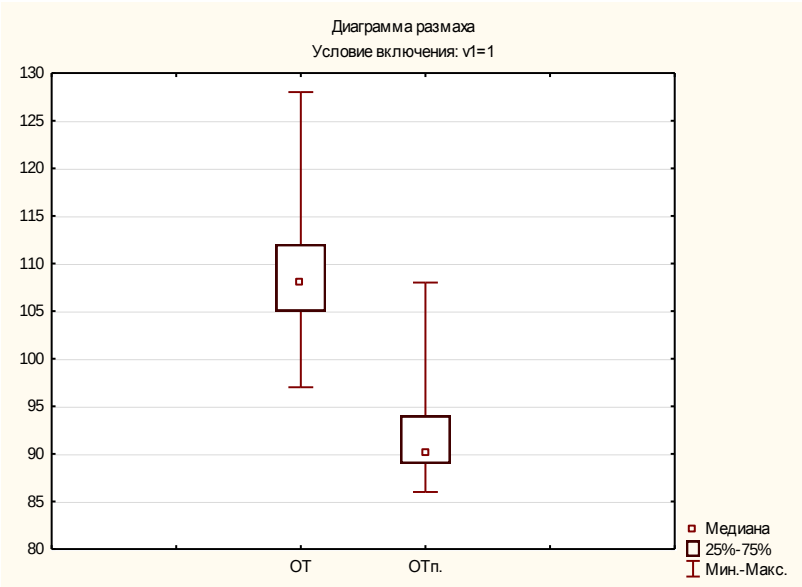

Рисунок 21 - Показатели размаха ОТ в I группе до и после лечения

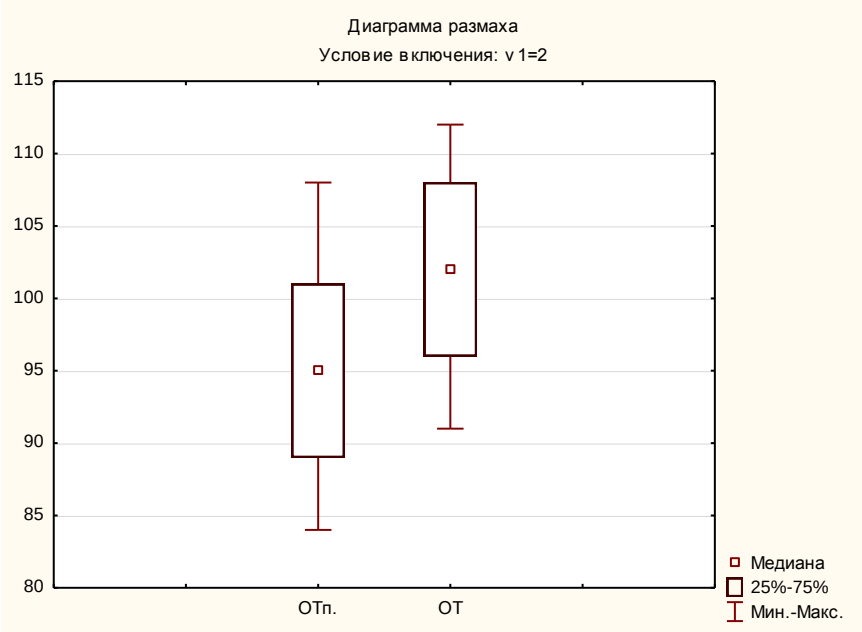

Рисунок 22 – Показатели размаха ОТ во II группе до и после лечения

Аналогичная положительная динамика отмечена в I группе в снижении уровня триглицеридов, Х-ЛПНП и повышении уровня Х-ЛПВП, что в конечном результате привело к нормализации данных показателей, а, следовательно и к снижению возможности развития целого ряда экстрагенитальных заболеваний, в том числе и заболеваний ССС. Интересным оказался феномен изменения уровня аполипопротеина В. Уровень аполипопротеина В повышается при ожирении и уменьшается при снижении массы тела и интенсивной физической нагрузке. Несмотря на то, что к нормальным показателям в I группе аполипопротеин В не пришел, снижение его в процессе лечения было достоверным ($p<0,05$), как в I группе, так и во II ($p<0,001$). По всей видимости, исследование аполипопротеина В может служить прогностическим признаком нормализации показателей липидного спектра крови. В группе исследования (I группа), принимающей в качестве терапии дополнительно метформин, отмечено достоверное снижение уровня С-пептида и инсулина, при $p<0,001$, что не было характерным для группы II.

Анализу подверглись гормональные показатели плазмы крови, которые отличались достоверно при сравнении по группам, приведенные в третьей главе. Это были следующие гормоны (Таблица 23): пролактин, СТГ, ТТГ, ЛГ, общий и расчетный свободный тестостерон, ГСПС, а также гормоны пищевого поведения – лептин и грелин (Таблица 23).

Гормоны плазмы – особенно общий тестостерон, расчетный свободный тестостерон, ЛГ, СТГ и пролактин статистически достоверно изменились в сторону их нормализации. В I группе отмечено достоверное снижение уровней пролактина, СТГ, ЛГ, что может служить показателем нормализации в дальнейшем и гормонов пищевого поведения. Известно, что уровень грелина коррелирует с уровнем СТГ, снижение последнего, в последующем несомненно приведет к нормализации и уровня грелина. Выявленное на фоне лечения в I группе снижение показателей андрогенов полностью совпадает и с показателями ЛГ, который, как известно, отвечает за выработку андрогенов в яичниках. Необходимо отметить, что показатели ТТГ находились в рамках референсных значений, рекомендуемых для планирования беременности (0,3-2,5 мМЕ/л), и не требовали дополнительной коррекции. Анализ изменения показателей во II группе показал, что аналогично I группе статистически достоверно снизились в процессе проведения прегравидарной терапии показатели свободного и расчетного тестостерона, ЛГ, а уровень пролактина статистически достоверно повысился, приблизившись к нормальным показателям. Проведенный анализ показал, что во II группе статистически достоверно в процессе прегравидарной терапии уменьшился грелин и увеличился лептин, что требует дальнейшего выяснения путем проведения дополнительных исследований.

Таблица 23. Изменение гормонов плазмы крови в результате прегравидарной терапии

Показатели	I группа, n=45		II группа, n=41		p
	Лече-ние:метформин+метаболическая терапия +ЛФК +диета		Лечение: метаболическая терапия+ЛФК +диета		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
Общий Т, нг/мл	0,485±0,02	0,345±0,003	0,368±0,047	0,331±0,066	P^{1-2} <0,001 P^{3-4} <0,001
Расчетный свободный Т, %	2,086± 0,063	1,669±0,03	1,785± 0,179	1,689± 0,241	P^{1-2} <0,001 P^{3-4} =0,05
ГСПС, нмоль/л	34,6±3,7	41,2±2,5	59,7±5,9	61,8±4,7	
ТТГ, мМЕ/л	1,76±0,02	1,75±0,05	1,85±0,04	1,79±0,06	P^{3-4} <0,001
Пролактин, мкМЕ/мл	444,756± 38,272	386,16± 10,003	289,415± 53,531	312,829± 26,667	P^{1-2} <0,001 P^{3-4} <0,01
СТГ, нг/мл	6,45±0,243	5,009±0,049	4,656±0,647	4,572±0,566	P^{1-2} <0,05 P^{3-4} <0,05
ЛГ, мМЕ/мл	9,798±0,688	6,542±0,453	5,349±0,828	5,034±0,539	P^{1-2} <0,05 P^{3-4} <0,05
Лептин, нг/мл	52,753±0,94	41,754±0,359	37,325±1,703 n=16	38,66±1,247 n=16	P^{1-2} <0,05 P^{3-4} <0,05
Грелин, нг/мл	69,723±1,737 n=12	54,776±0,07 n=12	48,723±2,498 n=16	42,536±3,042 n=16	P^{1-2} <0,05 P^{3-4} <0,05

Кроме этого нами проведен в процессе лечения анализ изменения про- и противовоспалительных цитокинов, а также величины острофазного белка - СРБ (Таблица 24).

Таблица 24. Изменение про- и противовоспалительных цитокинов, СРБ в процессе прегравидарной терапии

Показатели	I группа, n=45		II группа, n=41		p
	Лечение:метформин+ метаболическая терапия+ЛФК+диета		Лечение:метаболическая терапия+ЛФК +диета		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
ИЛ-4	6,951±0,091	5,03±1,01	4,84±0,851	4,72±1,26	
ИЛ-1β	21,741±0,135	18,7±1,8	19,475±3,172	18,3±1,4	
СРБ	3,662±0,389	2,886±0,132	1,478±0,401	1,539±0,238	$P^{1-2}<0,001$ $P^{3-4}>0,05$

Несомненно, что уровень про- и противовоспалительных цитокинов за такое короткое время терапии (3 месяца), не изменится достоверно, хотя тенденция в этом и наметилась. А вот достоверное с высокой ее степенью, снижение показателей СРБ служит хорошим прогностическим маркером, по которому легко можно судить о тенденциях, которые наметились по снижению повышенной массы тела и ожирения в процессе прегравидарной подготовки среди пациенток I группы. Так как речь идет о повторных измерениях значений показателей (до и после проведения прегравидарной терапии) для оценки

статистической значимости отличия показателя до и после лечения использовали непараметрические критерии знаков и Вилкоксона. После лечения произошло статистически значимое уменьшение СРБ (Рисунок 23) в I группе.

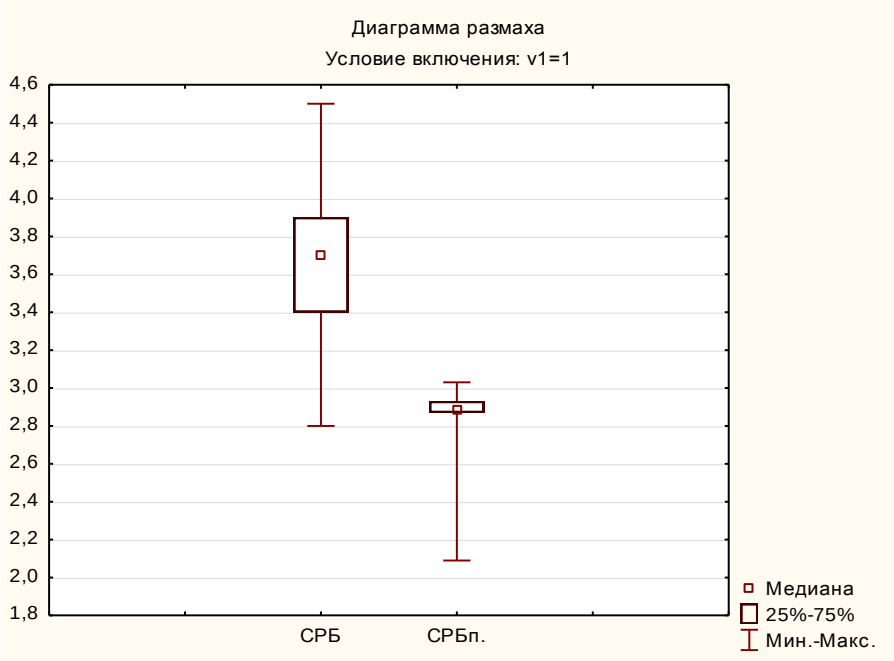

Рисунок 23 – Уровень СРБ в I группе до и после лечения

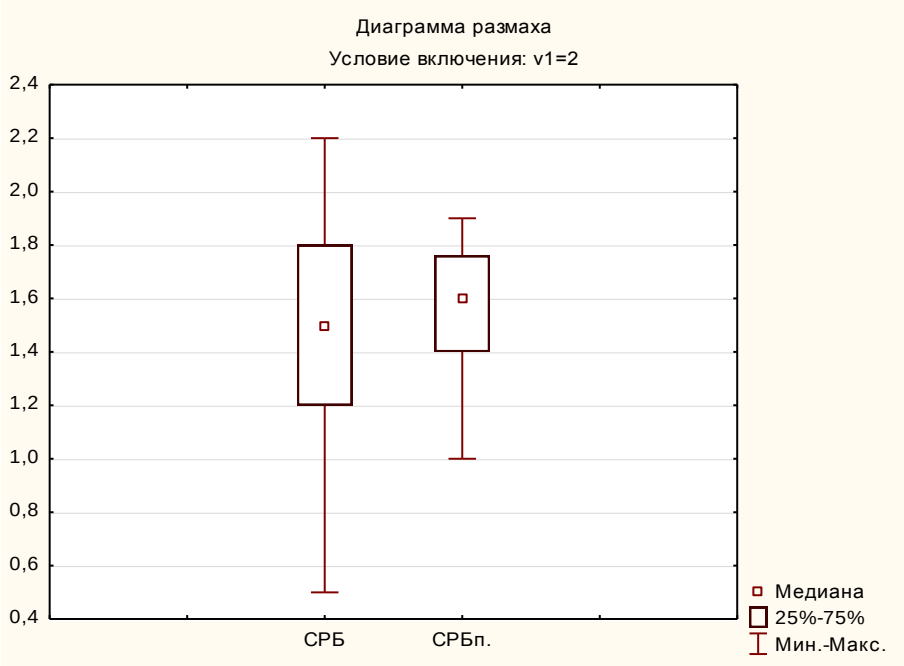

Рисунок 24 – Уровень СРБ во II группе до и после лечения

А во II группе отличие показателя СРБ до и после лечения статистически было незначимо (Рисунок 24).

Таким образом, проведенная прегравидарная терапия, основанная на дополнительном обследовании в группах с метаболическими нарушениями, привела к тому, что в I группе (группа исследования) произошла нормализация показателей ЦО в виде статистически достоверного снижения ИМТ, ОТ и нормализации показателей липидного профиля. Кроме этого отмечено снижение С-пептида и инсулина на фоне нормализации показателей уровня андрогенов, а также ЛГ. Снижение СТГ, грелина и лептина может служить маркером нормализации пищевого поведения, что подтверждает необходимость проведения прегравидарной подготовки у пациенток с метаболическими нарушениями перед ЭКО. Это способствует более благоприятному фону для проведения стимуляции в протоколах ЭКО в последующем.

4.3. Течение беременности и постнатального периода в исследуемых группах

Проведенная прегравидарная подготовка, которая предшествовала ЭКО, привела к наступлению беременности в трех группах у 48 пациенток (37,8%). Из числа пациенток первой группы забеременело 17 (37,78%) группа IA, из второй группы - 15 (36,59 %) – группа IIA, в III группе беременность наступила у 16 пациенток (39,02%) группа IIIA, что сопоставимо с частотой наступления беременностей в циклах ВРТ как в г. Краснодаре, так и в среднем по России.

Выносили беременность до доношенного срока и были родоразрешены: в IA группе 14 пациенток (82,35%), во IIA - 11 (73,33%), в IIIA группе 16 (100%). Таким образом, частота наступления беременности и ее вынашивание в группе исследования и группе сравнения сопоставимы.

В сроке до 12 недель у 2-х пациенток произошли самопроизвольные выкидыши, по одному в I и во II группах, что составило 5,9% и 6,7%, соответственно.

Преждевременные роды (34-37 недель беременности) были у 3 беременных IA группы (17,65%) и у 1-ой во IIA группе (6,7%).

Родоразрешены путем операции кесарева сечения в I группе 5 беременных (29,4%), во II группе 4 (26,7%) беременных, в III группе 7 беременных, что составило 43,75% - больше, чем в I и II группах.

Состояние новорожденных по шкале АПГАР в среднем у родивших в IA группе было оценено в 7,6±0,5 балла (от 6 до 9 баллов), во IIA группе также в 7,6±0,5 баллов (от 6 до 9 баллов), в IIIA группе – 7,8±0,2 балла (от 6 до 10 баллов). Новорожденных, оцененных при рождении ниже 7 баллов в IA группе было 14,3%; во IIA группе – 9,1%.

При этом детей, рожденных мамами с повышенным весом и оцененными на 7 баллов по АПГАР и ниже при рождении было 70,59% в возрасте 18-35 лет и 37,1% в 36-49 лет. У мам с ожирением без прегравидарной подготовки родилось детей, оцененных ниже 7 баллов по АПГАР 56,25% в 18-35 лет и 43,08% в 36-49 лет.

Осложнения в послеродовом периоде в группах исследования отсутствовали.

Таким образом, проведение перед протоколами стимуляции комплексной метаболической терапии улучшает не только частоту наступления беременности, но и прогноз ее вынашивания. Сочетание метаболической терапии, проводимой перед ЭКО, с метформином у пациенток с ожирением ведет к сопоставимым результатам вынашивания беременности среди пациенток с повышенной массой тела и нормальным весом. Комплексная прегравидарная терапия способствует рождению более 85% детей с оценкой по шкале АПГАР выше 7 баллов.

4.4. Корреляционные связи исходных и полученных в процессе прегравидарной терапии показателей

Учитывая, что конечной целью любого научного исследования является нахождение зависимостей, нами проведен анализ корреляционных связей. Надо подчеркнуть, что корреляционный анализ исследует тесноту взаимо-

связи между переменными, но не характер взаимосвязи. Если коэффициент корреляции отрицательный (положительный), это означает, что с увеличением значений одной переменной значения другой убывают (возрастают). Если переменные независимы, то коэффициент корреляции равен «0». Обратное неверно. Но если коэффициент корреляции не равен «0», это значит, что переменные взаимосвязаны. При равенстве коэффициента корреляции «1» зависимость между переменными функциональная, а именно: линейная. В остальных случаях зависимость – стохастическая, это означает, что при изменении значений одной переменной, закон распределения другой переменной также подвержен изменению. Поэтому коэффициент корреляции характеризует: насколько сильно изменение одной величины ведет к изменению распределения другой.

Учитывая, что метаболические нарушения характеризуются повышением веса и ожирением, для проведения корреляционного анализа мы объединили две группы (I и II) и сравнивали ее с контрольной (III группой). В Таблице 25 представлены статистически значимые корреляции.

Таблица 25. Корреляционная связь среди пациентов с метаболическими нарушениями и группой контроля до лечения

Показатели	Ранговые корреляции Спирмена		
	ОТ	ИМТ	СРБ
триглицериды	***0,40***	***0,74***	***0,74***
холестерин	***0,33***	***0,75***	***0,74***
Х-ЛПВП	-0,19	***-0,23***	***-0,34***
Х-ЛПНП	***-0,37***	***-0,70***	***-0,78***
Коэффициент атерогенности	***0,28***	***0,71***	***0,75***
Аполипопротеин В	***0,24***	***0,50***	***0,61***

Жирным курсивом обозначены статистически значимые корреляции

Имея выявленную достоверную корреляционную связь в группах с метаболическими нарушениями (повышенный вес и ожирение) до курса прегравидарной терапии, нами проведен корреляционный анализ в этих же группах после лечения (Таблица 26).

Таблица 26. Корреляционная связь среди пациентов с метаболическими нарушениями и группой контроля после лечения

Показатели	Ранговые корреляции Спирмена		
	ОТ	ИМТ	СРБ
триглицериды	***0,73***	-0,06	***0,74***
Х-ЛПВП	***0,49***	***-0,22***	***0,45***
Х-ЛПНП	***-0,72***	***0,27***	***-0,80***
Аполипопротеин В	***0,62***	***-0,23***	***0,69***

Жирным курсивом обозначены статистически значимые корреляции

Как видим, сохраняется корреляция до и после лечения по всем показателям липидов (триглицериды, Х-ЛПНП, Х-ЛПВП и аполипопротеин В) и СРБ: причем имеется прямая корреляционная связь между СРБ и триглицеридами, Х-ЛПВП и аполипопротеином В и обратная корреляция между СРБ и Х-ЛПНП (Таблица 25, Таблица 26). Выявлена также прямая корреляция до и после лечения между ОТ и аполипопротеином В; прямая корреляционная связь между аполипопротеином В и ИМТ до лечения и обратная корреляция после проведенного курса прегравидарной подготовки, что, возможно, подчеркивает более медленные темпы снижения аполипопротеина В, который характеризует степень нормализации веса. Нами также выявлена отрицательная корреляция до лечения между Х-ЛПНП и ОТ, а также Х-ЛПНП и ИМТ. А вот после лечения отрицательная корреляционная связь между Х-ЛПНП и ОТ сохранилась, а вот между Х-ЛПНП и ИМТ изменилась на положительную.

Таким образом, определяя уровень СРБ в процессе проведения корригирующей прегравидарной терапии, мы можем прогнозировать изменения уровня липидов, что позволяет снизить как экономическую, так и физическую нагрузку (набирать для анализа меньший объем крови).

Согласно данным литературы [60, 139], СТГ коррелирует с грелином. Мы провели корреляционный анализ в тех же группах уровня СТГ и грелина и СТГ и лептина (Таблица 27).

Таблица 27. Корреляционная связь среди пациенток с метаболическими нарушениями и группой контроля до и после лечения

Показатели	Ранговые корреляции Спирмена	
	До лечения	После лечения
	СТГ	СТГ
Грелин	***0,64***	***0,42***
Лептин	***0,65***	***0,46***

Жирным курсивом обозначены статистически значимые корреляции

Как видно из Таблицы 27 имеется прямая корреляция не только между уровнем СТГ и грелина, но и между СТГ и лептином, что выявлено впервые и в доступной нам научной литературе зависимости между уровнями СТГ и лептина обнаружено не было.

Так как ЦО связано с повышенным уровнем андрогенов, мы провели корреляционный анализ между уровнями общего и расчетного тестостерона, а также показателями гормонов пищевого поведения (грелин и лептин), что отображено в Таблице 28.

Таблица 28 - Корреляционная связь среди пациентов с метаболическими нарушениями и группой контроля до и после лечения

Показатели	Ранговые корреляции Спирмена	
	До лечения	После лечения

	Общий тестостерон	Расчетный тестостерон	Общий тестостерон	Расчетный тестостерон
Грелин	***0,61***	***0,61***	0,13	-0,13
Лептин	***0,75***	***0,67***	0,02	-0,11

Жирным курсивом обозначены статистически значимые корреляции

До лечения имелись положительные корреляции между уровнями гормонов пищевого поведения и показателями общего и расчетного тестостерона, которые в процессе снижения массы тела, нормализации пищевого поведения нивелировались. Таким образом, уровень андрогенов прямо пропорционально коррелирует с уровнем гормонов пищевого поведения (грелин и лептин). Нормализация пищевого поведения ведет к нормализации лептина и грелина, изменению уровней тестостерона и отсутствию корреляционных связей при нормализации веса. То есть, у пациенток с нормальным весом нет корреляции между пищевым поведением и уровнем андрогенов, что также нами выявлено впервые.

На следующем этапе мы провели множественный линейный регрессионный анализ. Состояние больного можно характеризовать большим количеством разнообразных клинико-лабораторных показателей. Некоторые показатели могут быть взаимосвязаны. Корреляционный анализ исследует тесноту взаимосвязи между переменными, но не характер взаимосвязи. Регрессионный анализ позволяет выявить характер этих взаимосвязей. В регрессионном анализе моделируется взаимосвязь одной случайной переменной от одной или нескольких других случайных переменных. При этом, первая переменная называется зависимой, а остальные – независимыми. В регрессионном анализе в более явной форме выступает причинно-следственный механизм. Регрессионные модели в группах с метаболическими нарушениями до лечения представлены в Таблице 29.

Мы построили линейную регрессионную модель в предположении, что триглицериды (отклик) являются зависимой переменной, а ОТ, ИМТ, СРБ -

предикторы, то есть независимые переменные. Использован метод ***Пошаговая с исключением*** модуля множественная регрессия пакета STATISTICA, что позволило исключить предиктор ОТ. В результате чего уравнение регрессии имеет вид:

Триглицериды = 0,039 + 0,05ИМТ + 0,236СРБ

Адекватность модели регрессии определяется симметричностью распределения остатков относительно 0 и, соответствие нормальному распределению (Рисунок 25).

Таблица 29. Регрессионные модели в группах с метаболическими нарушениями до лечения

Переменная	Ранговые корреляции Спирмена ПД попарно удалены Отмеченные корреляции значимы на уровне p <0,05		
	ОТ	ИМТ	СРБ
Триглицериды	***0,405432***	***0,748364***	***0,742226***
Холестерин	***0,339236***	***0,753322***	***0,741307***
Х-ЛПВП	-0,193779	***-0,237633***	***-0,347578***
Х-ЛПНП	***-0,376302***	***-0,708849***	***-0,789491***
Коэффициент атерогенности	***0,287231***	***0,711363***	***0,754925***
Аполипопротеин В	***0,244788***	***0,507793***	***0,610468***

Жирным курсивом обозначены статистически значимые корреляции

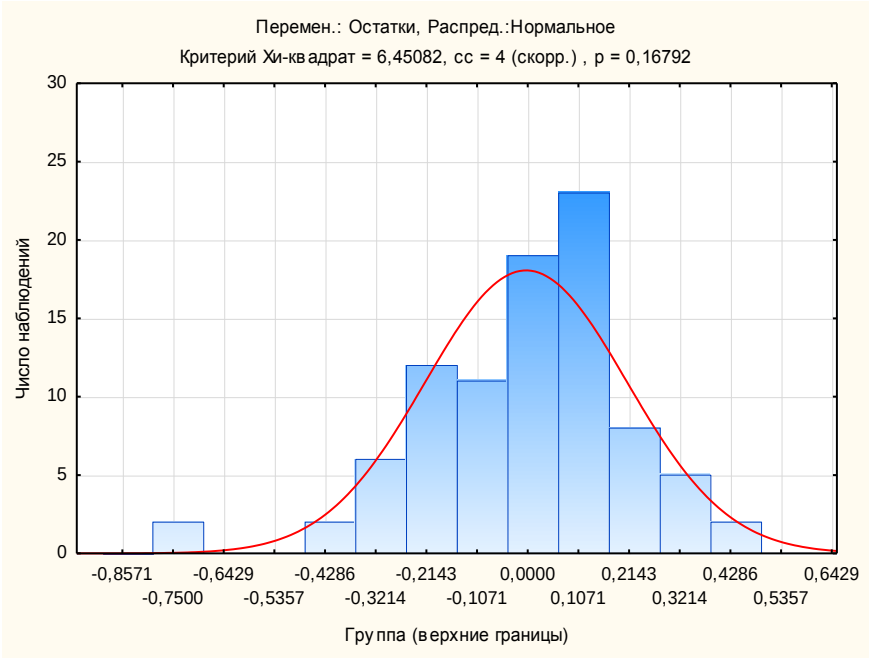

Рисунок 25 – Симметричность распределения остатков для уравнения регрессии уровня триглицеридов

Из верхней части графика видно, что уровень значимости p критерия Хи-квадрат равен 0,168. Это означает, что справедлива гипотеза о соответствии закона распределения остатков нормальному распределению. Также из графика видно, что распределение остатков имеет определенную симметричность относительно 0.

Аналогичным образом было построено уравнение регрессии для холестерина:

Холестерин = 3,274 + 0,066ИМТ + 0,172СРБ;

Х-ЛПНП:

Х-ЛПНП = 3,372 - 0,048ИМТ - 0,197СРБ;

коэффициента атерогенности, при этом используя метод ***Пошаговая с исключением*** из линейной модели исключен предиктор ОТ и ИМТ, при увеличении СРБ значение отклика коэффициента атерогенности возрастает:

коэффициент атерогенности = 1,543 + 0,714СРБ;

аполипопротеин В, при этом также используя метод ***Пошаговая с исключением*** из линейной модели исключен предиктор ОТ и ИМТ, при увеличении СРБ значение отклика аполипопротеина В возрастает:

аполипопротеин В = 0,7 + 0,259СРБ.

Аналогичным образом составлены уравнения регрессии после лечения для триглицеридов. Наибольший вклад в значение отклика триглицериды имеет СРБ (коэффициент *бета* принимает наибольшее по модулю значение, равное 0,625), далее – ИМТ (0,303). Причем при увеличении СРБ и ИМТ значение отклика триглицериды возрастает, так как знак перед соответствующими предикторами положительный: Триглицериды после лечения (п/л) = 0,607 + 0,03ИМТп/л + 0,16СРБ п/л;

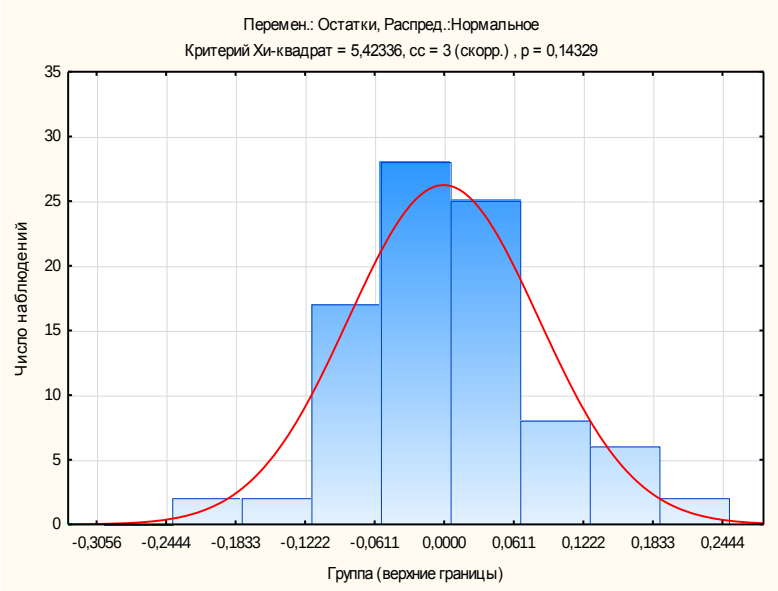

Рисунок 26 – Симметричность распределения остатков для уравнения регрессии уровня триглицеридов

Из верхней части графика видно, что уровень значимости p критерия Хи-квадрат равен 0,14, больше, чем 0,05. Это означает, что справедлива гипотеза о соответствии закона распределения остатков нормальному распределению. Также из графика видно, что распределение остатков имеет определенную симметричность относительно 0.

Аналогично для Х-ЛПНП - методом ***Пошаговая с исключением*** из линейной модели исключены предикторы ОТ п/л и ИМТ п/л. При увеличении СРБ п/л значение отклика Х-ЛПНП убывает, так как знак перед соответствующим предиктором отрицательный:

Х-ЛПНП п/л = 2,184 - 0,415СРБ п/л;

аполипопротеина В - методом ***Пошаговая с исключением*** из линейной модели исключен предиктор ОТ п/л и ИМТ п/л. При увеличении СРБ п/л значение отклика аполипопротеин В п/л возрастает, так как знак перед соответствующим предиктором положительный.:

аполипопротеин В п/л = 0,8 + 0,138СРБ п/л;

Нами составлены уравнения регрессии до лечения для лептина (отклик) и общего (общ. тест.) и расчетного тестостерона (расч. тест.) - предикторы, при увеличении общего тестостерона и тестостерона расчетного значение отклика лептин возрастает, так как знак перед соответствующими предикторами положительный:

Лептин = -17,872 + 67,093общ. тест. +17,89 расч. тест.

При увеличении общего тестостерона и тестостерона расчетного значение отклика пролактин возрастает, так как знак перед соответствующими предикторами положительный и уравнение регрессии выглядит следующим образом:

Пролактин =-230,838 + 673,211общ. тест. +160,88расч. тест.

Уровень ИЛ-4 (отклик) возрастает при увеличении СРБ, а уравнение регрессии имеет вид:

ИЛ-4 =3,87 + 0,814СРБ;

Для ИЛ-1β при увеличении СРБ значение отклика возрастает:

ИЛ-1β =18,791 + 0,782СРБ.

Математический анализ позволил нам по лабораторным показателям, полученным до лечения, прогнозировать возможные диапазоны показателей после проведения прегравидарной подготовки. Например, сделаем прогноз возможного уровня триглицеридов после лечения по показателям ОТ, СРБ, ИМТ, полученным нами до лечения. Уравнение регрессии имеет следующий вид:

триглицериды п/л = 0,743 + 0,03ИМТ + 0,056СРБ.

Прогноз уровня лептина после лечения можно вычислить по формуле:

Лептин п/л = 32,722 + 0,186ИМТ + 0,794СРБ

Соответственно также уровней грелина и интерлейкина-4 и интерлейкина-1β:

грелин п/л = 20,131 + 0,67ИМТ + 3,36СРБ

интерлейкин-4 п/л = 1,916 + 0,182ИМТ – 0,024ОТ + 0,455СРБ

интерлейкин-1β п/л = 18,791 + 9,782СРБ.

Таким образом, ожидаемые уровни показателей интерлейкинов, лептина, грелина после лечения возможно прогнозировать в процессе терапии. При этом только прогнозирование уровня интерлейкина-4 использует показатели ИМТ, ОТ, СРБ. Для прогнозирования уровня интерлейкина-1β достаточно только СРБ, а лептина и грелина ИМТ и СРБ.

В доступной научной литературе мы нашли только данные полученных корреляционных связей между ОТ и холестерином, а также ИМТ и Х-ЛПВП [203].

Таким образом, имея доказанные корреляционные связи, мы можем рассчитывая ИМТ и определяя уровень СРБ а также измеряя ОТ, прогнози-

ровать лабораторные показатели уровня липидов крови, лептина и грелина, ИЛ-4 и ИЛ-1β, уровень мужских гормонов, что позволит спрогнозировать программу подготовки и индивидуализировать прегравидарное лечение.

Глава V. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на проводимые научные исследования и применение современных высокоэффективных схем сохранения беременности, невынашивание остается актуальной проблемой, а частота его возрастает в разы при метаболических нарушениях [154, 165, 196]. В соответствии с проведенными нами исследованиями оказалось, что считавшиеся условно здоровыми и пригодными для проведения ЭКО пациентки, составившие I и II группы, были недостаточно подготовлены: у них не учитывалось ожирение и повышенная масса тела. Причинами неудач можно считать отсутствие прегравидарной программы подготовки перед ЭКО для пациенток с метаболическими нарушениями.

Из 486 женщин, проанкетированных по оригинальным анкетам, у 50,0% выявлена повышенная масса тела или ожирение, что определило изучение их анамнеза и репродуктивного здоровья с целью создания программы прегравидарной подготовки для пациенток с метаболическими нарушениями. Из их числа 197 (40,53%) были в возрасте 18-35 лет, из них с ИМТ от 25,0 кг/м^2 и выше было 85 пациенток – группа «А»; в возрасте 36-49 лет было 289 (59,47%) женщин, из них с ИМТ от 25,0 кг/м^2 и выше было 158 пациенток – группа «В». В группах «А» и «В» были выделены подгруппы в зависимости от веса: «А1» и «В1» с ИМТ 25,0-29,9 кг/м^2 и «А2» и «В2» с ИМТ от 30,0 кг/м^2 и выше.

Из 127 пациенток репродуктивного возраста, предъявлявших жалобы на вторичное бесплодие, у 86 (67,72%) была повышенная масса тела или ожирение (ИМТ более 25,0 кг/м^2) и у 41 пациентки (32,28%) был нормальный вес (ИМТ 18,5-24,9 кг/м^2), они составили три клинические группы: I группа 45 пациенток (35,44%), с ИМТ от 30,0 кг/м^2 и выше, что соответствует ожирению; II группа 41 пациентка (32,28%) с ИМТ от 25,0 до 29,9 кг/м^2 - повышенная масса тела и III группа –41 пациентка (32,28%) с нормальным весом (ИМТ от 20,0 кг/м^2 до 24,9 кг/м^2).

Проведенные исследования показали, что индекс ОТ/ОБ, являющийся маркером ЦО, не всегда синхронизируется с ИМТ. Известно, что ИМТ отводится особая роль в прогнозе становления репродуктивной функции и ее нарушений [58]. В I группе при ИМТ от 30,0 кг/м^2 и выше, соотношение ОТ/ОБ варьировало от 0,87 до 0,92, при ИМТ от 25,0 кг/м^2 до 30,0 кг/м^2 соотношение ОТ/ОБ было в пределах 0,84-0,88 (при норме до 0,85), следовательно необходимо искать другие маркеры. Однако, некоторые исследователи [48] считают, что важными и независимыми детерминантами уровня адипонектина, (важный посредник между жировой тканью и обменом веществ) [138], является именно отношение ОТ/ОБ и ИМТ.

Мы считаем, что необходимо учитывать данные Mayo Clinic Proceedings: при нормальном ИМТ и высоком значении ОТ или отношения ОТ/ОБ – так называемое «центральное ожирение с нормальной массой тела», увеличиваются риски смертности у пациентов с ИБС. Среди обследованных III группы имелась одна пациентка с нормальной массой тела и повышенным индексом соотношения ОТ/ОБ = 0,85. Мы считаем, что ОТ и ОТ/ОБ играют более важную роль в развитии метаболических нарушений, чем ИМТ. В этой связи несомненный интерес представляют исследования Sattar et al. (2001) [76], которые изучали отношение ОТ/ОБ на ранних сроках беременности у 1142 женщин, подтверждающие наши данные, что если ОТ более 80 см, то возрастают риски осложнений беременности.

Риски развития ИБС при повышении индекса ОТ/ОБ позволяют нам рекомендовать при проведении ЭКО, обязательное включение в протокол ЭКГ (хотя это и определено приказом), проводить консультацию кардиолога, при необходимости мониторирование АД, ЭКГ и проводить УЗИ сердца всем пациенткам с метаболическими нарушениями и при нормальном весе, имеющим ОТ=80 см и более и/или ОТ/ОБ = 0,85 и выше. В плане оценки возможности выявления атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с риском развития ИБС, возможно использовать МСКТ-

коронарографию [9], которая является неинвазивной процедурой и может быть использована в практике подготовки пациенток к ЭКО.

Важным является вопрос наличия метаболического синдрома среди пациенток, имеющих метаболические нарушения. В I группе их число составило 35,56% (каждая третья), во II группе 14,63%. При этом метаболические нарушения: повышение АД, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение и их сочетание, было у 64,44% пациенток I группы и у 85,37% во II группе. Таким образом, развернутый метаболический синдром наблюдается среди пациенток с ожирением у каждой третьей, а среди пациенток с повышенной массой тела у каждой шестой. Учитывать признаки метаболического синдрома необходимо и при ожирении, и при повышенном весе, и при ОТ от 80 см и выше.

Таким образом, ОТ не менее важный, а с нашей точки зрения более объективный маркер, чем ИМТ, не только в оценке риска ССЗ, но и объективный предиктор развития нарушений углеводного обмена, в том числе и ГСД. Соотношение ОТ/ОБ не всегда может быть маркером ЦО и не всегда синхронизируется с ИМТ.

Выявлена прямая взаимосвязь между состоянием гипоксии в родах и послеродовом периоде у обследованных и возникновением ожирения или повышенной массы тела: в I группе таких было 100%; во II группе 65,85%, в III группе 2,44%, что перекликается с ранее полученными данными [22]. Также вес детей при рождении в I группе был достоверно ниже (на 18,8%), чем во II группе: 3200±367,4 г против 3800±276,4 г.

Рассматривая мать как первое поколение, а внутриутробное развитие плода (будущую участницу наших исследований) как второе и, соответственно, репродуктивные клетки развивающегося плода женского пола как третье поколение, мы трактуем данное взаимное влияние как концепцию «репродуктивного взаимовлияния на здоровье поколений». Следовательно, учет всех возможных факторов риска, влияющих на плод – будущего родителя, являются не просто актуальными, а необходимыми.

Подтвердился факт, что очередность появления вторичных половых признаков влияет на частоту возникновение СПЯ [16; 22; 51]. У пациенток I группы чаще пубархе предшествовало телархе (91,11%); во II группе таких пациенток было на 15,5% меньше (75,61%). В III группе вообще не было. Частота СПЯ по группам составила 68,89% (I группа) и 63,42% (II группа), а в III группе всего 2,43%.

В детстве пациентки из I группы по сравнению со II группой в 2 раза чаще болели корью; в 2,2 раза - коревой краснухой; в 1,6 раза - ветряной оспой. Пациентки I группы по сравнению с III в 3,7 раза чаще болели корью, в 3,2 раза - коревой краснухой, в 4,2 раза чаще ветряной оспой. Во II группе по сравнению с III в 1,7 раза чаще болели корью, в 1,3 раза чаще коревой краснухой и в 2,4 раза чаще ветряной оспой.

Становление репродуктивной системы в группах происходило на разном фоне: ОРВИ в I группе было в 2,24 раза чаще, чем во II группе и в 6,74 раза чаще, чем в III группе, а во II группе в 3 раза чаще, чем в III группе. Частота перенесенных инфекционных заболеваний в период становления менструальной функции способствует нарушениям репродуктивной системы, увеличивает частоту бесплодия, невынашивания и др. [17, 22].

Числе диагнозов соматической патологии в перерасчете на одну пациентку: в 3,3 раза выше в I группе, чем во II-ой и в 50 раз выше, чем в III, а также в 15 раз выше во II группе, чем в III. Чаще в I группе возникали заболевания ЖКТ, на втором месте заболевания нервной системы, на третьем мочевыводящей, на четвертом - эндокринной системы. Во II группе первое место заняли заболевания нервной системы, что скорее всего определяется процессом участия в программах ЭКО и лечением бесплодия, при этом их частота в обеих группах была практически одинакова (20,0% в I группе и 17,07% во II). А в III группе частота экстрагенитальной патологии практически равнялась нулю: число диагнозов на одну пациентку составило всего 0,02 (в I группе 1,0 и во II 0,3) Мы выявили прямую связь между частотой соматиче-

ской патологии и весом: чем выше вес, тем чаще экстрагенитальная патология.

Наши исследования показали, что повышенная масса тела с детства в I группе была у 100%; во II-ой у 29,27%. При этом повышаться вес начал в I группе у 75% в 6-8 лет. По данным научных исследований, это период окончательного формирования всех регулирующих механизмов репродуктивной системы, включающих пять ее уровней [24] и на каком фоне будут они формироваться и зависит ее полноценная работа. Среди пациенток III группы повышенной массы тела в детстве не было.

Возраст начала менструаций в группах достоверно не отличался. В I группе у 77,78% была олигоменорея, у 13,33% аменорея. Обильные менструации беспокоили каждую третью во II группе (34,15%) и были у 6,67% в I группе. Болезненные менструации у 62,22% в I группе и у 75,61% во II-ой. Таким образом, ожирение приводит у каждой девятой пациентки к аменорее, что соответствует данным научной литературы [55], а олигоменорея возникает практически у ¾ пациенток с ожирением. Во II группе аменореи не было, а каждую третью беспокоили обильные менструации и ¾ болезненные, что совпадает с частотой гинекологической патологии в виде ВЗОМТ, эндометриоза и СХТБ.

Репродуктивный анамнез был похожим в группах: начала половой жизни в I группе было в 19,2±0,3 года; во II - в 20,1±1,6 лет, в III группе – в 19,4±0,7 года. У всех пациенток I и II групп в анамнезе были неразвивающиеся беременности после ЭКО, у 15,56% в I группе были внематочные беременности, во II группе у 14,63%, в III-ей у 82,93%. Артифициальные аборты в анамнезе были у каждой третьей пациентки I группы (35,56%) и II-ой (29,27%). В III группе артифициальные аборты были у 100%, причем у 70,73% было два, у 17,07% три. Роды были у 8,89% пациенток I группы и у 19,51% II группы, в III группе рожали 36,59%.

Самопроизвольные выкидыши были у всех пациенток I и II групп обследования, причем среди пациенток I группы у 26,67% повторные, что под-

черкивает необходимость прегравидарной подготовки. Исследователи обращают внимание: ГСД и СД до беременности были значительными факторами риска кесарева сечения и преждевременных родов [173]. Учитывая метаболические нарушения среди пациенток I и II групп, возможность возникновения при неблагоприятных условиях СД, всем им необходима обоснованная прегравидарная терапия.

Использование всех видов контрацепции было недостаточным (45,7%): в I группе 46,67%; во II-ой 34,51%; в III-ей 56,10%. И это несмотря на высокую частоту гинекологической патологии и возможность использовать неконтрацептивные свойства КГК. Чаще пользовались презервативами (24,41%), КГК (15,75%) были на 2 месте, на третьем месте ВМК (5,51%). Имеющиеся данные [100, 243] подчеркивают преимущества использования гормональной контрацепции, особенно при сексуальном дебюте, при различной гинекологической и экстрагенитальной патологии.

Анализ показал, что обследованные представлены однородной группой: в анамнезе есть аборты, они не используют современные методы контрацепции, что приводит к ВЗОМТ, манифестированию генитального эндометриоза, наличию СХТБ и возникновению на этом фоне внематочной беременности, что повышает вероятность проведения ЭКО. А неблагоприятный фон в виде метаболических нарушений, способствует прерыванию беременности и увеличению частоты преждевременных родов, оперативного родоразрешения, что подтверждается также данными литературы [96, 207, 252].

Среди гинекологической патологии лидировали ИППП: 91,11% в I группе, 90,24% во II-ой, 97,56% в III-ей, что полностью соотносится с данными литературы [1, 44]. Второе место заняли ВЗОМТ: в I группе у 68,89%; во II-ой у 70,73%, в III-ей у 78,05%, что объяснимо высокой частотой ИППП, способствующих возникновению воспалительных заболеваний, а воспаления способствуют бесплодию, СХТБ и др. [3, 10, 66, 94, 156, 157, 242]. Третье место занял СПЯ: у 68,89% в I группе и у 63,42% во II-ой. А среди пациенток III группы на третьем месте были доброкачественные опухоли придатков, СПЯ

был всего у 1 пациентки (2,43%). Высокой оказалась частота генитального эндометриоза: в I группе 24,4%, во II-ой 41,5%. Его частота зависит от веса, так как в жировой ткани вырабатываются внегонадные эстрогены. Среди обследованных III группы (нормальный вес) была только одна пациентка с генитальным эндометриозом (2,43%). Лидируют среди обследованных воспалительные гинекологические заболевания: ВЗОМТ и ИППП.

Число диагнозов гинекологической патологии составило в I группе 3,8; во II-ой - 4,0 (на 5% больше), в III группе - 3,1, что ниже чем в I (на 26,7%) и во II (на 23,2%). При этом разница между I и II группами несущественная, что подчеркивает однородность обследованных женщин этих групп, а III группа одинаково отличается от них. Высокая частота гинекологической патологии у пациенток с метаболическими нарушениями приводит к утяжелению лечения бесплодия и является одним из факторов проведения ЭКО.

Оказалось, что у 75,0% рожавших в I группе и у 62,5% во II-ой была угроза прерывания беременности, при этом осложнений после родов у них не было. Вес детей при рождении колебался от 2800 г до 3950 г (3570±125 г), а оценка новорожденных по шкале АПГАР составила 7,4±1,1 балла. В III группе беременность развивалась физиологически, но из 36,6% рожавших пациенток осложнения были у 73,33%: лохиометра у 60,0%, субинволюция матки у 13,33% родильниц, что внесло свой вклад в последующую необходимость проведения ЭКО.

После артифициальных абортов у каждой третьей (31,25%) I группы были осложнения, во II группе у 41,67% (больше практически на 10%), а в III группе у 46,34% пациенток. В структуре осложнений присутствовали остатки плодного яйца (10,34%), кровотечения (6,90%), а лидировали ВЗОМТ (82,76%), что объясняет высокую частоту внематочной беременности, сальпингитов, спаечного процесса. После самопроизвольных выкидышей (беременности в результате ЭКО) осложнения возникли у 60,0% пациенток I группы и у 51,22% во II-ой, что реализовалось в бесплодие, при этом безрезультатные повторные попытки ЭКО были у 68,89% в I группе и у 58,54% во

II группе. Прерывание беременности в группах произошло в сроки: 9,2±2,1 недели в I группе и в 10,1±1,7 недель во II-ой.

Проведенный анализ показал, что у 96,0% пациенток из числа тех, у кого возник СПЯ после самопроизвольного выкидыша, в анамнезе пубархе предшествовало телархе, что выше чем по данным литературы [4, 22, 51], что также повышает частоту проведения ЭКО.

После самопроизвольного выкидыша ВЗОМТ были выявлены у 73,33% I группы и у 70,73% во II группе, что обусловило проведение комплексной противовоспалительной терапии с целью реабилитации (ФТЛ, санаторно-курортное и бальнеологическое лечение региональных курортов).

Проведенный анализ в группах разного возраста (группа «А» 18-35 лет и «В» 36-49 лет) показал, что при повышенной массе тела чаще были ВЗОМТ (до 100%) и ИППП (до 100%), вагиниты (32,43% группа «А1»-47,92% группа «В1»). СПЯ (81,25% группа «А1» – 86,49% группа «В1»), олигоменорея (70,83% группа «А1» – 83,78% группа «В1»). Тоже выявлено и в группах с ожирением: ВЗОМТ (до 100%); ИППП (97,1% группа «А2» – 97,75% группа «В2»), вагиниты (39,13% группа «А2» – 40,45% группа «В2»). СПЯ при ожирении выявлен у 85,39% группа «А2» – 95,65% группа «В2». Эндометриоз, сочетание эндометриоза и СПЯ, а также СХТБ в группе старшего репродуктивного возраста было от 43,82% до 62,31%. Олигоменорея была у 52,81% и 56,52%, что реже, чем в в возрасте 18-35 лет. А аменорея чаще (на 2%) встречалась в старшем возрасте: 10,14% при ожирении против 8,11% при повышенном весе в возрасте 36-49 лет. Данные факты подтверждают возможность так называемого овуляторного бесплодия, которое возможно при ИМТ выше 24,0 кг/м^2 [217]. Кроме этого, СПЯ, как известно, характеризуется ожирением (приблизительно 50% из всех случаев СПЯ), гирсутизмом (за счет гиперандрогенемии) и бесплодием (за счет овуляторной дисфункции посредством усиления инсулинорезистенности) и широко распространен среди обследованных, что соответствует данным литературы [239], при этом ожирение само способствует нерегулярным менструациям [237], поэтому пациент-

ки с метаболическими нарушениями формируют группу риска для проведения ЭКО.

Оказалось, что в возрасте 36-49 лет чаще возникает кандидозный вагинит: у 29,73% при повышенном весе и у 20,29% при ожирении, чаще встречается баквагиноз: 20-35%. Вагиниты при повышенном весе встречаются в 18-35 лет у 47,92% и в 36-49 лет у 32,43%. При ожирении соответственно у 40,45% и 39,13%. Выявлено 6-кратное увеличение частоты кандидозного вагинита с увеличением массы тела у пациенток в возрасте поздней репродукции: 3,37% в группе с повышенным весом («В1») и 20,29% в группе с ожирением («В2»). В 2,5 раза чаще в группе «В2» (33,33%) в сравнении с группой «В1»(13,48%) диагностирована эктопия шейки матки. Как и баквагиноз: при ожирении в старшей возрастной группе он встречался в 3 раза чаще: 30,43% («В2») против 10,11% («В1») при повышенной массе тела. В группах с повышенным весом кандидозный вагинит в 18-35 лет встречался в 2 раза реже, чем в 36-49 лет: 14,58% («А1») против 29,73% («А2»). Баквагиноз в 1,5 раза реже, соответственно 20,83% («А1») и 35,14% («А2»).

Чаще страдают гинекологической патологией пациентки с ожирением, при этом необходимо исследовать углеводный обмен для выявления его нарушений [115, 218, 238].

Проведенный дополнительный опрос 28 пациенток выявил пищевые привязанности: пациенты не ориентированы в количестве потребляемой пищи, не учитывают калорийность и время ее принятия: 75% потребления и более приходится на период после 18:00. Прием легкоусвояемых углеводов (в том числе и фруктов) смещен на вечерние часы. Физическая активность отсутствовала. Только смена жизненного уклада, пищевых привычек, физическая активность совместно с грамотной лекарственной терапией, в сочетании с работой медицинского психолога, будут способствовать решению вопроса бесплодия и невынашивания. Изменения АД показали, что индуцированная беременностью гипертензия угрожает пациенткам с повышенной массой тела и ожирением, имеющих склонность к гипертензии, что подтверждается не

только нашими, но и зарубежными исследованиями и повышает риски преэклампсии [72, 182, 188, 215, 248].

Рекомендуемое расширение обследования: УЗИ сердца, Холтеровское мониторирование, консультация кардиолога необходимы при ИМТ от 25,0 кг/м^2 и выше.

Обязательным должно быть выяснение преморбидного фона. Опрошенные 18-35 лет жаловались на «семейную» гипертензию: 35,42% с повышенным весом («А1») и 56,76% с ожирением («А2»). И среди пациенток старшего возраста: у 25,84% с повышенным весом («В1») и у 59,42% с ожирением («В2») была «семейная» гипертензия. СД до 55 лет среди родственников первой линии отметили 10,42% пациенток группы «А1» и 29,73% группы «А2»; а также 14,6% группы «В1» и 24,64% группы «В2». Повышение массы тела с детства было у 16,67% в группе «А1» и у 51,35% в группе «А2»; у 34,83% в группе «В1» и у 50,72% в группе «В2». Следовательно, как с возрастом, так и с увеличением массы тела, наблюдается тенденция повышения частоты артериальной гипертензии, СД, повышенной массы тела с детства. Таким образом, включение в обязательном порядке этих анамнестических данных при подготовке к ЭКО, позволит вовремя провести соответствующую прегравидарную подготовку. Независимо от наличия беременности, гипертензионные нарушения в большей степени распространены среди женщин с ожирением, чем у худых [248], это позволяет нам считать повышенный ИМТ до наступления настоящей беременности фактором, способствующим возникновению гипертензии беременных. Данные литературы [26, 72, 182, 188, 215] подчеркивают, что когда избыток жировой ткани умеренный (соответствует повышению массы тела), распространенность гипертензии беременных и преэклампсии значительно выше, чем при нормальном весе. Ожирение ассоциируется с повышенным риском повторных выкидышей, осложнений после абортов и родов, что вполне подтверждает концепцию ожирения как причинного фактора неблагоприятных исходов беременности [162, 210].

Высоким оказался процент новорожденных, оцененных по шкале АПГАР 7 баллов и ниже в группах «А1» и «А2»: 70,59% и 56,25%. В группах В1 и В2 с оценкой по шкале АПГАР 7 баллов и ниже было более 80% рожденных детей в обеих группах («В1» 37,1% и «В2» 43,08%). Новорожденных, оцененных на 7 баллов и ниже в возрасте старше 35 лет было меньше (группы «В1» и «В2»), чем новорожденных, оцененных на 8-10 баллов и в 1,5-2 раза меньше, чем среди аналогичных групп возраста ранней репродукции («А1» и «А2»). Полученные нами данные совпадают с исследованиями Calandra C et al.(1981) [90], хотя Sheiner E et al (2004) [177] получил другие данные.

Анализ показал, что в группах «А1» и «А2» практически каждый второй ребенок рождался с нормальной массой тела, а вот с весом 4000 г и больше и 2499 г и ниже - каждый четвертый (23-25%). При этом в группах «В1» и «В2» крупных детей в сумме рождалось на 4,59% больше, чем в группах «А1» и «А2»: 53,12% против 48,53%, что согласуется с данными зарубежных коллег [95, 96]. Макросомия увеличивает риск дистоции, родовой травмы, низких баллов по АПГАР при рождении и перинатальной смертности, увеличивается частота кесарева сечения в два раза в сравнении с группой общей популяции, увеличивается число поступлений детей в отделения интенсивной терапии и частота фетоплацентарной дисфункции [125, 128, 169, 209, 221, 247].

Процент рожденных детей, имеющих ожирение в настоящее время был 11,76% среди пациенток с повышенным весом («А1») и 12,5% с ожирением («А2»). Детей с нормальным весом было подавляющее большинство (64,71% в группе «А1» и 46,87% в группе «А2»), как и в группе «В1» (69,36%) и в группе «В2» (64,62%). В группах «В1» и «В2» детей с повышенным весом было 19,35% и 30,76%, а с ожирением 11,29% и 4,62% соответственно. Каждая третья из пациенток старшего возраста с ожирением (группа «В2») родила крупного ребенка (35,38%), среди опрошенных с повышенной массой тела таких было 17,74% - каждая пятая.

Таким образом, анализ не выявил зависимости в количестве родов, артифициальных абортов, самопроизвольных выкидышей у мам, имеющих повышенную массу тела и ожирение в различном возрасте. А вот то, что касается новорожденных: каждый четвертый ребенок рождается с повышенной массой тела, каждый пятый у мам 18-35 лет с низкой массой, а в возрасте поздней репродукции с низкой массой тела рождается каждый шестой. Среди молодых мам с ожирением более половины имеют детей с повышенной массой тела и ожирением – 53,13% в группе «А2». В других группах («А1», «В1», «В2») таких детей было в пределах 30-35% (каждый третий ребенок). Дети, рожденные мамами с высоким ИМТ, характеризуются повышенным риском ИБС, высокая летальность наблюдалась среди людей, с низким весом, но рожденных от мам с высоким ИМТ в течение беременности [186]. Вопрос выяснения причин фетального программирования, который представлен мнением о несоответствии диеты, имеющей высокое содержание жиров, малое количество витаминов и питательных веществ, что ассоциируется с распространенными диетами, весьма актуален.

Частота мертворождений составила от 3,1% до 4,6% - наиболее часто в группе «В2», что согласуется с данными литературы [252].

Из числа пациенток 18-35 лет имели на момент беременности повышенную массу тела и ожирение 23 пациентки, а рожденных ими девочек, достигших на момент сбора данных пубертатного периода, было 7 человек. У 71,43% из них были отмечены признаки раннего полового созревания. Среди аналогичной группы позднего репродуктивного возраста, которая составила 43 пациентки, родилось 27 девочек и на момент осмотра все они достигли пубертата. Признаки раннего полового созревания были установлены у 81,48%. В работе Ai Kubo et al. (2016) [81] показано, что наличие у матери ожирения и гипергликемии во время беременности связано с риском раннего пубертата у девочек. Важность этого заключается в том, что преждевременное половое созревание связано не менее чем с 20 проблемами со здоровьем, так преждевременное развитие груди связано с более высоким риском эстро-

ген-зависимых типов раков (например, молочная железа), преждевременное пубархе ассоциировано с нарушением регуляции метаболизма, диабетом и т.д. Кроме этого, прегравидарный вес матери влияет на частоту ожирения в подростковом возрасте, что особенно повышается при сочетании с ГСД [209].

При планировании беременности необходимо у женщин, имеющих ИМТ более 25,0 кг/м^2, корректировать образ жизни, а также вес. Необходимо стараться, чтобы в беременность женщины входили с нормальной массой тела. Сама по себе беременность подразумевает наблюдение за весом и требует адекватных физических упражнений, корректировки питания и предупреждения развития ГСД. Пациентки с повышенной массой тела и ожирением, вступающие в беременность, являются неблагоприятным контингентом для врача, ведущего беременность и родоразрешающего их. Перспектива рождения детей от матерей с ожирением (в соответствии с ИМТ) такова, что к 2-х летнему возрасту рожденные ими дети в 2,4-2,7 раза чаще страдали ожирением [264], чем дети матерей с нормальным ИМТ.

Проведенные ретроспективные исследования [261] показали, что стоимость антенатальной помощи женщинам с повышенным весом и ожирением была в 5,4-16,2 раза выше в сравнении с контрольной группой нормального веса. Это особенно становится понятным при анализе частоты кесарева сечения, которая в группе «В1» была 51,6% и «В2» - 44,6%. В группе «А1» – 82,4%, а в группе «А2» - 65%. При этом осложнения в послеоперационном периоде составили в группах «А1» и «А2» – по 57,1%. В группах «В1» 31,3% и «В2» 48,3%. Средняя стоимость антенатальной помощи и продолжительность госпитализации была в 5 раз выше у женщин, имеющих до беременности повышенный ИМТ, а пациентки с ИМТ до беременности выше 29,9 кг/м^2 в среднем находились на 4,43 дня дольше в стационаре, чем женщины с нормальным весом [128, 261, 264].

Таким образом, финансовая нагрузка на фоне повсеместного распространения ожирения повышается за счет большего использования медикаментов, большей нагрузки на неонатальную службу, постнатальные койки.

Изучение психологами и акушер-гинекологами нарушений репродуктивной функции и особенно процесса зачатия в последние десятилетия проводилось целым рядом исследователей [8, 22, 27, 32, 59, 63]. Однако исследований, посвященных зависимости наступления беременности в программах ЭКО у пациенток с разной массой тела не найдено.

Изучение психологических проблем показало, что само по себе бесплодие и невозможность наступления самостоятельной беременности делают пациенток зависимыми от собственного мнения и от мнения окружающих. А если присоединяется и повышенный вес, то это снижает самоуверенность и открытость, самопринятие и восприимчивость к себе со стороны окружающих. В группе с повышенным весом усиливается внутренний конфликт по отношению с однородной группой, но имеющей нормальный вес. Кроме этого, в группе с повышенной массой тела было высказано более высокое чувство самообвинения. Вычисление средних показателей позволило нам выявить некоторую тенденцию в изменении самоотношения у женщин с повышенной массой тела. Выявлены достоверные отличия по всем исследуемым параметрам самооценки между группами ($p<0,05$), кроме показателя самопривязанности. Анализ шкалы «закрытость-открытость» позволяет сделать вывод: опрашиваемые продемонстрировали честность в своих ответах. Анализ шкалы «самоуверенность» показал, что женщины с нормальной массой тела более высокого мнения о себе по сравнению с теми, кто имеет повышенный вес. Шкала «саморуководство» характеризует локус контроля: у женщин с нормальным весом имеется внутренний локус контроля, а у женщин с повышенным весом имеется внешний локус контроля. Они пытаются все свои неприятности, неудачи и достижения видеть во внешних обстоятельствах, судьбе, людях, которые окружают и не могут искать причины в себе. Таким образом, женщины с повышенным весом меньше ожидают бла-

гоприятного исхода от ЭКО, у них более низкая оценка по шкале «самоценность»: снижена своя собственная оценка, недостаток ценности собственного «Я», меньше любви к себе, более низкая оценка по внутренним критериям любви, духовности, богатства внутреннего мира. Женщины с повышенным весом более к себе недружелюбны по шкале «самопринятие». В исследованиях А.В. Колчина (1995) [25] обращено внимание, что у женщин с бесплодием имеется неудовлетворенность собой, сниженная самооценка, нами же выявлено, что оценка себя по шкале «самоценность» зависит не только от бесплодия, но и от веса исследуемой. Таким образом, пациенткам в прегравидарный период необходимо консультирование, направленное на работу с образом «Я» и самооценкой.

Сходной является оценка по шкале «самопривязанность», что показывает стремление обеих групп к собственному изменению. А вот по шкале «внутренняя конфликтность» и шкале «самообвинение» большая неудовлетворенность собой у женщин с повышенным весом, они осознают свои трудности, при этом готовы упрекать себя в неудачах, больше и чаще, чем пациентки с нормальным весом.

Проведенное исследование доказывает необходимость включения психолога в этап прегравидарной подготовки пациенток перед ЭКО. Для пациенток с нормальным весом занятия с психологом должны быть желательными, а при наличии повышенного веса и ожирения обязательными.

Нами получены достоверные, статистически значимые отличия в показателях ИМТ, ОТ по всем трем группам. Кроме этого, выявлены аналогичные отличия в показателях уровня холестерина, триглицеридов, коэффициента атерогенности, Х-ЛПНП, а вот уровень Х-ЛПВП не отличался между I и II группами и уровень аполипопротеина В не отличался между II и III группами. Все это указывает на необходимость рассматривать дислипидемию при метаболических нарушениях как важную детерминанту возникновения ССЗ, приводящих к формированию метаболических нарушений и в последующем метаболического синдрома. Целый ряд исследователей [129, 146, 203, 232]

продемонстрировали связь ожирения с дислипидемией, которая проявляется повышением уровня холестерина, триглицеридов, аполипопротеина В и снижением Х-ЛПВП. Дислипидемию необходимо рассматривать у пациенток с ожирением, готовящихся к беременности, как сопутствующее заболевание, а не как симптом. Необходимо учитывать, что дислипидемия ускоряет процессы старения в организме [42].

Определены достоверные различия уровня С-пептида, инсулина и индекса HOMO между тремя группами, а вот индекс Caro отличался только между I и III группами. Проведенный анализ не выявил достоверной разницы между тремя группами в уровнях глюкозы и HbA1c. Чем выше индекс HOMO, тем ниже чувствительность к инсулину, и, следовательно, выше инсулинорезистентность [33], что характерно для I группы с ожирением. Уровень индекса Caro ниже 0,33 говорит о нарушении усвоения глюкозы, что также характерно для I группы.

Выявлены статистически значимые достоверные различия в уровне гормонов пищевого поведения между группами. Лептин снижает аппетит, повышает расход энергии, ведет к развитию первичного ожирения [29]. Уровень его прямо коррелирует с количеством белой жировой ткани, подавляет нейропептид Y в гипоталамусе, который формирует аппетит, при ожирении равновесие лептин-нейропептид Y нарушено [29, 37, 133].

Статистически значимыми были различия в уровне пролактина между I-II и I-III группами, кортизола между I-III и II-III группами. СТГ достоверно различался между всеми группами. При этом и грелин, и СТГ увеличивались параллельно набору веса. Самые высокие показатели грелина были в I группе, последовательно снижаясь: снижение во II группе составило 30,2%; в III-ей 34,5%. Параллельно грелину снижался СТГ: на 27,1% между I и II группами; на 38,3% между II и III группами. Определена зависимость в показателях и в степени снижения уровней СТГ и грелина.

Достоверно различался между группами уровень общего и свободного тестостерона, а ЛГ - предиктор выработки андрогенов - различался только

между I-II и I-III группами. Низкий уровень ГСПГ в I группе соответствует наиболее высокому уровню андрогенов в I группе, что подтверждает обратно пропорциональную зависимость между ними. Повышенный уровень андрогенов сопровождает СПЯ, которому сопутствует инсулинорезистентность [10]. Таким образом, нормализация уровня андрогенов путем проведения адекватной терапии, направленной не только на их снижение, но и на нормализацию инсулинорезистентности, является одним из важных элементов прегравидарной подготовки пациенток с метаболическими нарушениями перед ЭКО.

Анализ лейкограммы выявил: для пациенток I группы достоверен более высокий процент NK-клеток. Аналогичная тенденция отмечена и в процентном уровне CD95(+)-лимфоцитов – только практически двукратное снижение у пациенток I группы по сравнению с пациентками III группы. Тогда как абсолютное содержание CD16(+)-лимфоцитов и CD95(+)-лимфоцитов не имело достоверных различий при изменении массы тела. Повышение массы тела не отражается на величине показателей Т-клеточного иммунитета, однако наблюдаются достоверные изменения в отношении CD19(+)- и CD16(+)-лимфоцитов: имеет место достоверное снижение абсолютного содержания В-лимфоцитов (CD19+) и достоверное возрастание относительного содержания NK-лимфоцитов (CD16+). Установленный в работе Орловой Е.Г. (2015) выраженный иммунорегуляторный характер эффектов грелина и лептина в преломлении к нашим исследованиям можно трактовать, как возможную связь достоверного снижения CD19+ и достоверного возрастания CD16+ с увеличением массы тела, что расширяет взгляды на некоторые механизмы ожирения у женщин [39]. Учитывая, что грелин и лептин регулируют иммунную и репродуктивную системы [120, 132, 246] и обладают соответственно противовоспалительной (грелин) и провоспалительной (лептин) активностью [132, 151], их взаимодействие определяет иммунологический гомеостаз.

Исследование уровней провоспалительных – ИЛ-1β и противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4, наряду с определением уровня СРБ показал, что

имеется достоверная разница между всеми тремя группами в уровне СРБ ($p<0,001$), что совпадает с изменением уровня ИЛ-1β. Нами подтвержден воспалительный характер ожирения и выявлено влияние иммунологических факторов на ожирение.

Нами создана программа (Рисунок 27) подготовки к ЭКО пациенток с метаболическими нарушениями после несостоявшейся беременности, направленная на дальнейшее наблюдение за беременной в течение ее беременности, родов и послеродового периода, а также за плодом и новорожденным с формированием диспансерных групп наблюдения в разные периоды его развития. Предложенную программу возможно использовать и у пациенток с метаболическими нарушениями при проведении прегравидарной подготовки и вне протоколов ЭКО.

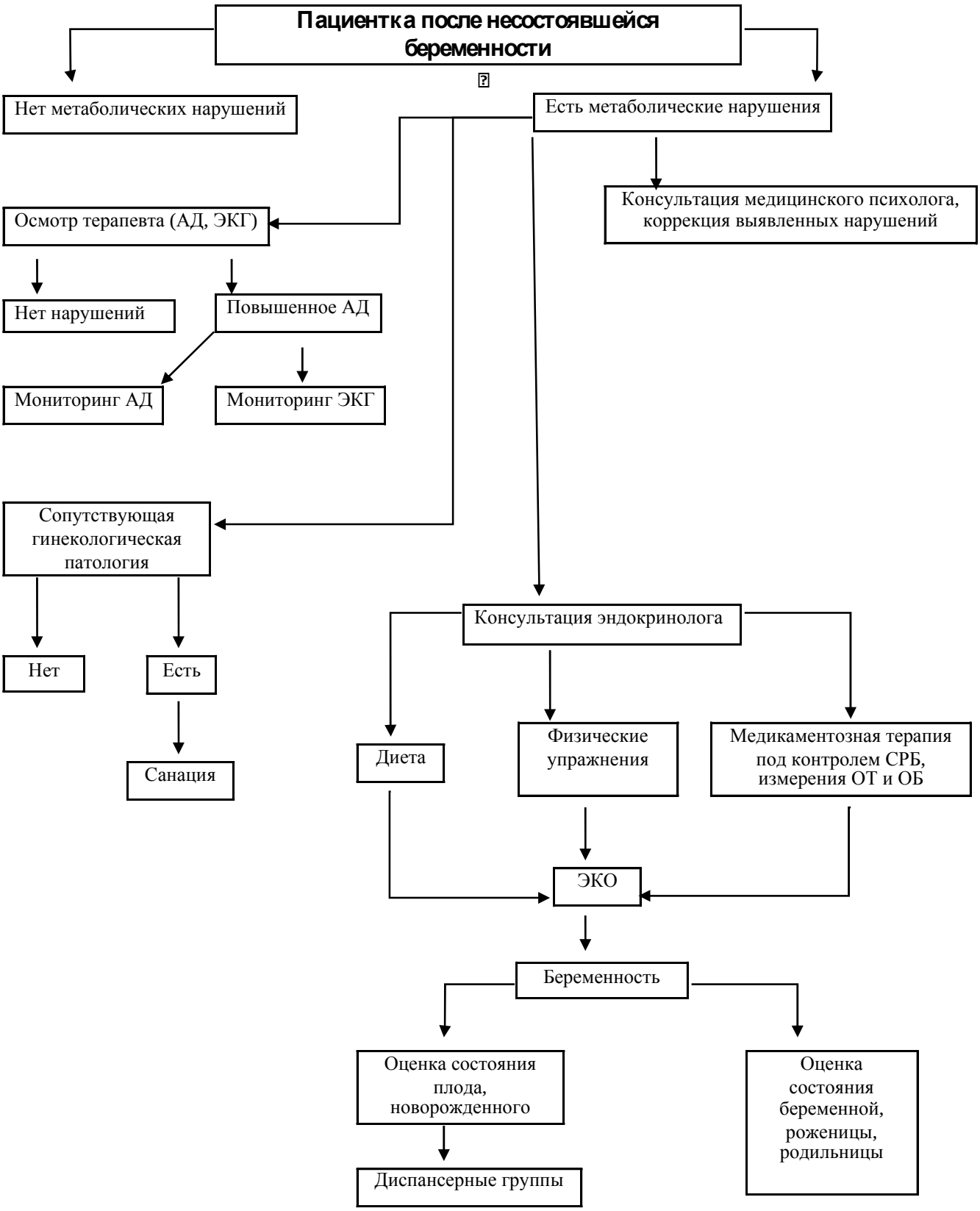

Рисунок 27. Алгоритм прегравидарной подготовки пациенток с метаболическими нарушениями.

В соответствии с разработанной программой, учитывая данные ОТ в I группе 108,5±2,7 см, а соотношение ОТ/ОБ - 0,90±0,013, во II группе ОТ-101,8±2,9 и ОТ/ОБ-0,86±0,015, после консультации эндокринолога проведен ПГТТ: у 86,7% пациенток I группы и у 41,2% II группы выявлено НТГ. В исходном уровне глюкозы достоверной разницы между группами не выявлено, а уровни инсулина и С-пептида достоверно различались между всеми группами. Проведенный ПТТГ показал, что именно в I группе (с ожирением) через 120 минут после нагрузки уровень глюкозы был в пределах выше/равна 7,8 ммоль/л и ниже/равна 11,0 ммоль/л. А вот во II группе (сравнения) отмечено, что пациентки занимают «промежуточное» положение между нормой и патологией и коррекция должна быть у них направлена на подбор диеты с ограничением легкоусвояемых углеводов, подбор адекватной физической нагрузки и исключение вредных привычек.

С пациентами I-II групп работал медицинский психолог: преодолевали общую подавленность, страх одиночества из-за невозможности самостоятельно забеременеть, а также выносить ребенка после ЭКО. Чем быстрее уменьшался вес, тем быстрее улучшалась самооценка и нормализовались поведенческие реакции: самопринятие, самопривязанность, внутренняя конфликтность, самообвинение. Результатом работы медицинского психолога стало то, что все показатели приблизились к показателям, характерным для пациенток с нормальным весом. Показатели шкалы самопринятия и самопривязанности имели наиболее высокую степень доказательности ($p<0,001$).

Назначались индивидуальные комплексы физических упражнений после обследования ССС: ходьба, езда на велосипеде, проведен подбор индивидуальных комплексов совместно в врачом ЛФК.

По формулам: 0,0621 х реальная масса тела (кг) + 2,0357 (в возрасте до 30 лет) и 0,0342 х реальная масса тела + 3,5377 (после 30 лет) с последующим умножением на 240 рассчитывали скорость основного обмена. Полученный результат умножали на коэффициент физической активности, равный 1,1-1,5. После получения результата его уменьшали на 500-600 килокалорий/сутки,

что и являлось суточной нормой потребления. Рекомендован питьевой режим до 2000 мл в сутки.

Медикаментозная терапия, назначаемая совместно с эндокринологом, состояла из комплексной метаболической терапии согласно патента [53] в группах I и II и добавлении бигуанидов (метформин)в группе I. После лечения произошло статистически значимое уменьшение ИМТ, ОТ в I и II группах.

Положительная динамика отмечена в I группе: снизился уровень триглицеридов, Х-ЛПНП и повысился Х-ЛПВП, что способствует снижению возможности развития целого ряда экстрагенитальных заболеваний, в том числе и ССС. Интересным оказался феномен изменения уровня аполипопротеина В: он повышается при ожирении и уменьшается при снижении массы тела и интенсивной физической нагрузке. Несмотря на то, что к нормальным показателям в I группе аполипопротеин В не пришел, снижение его в процессе лечения было достоверным ($p<0,05$), как в I группе, так и во II ($p<0,001$). Исследование аполипопротеина В может служить прогностическим признаком нормализации липидного спектра крови, так как именно он ассоциируется со снижением веса [23, 38, 46, 77] и может служить маркером нормализации веса.

В I группе, принимающей дополнительно метформин, достоверно снизился уровень С-пептида и инсулина ($p<0,001$), что подтверждается исследованиями [15, 36], во II группе (без метформина) это было не достоверно.

Реакция гормонов пищевого поведения (лептин и грелин) в I и II группе, обладающих провоспалительными (лептин) и противовоспалительными (грелин) свойствами, выражалась в их снижении вплоть до нормализации более характерном для I группы. По всей видимости, это связано с нормализацией иммунных нарушений, характерных для ожирении. В I группе достоверно изменились уровни ЛГ, СТГ и пролактина. Снижение СТГ способствует нормализации уровня грелина и в окончательном варианте нормализации иммунного гомеостаза, что соответствует научным исследованиям [75, 233,

246]. При ожирении, как показано выше, ИЛ-1β и лептин повышаются, выявленное их снижение на уровне терапии может быть маркером эффективности терапии. Изменение на этом фоне уровня про- и противовоспалительных цитокинов, которое соответствовало достоверному снижению СРБ ($p<0,001$), также может быть использовано для контроля проводимой терапии, направленной на коррекцию гормонов пищевого поведения. Важным механизмом, лежащим в основе репродуктивных нарушений, может быть генетическая предрасположенность к факторам, ассоциированным с бесплодием, включая вариации аллелей в генах цитокинов, стимулирующих воспаление или же тех, которые подавляют антивоспалительный ответ. Ness et al. (2004) [191] предположили, что женщины с выраженным воспалительным ответом менее успешны в реализации репродуктивного потенциала, нежели чем женщины с меньшим воспалительным ответом. Таким образом, по уровню только СРБ можно контролировать проводимую прегравидарную терапию, направленную на коррекцию гормонов пищевого поведения у пациенток с метаболическими нарушениями. Эффективность проводимой прегравидарной терапии обусловлена целым комплексом клинических и лабораторных показателей, коррелирующих друг с другом, и позволяющих выбрать наиболее простой и удобный способ контроля проводимой терапии. Учитывая вышеизложенное, таким методом может быть измерение ОТ, ОБ, подсчет индекса ОТ/ОБ и определение уровня СРБ в динамике. Проведенная терапия способствовала нормализации как клинических проявлений метаболических нарушений, так и лабораторных показателей, что явилось благоприятным фоном для проведения ЭКО.

Результатом прегравидарной подготовки явилось наступление беременности у 37,78% пациенток в I группе (IA) и у 36,59% во II группе (IIA), а также у 73,33% в III группе (IIIA). До проведения прегравидарной терапии у пациенток с метаболическими нарушениями частота наступления беременности в программах ЭКО была 28,7% при повышенном весе и 25,9% при ожирении, следовательно увеличение частоты наступления беременности на

фоне проведенной прегравидарной терапии у пациенток с повышенным весом произошло на 7,89% и при ожирении на 11,88%. Доносили беременность в IA группе 82,35%; во IIA – 73,33% и в IIIA – 100%. Следовательно донашивание в группе с метаболическими нарушениями составило 82,35% и 73,33%. Только у 5,9% в IA и у 6,7% во IIA группах до 12 недель беременности произошли самопроизвольные аборты. По данным литературы, именно пациенткам с повышенной массой тела и ожирением часто сопутствует бесплодие [154, 165, 196] и происходит прерывание беременности в первом триместре [85, 123, 142, 162, 199, 201, 259]. Полученные нами высокие показатели наступления беременности и ее вынашивания после прегравидарной терапии, снижают частоту репродуктивной заболеваемости, ассоциированной с ожирением.

Исследование, проведенное в США (Study of Women's Health across the Nation) показало, что подростковое ожирение ассоциируется с 3-кратным повышением риска неспособности к деторождению на протяжении всей жизни и 4-кратному повышению риска бесплодия [80], при этом отмечается отсроченное деторождение, ведущее к повышению числа протоколов ЭКО [124]. Однако у пациенток с ожирением ниже шанс наступления беременности при оплодотворении *in vitro*, им необходимы высокие дозы гонадотропинов, а частота неудачных попыток растет [85, 113, 123, 143, 162, 199, 201, 259], повышенный ИМТ ассоциируется с большей долей неудач в наступлении беременности [154, 196, 199, 259]. Эндокринные и метаболические факторы могут влиять на качество яйцеклетки, и следовательно на развитие эмбриона, процесс имплантации и результат беременности. Другое объяснение для низкой частоты наступления беременности, связанной с ожирением, является изменённая внутриматочная среда, вследствие нарушенной эндометриальной функции [85, 123, 199, 259]. Dokras et al. (2006) [205] сообщали о результатах *in vitro* фертилизации среди 1150 женщин с естественным циклом, включая 220 женщин с ИМТ в пределах 30,0 – 39,9 кг/м^2 (Класс I и II) и 59 женщин с

ИМТ ≥40 кг/м2. Беременность наступила у 51,3% и 41,8% и частота родов составила 41,9% и 36,7%, что ниже, чем наши показатели на более чем 30%.

Нормальное течение беременности определяется внутриутробным состоянием плода и новорожденного. Мы не выявили особых отклонений от нормы во внутриутробном состоянии плода. Оценка по шкале АПГАР после родов составила во всех группах 7,6±0,5 балла. Родившихся и имевших оценку по шкале АПГАР ниже 7 баллов в IA группе было 14,3%, во IIA – 9,1%. Анализ показал, что родившихся от мам 18-35 лет с ожирением и не проводивших прегравидарную подготовку детей, оцененных при рождении по шкале АПГАР 7 баллов и ниже было 56,25% и в возрасте мам 36-49 лет 43,08%. В среднем 49,7±3,25%. Проведенная прегравидарная терапия привела к снижению этого показателя в 4 раза (от 9,1% до 14,3%, в среднем 11,7±1,98%). Проведенная комплексная прегравидарная терапия способствовала рождению 85% детей с оценкой по шкале АПГАР более 7 баллов, что является наиболее достоверным критерием эффективности проводимых мероприятий.

Важным является формирование диспансерных групп среди детей, рожденных от мам с метаболическими нарушениями. Склонность у них к повышению массы тела высока. Исследование, проведенное в США (Study of Women’s Health across the Nation) показало, что подростковое ожирение ассоциируется с повышением риска бесплодия [80], при этом отмечается отсроченное деторождение, ведущее к повышению числа протоколов ЭКО [124]. Таким образом, проводимая прегравидарная терапия способствует согласно нашей концепции, профилактике неблагоприятных репродуктивных нарушений в виде бесплодия, увеличения частоты ЭКО, у третьего поколения.

Нами выявлены прямые статистически значимые корреляции между ОТ и триглицеридами (r=0,4), ОТ и холестерином (r=0,33), ОТ и коэффициентом атерогенности (r=0,28) и ОТ и аполипопротеином В (r=0,24). А также отрицательные между ОТ и Х-ЛПНП (r= -0,37). Прямые статистически зна-

чимые корреляции между ИМТ и триглицеридами (r=0,74), ИМТ и холестерином (r=0,75), ИМТ и коэффициентом атерогенности (r=0,71) и ИМТ и аполипопротеином В (r=0,5). А также отрицательные между ИМТ и Х-ЛПНП (r= -0,7) и ИМТ и Х-ЛПВП (r= -0,23). Кроме этого, прямые статистически значимые корреляции между СРБ и триглицеридами (r=0,74), СРБ и холестерином (r=0,74), СРБ и коэффициентом атерогенности (r=0,75) и СРБ и аполипопротеином В (r=0,61). А также отрицательные между СРБ и Х-ЛПНП (r= -0,78) и ИМТ - Х-ЛПВП (r= -0,34). Выявленные связи характеризуют взаимовлияние показателей липидного спектра, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, СРБ и трофологическим статусом (ОТ, ОБ, ОТ/ОБ и ИМТ).

Проведен анализ в этих же группах после курса прегравидарной терапии, сохраняется корреляция до и после лечения по всем показателям липидов и СРБ: положительная между СРБ и триглицеридами (r=0,74), СРБ и Х-ЛПВП (r=0,45), СРБ и аполипопротеином В (r=0,69) и отрицательная между СРБ и Х-ЛПНП (r= -0,8). Аналогично сохраняется корреляция до и после лечения по всем показателям липидов и ОТ: положительная между ОТ и триглицеридами (r=0,73), ОТ и Х-ЛПВП (r=0,49), ОТ и аполипопротеином В (r=0,62) и отрицательная между ОТ и Х-ЛПНП (r= -0,72). И преимущественно отрицательная между ИМТ и Х-ЛПВП (r= -0,22), ИМТ и аполипопротеин В (r= -0,23) и положительная между ИМТ и Х-ЛПНП (r=0,27). После прегравидарной терапии отрицательная корреляционная связь между Х-ЛПНП и ОТ сохранилась, а вот между Х-ЛПНП и ИМТ изменилась на положительную. Таким образом, определяя уровень СРБ в процессе проведения прегравидарной терапии, мы можем прогнозировать изменения уровня липидов, что позволяет снизить как экономическую, так и физическую нагрузку (набирать для анализа меньший объем крови).

Нам выявлена прямая корреляционная связь между уровнем СТГ и грелином (r=0,64), СТГ и лептином (r=0,65) до лечения и после лечения: СТГ и грелин (r=0,42) и СТГ и лептин (r=0,65). Учитывая роль андрогенов в формировании ЦО, нами проведен анализ и выявлена положительная корреляция

до лечения между общим тестостероном и грелином (r=0,61), общим тестостероном и лептином (r=0,75), которая не сохранилась после терапии. Выявлена прямая корреляция между расчетным тестостероном и грелином (r=0,61) и расчетным тестостероном и лептином (r=0,67) до лечения, которая не подтвердилась после прегравидарной подготовки.

Таким образом, уровень андрогенов прямо пропорционально коррелирует с уровнем гормонов пищевого поведения (грелин и лептин). Нормализация пищевого поведения ведет к нормализации лептина и грелина, изменению уровней тестостерона, при этом корреляционные связи с нормализацией веса исчезают. Таким образом, у пациенток с нормальным весом нет корреляции между гормонами пищевого поведения и уровнем андрогенов, что также нами выявлено впервые.

Состояние пациентки можно характеризовать большим количеством разнообразных клинико-лабораторных показателей, которые могут быть взаимосвязаны. Корреляционный анализ исследует тесноту взаимосвязи между переменными, но не характер взаимосвязи. Регрессионный анализ позволяет выявить характер этих взаимосвязей. Создав регрессионные модели, использовав метод пошаговая с исключением, получили уравнения регрессии, которые имеют следующий вид:

Триглицериды = 0,039 + 0,05ИМТ + 0,236СРБ

Холестерин = 3,274 + 0,066ИМТ + 0,172СРБ;

Х-ЛПНП = 3,372 - 0,048ИМТ - 0,197СРБ;

коэффициент атерогенности = 1,543 + 0,714СРБ;

аполипопротеин В = 0,7 + 0,259СРБ.

Аналогичным образом составлены уравнения регрессии после лечения для следующих показателей:

триглицериды после лечения (п/л) = 0,607 + 0,03ИМТп/л + 0,16СРБ п/л;

Х-ЛПНП п/л = 2,184 - 0,415СРБ п/л;

аполипопротеин В п/л = 0,8 + 0,138СРБ п/л;

лептин = -17,872 + 67,093общ. тест. +17,89 расч. тест.

пролактин =-230,838 + 673,211общ. тест. +160,88расч. тест.

ИЛ-4 =3,87 + 0,814СРБ;

ИЛ-1β =18,791 + 0,782СРБ.

Математический анализ позволил нам по лабораторным показателям, полученным до лечения, прогнозировать возможные диапазоны показателей после проведения прегравидарной подготовки. Уравнение регрессии имеет следующий вид:

триглицериды п/л = 0,743 + 0,03ИМТ + 0,056СРБ.

лептин п/л = 32,722 + 0,186ИМТ + 0,794СРБ

грелин п/л = 20,131 + 0,67ИМТ + 3,36СРБ

интерлейкин-4 п/л = 1,916 + 0,182ИМТ – 0,024ОТ + 0,455СРБ

интерлейкин-1β п/л = 18,791 + 9,782СРБ.

Таким образом, ожидаемые уровни показателей интерлейкинов, лептина, грелина после лечения возможно прогнозировать в процессе терапии. При этом только прогнозирование уровня интерлейкина-4 использует показатели трофологического статуса (ИМТ, ОТ) и СРБ. Для прогнозирования уровня интерлейкина-1β достаточно только СРБ, а лептина и грелина ИМТ и СРБ. Важность этих данных определяется положением, что вес, питание, метаболизм энергии регулируется уровнем гормонов, которые находятся под непосредственным влиянием гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [99]. В доступной научной литературе мы нашли только данные полученных корреляционных связей между ОТ и холестерином, а также ИМТ и Х-ЛПВП [203].

Таким образом, имея доказанные корреляционные связи, мы можем рассчитывая ИМТ и определяя уровень СРБ а в некоторых случаях измеряя ОТ, прогнозировать показатели уровня липидов крови, лептина и грелина, ИЛ-4 и ИЛ-1β, уровень мужских гормонов, что позволило создать индивидуальную программу подготовки и совершенствовать прегравидарную терапию.

ВЫВОДЫ

1. Соматическая патология в 50-15 раз выше при ожирении и повышенном весе, чем при нормальном и в 3,3 раза выше при ожирении чем при повышенном весе. Этому способствует семейная гипертензия у 35,42% с повышенным весом и у 56,76% с ожирением в группе 18-35 лет; в 36-49 лет у 25,84% и 59,42% соответственно; СД у 10,42% с повышенным весом и у 29,73% с ожирением в 18-35 лет, в 36-49 лет у 14,6% и 24,64% соответственно; чрезмерный вес у 16,67% с повышенным весом и у 51,35% с ожирением в 18-35 лет, в 36-49 лет у 34,83% и 50,72% соответственно. Гинекологическая патология увеличиваются с весом: при ожирении у каждой 9-ой аменорея, у ¾ олигоменорея, при повышенном весе у 1/3 обильные менструации, у ¾ болезненные.

2. Расширены взгляды на механизмы ожирения: снижение CD19+ и увеличение CD16+ коррелируют с весом, лептин и грелин определяют иммунологический гомеостаз. Грелин и СТГ повышаются с весом, (r=0,64); как и СТГ с лептином (r=0,65), сохраняясь после лечения: r=0,42 и r=0,46 соответственно. Корреляция между лептином/тестостероном (r=0,75), грелином/тестостероном (r=0,61) исчезает после лечения, определяя их влияние на метаболические нарушения, способствуя нормализации ИР. Психолог отмечает влияние шкалы «самооценки», зависящее от бесплодия и веса, определяя работу с образом «Я» и самооценкой.

3. Индекс центрального ожирения не всегда синхронизируется с ИМТ, развивается «центральное ожирение с нормальной массой тела», приводящее к повышению рисков ССЗ. ИЦО важнее ИМТ, а ОТ объективный предиктор нарушений углеводного обмена, в том числе и ГСД. При ИМТ выше 25,0 кг/м^2 необходима коррекция образа жизни и веса.

4. «Репродуктивное взаимовлияние на здоровье поколений» результат причинно-следственных связей. Ожирение мам ведет к раннему пубертату и преждевременному половому созреванию у 71,43% детей, рожденных мамами 18-35 лет и у 81,48% детей мам 36-49 лет, повышая частоту эстроген-

зависимых раков, а также СД в будущем. Фетальное программирование ведет к оценке по АПГАР при метаболических нарушениях у мам 7 баллов и ниже в 18-35 лет у 56,25%, в 36-49 - у 43,08%, а прегравидарная терапия повышает число оцененных по АПГАР 8 баллов и выше в 3,5 раза (до 85,7%).

5. Выявлена корреляция между ОТ и Тр (r=0,40), ОТ и АпВ (r=0,24), ИМТ и Тр (r=0,74), ИМТ и АпВ (r=0,50) и между ОТ и Х-ЛПНП (r=-0,37), ИМТ и Х-ЛПНП (r=-0,70), которые после прегравидарной терапии между ОТ и Тр (r=0,73), ОТ и АпВ (r=0,62) остались положительными, между ОТ и Х-ЛПНП усилились (r=-0,72), а между ОТ и Х-ЛПВП возникли (r=0,49). Между СРБ и Тр корреляция не изменилась (r=0,74), между СРБ и АпВ усилилась (r=0,61 и r=0,69), как и между СРБ и Х-ЛПНП (r=-0,78 и r=-0,80). Между СРБ и Х-ЛПВП поменялась с отрицательной (r=-0,34) на положительную (r=0,45). Ранговая корреляция прогнозирует уровень гормонов, цитокинов, липидов по ОТ, ИМТ и СРБ до и после прегравидарной терапии.

6. Внедрение разработанного комплекса прегравидарной подготовки для пациенток с метаболическими нарушениями после несостоявшейся беременности позволило повысить частоту ее наступления у пациенток с повышенным весом на 7,88%; с ожирением на 11,88%, при этом донашивание беременности составило при ожирении 82,35% и при повышенном весе 73,33%.

7. Оптимизация прегравидарной подготовки у пациенток с метаболическими нарушениями направленна на совершенствование диспансеризации беременных, рожениц, родильниц и новорожденных. Предложенную программу можно использовать и вне протоколов ЭКО.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с метаболическими нарушениями, участвующим в программах ЭКО, рекомендуется проведение дифференцированной прегравидарной терапии, включающей сосудистые и ноотропные метаболики (глицин по 1 таблетке 3 раза в день до 2 месяцев; кавинтон по 2,5 мг 2 раза в день до 16.00 в течение 1 месяца), витамины группы В (по 1 таблетке 2 раза в день в течение 2-х месяцев с адекватной водной нагрузкой), гепатопротекторы (Эссенциале по 1 капсуле 3 раза в день в течение 1 месяца) совместно с ЛФК, диетой и добавлением при ожирении бигуанидов (метформин 2000 мг/сутки).
2. Диспансеризация девочек, рожденных мамами, имеющими метаболические нарушения, требует участия детского гинеколога.
3. Определение аполипопротеина В служит маркером нормализации уровня липопротеидов при метаболических нарушениях. Расчет показателей липидов до лечения можно проводить по формулам:

   – холестерин = 3,274 + 0,066ИМТ + 0,172СРБ;

   – триглицериды = 0,039 + 0,05ИМТ + 0,236СРБ;

   – аполипопротеин В = 0,7 + 0,259СРБ.

   После лечения:

   – триглицериды п/л = 0,607 + 0,03ИМТп/л + 0,16СРБ п/л;

   – аполипопротеин В п/л = 0,8 + 0,138СРБ п/л.

   Прогноз после лечения по показателям до лечения:

   – лептин п/л = 32,722 + 0,186ИМТ + 0,794СРБ;

   – грелин п/л = 20,131 + 0,67ИМТ + 3,36СРБ;

   – интерлейкин-4 п/л = 1,916 + 0,182ИМТ – 0,024ОТ + 0,455СРБ;

   – интерлейкин-1β п/л = 18,791 + 9,782СРБ.
4. Для вычисления суточной потребности в количестве калорий проводится расчет скорости основного обмена индивидуально по формуле: для возраста пациенток до 30 лет: 0,0621 х реальная масса тела (кг) + 2,0357. Пациентка старше 30 лет по формуле:

0,0342 х реальная масса тела + 3,5377. Полученные цифры умножали на 240, затем умножали на коэффициент ФА: при низкой на 1,1; умеренной – 1,3; высокой – 1,5. Для снижения веса полученные данные необходимо уменьшить на 500-600 килокалорий/сутки.

5. Перед направлением на протоколы ЭКО необходимо проводить прегравидарную терапию всем пациенткам с ИМТ выше 25,0 кг/м^2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии: практическое руководство. Под ред.: И.С. Сидоровой, Т.В. Овсянниковой, И.О. Макарова. – М.:МЕДпресс-информ, 2009. – 720 с.
2. Аномалии родовой деятельности: учебное пособие / Н.А. Егорова и др. – Н. Новгород: НГМА, 2002. – 58 с.
3. Антибактериальная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза без ошибок и экспериментов: методическое руководство для врачей. Под ред.: В.Е. Радзинского, Р.С. Козлова, А.О. Духина. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2013. – 16 с.
4. Афанасьев С.А. Влияние жирных кислот на поглощение кислорода изолированными кардиомиоцитами крыс с ишемическим или диабетическим поражением сердца / С.А. Афанасьев, М.В. Егорова, Т.В. Куцыкова, С.В. Попов // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2006. – №2. – С.97-102.
5. Ахмедова, Р.М. Распространенность и гендерные особенности ожирения у подростков Перми / Р.М. Ахмедова, Л.В. Софронова, Р.Н. Трефилов // Вопросы современной педиатрии. – 2014. –Т.13. – №5. – С.37-41.
6. Батурин А.К. Генетические подходы к персонализации питания / А.К. Батурин, Е.Ю. Сорокина, А.В. Погожева, В.А. Тутельян // Вопросы питания. – 2012. – №6. – С.4-11.
7. Батурин А.К. Изучение полиморфизма rs9939609-гена FTO у населения Свердловской области / А.К. Батурин, Е.Ю. Сорокина, А.В. Погожева, О.В. Анохина и др. // Вопросы питания. – 2012. – №5. – С.28-32.
8. Белинская, Е.В. Психологические особенности женщин, страдающих бесплодием / Е.В. Белинская // Педагогика и психология: актуальные вопросы теории и практики: сборник статей международной научно-практической конференции.– Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2013. – С.148-151.

9. Богданова Е.О. Возможности МСКТ-коронарографии в скрининги состояния коронарных артерий при метаболическом синдроме / Е.О. Богданова, С.Д. Рудь, А.К. Карпенко, А.А. Дмитриев // Мультидисциплинарный взгляд на метаболический синдром: сборник тезисов научно-практической конференции 27-28 сентября 2012 года, Санкт-Петербург /Упр. делами Президента Рос. Федерации, Федер. гос. бюдж. учреждение «Консультативно-диагност. центр с поликлиникой»; [гл. ред. Г.А. Иванов]. – СПб.:ФГБУ «Президентская библиотека имени Б.Н. Ельцина», 2012. – С.13-14.
10. Гинекология: национальное руководство / под ред.: В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1120 с.
11. Глинкина Ж.И. Цитогенетическое обследование супружеских пар, включенных в программы вспомогательных репродуктивных / Ж.И. Глинкина, Л.Н. Кузьмичев, В.В. Мамонова и др. // Акушерство и гинекология. – 2010. – №3. – С.39-42.
12. Гогсадзе И.Г. Диагностическая и лечебная тактика у пациенток с эндометритом после кесарева сечения : дис. … канд.мед.наук / И.Г. Гогсадзе. –М., 2014. – 117 с.
13. Гурова М.М. Эпидемиология ожирения у детей на современном этапе / М.М. Гурова // Вопросы детской диетологии. – 2014. – №3. – С.36-45.
14. Дедов И.И. Патогенетические аспекты ожирения / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2004. – №1. – С.3-9.
15. Дедов И.И. Применение метформина у больных с абдоминальным типом ожирения / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Проблемы эндокринологии. – 2000. – №5. – С.25-29.
16. Егорова А.Т. Хронический эндометрит как причина невынашивания беременности / А.Т. Егорова, М.И. Базина, Н.В. Бойчук и др. // матер. Росийского форума «Мать и дитя». – Москва, 2005. – С.69-70.

17. Зайцева О.В. Острые респираторно-вирусные инфекции у пациентов с аллергией / О.В. Зайцева // Лечащий врач. – 2006. – №9. – С.92-94.
18. Зорин Н.А. Некоторые острофазные белки и цитокины в сыворотке крови у женщин с бесплодием воспалительного генеза при проведении программ экстракорпорального оплодотворения / Н.А. Зорин, В.Н. Зорина, Р.М. Зорина, Л.Г. Баженова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – №4. – С.13-16.
19. Интернет ресурс: www.ncbi.nlm.nih.gov/, 2009.
20. Интернет ресурс: www.who.int/ru/.
21. Инфекции в акушерстве и гинекологии / под ред.: О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. – М.: Медпресс-информ, 2009. – 464 с.
22. Карахалис Л.Ю. Репродуктивная система женщин в различные возрастные периоды жизни : дис. … доктора мед. наук/ Л.Ю. Карахалис. – М., 2007. – 355 с.
23. Коваленко Г.А. Специфическая гидролитическая активность липопротеинов / Г.А. Коваленко, Е.Н. Антипова, Р.А. Князев // Бюлл. СО РАМН. – 2010. – № 2. – С.49-52.
24. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста / В.Ф. Коколина. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2005. – 340 с.
25. Колчин А.В. Психологические аспекты репродукции человека / А.В. Колчин // Проблемы репродукции. – 1995. – №3. – С.12-13.
26. Комшилова К.А. Беременность и ожирение / К.А. Комшилова, Ф.З. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2009. – №4. – С.9-13.
27. Кришталь Э.В. Бесплодие супружеской пары в аспекте медицинской психологии / Э.В. Кришталь, М.В. Маркова // Медицинская психология. – 2008. – №3. – С.17-22.
28. Кулаков В.И. Диагностика и лечение женского бесплодия / В.И. Кулаков, И.Е. Корнеева // Практическая гинекология (клинические лекции) /

под ред.: В. И. Кулакова, В. Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С.313–332.

29. Литвицкий П.Ф. Расстройства липидного обмена / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т.11. – №6. – С.48-62.
30. Манухин И.Б. Метаболические нарушения у женщин с синдромом поликистозных яичников (Обзор литературы) / И.Б. Манухин, М.А. Геворкян, Г.Н. Минкина, Л.Б. Студеная // Проблемы репродукции. – 1999. – №4. – С.7-13.
31. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога // Русский медицинский журнал. – 2001. –Т.9 – №2. – С.61-74.
32. Менделевич В.Д. Гинекологическая психиатрия / В.Д. Менделевич. – Казань, 1996. – 337 с.
33. Метаболический синдром / под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е. Ройтберга – М.: МЕД -пресс-информ, 2007. – 224 с.
34. Мкртумян А.М. Профилактика сахарного диабета типа 2 не миф, а реальность/ А.М. Мкртумян // Consilium medicum. – 2004. – №9. – С.651-654.
35. Мотовилова Н.О. Роль некоторых цитокинов в эффективности лечения бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения / Н.О. Мотовилова, И.Ю. Коган, К.А. Сысоев и др. // Медицинская иммунология. – 2012. –Т.14 – №4-5. – С.373-382.
36. Мычка В.Б. Возможности применения метформина у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом / В.Б. Мычка, И.Е. Чазова // Consilium medicum. – 2005. – №11. – С. 889-892.
37. Нарушения липидного обмена / П.Ф. Литвицкий// Патофизиология: учебник в 2 т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Т.1 – Гл.10. – С.282–301.
38. Непомнящих Л.М. Структурные реакции миокарда и липидный спектр сыворотки крови при моделировании гиперхолестеринемии и гипотиреоза / Л.М. Непомнящих, Е.Л. Лушникова, Л.М. Поляков и др. // Бюл-

летень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – №5. – С. 647-652.

39. Орлова Е.Г. Основные аспекты регуляции лептином и грелином клеток иммунной системы: автореф. … доктора биолог. наук / Е.Г. Орлова. – Челябинск, 2015. – 47 с.

40. Панков Ю.А. Гормоны – регуляторы жизни в современной молекулярной эндокринологии / Ю.А. Панков // Биохимия. – 1998. – Т.68 – №12. – С.1600-1614.

41. Панькив В.И. Ожирение / В.И. Панькив // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – №5. – С. 150-156.

42. Пинхасов Б.Б. Метаболический синдром у женщин с разными типами ожирения / Б.Б. Пинхасов, И.В. Селятицкая, И.В. Обухов // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия «Биология, клиническая медицина». – 2011. – Т.9 – №2. – С.36-42.

43. Погожева А.В. Изучение полиморфизма rs9939609 гена FTO у лиц с избыточной массой тела и ожирением / А.В. Погожева, А.К. Батурин, В.А. Тутельян и др. //Вопросы питания. – 2011. – №3. – С.13-17.

44. Подзолкова Н.М. Клиническая гинекология: Учебное пособие / Н.М. Подзолкова, И.В. Кузнецова, О.Л. Глазкова. – М.:ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 616 с.

45. Подзолкова Н.М. Метаболический синдром у женщин: две грани единой проблемы / Н.М. Подзолкова, В.И. Подзолков, О.Л. Глазкова // Акушерство и гинекология. – 2003. – №6. – С.28-32.

46. Поляков Л.М. Анализ взаимодействия липопротеинов и стероидных гормонов / Л.М. Поляков, Д.В. Суменкова, Р.А. Князев и др. // Биомедицинская химия. – 2011. – Т.57. – № 3. – С.308-313.

47. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. – 688 с.

48. Радыш И.В. Сезонная динамика показателей гормонального и углеводного обмена у женщин в различные фазы менструального цикла / И.В.

Радыш, Т.В. Коротеева, В.И. Торшин и др. // Экология человека. – 2010. – №12. – С.23-26.

49. Ранние сроки беременности / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М.: Status Praesens, 2009. – 480 с.

50. Россиева Т.Л. Острый послеабортный эндометрит: клинико-ультразвуковые, иммунологические, метаболические критерии прогнозирования: дис. … канд. мед. наук / Т.Л. Россиева. – Омск, 2011. – 158 с.

51. Савицкий Г.А. Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. – СПб: ЭЛБИ, 2003. – 287 с.

52. Светлаков А.В. Особенности раннего эмбриогенеза при различных патогенетических вариантах бесплодия / А.В. Светлаков, М.В. Яманова, А.Б. Салмина, О.А. Серебренникова // Бюл. СО РАМН. – 2003. – №3 (109). – С.65-68.

53. Сеидова Л.А. Паракринные регуляторы имплантации (обзор литературы) / Л.А. Сеидова, К.А. Яворовская // Проблемы репродукции. – 2010. – №3. – С. 21-25.

54. Серов В.Н. Ожирение и репродуктивное здоровье (обзор литературы) / В.Н. Серов, К.К. Кан // Акушерство и гинекология. – 2004. – №5. – С.16-21.

55. Сметник В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: МИА, 2001. – 591с.

56. Способ коррекции репродуктивного здоровья у женщин : пат. № 2314094 от 21.04.2006 / Л.Ю. Карахалис, О.К. Федорович.

57. Стругацкий В.М. Лечение хронических воспалительных заболеваний малого таза: опыт применения аппаратно-программного комплекса «Андро-гин» / В. М. Стругацкий, Е. С. Силантьева // Акушерство и гинекология. – 2002. – №6. – С. 51–53.

58. Физиологические особенности женского организма / Н.А. Агаджанян и др. – М.: Изд-во РУДН, 1996. – 98 с.

59. Филиппова Г.Г. Исследование психологических особенностей переживания беременности у женщин с патологией беременности / Г.Г. Филиппова // Перинатальная психология и медицина, психосоматические расстройства в акушерстве, гинекологии, педиатрии и терапии: материалы Всероссийской конференции, Иваново, 6-8 июня 2001. – Иваново, 2001. – С.4-11.

60. Фильченков А.А. Лептин, адипоциты и ожирение организма / А.А. Фильченков, В.Н. Залесский // Российский биотерапевтический журнал. – 2007. – №3. – С.30-37.

61. Халафян А.А. STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. Учебник. М.:БИНОМ. - 2010. – 496 с.

62. Хонина Н.А. Иммунная дисфункция при бесплодии неясного генеза (обзор литературы) / Н.А. Хонина, Н.М. Пасман, Е.Р. Черных // Проблемы репродукции. – 2010. – №1. – С.16-20.

63. Шахворостова Т.В. Психолого-акмеологические факторы эффективного сохранения репродуктивного здоровья женщин / Т.В. Шахворостова // Мир науки, культуры, образования. – 2015. – №3. – С.277-280.

64. Шуршалина А.В. Патогенетические подходы к терапии хронического эндометрита / А.В. Шуршалина, Л.С. Ежова, Е.С. Силантьева // Акушерство и гинекология. – 2004. – №6. – С.54–56.

65. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности: Коллективная моногр. / под ред. проф. В.Е. Радзинского, проф. А.П. Милованова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 393 с.

66. Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза в практике врача-гинеколога / В.В. Яглов, В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2007. – №9. – С.18-21.

67. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary

syndrome / C.M. Boomsma et al. // Hum. Reprod. Update. – 2006. – Vol.12. – №6. – P.673–683.

68. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility / J.E. Chavarro et al. // Eur. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol.63. – P.78–86.

69. A randomized controlled trial of fallopian tube sperm perfusion compared with standard intrauterine insemination for women with non-tubal infertility / Farquhar C.M. et al. // Hum. Reprod. – 2013. – Vol.28. – №8. – P.2134-2139.

70. Abdollahi M. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use / M. Abdollahi, M. Cushman, F.R. Rosendaal // Thromb. Haemost. – 2003. – Vol.89. – №3. – P. 493-498.

71. Abnormal preconception oral glucose tolerance test predicts an unfavorable pregnancy outcome after an in vitro fertilization cycle / H-J. Wei et al. // Fertil. Steril. – 2008. – Vol.90. –№3. – P.613 – 618.

72. Abrams B. Overweight and pregnancy complications / B. Abrams, J. Parker // Int J Obes. – 1988. – Vol.12. – №4. – P.293-303.

73. Amoako A.A. Anandamide modulates human sperm motility: implications for men with asthenozoospermia and oligoasthenoteratozoospermia / A.A. Amoako, T.H. Marczylo, E.L. Marczylo, et al. // Hum. Reprod. – 2013. – Vol.28. – №8 – P.2058-2066.

74. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy / L.A. Wise et al. // Hum. Reprod. – 2010. – Vol.25. – №1. – P.253–264.

75. Anorexigenic and orexigenic hormone modulation of mammalian target of rapamycin complex 1 activity and the regulation of hypothalamic agouti-related protein mRNA expression / K. Watterson et al. // Neurosignals. – 2013. –Vol.21. – P.28-41.

76. Antenatal waist circumference and hypertension risk / N. Sattar et al. // Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol.97. – P.268-271.

77. Apolipoproteins: Regulatory Functions, Health Effects and Role in Disease / Editors: Adrik D. Sidorov and Misha Y. Nikitin. – Nova Science Publishers Inc., 2012. –164 pp. ISBN: 978-1-62257-484-1.
78. Araoye, M.O. Data processing and analysis Research methodology with statistics for health and social sciences Nathadex publishers, Ilorin, 160–163.2003.
79. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome / T. Shevell et al. // Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol.106. –№5. – P.1039 – 1045.
80. Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity – The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) / A.J. Polotsky et al. // Fertil. Steril. – 2010. – Vol.93(6): 2004-11. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.12.059. PMID 19185860.
81. Associations between maternal pregravid obesity and gestational diabetes and the timing of pubarche in daughters / Ai. Kubo et al. // Am. J. Epidemiol. – 2016. – Vol.184, №1 – P.7-14; DOI: 10.1093/aje/kww006.
82. Balen A. What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? / A. Balen, K. Michelmore // Hum. Reprod. – 2002. – №.17. – P. 2219-2227.
83. Balen A.H. Should obese women with polycystic ovary syndrome receive treatment for infertility? (Editorial) / A.H. Balen, M. Dresner, E.M. Scott et al. // BMJ. – 2006. – Vol.332. – P. 434 – 435.
84. Barrett-Connor E.L. Obesity, atherosclerosis, and coronary artery disease / E.L. Barrett-Connor // Ann. Intern. Med. – 1985. – Vol. 103. – P.1010-1019.
85. Bellver, J. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation / J. Bellver, L.P. Rossal, E. Bosch, A. Zúñiga et al. // Fertil. Steril. – 2003. – Vol.79. – P.1136–1140.
86. Body fat distribution in relation to serum lipids and blood pressure in 38-year-old European men: the European fat distribution study / J.C. Seidell et al. // Atherosclerosis. – 1991. – Vol.86. – №2-3. – P.251-260.
87. Body fat distribution, rather than overall adiposity, influences serum lipids and lipoproteins in healthy men independently of age / C. Walton et al. //

Am. J. Med. – 1995. – Vol.99. – P.459-464.

88. Body mass index and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity / F. Bolúmar et al. // Am. J. Epidemiol. – 2000. – Vol.151. – P.1072–1079.

89. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. / W.H. Chow et al. // J. Natl. Cancer. Inst. – 1998. – Vol.90. – №2. – P.150-155.

90. Calandra C. Maternal obesity in pregnancy / C. Calandra, D.A. Abell, N.A. Beischer // Obstet. Gynecol. – 1981. – Vol.57. – №1. – P. 8-12.

91. Callaway L.K. The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population / L.K. Callaway, J.B. Prins, A.M. Chang, H.D. McIntyre // Med. J. Aust. – 2006. – Vol.184. – №2. – P. 56–59.

92. Calle E.E. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults / E.E. Calle, C. Rodriguez, K. Walker-Thurmond, M.J. Thun // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol.348. – №17. – P.1625-1638.

93. Cancello R. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue / R. Cancello, K. Clément // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2006. – Vol.113. – №10 – P.1141–1147.

94. CDC. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Pelvic Inflammatory Disease. / MMWR, 2010. – Vol. 59. – № RR-12. – pp.110;

95. Cedergren M. Maternal obesity and the risk for orofacial clefts in the offspring / M. Cedergren, B. Kallen // Cleft. Palate. Craniofac. J. – 2005. – Vol.42. – P.367–371.

96. Cedergren M.I. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome / M.I. Cedergren // Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol.103. – P.219-224.

97. Cedergren M.I. Maternal obesity and infant heart defects / M.I. Cedergren, B.A. Kallen // Obes. Res. – 2003. – Vol.11 – P.1065–1071.

98. Changes in booking body mass index over a decade: retrospective analysis from a Glasgow Maternity Hospital / M.G. Kanagalingam et al. // BJOG. – 2005. – Vol.112. – №10. – P.1431–1433.

99. Central nervous system control of food intake / M.W Schwartz et al. // Nature – 2000. - Vol. 404. - no. 6778. – P. 661-671.

100. Cibula D. Women's contraceptive practices and sexual behavior in Europe / D. Cibula // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. – 2008. – Vol.13. – №4. – P.362-375

101. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study / T. Tang et al. // Hum. Reprod. – 2006. – Vol.21. – №1. – P.80–89.

102. Comparison of the pregnancy outcomes of subfertile women after infertility treatment and in naturally conceived pregnancies / K. Raatikainen et al. // Hum. Reprod. – 2012. – Vol.27. – №4. – P.1162–1169.

103. Cytokine and hormonal profile in serum samples of patients undergoing controlled ovarian stimulation: interleukin-lß predicts ongoing pregnancy / T.C. Bonetti et al. // Hum. Reprod. – 2010. – Vol.25, – №8. – P.2101-2106.

104. Das U.K. Metabolic syndrome X: an inflammatory condition? / U.K. Das // Curr. Hypertens. Rep. – 2004. – Vol.6. – №1. – P.66-73.

105. De Pergola G. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. / G. De Pergola, N. Pannacciulli // J. Endocrinol. Invest. – 2002. – Vol.25. – №10. – P.899-904.

106. Department of Health. Health survey for England, 2004 – URL:http://www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/PublishedSurvey/HealthSurveyForEngland.

107. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome / L. Harborne et al. // Lancet. – 2003. – Vol.361(9372). – P.1894–1901.

108. Determinants of morbidity in obese women delivered by cesarean / H.M. Wolfe, T.L. Gross et al. // Obstet. Gynecol. – 1988. – Vol.71. – P.691-696.

109. Does advanced ultrasound equipment improve the adequacy of ultrasound visualization of fetal cardiac structures in the obese gravid woman? / I. Hendler et al. //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004b. – Vol.190. – P.1616–1619.

110. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence / M. Metwally et al. // Fertil. Steril. – 2008. – Vol.90. – №3. – P.714 – 726.

111. Does the presence of a Caesarean section scar affect implantation site and early pregnancy outcome in women attending an early pregnancy assessment unit? / O. Naji et al. // Hum. Reprod. – 2013. – Vol.28. – №6. – P.1489-1496.

112. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth / J.M. Catov. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol.197. – №6. – P.610.e1–7.

113. Economic consequences of overweight and obesity in infertility: a framework for evaluating the costs and outcomes of fertility care / A.M. Koning et al. // Hum. Reprod. Update. – 2010. – Vol.16. – №3. – P.246–254.

114. Effects of hypertension and obesity on endometrial thickness / S.I. Serin et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2003. – Vol.109. – №1. – P.72–75.

115. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF / A.M. Lintsen et al. // Hum. Reprod. – 2005. – Vol.20. – №7. – P.1867-1875.

116. Elevated pregnancy losses at high and low extremes of maternal glucose in early normal and diabetic pregnancy / L. Jovanovic et al. // Diabetes Care. – 2005. – Vol.28. – №5. – P.1113 – 1117.

117. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors / F. Linkov et al. // Eur. J. Cancer. – 2008. – Vol.44. – №12. – P.1632 – 1644.

118. Estimation of the risk of tubal factor infertility associated with genital chlamydial infection in women: a statistical modelling study / K. Karanagh et al. // Int. J. Epidemiol. – 2013. – Vol.42. – №2. – P.493-503.

119. Ethnic differences in obesity among immigrants from developing countries, in Oslo, Norway / B.N. Kumar et al. // Int. J. Obes. – 2006. – Vol.30. – №4. – P.684-690.

120. Fantuzzi G. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis / G. Fantuzzi, R. Faggioni // J. Leukoc. Biol. – 2000. – Vol.68. – №4. – P. 437-446.

121. Farquhar C.M. Prioritizing for fertility treatments – should a high BMI exclude treatment? / C.M. Farquhar, W.R. Gillett. // BJOG. – 2006. – Vol.113. – №10. – P.1107–1109.

122. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates / B. Luke et al. // Hum. Reprod. – 2011. – Vol.26. – №1. – P. 245–252.

123. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality / J. Bellver et al. // Fertil. Steril. – 2010. Vol.93. – P.447–454.

124. Fertility, family planning, and reproductive health of US women: Data from the 2002 National Survey of Family Growth. National Center for Health Statistics. / A. Chandra et al. // Vital Health Stat. – 2005. – Vol.23. (25). – P.1-110.

125. Fetal macrosomia. Risk factor and outcome / M. Mathew et al. // Saudi Med. J. – 2005. – Vol.26. – №1. – P.96-100.

126. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life / D.J. Barker et al. // Lancet. – 2003. – Vol.341. – P. 938-941.

127. Flegal K.M. Epidemiologic aspects of overweight and obesity in the United States / K.M. Flegal // Physiol. Behav. – 2005. – Vol.86 – №5 – P.599-602.

128. Galtier-Dereure F. Obesity and pregnancy: complications and cost / F. Galtier-Dereure, C. Boegner, J. Bringer // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – Vol.71. – Suppl.5. – 1242S-1248S.

129. Garfinkel, L. Overweight and cancer / L. Garfinkel // Ann. Intern. Med. – 1985. – Vol.103 – №6. – P.1034-1036.

130. Gesink Law D.C. Obesity and time to pregnancy. / D.C. Gesink Law, R.F. Maclehose, M.P. Longnecker // Hum. Reprod. – 2007. – Vol.22 – №2 – P.414–420.

131. Gestational weight gain among average-weight and overweight women--what is excessive? / M.E. Cogswell // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol.172. – №2 P.705-712.

132. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. / V.D. Dixit et al. // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol.114. – №1. – P.57-66.

133. Gould B. Patophysiology for the health profession / B. Gould – 3rd ed. Elsevier, Inc., 2006. – 832pp.

134. Greater maternal weight and the ongoing risk of neural tube defects after folic acid flour fortification / J.G. Ray et al. // Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol.105. – P.261–265.

135. Gross T. Obesity in pregnancy: risks and outcome / T. Gross, R.J. Sokol, K.C. King // Obstet. Gynecol. – 1980. – Vol.56. – №4. – P.446-450.

136. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse / M. Guerre-Millo // Diabetes Metab. – 2004. – Vol.30. – №1. – P.13-19.

137. Hattersley A.T. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease / A.T. Hattersley, J.E. Tooke // Lancet. – 1999. – Vol.353. – P.1789-1792.

138. Hauner H. Secretory factors from human adipose tissue and their

functional role / H. Hauner // Proc. Nutr. Soc. – 2005. – Vol.64. – №2. – P.163-169.

139. Haunter H. Human adipocytes – state of the art / H. Haunter // Progress in obesity research: 8th International congress on obesity. – London: John Libbey, 1999 – P.47-53.

140. Health, United States, 2008. National Center for Health Statistics. Hyattsville, MD, 2009.

141. Hellgren M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. I. Normal condition / M. Hellgren, M. Blomback // Gynecol. Obstet. Invest. – 1981. – Vol.12. – №3. – P.141-154.

142. High and low BMI increase the risk of miscarriage after IVF/ICSI and FET / Z. Veleva et al. // Hum. Reprod. – 2008. – Vol.23. – №4. – P.878-884.

143. Hollmann M. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. / M. Hollmann, B. Runnebaum, I. Gerhard // Hum. Reprod. – 1996. – Vol.11. – P.1884–1891.

144. Homeostasis model assessment: insulin resistance and betta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / M. Matthews et al. // Diabetologia. – 1985. – Vol.28. – №7. – P.412-419.

145. Hotamisligil G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // Science. – 1993. – Vol.259. – P.87-91.

146. Howard, B.V. Obesity, lipoproteins, and heart disease / B.V. Howard // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1992. – Vol.200. – P.202-205.

147. http://tiensmed.ru/news/citokiny-ab1.html;

148. Huber-Buchholz M.M. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. / M.M. Huber-Buchholz, D.G. Carey, R.J. Norman // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol.84. – №4. – P.1470–1474.

149. Hunter D.J. Diet, body size, and breast cancer / D.J. Hunter, W.C. Willett // Epidemiol. Rev. – 1993. – Vol.15. – P.110-132.

150. Hypothalamic FTO is associated with the regulation of energy intake not feeding reward / P.K. Olszewski et al. // BMC Neurosci. – 2009. – Vol.10.:129. Doi:10.1186/1471-220210-129.

151. IL-1 beta mediates leptin induction during inflammation / R. Faggioni et al. // Am. J. Physiol. – 1998. Vol.274. – №1. Pt 2. – P. 204-208.

152. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome / D.S. Kiddy et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 1992. – Vol.36. – P.105-111.

153. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents / O. Pinhas-Hamiel et al. // J. Pediatr. – 1996. – Vol.128. – №5 – P.608-615.

154. Infertility outcome in sub groups of obese population / K.A. Awartani, S. Nahas et al. // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2009. Vol.52: Article №.52.

155. Inflammation and dyslipidemia related to risk of spontaneous preterm birth / J.M. Catov et al. // Am. J. Epidemiol. – 2007. – Vol.166. – №11. – P.1312–1319. DOI: https://doi.org/10.1093/aje/kwm273.

156. Jaiyeoba O. A practical approach to the diagnosis of pelvic inlammatory disease / O. Jaiyeoba, D.E. Soper // Infect. Dis. Obstet. Gynecol. – 2011. – ID: 753037; http://dx.doi.org/10.1155/2011/753037.

157. Jaiyeoba O. Recommendations and rationale for the treatment of pelvic inflammatory disease / O. Jaiyeoba, G. Lazenby, D.E. Soper // Expert Rev. Anti Infect. Ther. – 2011. – Vol.9. – №1. – P.61-70.

158. Kallen B. A birth weight for gestational age standard based on data in the Swedish Medical Birth Registry, 1985-1989 / B. Kallen // Eur. J. Epidemiol. – 1995. – Vol.11. – №5. – P.601-606.

159. Kissebah A.H. Regional adiposity and morbidity / A.H. Kissebah, G.R. Krakower // Physiol. Rev. – 1994. – Vol.74. – №4.– P.761-811.

160. Landres I. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight /

I. Landres, A. Milki, R. Lathi // Hum. Reprod. – 2010. – Vol.25. – №5. – P.1123–1126.

161. Laredo S.E. Obesity, polycystic ovary syndrome, infertility treatment: asking obese women to lose weight before treatment increases stigmatisation / S.E. Laredo // BMJ. – 2006. – Vol.332. – №11. – P.609.

162. Lashen H. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case–control study / H. Lashen, K. Fear, D.W. Sturdee // Hum. Reprod. – 2004. – Vol.19. – №7. – P.1644–1646.

163. Lathi R.B. Rate of aneuploidy in miscarriages following in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection / R.B. Lathi, A.A. Milki // Fertil. Steril. – 2004. – Vol.81. – №5. – P.1270 – 1272.

164. Lathi R.B. Tissue sampling technique affects accuracy of karyotype from missed abortions / R.B. Lathi, A.A. Milki // J. Assist. Reprod. Genet. – 2002. – Vol.19. – №11. – P.536 – 538;2007.

165. Law D.C.G. Obesity and time to pregnancy / D.C.G. Law, R.F. Maclehose, M.P. Longnecker. // Hum. Reprod. – 2007. – Vol.22. – №2. – P.414–420.

166. Leptin and leptin receptors in anterior pituitary function / R.V. Lloud et al. // J. Pituitary. – 2001. – Vol.4. – №1-2. – P.33-47.

167. Leptin in reproduction / M. Caprio et al // TRENDS in endocrinology & Metabolism. – 2001. – Vol. 12. – №2. – P. 65-72.

168. Longitudinal assessment of maternal endothelial function and markers of inflammation and placental function throughout pregnancy in lean and obese mothers / F.M. Stewart et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol.92. – №3. – P.969 – 975.

169. Macrosomia – maternal, fetal, and neonatal implications / H.D. Modanlou et al. // Obstet. Gynecol.– 1980. – Vol.55. – №4. – P.420-424.

170. Malik V.S. Global obesity: trends, risk factors and policy implications / W.C. Willett, F.B Hu // Nature Reviews Endocrinology. – 2012. – Vol.9. – P.13-27.

171. Manson J.E. Obesity in the United States: a fresh look at its high toll / J.E. Manson, S.S. Bassuk // JAMA. – 2003. – Vol.289. – №2. – 187-193.

172. Maternal dietary glycemic intake and the risk of neural tube defects / M.M. Yazdy et al. // Am. J. Epidemiol. – 2009. – Vol.171. – P.407 – 414.

173. Maternal obesity and diabetes as risk factors for adverse pregnancy outcomes: differences among 4 racial/ethnic groups / T.J. Rosenberg et al. // Am. J. Public Health. – 2005. – Vol.95. – P.1545-1551.

174. Maternal obesity and pregnancy / S.R. Johnson et al. // Surg. Gynecol. Obstet. – 1987. – Vol.164. – №5. – P.431-437.

175. Maternal obesity and risk for birth defects / M.L. Watkins et al. // Pediatrics. – 2003. – Vol.111. – P.1152–1158.

176. Maternal obesity and the risk of infant death in the United States / A. Chen et al. // Epidemiology. – 2009. –Vol.20. – №1. – P.74–81.

177. Maternal obesity as an independent risk factor for caesarean delivery / E. Sheiner et al. // Paediatr. Perinat. Epidemiol. – 2004. – Vol.18. – P.196-201.

178. Maternal obesity in early pregnancy and the risk of spontaneous and elective preterm birth: a retrospective cohort study / G.C. Smith et al. // Am. J. Public Health. – 2007. – Vol.97. –№1. – P.157-162.

179. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways/ J.E. Ramsay et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol.87. – P.4231 – 4237.

180. Maternal obesity: a potential source of error in sonographic prenatal diagnosis / H.M. Wolfe, R.J. Sokol et al. // Obstet. Gynecol. – 1990. – Vol.76. – P.339-342.

181. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis / K.J. Stothard et al. // JAMA. – 2009. – Vol.301. – №6. – P.636–650.

182. Maternal weight and pregnancy complications / J.A. Garbaciak et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1985. –Vol.152. – №2 – P.238-245.

183. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth / O. Stephansson et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol.184. – №3. – P.463-469.

184. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses / L. Harborne et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol.90. – №8. – P.4593–4598.

185. Metwally, M. Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients / M. Metwally et al. // Reprod. BioMed. Online. – 2007. – Vol.15. – №5. – P.532–538.

186. Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study / T. Forsen et al. // BMJ. – 1997. – Vol.315. – 837-840.

187. N^6-Methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO / J. Guifang et al. // Nat. Chem. Biol. – 2011. – Vol.7. – №12. – P.885-887.

188. Naeye R.L. Maternal body weight and pregnancy outcome / R.L. Naeye // Am. J. Clin. Nutr. – 1990. – Vol.52. – P.273-279.

189. National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys / N. Maya et al. // PLoS Medicine. – 2012. – Vol.9. – №12: e1001356.

190. Nelson, S.M. The preconceptual contraception paradigm: obesity and infertility / S.M. Nelson, R.F. Fleming // Hum. Reprod. – 2007. – Vol.22. – №4. – P.912–915.

191. Ness R.B. The consequences for human reproduction of a robust inflammatory response / R.B. Ness et al. // Q. Rev. Biol. – 2004. – Vol.79. – №4. – P.383–393.

192. Neural tube defects associated with maternal periconceptional dietary intake of simple sugars and glycemic index / G.M. Shaw et al. //Am. J. Clin. Nutr. – 2003. – Vol.78. – P.972–978.

193. Neurodevelopmental outcome and growth at 18–22 months' corrected

age in extremely low birth weight infants treated with early erythropoietin and iron / R.K. Ohls et al. // Pediatrics. –2004. – Vol. 114. – P.1287–1291.

194. Nicolaidis P. Origin and mechanisms of non-disjunction in human autosomal trisomies / P. Nicolaidis, M.B. Petersen // Hum. Reprod. – 1998. – Vol.13. – №2. – P.313–319.

195. O'Brien T.E. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview / T.E. O'Brien, J.G. Ray, W.S. Chan // Epidemiology. – 2003. – Vol.14. – №3. – P.368-374.

196. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women / J.W. Van der Steeg et al. // Hum. Reprod. – 2008. – Vol.23. – №2. – P.324–328.

197. Obesity and adolescence. A public health concern / J. Merrick et al. // Int. J. Adolesc. Med. Health. – 2004. – Vol.16. – №4. – P.387-388.

198. Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria / K. Rapp et al. // Br. J. Cancer. – 2005. – Vol.93. – P.1062-1067.

199. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium / J. Bellver et al. // Fertil. Steril. – 2007. – Vol.88. – P. 446–451.

200. Obesity in adolescence and adulthood and the risk of adult mortality / A. Engeland et al. // Epidemiology. – 2004. – Vol.15. – №1. – P.79-85.

201. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI / P. Fedorcsák et al. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2000. – Vol.79. – №1. – P.43–48.

202. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma / T.L. Vaughan et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1995. – Vol.4. – №2. – P.85-92.

203. Obesity, levels of lipids and glucose, and smoking among Navajo adolescents / D.S. Freedman et al. // J. Nutr. – 1997. – Vol.127. – Suppl.10. – 2120S- 2127S.

204. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate – a population-based study / J.L. Weiss et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol.190. – P.1091-1097.

205. Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women. / A. Dokras et al. // Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol.108. – №1. – P.61–69.

206. Orlistat is as beneficial as metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome / V. Jayagopal et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol.90. – №2. – P.729–733.

207. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index / T.S. Usha Kiran et al. // BJOG. – 2005. – Vol.112. – №6. – P.768-772.

208. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial / Fleming R et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol.87. – №2. – P.569–574.

209. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome / O. Langer et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol.192. – №6. – P.1768-1776.

210. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis / A.G. Mulders et al. // Hum. Reprod. Update. – 2003. – Vol.9. – P.429-449.

211. Pehlivanov B. Serum leptin levels correlate with clinical and biochemical indices of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome / B. Pehlivanov, M. Mitko // Eur. J. Controcept. Reprod. Health Care. – 2009. – Vol.14. – №2. – P.153-159.

212. Pender J.R. Epidemiology of obesity in the United States / J.R. Pender, W.J. Pories // Gastroenterol. Clin. North Am. – 2005. – Vol.34. – №1. – P.1-7.

213. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies F.M. Helmerhorst et al. // BMJ. –

2004. – Vol.328. – P.261. doi: 10.1136/ bmj.37957.560278.EE.

214. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis / R.A. Jackson et al. // Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol.103. – №3. – P.551–563.

215. Perlow J.H. Massive maternal obesity and perioperative cesarean morbidity / J.H. Perlow, M.A. Morgan // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol.170. – №2. – P.560-565.

216. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility / E.V. Magnusdottir et al. // Hum. Reprod. – 2005. – Vol.20. – №1. – P.208-215.

217. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility / J.W. Rich-Edwards et al. // Epidemiology. – 2002. – Vol.13. – P.184-190.

218. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents / K.S. Huang et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2004. – Vol.28. – №4. – P.470-475.

219. Platelet adhesiveness, coagulation, and fibrinolytic activity in obesity / C.P. Warlow et al. // J. Clin. Pathol. – 1972. – Vol.25. – №6. – P.484-486.

220. Possible association of body-fat distribution with preeclampsia / H. Ijuin et al. // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 1997. – Vol.23. – P.45-49.

221. Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death / J. Kristensen et al // BJOG. – 2005. – Vol.112. – №4. – P.403-408.

222. Pregnancy complications and birth outcomes in obese and normal-weight women: effects of gestational weight change / L.E. Edwards et al. // Obstet. Gynecol. – 1996. – Vol.87. – №3. – P.389-394.

223. Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort / E.A. Nohr et al. // Obstet. Gynecol. – 2005. –Vol.106. – №2. – P.250–259.

224. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. / S. Cnattingius et al. // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol.338. – №3. – P.147 –

152.

225. Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects / M.M. Werler et al. // JAMA. – 1996. – Vol.275. – P.1089-1092.

226. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999 – 2008 / K.M. Flegal et al. // J. Am. Med. Assoc. – 2010. – Vol.303. – №3. – P.235 – 241.

227. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001 / A.H. Mokdad et al. JAMA. – 2003. – Vol.289. – №1. – P.76-79.

228. Publication bias in reproductive medicine: from the European Society of Human Reproduction and Embryology annual meeting to publication / N.P. Polyzos et al. //Hum. Reprod. 2011. – Vol.26. №6. – P.1371-1376.

229. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin / W.C. Knowler et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol.346. – P.393-403.

230. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year / P. Ziccardi et al. // Circulation. – 2002. – Vol.105. – P.804-809.

231. Regional adiposity patterns in relation to lipids, lipoprotein cholesterol, and lipoprotein subfraction mass in men / R.B. Terry et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1989. – Vol.68. – №1. – P.191-199.

232. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. / J.P. Despres et al. // Arteriosclerosis. – 1990. – Vol.10. – P.497-511.

233. Regulation of ghrelin signaling by a leptin-induced gene, negative regulatory element-binding protein, in the hypothalamic neurons / T. Komori et al. // J. Biol. Chem. – 2010. –Vol. 285. –№48. – P.37884-37894.

234. Reilly J.J. Epidemic of obesity in UK children / J.J. Reilly, A.R. Dorosty // Lancet. – 1999. – Vol.354. – P.1874- 1875.

235. Relationship between IL-6, leptin and adiponectin and variables of fibrinolysis in overweight and obese hypertensive patients / T. Skurk et al. //

Horm. Metab. Res. – 2002. – Vol.34. –№11-12. – P.659-663.

236. Relationship between maternal age and aneuploidy in vitro fertilization pregnancy loss / S.D. Spandorfer et al. // Fertil. Steril. – 2004. – Vol.81. – №5. – P.1265–1269.

237. Relationship of upper body obesity to menstrual disorders / T. Douchi et al. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2002. – Vol.81 – №2 – P.147-150.

238. Ridker, P.M. High-sensitivity C-reactive protein potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease / P.M. Ridker //Circulation. – 2001. – Vol.103. – P.1813-1818.

239. Rittmaster R.S. The role of adrenal hyperandrogenism, insulin resistance, and obesity in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome / R.S. Rittmaster, N. Deshwal, L. Lehman // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1993. – Vol.76. – P.1295-1300.

240. Rohner-Jeanrenaud F. Neuroendocrine aspects of obesity: relationships between neuropeptide Y and leptin / F. Rohner-Jeanrenaud, B. Jeanrenaud // Topical Endocrinol. – 1997. – Vol.6. – P.7-10.

241. Routine ultrasound screening in diabetic pregnancies / S.F. Wong et al. // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol.19. – №2. – P.171- 176.

242. Shih T.Y. Poor provider adherence to the centers for disease control and prevention treatment guidelines in US emergency department visits with a diagnosis of pelvic inflammatory disease / T.Y. Shih, C.A. Gaydos, R.E. Rothman // Sex. Trans. Dis. – 2011. – Vol.38. – №4. – P.299–305.

243. Skouby S.O. Contraceptive use and behavior in the 21st century: a comprehensive study across five European countries / S.O. Skouby // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. – 2010. – Vol.15. –Suppl.2. – P.542-553.

244. Suboptimal second-trimester ultrasonographic visualization of the fetal heart in obese women: should we repeat the examination? / I. Hendler et al. // J. Ultrasound Med. – 2005. – Vol.24. – P.1205–1209.

245. Takebayashi K. Initiation of insulin therapy reduces serum concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in patients with type 2 diabetes /

K. Takebayashi, Y. Aso, T. Inukai // Metabolism. – 2004. – Vol.53. – №6. – P.693-699.

246. Tena-Sempere M. Interaction between energy homeostasis and reproduction: central effects of leptin and ghrelin on the reproductive axis / M. Tena-Sempere // Horm. Metab. Res. – 2013. – Vol.45. – №13. – P.919-927.

247. The association between glucose challenge test, obesity and pregnancy outcome in 6390 non-diabetic women / Y. Yogev al. // J. Matern. Fetal. Neonatal Med. – 2005. – Vol.17. – P.29-34.

248. The association between maternal obesity, glucose intolerance and hypertensive disorders of pregnancy in nondiabetic pregnant women / I. Erez-Weiss // Hypertens. Pregnancy. – 2005. – Vol.24. – №2. – P.125-136.

249. The impact of maternal obesity on midtrimester sonographic visualization of fetal cardiac and craniospinal structures / I. Hendler et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2004a. – Vol.28. – P.1607–1611.

250. The nurses' health study: current findings / C. Belanger et al. // Am. J. Nurs. –1980. – Vol. 80. – P.1333.

251. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain / R. Fredriksson et al. // Endocrinology. – 2008. – Vol.149. – №5. – P.2062-2071.

252. The preterm prediction study: association of cesarean delivery with increases in maternal weight and body mass index / B.C. Brost et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1997. – Vol.177. – №2. – P.333-337. Discussion P.337-341.

253. Thorburn A.W. Prevalence of obesity in Australia / A.W. Thorburn // Obes. Rev. – 2005. – Vol.6. – P.187-189.

254. Trends and correlates of class 3 obesity in the United States from 1990 through 2000 / D.S. Freedman et al. // JAMA. – 2002. – Vol.288. – №14. – P.1758-1761.

255. Type 2 diabetes among North American children and adolescents: an

epidemiologic review and a public health perspective / A. Fagot-Campagna et al. // J. Pediatr. – 2000. – Vol.136. – №5. – P.664-672.

256. Vainio H. Evaluation of cancer-preventive agents and strategies a new program at the International Agency for Research on Cancer / H. Vainio, F. Bianchini // Ann. NY Acad. Sci. – 2001. – Vol.952. – P.177-180.

257. Villamor E. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study / E. Villamor, S. Cnattingius // Lancet. – 2006. – Vol.368. – P.1164-1170.

258. Waiting time to pregnancy according to maternal birthweight and prepregnancy BMI / E.A. Nohr et al. //Hum. Reprod. – 2009. – Vol.24. – P.226–232.

259. Wang J.X. Body mass index and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study / J.X. Wang, M. Davies, R.J. Norman // Br. Med. J. – 2000. – Vol.321. – P.1320–1321.

260. Wang J.X. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment / J.X. Wang, M. Davies, R.J. Norman // Obes. Res. – 2002. – Vol.10. – №6. – P.551 – 554.

261. Weight excess before pregnancy: complications and cost / F. Galtier-Dereure et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1995. – Vol.19. – №7. –P.443-448.

262. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment / A.M. Clark et al. // Hum. Reprod. – 1998. – Vol.13. – №6 – P.1502–1505.

263. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene / J.L. Halaas et al. // Clin. Endocr. Metab. – 1995. – Vol. 269. – P.543-546.

264. Whitaker R.C. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy / R.C. Whitaker // Pediatrics. – 2004. – Vol.114. – №1. – e29-36.

265. Withe adipose tissue: getting nervous / E. Fliers et al // J. Neuroendo-

crinol. – 2003. – Vol.15. –№11. – P.1005-1010.

266. World Health Organization. Obesity and overweight. // Newsletter. - 2014. - №311.

267. You W. Meat consumption providing a surplus energy in modern diet contributes to obesity prevalence: an ecological analysis / W. You, M. Henneberg // BMS Nutrition. – 2016. – Vol.2. №22. doi: 10.1186/s40795-016-0063-9.