

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И БЕРЕМЕННОСТЬ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗА И ПРОФИЛАКТИКИ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Проведен анализ гестационных осложнений у пациенток с метаболическим синдромом. Выяснено, что тяжелые акушерские осложнения развиваются у беременных с низким уровнем фактора роста плаценты в сыворотке крови, при гиперпродукции в сыворотке крови аутоантител к инсулину и циркуляции аутоантител к инсулиновым рецепторам, что подтверждено корреляционными взаимосвязями. Предложена тактика ведения пациенток с метаболическим синдромом с использованием медицинского озона и препаратов, разрешенных в акушерской практике, что позволило снизить частоту осложнений беременности (преэклампсии — в 1,9 раза, плацентарной недостаточности — в 1,8 раз) и исключить преждевременную отслойку плаценты.

Ключевые слова: беременность, метаболический синдром, фактор роста плаценты, аутоантитела, осложнения.

Изучение влияния экстрагенитальной патологии у женщины на течение беременности и родов остается одним из самых приоритетных направлений современной медицины. В последнее время значительно возрос интерес исследователей к проблеме метаболического синдрома (МС), который, по данным разных авторов, встречается у 25–45 % населения индустриально развитых стран, особенно среди лиц молодого репродуктивного возраста, и относится к одному из самых распространенных заболеваний [1–5]. Исследования последних лет все чаще выявляют тяжелые гестационные осложнения у беременных с МС, плохо поддающиеся лечению, негативно сказывающиеся на развитии плода и новорожденного, повышающие показатели материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [3, 5, 6]. Заслуживают всеобщего внимания иммунологические аспекты МС. Повышенный синтез многих аутоантител нередко служит причиной патологии беременности [7]. Гиперпродукция антиинсулиновых антител неизбежно ведет к генерализованным нарушениям углеводного, белкового, жирового и энергетического обменов, глубина которых прямо зависит от соотношений между антител-блокированными и свободными рецепторами [8]. Закономерности, выявленные в работах отечественных и зарубежных исследователей, позволяют говорить о трансплацентарно переносимых аутоантителах к инсулину и инсулиновым рецепторам как о повреждающих факторах, влияющих на развитие всех функциональных систем плода, в первую очередь нервной, что обуславливает тяжесть состояния новорожденного не только в раннем неонатальном возрасте, но и в более старшем [9, 10].

В настоящее время считается, что основы тяжелых гестационных осложнений формируются в мо-

мент миграции цитотрофобласта (происходит торможение миграции трофобласта в спиральные артерии матки, отчего формируется недостаточность второй волны инвазии цитотрофобласта) [11]. В связи с этим особое внимание заслуживает плацентарный фактор роста PlGF, который относится к семейству сосудисто-эндотелиального фактора роста VEGF и является одним из важнейших регуляторов формирования плаценты и васкуляризации ее ворсин [12, 13].

Цель работы — изучение уровней циркуляции аутоантител к инсулину и инсулиновым рецепторам, а также абсолютных показателей PlGF у беременных с метаболическим синдромом для формирования групп риска по возникновению тяжелых гестационных осложнений, определения прогностических критериев и создания ориентировочной схемы лечебно-профилактических мероприятий для указанных пациенток.

Обследовано 212 беременных с МС. Критерии их включения в исследование определялись в соответствии с классификацией ВОЗ. [14]. Группу контроля составили 50 здоровых беременных. Согласно клинико-анамнестическим данным указанные группы репрезентативны. Всем пациенткам проводился общий осмотр; вычислялся индекс Кетле (отношение массы тела к росту в m^2), при этом прибавка массы тела за беременность не учитывалась; оценивался липидный спектр крови. Для вычисления индекса Саго — отношение концентрации глюкозы в крови (в моль/л) к уровню инсулина (в мкЕД/мл) и диагностики инсулинорезистентности определяли уровень глюкозы и инсулина в плазме крови. Для измерения уровня человеческого PlGF (в пг/мл) в сыворотке крови беременных использовался иммунологический метод Quantikine Human PlGF, основанный на методе твердофазного иммуноферментного анализа

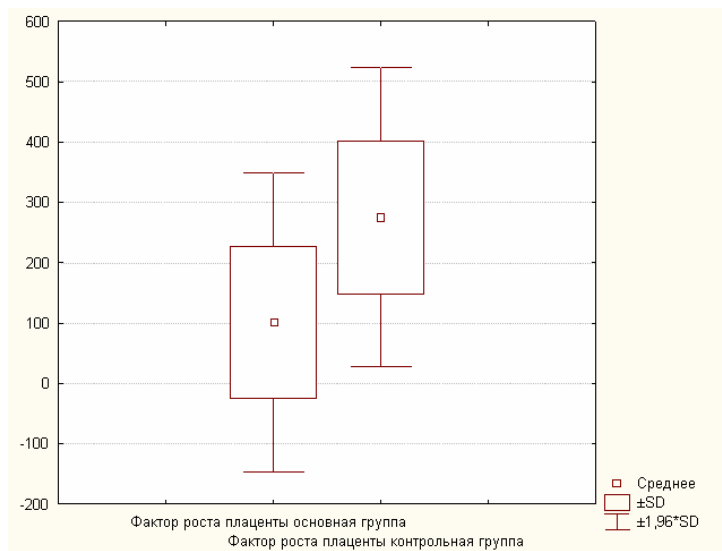


Рис. 1. Уровень PIGF в сыворотке крови беременных исследуемых групп ($p < 0,01$)

(ИФА). ИФА PIGF выполнялся в I триместре беременности в сроке 8–9 недель гестации. ИФА для выявления циркуляции в сыворотке крови аутоантител к инсулину (в мкг/мл) и инсулиновым рецепторам (у здорового человека не циркулируют) проводился с частотой один раз в триместр.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением интегральной системы для комплексного статистического анализа и обработки данных Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Для представления количественных данных приводили описательную статистику: медиану (Me) и межквартильный размах (IQS — 25-й и 75-й процентиля). Для расчета достоверности различий результатов, полученных в группах, использовались непараметрические критерии (хи-квадрат (χ^2) для четырехпольной таблицы, ранговый коэффициент корреляции Спирмена). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Если значение χ^2 было больше критического (при $p < 0,05$ критическое значение $\chi^2 = 3,8$), то распределение полученных результатов считалось неслучайным при 5 %-м уровне значимости.

Проведенный клинический анализ течения беременности у пациенток с MC (основная группа) свидетельствовал о развитии преэклампсии различной степени тяжести у 155 (73,1 %) обследованных. Тяжелая преэклампсия имела место у 28 (13,2 %) беременных. Обнаружено, что у 110 (51,9 %) пациенток отмечалось раннее начало указанного осложнения гестации — в 26–27 недель гестации, характеризующееся отеками голеней, а впоследствии присоединялись протеинурия и гипертензия. В группе контроля это осложнение протекало в легкой форме в 16,0 % случаев, различия достоверны ($\chi^2 = 56,1 > \chi^2_{\text{критич}}$; $p < 0,05$).

Учитывая вышеизложенное, в частности высокий (51,9) процент раннего начала преэклампсии у беременных с MC, нам представилось возможным выявление патогенетических взаимосвязей между уровнем аутоантител к инсулину и инсулиновым рецепторам, а также абсолютными значениями PIGF, с одной стороны, и развитием преэклампсии при MC у пациентки — с другой.

Анализ уровней человеческого PIGF в сыворотке крови беременных обеих групп показал, что у бере-

менных с MC уровень PIGF достоверно ниже ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой — соответственно Me 101,1 пг/мл; IQS 30,9–197,1 пг/мл и Me 275,0 пг/мл; IQS 192,7–358,2 пг/мл (рис. 1). Данный факт может свидетельствовать о нарушении процессов инвазии ворсин хориона и формировании недостаточности второй волны инвазии трофобласта в условиях низкого уровня PIGF в I триместре беременности.

В ходе исследования беременные основной группы были разделены на две подгруппы: с высоким уровнем PIGF ($n = 156$; Me 228,8 пг/мл; IQS 128,7–343,2 пг/мл) и низким уровнем PIGF ($n = 56$; Me 61,3 пг/мл; IQS 28,7–94,2 пг/мл). По нашим данным, критическим значением PIGF в прогнозе развития тяжелой преэклампсии у беременных с MC представляется его уровень ниже 100 пг/мл: при анализе корреляционной зависимости низкого уровня PIGF (ниже 100 пг/мл) и развития тяжелой преэклампсии выявлена связь средней силы ($r_s = 0,43$), что отражено на рис. 2. В группе с высоким уровнем PIGF наблюдались только легкие формы преэклампсии.

В зависимости от характера выявленных аутоантител основная группа была разделена на три подгруппы (табл. 1):

— А — 57 (26,9 %) беременных с изолированной гиперпродукцией аутоантител к инсулину при отсутствии циркуляции в крови аутоантител к инсулиновым рецепторам;

— В — 27 (12,7 %) беременных с сочетанной гиперпродукцией аутоантител к инсулину и циркуляцией в крови аутоантител к инсулиновым рецепторам;

— С — 128 (60,4 %) беременных с MC без гиперпродукции аутоантител к инсулину и инсулиновым рецепторам.

При этом каждая подгруппа была разделена в зависимости от уровня PIGF (табл. 1).

В группе контроля гиперпродукции аутоантител к инсулину и циркуляции антител к инсулиновым рецепторам выявлено не было.

Реальную угрозу для жизни матери представляет преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП). В нашем исследовании у беременных основной группы указанное осложнение встретилось у 16 (7,55 %; $\chi^2 = 4,0 > \chi^2_{\text{критич}}$; $p < 0,05$)

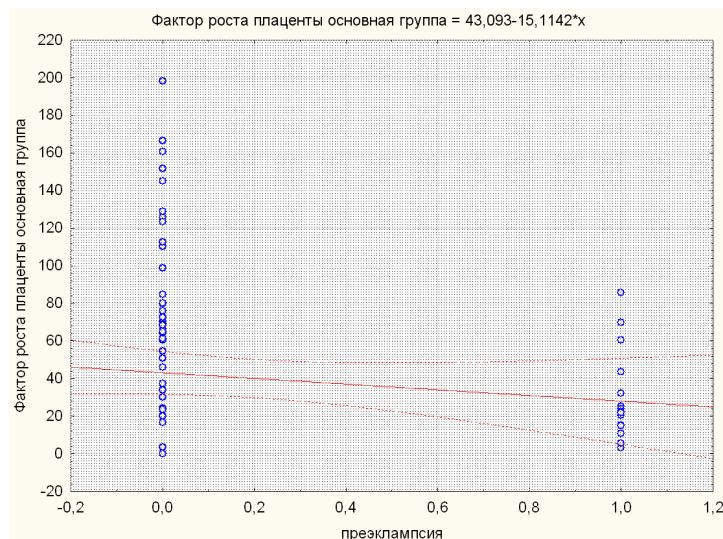


Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи преэклампсии и низкого уровня PIGF (<100 пг/мл) у беременных с метаболическим синдромом ($r_s=0,43$)

Таблица 1

Распределение беременных основной группы в зависимости от уровня циркуляции аутоантител к инсулину и инсулиновым рецепторам и по содержанию PIGF в сыворотке крови

Подгруппы					
А n = 57 (26,9 %*)		В n = 27 (12,7 %*)		С n = 128 (60,4 %*)	
уровень PIGF					
А ₁	А ₂	В ₁	В ₂	С ₁	С ₂
низкий n = 31	высокий n = 26	низкий n = 23	высокий n = 4	низкий n = 2	высокий n = 126

Примечание. * — % рассчитан к общему числу беременных в основной группе.

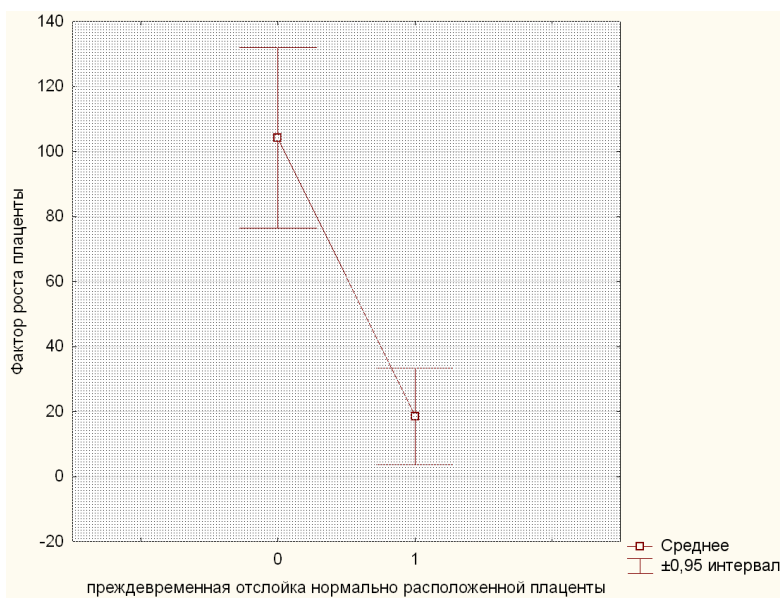


Рис. 3. Зависимость преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты от уровня PIGF в сыворотке крови ($p<0,05$)

беременных. При анализе зависимости ПОНРП от уровня PIGF в сыворотке крови беременных выявлена закономерность: чем ниже уровень PIGF, тем выше риск развития ПОНРП ($p<0,05$) (рис. 3).

Наиболее частое осложнение преэклампсии, ухудшающее состояние плода — формирование плацен-

тарной недостаточности. В нашем исследовании симптомы плацентарной недостаточности (синдром задержки развития плода (СЗРП), гипоксия плода, нарушение плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотоков) диагностированы у 138 (65,1 %; $\chi^2=64,7>\chi^2_{\text{критич}}; p<0,05$) беременных с МС. Согласно

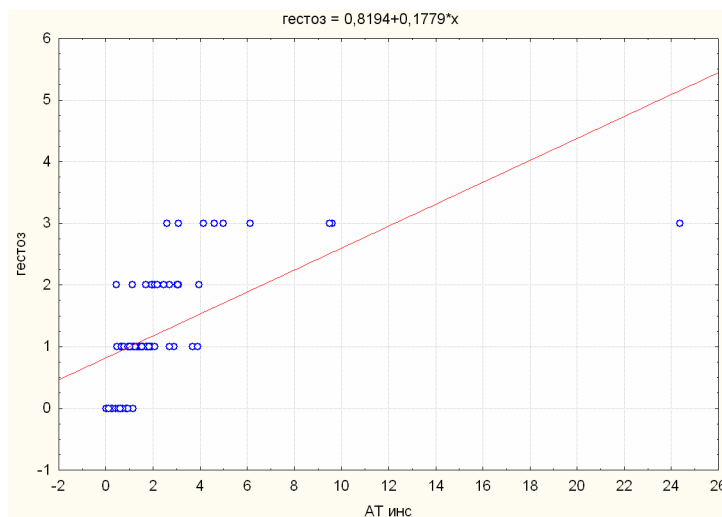


Рис. 4. Анализ корреляционной зависимости показателей преэклампсии и уровня аутоантител к инсулину в группе беременных с метаболическим синдромом ($r_s=0,72$)

Таблица 2

Перинатальные осложнения у беременных исследуемых групп

Осложнения	Группы обследованных						Контрольная n = 50 абс.
	Основная, n = 212						
	Подгруппа А n = 57		Подгруппа В n = 27		Подгруппа С n = 128		
	A ₁ n = 31 абс. // χ^2	A ₂ n = 26 абс. // χ^2	B ₁ n = 23 абс. // χ^2	B ₂ n = 4 абс. // χ^2	C ₁ n = 2 абс. // χ^2	C ₂ n = 126 абс. // χ^2	
Плацентарная недостаточность	30 // $\chi^2=72,8^*$	18 // $\chi^2=41,2^*$	23 // $\chi^2=68,6^*$	3 // $\chi^2=28,8^*$	2 // $\chi^2=34,0^*$	62 // $\chi^2=34,7^*$	1
Синдром задержки развития плода	25 // $\chi^2=54,3^*$	12 // $\chi^2=23,5^*$	19 // $\chi^2=51,5^*$	1 // $\chi^2=5,5^*$	1 // $\chi^2=12,0^*$	—	1
Гипоксия плода	28 // $\chi^2=64,9^*$	19 // $\chi^2=44,6^*$	20 // $\chi^2=55,5^*$	2 // $\chi^2=16,3^*$	—	15 // $\chi^2=4,2^*$	—
Нарушение плодово-маточно-плацентарного кровотоков	29 // $\chi^2=68,8^*$	15 // $\chi^2=57,7^*$	21 // $\chi^2=91,3^*$	2 // $\chi^2=16,3^*$	1 // $\chi^2=12,0^*$	34 // $\chi^2=14,0^*$	1
Ишемическое поражение ЦНС новорожденного	31 // $\chi^2=69,4^*$	22 // $\chi^2=47,9^*$	23 // $\chi^2=60,7^*$	2 // $\chi^2=8,5^*$	2 // $\chi^2=19,6^*$	48 // $\chi^2=17,9^*$	3

Примечание. * — различие показателей в обследуемых группах с таковыми в контрольной группе достоверны ($p<0,01$).

данным ультразвуковой фетометрии (табл. 2), СЗРП зафиксирован у 118 (55,7 %) пациенток с МС, причем достоверно чаще это осложнение встречалось в подгруппах А₁ и В₁ (80,6 и 82,6 % соответственно; $p<0,05$). СЗРП в 100 % наблюдений сопровождал присоединение преэклампсии. Анализ корреляционной зависимости преэклампсии от уровня циркуляции аутоантител к инсулину (рис. 4) выявил связь средней силы ($r_s=0,72$).

При проведении доплерографического исследования у беременных с разными симптомами МС обнаружено снижение плодово-плацентарного кровотока у 102 (48,1 %; $\chi^2=36,1>\chi^2_{\text{критич}}$; $p<0,05$) пациенток в различные сроки гестации, не достигающие критических значений (табл. 2). Параллельно в III триместре проводилось кардиотокографическое исследование плода, которое выявило у 84 (39,6 %; $\chi^2=30,3>\chi^2_{\text{критич}}$; $p<0,05$) беременных I подгруппы признаки гипоксии плода (табл. 2). У 128 (60,4 %; $\chi^2=40,0>\chi^2_{\text{критич}}$; $p<0,05$) новорожденных от матерей основной группы в раннем неонатальном периоде преобладали синдромы

ишемического поражения центральной нервной системы (табл. 2).

Результаты проведенных исследований послужили основой совершенствования организации лечебно-профилактической помощи данному контингенту беременных и их новорожденным. Для оценки предложенных нами лечебно-профилактических мероприятий была создана группа сравнения, куда вошли 25 пациенток с МС — с выявленными циркуляцией аутоантител к инсулину и инсулиновым рецепторам и низким уровнем PIGF (ниже 100 пг/мл) в сыворотке крови.

На этапе гестации в сроке 20 — 22 и 32 — 34 недель беременности пациентки группы сравнения госпитализировались в Центр экстрагенитальной патологии беременных г. Омска, где им проводился курс профилактической терапии преэклампсии. Использовались препараты магния, антиоксиданты (витамин Е, реамберин), ангиопротекторы (флебодия 600), озонотерапия (внутривенное введение озонированного физиологического раствора в концентрации 2 мг/л) (рис. 5).



Рис. 5. Алгоритм ведения беременных с метаболическим синдромом

В результате проведенных лечебно-организационных мероприятий в группе сравнения отмечено достоверное снижение частоты преэклампсии в 2 раза (с 73,1 до 32,0 %) и плацентарной недостаточности в 1,8 раз (с 65,1 до 36,0 %) в сравнении с аналогичными показателями основной группы ($p < 0,05$). Преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в группе сравнения не было.

Выводы

1. Беременные с метаболическим синдромом относятся к группе высокого риска по развитию преэклампсии, плацентарной недостаточности и преждевременной отслойки плаценты. Прогностическим тестом по вероятности развития этих осложнений является определение аутоантител к инсулину и инсулиновым рецепторам в сыворотке крови и PIGF (чувствительность метода достигает 71 %, специфичность — 63 %).

2. Низкий уровень PIGF (ниже 100 пг/мл) в сыворотке крови беременных с метаболическим синдромом свидетельствует о высоком риске развития преэклампсии и отслойки плаценты, что подтверждается как корреляционной взаимосвязью между уровнем PIGF, так и тяжестью преэклампсии ($r_s = 0,43$) и частотой отслойки плаценты.

3. При выявлении у беременных с метаболическим синдромом гиперпродукции аутоантител к инсулину в сыворотке крови, циркуляции аутоантител к инсулиновым рецепторам и (или) низких показателей PIGF показаны профилактические мероприятия в критические сроки гестации — 20–24 и 30–32 неделя.

Библиографический список

1. Абрамченко, В. В. Классическое акушерство / В. В. Абрамченко. — СПб.: Элби-СПб., 2007. — 807 с.
2. Беляков, Н. А. Метаболический синдром у женщин / Н. А. Беляков. — СПб.: НДСПбМАПО, 2005. — 438 с.
3. Макацария, А. Д. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А. Д. Макацария. — М.: МИА, 2005. — 477 с.
4. Особенности течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов при метаболическом синдроме у женщин с ожирением / Н. В. Стрижова [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 6. — С. 22–24.
5. Серов, В. Н. Клинико-метаболическая картина у беременных с ожирением и дефицитом массы тела / В. Н. Серов, Ч. С. Леуткина, А. Д. Попова // Вестник Рос. ассоциат. акушеров-гинекологов. — 2000. — № 4. — С. 16–18.
6. Кравченко, Е. Н. Динамика и структура перинатальной смертности в крупном административном центре Западной Сибири / Е. Н. Кравченко // Здравоохранение Российской Федерации. — 2006. — № 6. — С. 42–44.
7. Сидельникова, В. М. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / В. М. Сидельникова, Т. Г. Сухих // Иммунология и иммунопатология системы «мать — плацента — плод» (научные и практические аспекты): сб. докл. I Московского междунар. симп. — М., 2001. — С. 104–106.
8. Будыкина, Т. С. Инфекция матери и патология плода и новорожденного / Т. С. Будыкина, А. Б. Полетаев // Иммунология и иммунопатология системы «мать — плацента — плод» (научные и практические аспекты): сб. докл. I Московского междунар. симп. — М., 2001. — С. 31–35.

9. Волкова, Н. В. Роль антител к инсулину и инсулиновым рецепторам в формировании фетоплацентарного комплекса при сахарном диабете 1 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Волков. — М., 2005. — 20 с.
10. Haram, K. Diabetes mellitus in pregnancy / K. Haram, H. Thordarson, B. G. Nedreb // *Tidsskr Nor Laegeforen.* — 1996. — Vol. 30. — № 5 (29). — P. 3452.
11. Акушерство : национальное руководство / Под ред. Э. К. Айламазяна и др. — М. : Гэотар-Медиа, 2009. — С. 445.
12. Павлов, К. А. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов / К. А. Павлов, Е. А. Дубова, А. И. Щеголев // *Акушерство и гинекология.* — 2010. — № 6. — С. 10–15.
13. Sinergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions / Carmeliet P. [et al.] // *Nat. Med.* — 2001. — Vol. 7. — P. 575–583.

14. World Health Organization (WHO). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus // Geneva, Switzerland. — WHO, 1999.

САВЕЛЬЕВА Ирина Вячеславовна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1.

БАРИНОВ Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2.

ЛЕТУЧИХ Анна Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1.

Адрес для переписки: 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12.

Статья поступила в редакцию 29.03.2012 г.

© И. В. Савельева, С. В. Барин, А. А. Летучих

УДК 613.9(571.1/.5)

**И. А. СОХОШКО
Д. В. ТУРЧАНИНОВ
Г. А. ОГЛЕЗНЕВ
В. Г. ДЕМЧЕНКО
О. П. ГОЛЕВА
Ж. В. ГУДИНОВА
И. И. НОВИКОВА**

Омская государственная
медицинская академия

КОМПЛЕКСНАЯ ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СРЕДЫ ОБИТАНИЯ И ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ СИБИРСКОГО РЕГИОНА

Реализация гигиенического подхода в системе социально-гигиенического мониторинга позволила выявить ведущие патогенные факторы среды и определить степень их влияния на формирование потерь здоровья сельского населения региона. Установлена высокая распространенность среди сельского населения регионов Сибири нарушений пищевого статуса. Значительную часть потерь здоровья сельского населения составили алиментарно-зависимые болезни. Имеет тенденцию к росту распространенность «школьных болезней». Разработаны многоуровневая территориально ориентированная система управления патологией сельского населения, связанной с нерациональным питанием, и программы оздоровления детского населения и профилактики профессиональной заболеваемости.

Ключевые слова: гигиена, среда обитания, здоровье населения, питание, условия труда, условия обучения.

В 2006–2010 годах коллективами кафедр медико-профилактического факультета Омской государственной медицинской академии проведено комплексное исследование среды обитания и здоровья населения Сибирского региона. В статье приводятся основные результаты этой работы.

Итоги изучения питания и здоровья населения Сибири позволили в современных социально-экономических условиях решить крупную научную проблему, имеющую важное социально-культурное и хозяйственное значение: разработана многоуровневая территориально ориентированная система управле-

ния патологией сельского населения, связанной с нерациональным питанием. Впервые в Сибирском федеральном округе с использованием нового методического подхода осуществлена гигиеническая оценка фактического питания сельского населения трудоспособного возраста, определены величины потерь здоровья сельского населения от заболеваемости, связанной с нерациональным питанием, а также от ее последствий (временная нетрудоспособность, инвалидизация, преждевременная смертность), уточнены территории и группы риска по основным формам алиментарно-зависимой патологии [1].