

ПРОФИЛАКТИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С АЛИМЕНТАРНО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

В.В. АПРЕСЯН, С.В. АПРЕСЯН, Н. САКВАРЕЛИДЗЕ,
С.Д. СУЛЕЙМАНОВА, Л.Н. ЧИТИАШВИЛИ, А.С. ОЛЕНЕВ

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
Российский университет дружбы народов
Ул. Миклухо-Маклая, 8, Медицинский факультет, 117198 Москва, Россия

Работа посвящена оптимизации диспансерного наблюдения в условиях женской консультации женщин с избыточной массой тела на основании определения генетических детерминант.

Впервые на основании комплекса научных исследований получены данные о значении наследственных факторов в возникновении и развитии акушерских осложнений у женщин с алиментарно-конституциональным ожирением.

Ключевые слова: беременность, ожирение, ген.

Избыточная масса тела привлекает внимание специалистов различных областей медицины (акушеров-гинекологов, эндокринологов, педиатров, кардиологов и др.) в связи с возрастающей распространенностью данной патологии и ее многочисленными осложнениями.

По данным CDC США, в 1999 г. 61% взрослых американцев имели избыточную массу тела. Аналогичные изменения происходят и в других странах, как промышленно развитых, так и развивающихся. В России ожирением страдают 54% населения, в Великобритании – 51%, в Германии – 50%, в Китае – 15%.

Ожирение, отрицательно влияющее на функцию различных органов и систем организма, повышает риск развития патологического течения беременности, родов, послеродового периода у женщин и перинатальной заболеваемости и смертности у новорожденных. Несмотря на широкое распространение ожирения среди беременных и доказанную обусловленность его социально-экономическими и экологическими факторами современной жизни, в литературе последних лет не уделяется должного внимания акушерским и перинатальным аспектам проблемы, нет достоверных данных о реальности коррекции нарушений фетоплацентарного гомеостаза с целью профилактики осложненного течения беременности, родов и улучшения перинатальных показателей в этой постоянно увеличивающейся когорте женщин.

В целом понимание этиологических факторов возникновения нарушений репродуктивного здоровья при ожирении является чрезвычайно важным моментом в вопросах прогнозирования и диагностики осложнений беременности, что и определило актуальность настоящего исследования.

Целью исследования явилось изучение роли генетических факторов в генезе алиментарно-конституционального ожирения для разработки методов профилактики, прогнозирования и ранней диагностики акушерских осложнений.

Материалы и методы исследования: для изучения влияния избыточной массы тела на течение беременности, родов, послеродового периода были сформированы 2 группы: основная – 20 беременных женщин с избыточной массой тела алиментарного характера, контрольная – 20 беременных с нормальной массой тела. Учитывая возможный наследственный фактор ожирения, проводили исследование гена гликопротеина GP III α и у матерей пациенток (40 чел.).

Была разработана программа исследований, включающая клинико-статистическую характеристику 80 обследованных женщин, антропометрический метод, ультразвуковое сканирование, клинический и биохимический анализы крови, исследование крови на

носительство аллеля PL-AII гена GP III α у беременных и их матерей, бактериоскопическое и бактериологическое исследование, глюкозотолерантный тест (ГТТ).

Результаты исследования и их обсуждение.

В основной группе у дочерей ожирение было в 100% случаев, а у их матерей - в 60% случаях. Это говорит о несомненной наследственной предрасположенности к ожирению. В контрольной группе все дочери были с нормальным весом, а среди матерей этой группы ожирение выявлено у 40% женщин.

Проведенный анализ показал, что в группе дочерей с избыточной массой тела из 20 обследованных 6(30%) являлись гетерозиготами по аллелю PL-AII гена GP III α , остальные 13(65%) – гомозиготами по аллелю PL-AI данного гена и одна была гомозиготной носительницей аллеля PL-AII (5%), т. е. в сравнении с популяцией частота гетерозигот с ожирением выше в 2 раза. В группе дочерей с нормальным весом показатели выглядят следующим образом: гетерозиготами по аллелю PL-AII гена GP III α являлись 5 пациенток (25%), гомозиготами по аллелю PL-AI – 13 пациенток (65%) и также выявлены 2 (10%) гомозиготные носительницы аллеля PL-AII. По результатам исследования было выявлено одинаковое количество гомозигот по аллелю PL-AI в группах дочерей.

В группах матерей гетерозиготами по аллелю PL-AII гена GP III α были по 4 пациентки (20%), гомозиготами по аллелю PL-AI данного гена – по 14 пациенток (70%), выявлены по 2 (10%) гомозиготные носительницы аллеля PL-AII.

Таким образом, не выявлено зависимости частоты ожирения от фактора наличия того или иного аллеля гена GP III α .

В то же время установлена достоверная зависимость сочетания экстрагенитальных заболеваний у гетерозигот в группах дочерей за счет заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При анализе гинекологических заболеваний у гомозигот выявлено достоверно больше эрозий шейки матки, хронических сальпингоофоритов. Осложнения беременности у дочерей чаще были у гетерозигот и проявлялись ранним токсикозом, нефропатией, фетоплацентарной недостаточностью (ФПН).

В группах матерей выявлено сочетание экстрагенитальных заболеваний чаще у гетерозигот и проявлялись заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хронических неспецифических заболеваний легких. При анализе гинекологических заболеваний больше изменений было у гомозигот: миомы матки, эндометриоза, эрозий шейки матки. Осложнения беременности у матерей чаще возникали у гетерозигот: угрозы прерывания беременности, нефропатии, ФПН.

Дочери с ожирением достоверно отличались от дочерей с нормальной массой тела: в основной группе: возраст менархе был меньше в сравнении с контрольной группой; нерегулярный менструальный цикл в пубертатном периоде наблюдался чаще (у 24%) при избыточной массе тела, (в контрольной группе - 10%); возраст начала половой жизни был меньше; количество перенесенных искусственных прерываний беременности было статистически достоверно выше.

Гинекологическая заболеваемость в группе дочерей с избыточной массой тела на 30% больше, чем в группе дочерей с нормальной массой тела: аднекситы, кольпиты, дисфункции яичников.

В группе дочерей с ожирением после аборта в 11% случаев наступившая беременность имела неблагоприятный исход (самопроизвольный выкидыш – 5,7%, неразвивающаяся беременность – 5,7% случаев), у беременных с нормальной массой тела осложнения наблюдались в 2% случаев. Самопроизвольный выкидыш чаще был у гетерозигот (9,09%), чем у гомозигот (6,9%), а замершая беременность была только у гомозигот (13,8%).

В группе дочерей с избыточной массой тела угроза прерывания беременности была на 10% выше, чем в группе женщин с нормальным весом.

Таблица 1

Ис- ход	Место проведения проф. мероприятий и наблюдение специалистов	Формы, методы и средства	Профилактические мероприятия
До беременности	1. Детская поликлиника. 2. Подростковый кабинет. 3. Женская консультация. Педиатр и терапевт в декретированные возрастные сроки. Эндокринолог 1 раз в год. Диетолог.	1. Профилактические осмотры. 2. Динамическое наблюдение. 3. Обследование. 4. Беседы. 5. Лекции. 6. Памятки. Контроль массы тела, АД, расчет ИМТ; анализ крови на сахар, биохимический анализ крови и ЭКГ 1 раз в год. Определение аллельной принадлежности по гену GRII3α.	1. Санитарно-просветительная работа с родителями. 2. Рациональное питание. 3. Занятие спортом. 4. Выявление ранних форм алиментарного ожирения у девочек, девушек. Нормализация массы тела.
Во время беременности: I половина беременности	1. Женская консультация. 2. Консультация семьи и брака. 3. Медико-генетическая консультация. Терапевт. Эндокринолог. Акушер-гинеколог. Диетолог.	1. Динамическое наблюдение. 2. Обследование, включая ген GRII3α. 3. Беседы. 4. Лекции. 5. Школа матерей. 6. Памятки. Контроль массы тела, АД, расчет ИМТ.	1. Ранняя диспансеризация беременных с избыточной массой тела. 2. Определение групп риска. 3. Сбалансированное, регулярное питание. 4. Оптимальный физический режим. 5. УЗИ для уточнения срока беременности. 6. Проведение ГТТ с целью исключения скрытых форм сахарного диабета. 7. Определение В-липопротеидов для выявления изменения жирового обмена. 8. Широкая пропаганда здорового образа жизни.

Таблица 2

I период	Место проведения проф. мероприятий и наблюдение специалистов	Формы, методы и средства	Профилактические мероприятия
I половина беременности	1. Женская консультация. 2. Родильный дом. Акушер-гинеколог. Диетолог.	1. Динамическое наблюдение. 2. Обследование. 3. Беседы. 4. Лекции. 5. Школа матерей. 6. Памятки. Контроль массы тела.	1. Широкая пропаганда здорового образа жизни. 2. Психологическая профилактика. 3. Назначение разгрузочных дней. 4. Для улучшения энергетического баланса использование дозированной лечебной физкультуры. 5. УЗИ в 32-33 нед. беременности и за 10 дней до родов с целью выявления индивидуальных особенностей развития плода и определения предполагаемой массы плода. 6. КТГ.
	1. Родильный дом. Акушер-гинеколог. Анестезиолог-реаниматолог. Неонатолог.	1. Динамическое наблюдение. 2. Беседы. 3. Памятки.	1. Дородовая госпитализация за 5-7 дней. 2. Предродовая подготовка (комплекс эстрогенов, витаминов, окситоциновой терапии). 3. Обезболивающие и спазмолитические средства в родах. 4. КТГ. 5. Партограмма. 6. Провести профилактику кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах. 7. Обучение навыкам здорового образа жизни.
После родов	1. Родильный дом. 2. Женская консультация. Акушер-гинеколог. Диетолог. Терапевт. Эндокринолог.	1. Профилактические осмотры. 2. Динамическое наблюдение. 3. Обследование. 4. Беседы. 5. Лекции. 6. Памятки. Контроль массы тела, АД, расчет ИМТ.	1. Профилактика тромбоэмболических осложнений. 2. Профилактика инфекционных осложнений. 3. Сбалансированное, регулярное питание. 4. Оптимальный физический режим.

Эта тенденция сохранялась во втором триместре беременности. Каждая третья беременная основной и каждая четвертая беременная контрольной групп дочерей находилась на амбулаторном и стационарном лечении по поводу угрозы прерывания беременности во втором триместре. Угроза прерывания беременности достоверно чаще отмечалась у гомозигот (58,6%). Угроза преждевременных родов диагностирована только у гомозигот (17,2%).

Водянка и нефропатия 1-й степени наблюдалась в 25% и 75% случаях соответственно в группе дочерей с избыточной массой тела, а в группе дочерей с нормальной массой тела в 35% и 15%. С увеличением срока беременности и степени избыточной массы тела возрастал удельный вес клинически более тяжелых форм его проявления.

Учитывая, что при ожирении очень часто плод внутриутробно страдает, проводился динамический контроль за его состоянием. Отслойка хориона по УЗИ была только у гомозигот в ранние сроки. В 34-36 недель у каждой второй гетерозиготы отмечалась ЗРП и преждевременное созревание плаценты с гипоксией плода, а у гомозигот - только в каждом седьмом случае.

Слабость родовой деятельности у женщин с ожирением развивается в 10-35%, причем тяжесть этого осложнения увеличивается пропорционально степени ожирения. Слабость родовой деятельности достоверно чаще развивалась у гетерозигот (18,1%), чем у гомозигот (10,3%). Вторичная слабость родовой деятельности была в 2 раза чаще в группе дочерей с избыточной массой тела, чем в группе дочерей с нормальной массой тела.

Разрывы мягких родовых путей в группе дочерей составили 17,5%, а в группе матерей - 10%. В группе с ожирением разрывы мягких родовых путей были в 2,5 раза чаще, чем у женщин с нормальным весом. У женщин с избыточной массой тела отмечено достоверное увеличение рождения крупновесных детей. Рождение макросомичных плодов способствовало увеличению количества травм мягких родовых путей (25%) у рожениц основной группы. В контрольной группе данные осложнения соответственно наблюдались в 10%.

У беременных с ожирением выявлены значительные нарушения в режиме и характере питания. С увеличением массы тела возрастало количество переизбытков (40%) по сравнению с контрольной группой (20%); смещение основного приема пищи на вечерние часы (35%), в контрольной - (20%), отмечено снижение белково-содержащих продуктов с одновременным увеличением в 1,5 раза легкоусвояемых углеводов (40%) и в два раза жирной пищи (15%), в контрольной - (25% и 7%).

С увеличением степени избыточной массы тела у беременных ухудшается степень чистоты влагалищного секрета. Уреаплазмоз диагностируется в три раза чаще, гарднереллез и кандидоз - в 1,5 чаще у дочерей с ожирением. При анализе вирусно-бактериальной обсемененности урогенитального тракта было отмечено, что кандидоз (26%), ВПГ (1,6%) и ЦМВ (1,6%), хламидиоз (1,6%) встречались только у гомозигот. Бактериальный вагиноз встречался как у гомозигот - 6,5%, так и у гетерозигот, но достоверно чаще - 15,7%. Уреаплазмоз - у гомозигот в 3,2%, а у гетерозигот - в 10,5%.

У дочерей с избыточной массой тела выявлено увеличение В-липопротеидов и количества общего холестерина. При этом у гомозигот достоверно чаще выявлены данные изменения.

Мы провели у всех беременных ГТТ. Оценка ГТТ выявила снижение количества случаев нормальных кривых и увеличение сомнительных в три раза в группе с избыточной массой тела. При анализе показателей ГТТ выявлено три сомнительных кривых у гомозигот и одна у гетерозигот.

Таким образом, мы пришли к выводу, что беременные с избыточной массой тела в сравнении с нормовесными составляют группу высокого риска по возрастанию осложнений беременности, родов и послеродового периода, а именно: угрозы прерывания бе-

ременности – с 30% до 40%, маловодия – с 5% до 20%, ФПН – с 35% до 45%, удельного веса клинически более тяжелых форм гестоза с 15% до 75%, анемии с 25% до 60%; у них достоверно возрастала частота абдоминального родоразрешения с 5% до 25%, учащались разрывы мягких родовых путей с 10% до 25%, возрастал удельный вес рождения крупновесных детей с 15% до 50%, асфиксии с 5% до 10%, ухудшалось течение периода ранней адаптации новорожденных.

Развитие и тяжесть ожирения определяется наследственной предрасположенностью. Избыточная масса тела первой и второй степени дочерей совпадает с таковой у их матерей в 60% случаев. При наследовании ожирения от матери к дочери носители PL-АП угрожаемы по развитию ФПН. Не выявлено зависимости алиментарного ожирения от фактора наличия того или иного аллеля гена GPIIIa.

Одной из детерминант осложненного течения беременности при ожирении является аллельная принадлежность женщин по гену GPIIIa: носительство аллелей A2A2 и A1A2 гена GPIIIa предрасполагает к развитию ФПН (54,5%), большей частоте бактериального вагиноза (15,7%) и уреаплазмоза (10,5%), хорионита (36,3%), многоводия (18,1%); осложнений беременности и родов: нефропатии (54,5%). Роды у гетерозигот в результате тех или иных осложнений заканчивались: абдоминальным родоразрешением (18,1%), разрывами промежности и мягких родовых путей (27,2%) в 1,5 раза чаще, чем у гомозигот.

Достоверно более частыми вариантами нарушения фетоплацентарной системы женщин - гомозигот в ранние сроки были отслойка хориона (10,3%), большая распространенность кандидоза (26%), угроза прерывания беременности (58,6%), водянка (34,4%), угроза преждевременных родов (17,2%); в родах у них достоверно возрастали разрывы шейки матки (13,8%); в послеродовом периоде - замедленная инволюция матки (13,8%), что в 1,5 раза чаще, чем у гетерозигот.

Результаты проведенных исследований позволили нам разработать меры первичной и вторичной профилактики избыточной массы тела алиментарного характера у женщин до и во время беременности, которые представлены в табл. 1, 2.

Литература

1. Айламазян Э.К. // Акушерство. – Санкт-Петербург: «СпецЛит». – 2002. – С. 222-224.
2. Гинзбург М. М., Козуница Г.С., Значение распределения жира при ожирении // Проблемы эндокринологии. - 1996. - Т.42. - № 6. - С. 30-34.
3. Голикова Т.П., Дурандин Ю.М., Ермолова Н.П. и др. Осложнения беременности и родов у женщин с ожирением // Вестн. Рос. Ассоц. Акушер-гинекол. - 1999. - № 2. - С. 56-58.
4. Радзинский В.Е., Иткес А.В., Галина Т.В. и др. Корреляция различных форм гестоза с генотипом по гену GPIIIa -цепи интегрина //Акуш. и гинекол. - 2001. - № 6. - С.53-56.
5. Шехтман М.М., Расуль-Заде Ю.Г. Поздний гестоз при ожирении у беременных (некоторые клинические аспекты) // Вестник Рос. ассоциации акуш.-гин., 1997. - № 1. - С. 62 - 64.
6. Bowen J.A., Hunt J.S. The role of integrins in reproduction // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 2000. - Vol. 223. - №4. - P. 331-343.
7. Bray G. Obesity: a time bomb to be defused Lancet. - 1998. – V. 352. - № 18. – P.160-161.
8. Dereure F, Boegner C., Bringer J. Obesity and pregnancy: complications and cost //Am. J. Clin. Nutr., 2000, V. 71 (5 Suppl), 1242 - 1248.
9. Humphries M.J. Towards a structural model of an integrin // Biochem. Soc. Symp. – 1999. – P. 63-78.
10. Sulz L., Valenzuela J.P., Salvatierra A.M. The expression of alpha(v) and beta3 integrin subunits in the normal human Fallopian tube epithelium suggests the occurrence of a tubal implantation window // Hum. Reprod. - 1998. - Vol. 13. - № 10. - P. 2916-2920.

11. World Health Organization: Preventing and Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity. WHO, 1997.
12. *Yang M-U*: Body composition and resting metabolic rate in obesity. In: Obesity and Weight Control (Frankle RT and Yang M-U, eds.) Aspen Publishers, Rockville, 1988, pp 71-96.
13. *Yelian F.D., Yang Y., Hirata J.D. et al.* Molecular interactions between fibronectin and integrins during mouse blastocyst outgrowth // *Mol. Reprod. Devel.* - 1995. - Vol.41. - P. 435-448.

**PROFILACTIC, PROGNOSING AND EARLY DIAGNOSTIC OF OBSTETRICS COMPLICATIONS
AT WOMEN WITH ALIMENTARY CONSTITUTIONAL ADIPOSITY**

**V.V. APRESYAN, S.V. APRESYAN, N. SAKVARELIDZE,
S.D. SULEYMANOVA, L.N. CHITIASHVILI, A.S. OLENEV**

Department of Obstetrics and Gynaecology with course of Perinatology
Peoples' Friendship University of Russia
8, *Miklukho-Maklaya st., Medical Faculty, 117198 Moscow, Russia*

This work is devoted to optimization the data of observation on women with alimentaryconstitutional adiposity, based on define the genetic determinants. For the first time the role of inherit factors were shown in beginning and development of obstetrics complications among with alimentary constitutional adiposity.

Key words: pregnancy, adiposity, gene.