

Ожирение и беременность: возможные пути преодоления осложнений и улучшения репродуктивных исходов

И.А. Лапина^{✉1,2}, Ю.Э. Доброхотова¹, В.В. Таранов^{1,2}, Ю.А. Сорокин², Т.Г. Чирвон¹, А.А. Малахова^{1,2}

¹ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²АО ГК «Медси» Клинико-диагностический центр на Солянке, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Ожирение за счет широкой распространенности и актуальности можно считать эпидемией современного общества. Сопутствующие ожирению поражение сосудов микроциркуляторного русла и хроническая воспалительная реакция с развитием эндотелиальной дисфункции ассоциированы с отрицательным воздействием на репродуктивный потенциал. Препарат сулодексид за счет полипотентного действия способствует снижению риска гемостатических осложнений у пациенток, планирующих беременность, что особенно важно при наличии метаболических нарушений и коморбидной патологии. В связи с этим перспективной является оценка эффективности комплексного ведения пациенток с ожирением в рамках планирования беременности.

Цель. Модифицировать комплексное лечение ожирения у пациенток, планирующих беременность, с целью снижения риска репродуктивных потерь и гестационных осложнений.

Материалы и методы. Проведенный проспективный анализ включил 92 пациентки с признаками ожирения 1-й степени. В соответствии с клиническими протоколами и рекомендациями Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины 46 пациенткам контрольной группы (группа 1) назначено лечение, направленное на снижение индекса массы тела, включающее коррекцию образа жизни, применение препаратов фолиевой кислоты и витамина D. Пациенткам группы сравнения (группа 2, n=46) также назначен прием эндотелиотропного препарата сулодексид. Анализ эффективности лечения производился на основании частоты наступления беременности, динамики лабораторных показателей маркеров дисфункции эндотелия, частоты развития гестационных осложнений и репродуктивных потерь.

Результаты. В результате проведенного исследования обнаружено, что среди пациенток группы сравнения частота наступления беременности (58,7% случаев в 1-й группе, 71,7% – во 2-й), благоприятного течения I триместра (в 1-й группе – 39,1%, во 2-й группе – 63,0% случаев) и родов в срок (30,4% случаев в 1-й группе, 56,5% – во 2-й) выше по сравнению с группой контроля. Также отмечена более выраженная динамика снижения индекса массы тела и факторов эндотелиальной дисфункции (уровень гомоцистеина в 1-й группе до лечения составил $17 \pm 2,4$ мкмоль/л, после лечения – $14 \pm 1,8$ мкмоль/л; во 2-й группе – $19 \pm 1,7$ мкмоль/л до лечения, $9 \pm 1,4$ мкмоль/л после лечения) среди пациенток, получавших комплексное лечение с добавлением сулодексид. Анализ течения беременности показал меньший риск развития гестационного сахарного диабета (33,3% в 1-й группе и 13,8% во 2-й).

Заключение. Лечение ожирения у пациенток, планирующих беременность, требует комплексного воздействия, направленного не только на коррекцию образа жизни и снижение массы тела, но и на восстановление эндотелиального слоя, снижение выраженности хронического воспалительного ответа, что способствует улучшению репродуктивных исходов и минимизации риска гестационных осложнений.

Ключевые слова: ожирение, беременность, эндотелиальная дисфункция, хронический воспалительный ответ

Для цитирования: Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Таранов В.В., Сорокин Ю.А., Чирвон Т.Г., Малахова А.А. Ожирение и беременность: возможные пути преодоления осложнений и улучшения репродуктивных исходов. Гинекология. 2022;24(6):518–524. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.202024

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Введение

Ежегодно более 1 млн детей рождаются от матерей, страдающих ожирением [1, 2]. Ожирение связано с неблагоприятными эффектами в репродуктивной сфере, включая

поражение овуляторной и менструальной функций, воздействие на фертильные свойства, снижение эффективности лечения бесплодия, а также увеличение риска гестационных осложнений [3]. Во время беременности повышенный

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Лапина Ирина Александровна – д-р мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; врач – акушер-гинеколог центра репродуктивного здоровья АО ГК «Медси» Клинико-диагностический центр на Солянке. E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9680-4887

Доброхотова Юлия Эдуардовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-7830-2290

Таранов Владислав Витальевич – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; врач – акушер-гинеколог центра репродуктивного здоровья АО ГК «Медси» Клинико-диагностический центр на Солянке. ORCID: 0000-0003-2338-2884

Сорокин Юрий Александрович – врач – акушер-гинеколог, рук. центра репродуктивного здоровья АО ГК «Медси» Клинико-диагностический центр на Солянке. ORCID: 0000-0001-9305-323X

Чирвон Татьяна Геннадьевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-8302-7510

Малахова Анастасия Александровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; врач – акушер-гинеколог центра репродуктивного здоровья АО ГК «Медси» Клинико-диагностический центр на Солянке. ORCID: 0000-0002-2140-8000

[✉]Irina A. Lapina – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University, Medsi Clinical Diagnostic Center on Solyanka. E-mail: doclapina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9680-4887

Yulia E. Dobrokhotova – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-7830-2290

Vladislav V. Taranov – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Medsi Clinical Diagnostic Center on Solyanka. ORCID: 0000-0003-2338-2884

Yury A. Sorokin – Obstetrician-Gynecologist, Medsi Clinical Diagnostic Center on Solyanka. ORCID: 0000-0001-9305-323X

Tatiana G. Chirvon – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-8302-7510

Anastasiya A. Malakhova – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Medsi Clinical Diagnostic Center on Solyanka. ORCID: 0000-0002-2140-8000

Obesity and pregnancy: possible ways to overcome complications and improve reproductive outcomes

Irina A. Lapina^{✉1,2}, Yulia E. Dobrokhotova¹, Vladislav V. Taranov^{1,2}, Yury A. Sorokin², Tatiana G. Chirvon¹, Anastasiya A. Malakhova^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Medsi Clinical Diagnostic Center on Solyanka; Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Obesity, due to its high prevalence and relevance, can be considered an epidemic of modern society. Obesity-related microcirculatory vascular disease and chronic inflammation with endothelial dysfunction are associated with adverse effects on reproductive potential. Sulodexide reduces the risk of hemostatic complications in patients planning pregnancy due to its polypotent effect, which is especially important in metabolic disorders and comorbidities. Therefore, it is promising to assess the effectiveness of integrated management of obese patients as part of pregnancy planning.

Aim. To modify the complex treatment of obesity in patients planning pregnancy to reduce the risk of reproductive losses and gestational complications.

Materials and methods. The prospective analysis included 92 patients with grade 1 obesity. According to the clinical protocols and guidelines of the Reproductive Health Professional Medical Association, 46 patients in the control group (group 1) were prescribed treatment to reduce the body mass index, including lifestyle correction, folic acid, and vitamin D. Patients in the comparison group (Group 2, n=46) also received endotheliotropic agent sulodexide. The treatment efficacy was analyzed based on the frequency of pregnancy, the change of laboratory markers of endothelial dysfunction, the incidence of gestational complications, and reproductive losses.

Results. The study showed that in comparison group patients, the frequency of pregnancy (58.7% of cases in Group 1, 71.7% in Group 2), favorable course of the first trimester (39.1% in Group 1, 63.0% in Group 2), and delivery at term (30.4% in Group 1, 56.5% in Group 2) were higher compared to the control group. There was also a more significant decrease in the body mass index and endothelial dysfunction factors (homocysteine level in group 1 before treatment was 17 ± 2.4 $\mu\text{mol/L}$, and 14 ± 1.8 $\mu\text{mol/L}$ after treatment; 19 ± 1.7 $\mu\text{mol/L}$ before treatment and 9 ± 1.4 $\mu\text{mol/L}$ after treatment in Group 2, respectively) in patients receiving complex treatment with sulodexide. Analysis of the pregnancy course showed a lower risk of gestational diabetes (33.3% in Group 1 and 13.8% in Group 2).

Conclusion. Treatment of obesity in patients planning pregnancy requires a complex effect aimed at correcting lifestyle, reducing body weight, restoring the endothelial layer, and reducing the severity of chronic inflammation, thus improving reproductive outcomes and minimizing the risk of gestational complications.

Keywords: obesity, pregnancy, endothelial dysfunction, chronic inflammation

For citation: Lapina IA, Dobrokhotova YuE, Taranov VV, Sorokin YuA, Chirvon TG, Malakhova AA. Obesity and pregnancy: possible ways to overcome complications and improve reproductive outcomes. *Gynecology*. 2022;24(6):518–524. DOI: 10.26442/20795696.2022.6.202024

индекс массы тела (ИМТ) ассоциирован с такими патологиями, как гестационный сахарный диабет (СД), гипертонические расстройства, преэклампсия и эклампсия [4]. Также беременные с признаками ожирения или избыточной массы тела имеют более высокий коэффициент морбидности и смертности, а также риск развития макросомии плода по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ [5, 6].

Новорожденные от матерей с нарушением жирового обмена имеют высокую вероятность формирования ожирения, инсулинорезистентности и СД во взрослом возрасте [7, 8]. Различные крупные клинические исследования продемонстрировали высокую степень важности фактора внутриутробного и раннего постнатального окружения в модулировании процессов функционирования поджелудочной железы у новорожденных [9, 10]. Такая концепция происхождения патологических процессов впервые описана D. Barker и соавт., которые обнаружили повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, имевших в анамнезе синдром задержки роста плода [11]. Такие пациенты также склонны к развитию нарушений жирового обмена и толерантности к глюкозе, что обусловлено повышенной восприимчивостью раннего пренатального и постнатального периодов к поврежденному нутриентному составу материнского организма [12].

В исследованиях Н. Ahmed и соавт. (2019 г.) приводятся данные о повышенном риске развития в послеродовом периоде эндотелиальной дисфункции, гипертонии, сниженной чувствительности к инсулину в условиях прегестационного ожирения [13]. I. Brighenti (2016 г.), F. Graus-Nunes (2015 г.) говорят о поврежденной архитектонике островков поджелудочной железы и β -клеток у новорожденных от матерей с повышенным ИМТ, что способствует возникновению инсулинорезистентности, гиперинсулинемии [14, 15].

Ожирение также ассоциировано с повышенным риском репродуктивных потерь и невынашивания беременности, что обусловлено различными факторами, к наиболее важным из которых можно отнести дисфункцию эндотелия, хронический воспалительный процесс за счет активации провоспалительных сигнальных путей [16]. Известно, что применение эндотелиотропных препаратов способствует восстановлению эндотелиального слоя сосудов микроциркуляторного русла, что в свою очередь оказывает большую роль в снижении риска тромботических осложнений и репродуктивных потерь в I триместре беременности [17].

Однако для более эффективной профилактики случаев невынашивания беременности, самопроизвольных выкидышей, а также снижения вероятности возникновения постнатальных осложнений и дефектов плода у пациенток с ожирением требуется также коррекция повышенного ИМТ и ассоциированного с ним хронического воспалительного процесса. По данным протоколов Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) по прегравидарной подготовке, пациенткам с ожирением рекомендовано назначение диетотерапии, регулярных физических нагрузок, коррекция эндокринных нарушений, а также дотация фолатов и витамина D [18].

Цель исследования – модификация комплексного лечения ожирения у пациенток, планирующих беременность, с целью снижения риска репродуктивных потерь и гестационных осложнений.

Материалы и методы

Исследование проводилось с использованием проспективного метода на основании анализа 92 пациенток с признаками ожирения 1-й степени с нереализованной репродуктивной функцией.

Таблица 1. Классификация ожирения в зависимости от ИМТ	
Table 1. Classification of obesity by body mass index (BMI)	
Классификация	ИМТ, кг/м ²
Сниженная масса тела	<18,5
Нормальный ИМТ	18,5–24,9
Избыточная масса тела	25–29,9
Ожирение 1-й степени	30–34,9
Ожирение 2-й степени	35–39,9
Ожирение 3-й степени	≥40

Критериями включения явились возраст от 20 до 42 лет, наличие ожирения 1-й степени на основании ИМТ, регулярный менструальный цикл, планирование беременности в течение 3 мес. Критерии исключения: наличие сопутствующих коморбидных заболеваний (гипертоническая болезнь, СД, декомпенсированные заболевания желудочно-кишечного и дыхательного трактов, а также сердечно-сосудистой системы), привычное невынашивание беременности, эпизоды тромбозов и тромбоэмболических осложнений в анамнезе.

Ожирение устанавливалось на основании измерения ИМТ по формуле: вес (кг)/рост (м)².

В исследование вошли пациентки с ожирением 1-й степени в зависимости от ИМТ (табл. 1). При наличии признаков ожирения 2 и 3-й степени пациенткам была рекомендована дальнейшая консультация эндокринолога с целью определения тактики ведения, учитывая высокий риск коморбидной патологии и неблагоприятных репродуктивных исходов.

Всем пациентками производили тщательный сбор анамнестических данных; физикальное обследование с оценкой кожных покровов, типа оволосения; осмотр по органам и системам с целью исключения коморбидного ожирения; гинекологический осмотр и двуручное влагалищно-абдоминальное исследование. Регулярность менструального цикла оценивалась на основании продолжительности цикла (от 24 до 38 дней), длительности менструаций (от 3 до 8 дней). Перед назначением комплексного лечения пациенткам проводилась консультация врача-эндокринолога, а также взятие гинекологического мазка на флору и онкоцитологию.

Пациентки исследования распределены на 2 группы с помощью простой рандомизации. После рандомизации группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, характеристикам менструального цикла и показателям гемостаза. Контрольную группу (группа 1) составили 46 пациенток, которым назначена терапия, направленная на коррекцию ожирения, согласно клиническим протоколам МАРС от 2020 г. [18]. Лечение включало применение препаратов фолиевой кислоты в дозировке 5000 мкг/сут, витамина D по 3000 МЕ/сут; выполнение регулярных физических нагрузок умеренной интенсивности (ходьба, аэробные нагрузки, плавание); диетические программы со сниженным гликемическим индексом, содержанием жира. Продолжительность комплексного воздействия составила 3 мес.

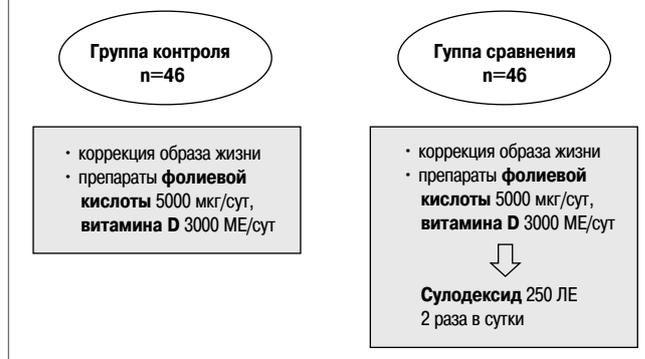
Группу сравнения (группа 2) составили 46 пациенток, которым в дополнение к модификации образа жизни, дотации фолатов (5000 мкг/сут) и витамина D (3000 МЕ/сут) в течение 3 мес назначен эндотелиотропный препарат сулодексид в дозировке 250 ЛЕ 2 раза в сутки (рис. 1).

Средний возраст пациенток составил 33,5±2,15 года, в контрольной группе – 31,27±1,94 года, в группе сравнения – 32,9±2,56 года.

В ходе исследования оценивался профиль маркеров эндотелиальной дисфункции с помощью анализа факторов, отражающих поражение вазомоторной функции эндотелия – асимметричный диметиларгинин (АДМА), эндотелин-1

Рис. 1. Варианты комплексной терапии ожирения у пациенток, планирующих беременность, в зависимости от группы исследования.

Fig. 1. Complex therapy options for obesity in patients planning pregnancy, depending on the study group.



(ЭТ-1); факторов, отражающих структурное поражение эндотелия, – С-реактивный белок (СРБ), гомоцистеин (ГЦ) [19].

При определении специфических маркеров дисфункции эндотелия использовались следующие методы: количественное определение ЭТ-1, ГЦ и АДМА в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа; метод иммунотурбидиметрии с целью количественного измерения уровня СРБ.

При наступлении беременности производилась отмена приема эндотелиотропного препарата, дотация фолатов продолжалась в течение I триместра беременности в обеих группах в дозировке 1000 мкг/сут.

Оценка эффективности проводимой терапии осуществлялась путем анализа частоты наступления беременности в группах контроля и сравнения, а также частоты репродуктивных потерь в I триместре беременности и динамики факторов дисфункции эндотелия. Риски развития гестационных осложнений оценивались на основании сравнительного анализа течения интранатального периода.

Для описания непрерывных переменных использованы среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, 95% доверительные интервалы. Категориальные переменные представлены в виде частотных процентов. Для тестирования значимости различий, нормально распределенных данных использованы соответствующие разновидности дисперсионного анализа с повторными измерениями (ANOVA repeated measures). В случае иных распределений использован тест Вилкоксона. Анализ первичных и вторичных конечных точек проведен для полного набора данных (ITT, intention-to-treat – по намерению лечить). Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе анализа динамики ИМТ среди пациенток обеих групп установлено, что наблюдается положительная динамика при проведении комплексного лечения, направленного на снижение массы тела и коррекцию образа жизни (ИМТ снизился с 33,3 до 31,3 в группе контроля, с 32,7 до 29,5 в группе сравнения), однако следует отметить, что степень изменений более выражена в группе сравнения за счет использования эндотелиотропного препарата сулодексид (рис. 2).

Перед началом комплексного лечения ожирения в обеих группах производилась оценка уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, являющихся предикторами сердечно-сосудистых заболеваний, тромботических осложнений и

Рис. 2. Динамика ИМТ у пациенток группы контроля и сравнения.

Fig. 2. Trends of BMI in patients in the control and comparison group.

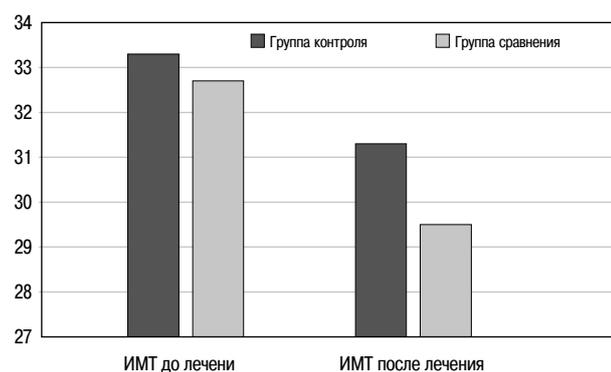
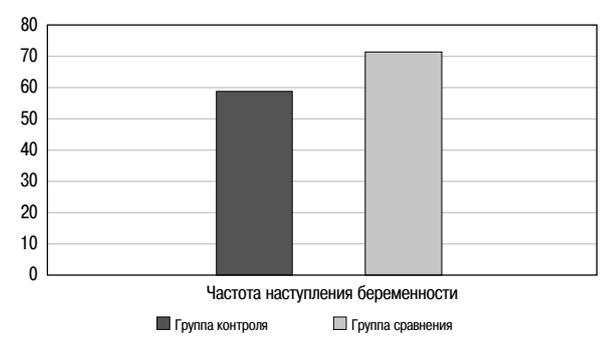


Рис. 3. Частота наступления беременности среди пациенток обеих групп.

Fig. 3. Frequency of pregnancy in patients in both groups.



неблагоприятных репродуктивных исходов. После проведения 3-месячного курса терапии осуществлялся анализ динамики эффективности воздействия на сосудистый слой микроциркуляторного русла. У пациенток группы контроля отмечается снижение уровней эндотелиальных маркеров на фоне коррекции ожирения, снижение массы тела, уменьшение выраженности гипергомоцистеинемии, однако значения некоторых факторов продолжают оставаться выше нормативных (АДМА до лечения – 173±2,7 нг/мл, после – 145±3,1 нг/мл). Уровень СРБ также превышает референсные нормативы после проведенного лечения (до лечения – 9±1,2 мг/л, после – 6±1,8 мг/л), что может свидетельствовать о персистировании хронической воспалительной реакции в условиях повышенного ИМТ (табл. 2).

Среди пациенток группы сравнения отмечалась более выраженная положительная динамика маркеров дисфункции эндотелия (уровень ЭТ-1 до лечения – 1,5±0,3 нг/мл, после – 0,5±0,2 нг/мл). Также вследствие добавления эндотелиотропного препарата сулодексид выявлялось купирование признаков гипергомоцистеинемии (19±1,7 мкмоль/л до лечения, 9±1,4 мкмоль/л после лечения); табл. 3.

Через 3 мес после назначенной терапии проводилась оценка частоты наступления беременности (по данным ультразвукового исследования с признаками плодного яйца и сердцебиения эмбриона) и репродуктивных потерь в I триместре. В группе контроля в 58,7% случаев отмечалось наступление беременности (n=27), тогда как в группе сравнения – в 71,7% случаев (n=33); рис. 3.

При анализе репродуктивных потерь в I триместре беременности у пациенток группы контроля в 13,0% случаев

Таблица 2. Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции среди пациенток группы контроля (n=46)

Table 2. Trends of endothelial dysfunction markers in control patients (n=46)

Эндотелиальный маркер	До лечения	После лечения	Референсные значения
АДМА, нг/мл	173±2,7	145±3,1	63–137
ЭТ-1, нг/мл	1,3±0,4	0,4±0,2*	0,3–0,5
СРБ, мг/л	9±1,2	6±1,8	0,0–3
ГЦ, мкмоль/л	17±2,4	14±1,8	5,0–15,0

Здесь и в табл. 3: *p<0,05 – различия статистически значимы по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 3. Динамика маркеров эндотелиальной дисфункции среди пациенток группы сравнения (n=46)

Table 3. Trends of endothelial dysfunction markers in comparison group patients (n=46)

Эндотелиальный маркер	До лечения	После лечения	Референсные значения
АДМА, нг/мл	168±2,2	129±1,9	63–137
ЭТ-1, нг/мл	1,5±0,3	0,5±0,2*	0,3–0,5
СРБ, мг/л	11±2,3	2±1,4*	0,0–3
ГЦ, мкмоль/л	19±1,7	9±1,4*	5,0–15,0

Таблица 4. Частота наступления беременности, благоприятного течения I триместра беременности и родов в срок в группе контроля и группе сравнения

Table 4. Frequency of pregnancy, favorable course of the first trimester of pregnancy, and delivery at term in the control and comparison groups

Исход	Группа контроля (n=46)		Группа сравнения (n=46)	
	число пациенток	% от общего числа пациенток в группе	число пациенток	% от общего числа пациенток в группе
Наступление беременности	27	58,7	33	71,7
Благоприятное течение I триместра беременности	18	39,1	29	63,0*
Роды в срок	14	30,4	26	56,2*

*Различия между группами статистически значимы (p<0,05).

(n=6) отмечалась неразвивающаяся беременность (в 4 случаях с признаками анэмбрионии по данным ультразвукового исследования), в 6,5% случаев (n=3) – самопроизвольный выкидыш на раннем сроке беременности. В группе сравнения неразвивающаяся беременность выявлена в 4,4% (n=2) случаев, из них признаки анэмбрионии отмечались у одной пациентки, а в 4,4% случаев (n=2) произошел самопроизвольный выкидыш.

Благоприятное течение I триместра беременности наблюдалось статистически значимо чаще в группе сравнения – 63,0% (n=29) случаев по сравнению с 39,1% (n=18) в группе контроля (табл. 4). В дальнейшем у этих пациенток проводилась оценка гестационных исходов с анализом риска развития постнатальных осложнений. Так, у 6 из 18 (33,3%) пациенток 1-й группы и 4 из 29 (13,8%) пациенток 2-й группы отмечались признаки гестационного СД, что потребовало назначения специализированной диеты со сниженным количеством легкоусваиваемых углеводов и контроля уровня гликемии (в одном случае потребовался перевод на инсулинотерапию). В одном случае среди контрольной группы

отмечались признаки диабетической фетопатии, что потребовало родоразрешения в 37 нед, учитывая массу плода более 4200 г.

Частота преждевременных родов среди пациенток группы контроля составила 22,2% (n=4), в группе сравнения – 10,3% (n=3). Структура преждевременных родов в группе контроля: с 28-й по 32-ю неделю беременности – 1, с 32-й по 36-ю неделю – 3. В группе сравнения структура выглядела следующим образом: с 28-й по 32-ю неделю беременности – 2, с 32-й по 36-ю неделю – 1.

Обсуждение

Число женщин с избыточной массой тела и ожирением постоянно растет, что способствует также повышению риска гестационных осложнений и репродуктивных потерь [4]. Ожирение характеризуется персистенцией хронического воспалительного ответа и микроциркуляторной дисфункцией, что может влиять не только на возможность наступления беременности, но и на течение гестационного периода [13]. Эндотелиотропный препарат сулодексид ассоциирован с положительным воздействием на систему гемостаза за счет полипотентного механизма действия, снижая риск развития гемостатических неблагоприятных исходов [17, 20].

В нашем исследовании производился анализ комплексного лечения пациенток с ожирением 1-й степени с последующим анализом репродуктивных исходов. В результате проведенного исследования обнаружено, что применение эндотелиотропного препарата сулодексид в течение 1 мес до беременности в совокупности с программами по модификации образа жизни, коррекцией диеты и приемом препаратов фолиевой кислоты, витамина D способствует снижению ИМТ, что также ассоциировано с благоприятным влиянием на частоту наступления беременности (58,7% в группе без сулодексида, 71,7% с применением сулодексида).

В ходе оценки эффективности коррекции дисфункции эндотелия в условиях ожирения обнаружено, что добавление сулодексида способствовало более выраженной и достоверной динамике снижения эндотелиотропных маркеров (уровень ГЦ в 1-й группе до лечения – $17 \pm 2,4$ мкмоль/л, после лечения – $14 \pm 1,8$ мкмоль/л; во 2-й группе – $19 \pm 1,7$ мкмоль/л до лечения, $9 \pm 1,4$ мкмоль/л после лечения). Снижение уровня СРБ во 2-й группе с $11 \pm 2,3$ до $2 \pm 1,4$ мг/л также может свидетельствовать о благоприятном влиянии сулодексида в отношении купирования признаков хронической воспалительной реакции.

Анализ течения беременности также показал большую эффективность в группе с применением эндотелиотропного препарата, что подтверждается более низким риском возникновения гестационного СД группы (33,3% в 1-й группе и 13,8% во 2-й), диабетической фетопатии и преждевременных родов (22,2% в 1-й группе, во 2-й группе – 10,3%).

Заключение

Ожирение требует комплексного лечения с учетом воздействия на различные компоненты, особенно среди пациенток, планирующих беременность, учитывая повышенный риск развития преждевременных родов и метаболических нарушений.

Лечение, включающее применение препаратов фолиевой кислоты, витамина D, выполнение регулярных физических нагрузок умеренной интенсивности, диетические программы со сниженным гликемическим индексом, содержанием жира, а также применение препарата сулодексид, не только способствует снижению ИМТ, но и воздействует на уровень эндотелиотропных маркеров и провоспалительных факто-

ров. Такой комплексный подход обеспечивает улучшение фертильных свойств и снижает риск гестационных осложнений.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (№190 от 18.11.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Pirogov Russian National Research Medical University (№190, 18.11.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Литература/References

1. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S. Preconceptional and Maternal Obesity: Epidemiology and Health Consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(12):1025-36. DOI:10.1016/S2213-8587(16)30217-0
2. Martin JA, Hamilton B, Osterman M, Driscoll AK. Births: Final data for 2018. *Natl Vital Stat Rep.* 2019;68(13):1-47.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertility and Sterility.* 2021;116(5):1266-85.
4. Chen C, Xu X, Yan Y. Estimated Global Overweight and Obesity Burden in Pregnant Women Based on Panel Data Model. *PLoS One.* 2018;13(8):1-14. DOI:10.1371/journal.pone.0202183
5. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. *JAMA.* 2017;318(18):1777-86.
6. Parnell AS, Correa A, Reece EA. Pre-pregnancy Obesity as a Modifier of Gestational Diabetes and Birth Defects Associations: A Systematic Review. *Matern Child Health J.* 2017;21(5):1105-20.
7. Voerman E, Santos S, Golab BP. Maternal Body Mass Index, Gestational Weight Gain, and the Risk of Overweight and Obesity Across Childhood: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2019;16(2):e1002744. DOI:10.1371/journal.pmed.1002744

8. Heslehurst N, Vieira R, Akhter Z. The Association Between Maternal Body Mass Index and Child Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS Med.* 2019;16(6):1-20. DOI:10.1371/journal.pmed.1002817
9. Casasnovas J, Jo Y, Rao X. High Glucose Alters Fetal Rat Islet Transcriptome and Induces Progeny Islet Dysfunction. *J Endocrinol.* 2019;240(2):309-23. DOI:10.1530/JOE-18-0493
10. Nicholas LM, Nagao M, Kusinski LC. Exposure to Maternal Obesity Per Se Programs Sex-Differences in Pancreatic Islets of the Offspring. *bioRxiv.* 2019;591586:324-37. DOI:10.1101/591586
11. Barker DJ, Osmond C. Infant Mortality, Childhood Nutrition, and Ischaemic Heart Disease in England and Wales. *Lancet Lond Engl.* 1986;1(8489):1077-81. DOI:10.1016/S0140-6736(86)91340-1
12. Casasnovas J, Damron CL, Jarrell J. Offspring of Obese Dams Exhibit Sex Differences in Pancreatic Heparan Sulfate Glycosaminoglycans and Islet Insulin Secretion. *Front Endocrinol.* 2021;12:658439.
13. Ahmed H, Hannan JL, Apolzan JW. A Free-Choice High-Fat, High-Sucrose Diet Induces Hyperphagia, Obesity, and Cardiovascular Dysfunction in Female Cycling and Pregnant Rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2019;316(5):472-85.
14. Brighenti I, Ornellas F, Mandarin-de-Lacerda CA. The Insulin Signaling Pathway of the Pancreatic Islet Is Impaired in Adult Mice Offspring of Mothers Fed a High-Fat Diet. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2016;32(10):1138-43.
15. Gaus-Nunes F, Dalla Corte Frantz E, Lannes WR. Pregestational Maternal Obesity Impairs Endocrine Pancreas in Male F1 and F2 Progeny. *Nutrition.* 2015;31(2):380-7. DOI:10.1016/j.nut.2014.08.002
16. Gray C, Vickers MH, Segovia SA. A Maternal High Fat Diet Programmes Endothelial Function and Cardiovascular Status in Adult Male Offspring Independent of Body Weight, Which is Reversed by Maternal Conjugated Linoleic Acid (CLA) Supplementation. *PloS One.* 2015;10(2):e0115994.
17. Лапина И.А., Чирвон Т.Г., Доброхотова Ю.Э., Таранов В.В. Современные аспекты прегравидарной подготовки у пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(2):137-43 [Lapina IA, Chirvon TG, Dobrokhotova IuE, Taranov V.V. Pre-pregnancy preparation in women with polycystic ovary syndrome and obesity: state-of-the-art. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(2):137-43 (in Russian)]. DOI:10.32364/2618-8430-2021-4-2-137-143
18. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. [Pregravidarnaia podgotovka. Klinicheskii protokol Mezhdistsiplinarnoi assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoi meditsiny (MARS). Versiia 2.0. Moscow: Redaktsiia zhurnala StatusPraesens, 2020. (in Russian)].
19. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2019;64(1):34-41 [Stepanova TV, Ivanov AN, Tereshkina NE. Markery endotelial'noi disfunktsii: patogeneticheskaia rol' i diagnosticheskoe znachenie (obzor literatury). *Klinicheskaiia laboratornaia diagnostika.* 2019;64(1):34-41 (in Russian)].
20. Лапина И.А., Доброхотова Ю.Э., Таранов В.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции в рамках прегравидарной подготовки пациенток с метаболическим синдромом: мультидисциплинарный подход. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2022;3:90-8 [Lapina IA, Dobrokhotova IuE, Taranov VV. Korrektsiia endotelial'noi disfunktsii v ramkakh pregravidarnoi podgotovki patsientok s metabolicheskim sindromom: mul'tidistsiplinarnyi podkhod. *Tromboz, gemostaz i reologiiia.* 2022;3:90-8 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.12.2022



OMNIDOCTOR.RU