

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЕНЬКОВА ВАЛЕРИЯ ВАДИМОВНА

**БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ.
ИСХОДЫ ДЛЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Олина Анна Александровна
доктор медицинских наук, доцент
Донцова Елена Владимировна

Воронеж – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Современное представление о проблеме СПКЯ	13
1.2 Основы патогенеза СПКЯ	16
1.3 Адипоцитокнины при СПКЯ.....	18
1.4 АМГ при СПКЯ.....	20
1.5 Особенности психологического состояния женщин с СПКЯ	21
1.6 Репродуктивная функция пациенток с СПКЯ	23
1.7 Роль витамина D при СПКЯ.....	25
1.8 Роль фолатов при СПКЯ	32
1.9 Роль мелатонина при СПКЯ.....	36
1.10 Особенности эндометрия при СПКЯ.....	38
1.11 Роль VEGF	42
1.12 Современные методы терапии СПКЯ	45
ГЛАВА 2 ОРГАНИЗАЦИЯ, ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	53
2.1 Материал исследования.....	53
2.2 Методы исследования.....	55
2.3 Патоморфологические и иммуногистохимические исследования децидуальной ткани	63
2.4 Статистические методы	67
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	69
3.1 Характеристика образа жизни и социальных факторов беременных обследованных групп	69
3.2 Результаты клинико-anamnestического обследования	72
3.3 Морфологическая и иммуногистохимическая картина децидуальной ткани у беременных с СПКЯ и неразвивающейся беременностью	108

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	119
ВЫВОДЫ	140
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140
ПРИЛОЖЕНИЕ	163

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенной эндокринопатией женщин репродуктивного возраста, с частотой встречаемости от 8% до 13% в зависимости от изученных популяций и используемых определений [1,38]. СПКЯ является мультифакторным заболеванием с генетической предрасположенностью, которая усугубляется ожирением. Термин является собирательным, а патогенетические аспекты заболевания не до конца изучены. Патофизиология СПКЯ включает взаимодействие между аномальной морфологией яичников, обусловленной избыточной продукцией андрогенов на фоне гиперинсулинемии, и повышенным уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) [1]. Клинические проявления СПКЯ переменны, начиная от наличия минимальных симптомов до выраженных системных проявлений овариальной гиперандрогении, которая сопровождается хронической ановуляцией в сочетании со структурными морфологическими изменениями яичников. СПКЯ – это больше, чем просто нарушение репродуктивной функции. В настоящее время СПКЯ считается синдромом с метаболическими последствиями, которые могут осложнить репродуктивное здоровье женщины, а также отразиться на здоровье ее потомства [71,101,125,126]. Изучением проблемы СПКЯ занимаются ведущие ученые РФ и мира.

Клиническая практика в оценке и лечении СПКЯ непоследовательна, с ключевыми пробелами доказательной практики, в то время как отсроченный по времени диагноз повышает риски метаболических последствий. Нынешние руководящие принципы о СПКЯ либо ограничены в широте, не следуют строгой передовой практике в развитии, «упускают диагностическую выгоду» или устарели, что приводит к непоследовательному руководству для врачей и пациенток. Для устранения этих выявленных пробелов рационально использовать

в практической деятельности рекомендации первого международного научно обоснованного руководства по оценке и лечению СПКЯ.

Научное сообщество не прекращает поиски новых причинно-следственных механизмов развития осложнений беременности. Актуальность и значимость проблемы невынашивания обусловлена высоким уровнем перинатальной заболеваемости и смертности. Именно поэтому в течение последних трех десятилетий и в настоящий момент научно-исследовательские сообщества изучают значимость эффективной ранней профилактической стратегии, своевременной диагностики и фармакотерапии. Вполне объяснимо, почему интерес ученых всего мира устремился к ранним срокам беременности, ведь именно на ранних сроках формируется фетоплацентарная система, экстраэмбриональные структуры, происходит закладка органов плода, что и определяет течение беременности и перинатальные исходы [2].

Степень разработанности темы исследования

Подавляющее большинство исследований, проведенных до настоящего времени в отношении женщин с диагнозом синдром поликистозных яичников (СПКЯ), посвящены диагностике нарушений менструального цикла, гиперандрогении, гирсутизма и бесплодия. Во многих литературных источниках сообщается об увеличении риска материнских осложнений у женщин с СПКЯ. Имеются единичные работы, описывающие пути снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений. Недостаточная изученность причинно-следственных механизмов формирования акушерской патологии при СПКЯ лежит в основе отсутствия патогенетически обоснованных подходов к ее терапии. Несмотря на достигнутые значительные успехи в разработке методов достижения беременности, сокращения количества многоплодных беременностей у женщин с СПКЯ, остаются недостаточно освещенными вопросы диагностики осложнений беременности и последующей оценки здоровья детей. Большой интерес и внимание уделяется долгосрочным последствиям СПКЯ для материнского здоровья и здоровья потомства. Интерес вызывает роль

метаболического программирования в антенатальном периоде на формирование будущего здоровья детей. В то же время остаются актуальными вопросы, касающиеся снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений. Научное сообщество не прекращает поиски новых причинно-следственных механизмов развития осложнений беременности при СПКЯ. Актуальность и значимость проблемы обусловлена высоким уровнем перинатальной заболеваемости и смертности. Стремление улучшить перинатальные исходы, в условиях развития осложнений беременности при СПКЯ, послужило поводом для поиска дополнительных данных о клинических и патофизиологических особенностях патологического течения беременности.

Цель исследования: улучшение клинических исходов беременности для матери и ребенка у женщин с СПКЯ путем оптимизации акушерской тактики.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

Задачи исследования

1. Установить связь СПКЯ с частотой и структурой осложнений беременности и родов.

2. Определить роль сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), участников фолатного обмена, витамина D и инсулина в возникновении патологии беременности, установив корреляционные взаимосвязи между исследуемыми показателями.

3. Изучить характеристику популяции тучных клеток децидуальной ткани при неразвивающейся беременности в первом триместре у пациенток с СПКЯ. Определить их прогностическую значимость.

4. Оценить психическое состояния и поведенческие особенности беременных с СПКЯ.

5. Выявить клинические и патофизиологические особенности беременности и родов у женщин с СПКЯ, оценить их влияние на плод и новорожденных.

6. Разработать эффективные подходы к лечебно-профилактическим мероприятиям на этапе «нулевого триместра» у пациенток с СПКЯ.

Научная новизна

Настоящее исследование представляет собой одно из современных направлений акушерства и эндокринной гинекологии в изучении патогенеза осложнений беременности при СПКЯ. Впервые в отечественной науке выделены поведенческие особенности у женщин с СПКЯ в зависимости от наличия метаболических нарушений и сформулированы подходы к их фармакологической коррекции.

В результате проведенного автором многофакторного анализа течения беременности при СПКЯ выявлена взаимосвязь с такими акушерскими осложнениями, как угрожающий выкидыш, замершая беременность, преэклампсия, преждевременные роды, ГСД.

Выявлена прогностическая ценность определения уровней витамина D, инсулина, участников фолатного обмена (фолиевой кислоты, гомоцистеина) у матери как факторов риска осложненного течения беременности. Установлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между показателями фолатного обмена, витамином D и инсулином, в патогенезе акушерских и перинатальных осложнений. В результате сформулированы рекомендации ведения пациенток с СПКЯ на предгравидарном этапе.

Впервые дана оценка состоянию популяции тучных клеток в децидуальной ткани при неразвивающейся беременности при СПКЯ.

Оценена роль метаболического программирования в антенатальном периоде на формирование здоровья новорожденного. Выявлена высокая частота перинатальных осложнений у новорожденных.

Впервые проведен анализ психического состояния и поведенческих особенностей беременных с СПКЯ, в результате чего предложен мультидисциплинарный подход к ведению этих пациенток.

Таким образом, решена научная задача, имеющая важное значение для практического акушерства.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования научно обосновано определение уровня витамина D в плазме крови, фолатов и VEGF в сыворотке крови у беременных женщин с СПКЯ, что позволяет своевременно выделить группу риска осложненного течения беременности. Выявлено, что около 70% госпитализаций и медикаментозной терапии на малых сроках являются необоснованными и несвоевременными [7, 25, 26, 37, 148]. На основании проведенного исследования показано, что беременность у пациенток с СПКЯ характеризуется повышенной в сравнении с общей популяцией частотой акушерских и перинатальных осложнений — АГ, ПЭ, преждевременных родов, необходимости в оперативном родоразрешении, потребности новорожденных в реанимационном лечении и переводе на второй этап выхаживания. Частота данных осложнений четко зависит от компенсации метаболических и гормональных нарушений до наступления беременности, а также от исходного уровня андрогенов, инсулина и уровня фолатов.

Установлены психологические, клинико-лабораторные особенности преморбидного фона, способствующие формированию осложнений беременности, что позволяет своевременно строить индивидуальные лечебно-профилактические программы на предгравидарном этапе у пациенток с СПКЯ.

Методология и методы диссертационного исследования

Исследование проводилось на клинической базе кафедры дерматовенерологии и акушерства и гинекологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, с 2017 по 2020 годы.

Сбор материала, общеклинические и инструментальные методы обследования проводились в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология на базе женской консультации

Воронежской городской поликлиники №1, Воронежской городской клинической больницы №3, Воронежского городского родильного дома №3.

Методом случайной выборки в рамки исследования включены и обследованы 150 беременных женщин, проживающих в Воронеже и Воронежской области. Все обследованные женщины разделены на 2 клинические группы: основную и группу контроля. 1 группа (основная группа) 120 человек включала в себя 2 подгруппы:

1а подгруппа (основной группы) – беременные женщины с диагнозом СПКЯ, получавшие лечение согласно Международным методическим положениям (guideline) по лечению СПКЯ, (n=60).

1б подгруппа (основной группы) – беременные женщины с диагнозом СПКЯ, не получавшие лечение согласно Международным методическим положениям (guideline) по лечению СПКЯ, (n=60).

2 группа (группа контроля) – здоровые беременные женщины (n=30).

Критерии включения в основную группу исследования

1. Установленный диагноз беременность;
2. Возраст пациенток 18-35 лет;
3. Длительность периода лечения СПКЯ согласно Международным методическим положениям (guideline) по лечению СПКЯ не менее 6 месяцев;
4. Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения

1. Установленный диагноз беременность;
2. Возраст пациенток 18-35 лет;
3. Длительность периода наблюдения не менее 12 месяцев, отсутствие лечения СПКЯ согласно Международным методическим положениям (guideline) по лечению СПКЯ;
4. Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения

1. Регулярный менструальный цикл;
2. Установленный диагноз беременность;

3. Возраст 18-35 лет;
4. Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения для участников исследования

1. Небеременные женщины;
2. Заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации;
3. Острые инфекционные заболевания любой локализации, заболевания эндокринной системы (сахарный диабет 1 и 2 типов на инсулинотерапии, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, болезнь и синдром Иценко-Кушинга), онкологические заболевания, ревматические заболевания;
4. ВРТ;
5. Хромосомная патология абортуса.
6. Возраст до 18 и старше 35 лет;
7. Наличие многоплодной беременности.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации МЗ РФ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Доказано, что течение беременности у пациенток с СПКЯ характеризуется высокой частотой гестационных и перинатальных осложнений, развитие которых зависит от стадии прогрессирования заболевания. Выработаны методические рекомендации по ведению пациенток с СПКЯ на предгравидарном этапе.

2. Установлено, что в основе патогенеза осложнений гестации при отсутствии компенсации изменений метаболических процессов СПКЯ лежит дисбаланс основных параметров гомеостаза (гипергомоцистеинемия; гипертриглицеридемия; снижение уровня фолатов, снижение уровня витамина D), а также ангиогенных факторов. Его последствия реализуются через системное воспаление и дисфункцию эндотелия.

3. Обосновано, что клиническими последствиями нарушений гомеостаза при СПКЯ является АГ, возникающая во время беременности, гестационный сахарный диабет, ПЭ, ЗВУР и признаки внутриутробной гипоксии плода. Их необходимо прогнозировать и профилактировать как можно раньше, на этапе «нулевого» триместра беременности. Обоснован тезис, что прогностическими маркерами развития гестационных осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов служат уровень гомоцистеина в сыворотке крови в первом триместре, наличие гестационного сахарного диабета, присоединение и прогрессирование преэклампсии.

4. Доказано, что морфологическая картина децидуальной ткани при неразвивающейся беременности у пациенток с СПКЯ характеризуется увеличением количества и функциональной активности тучных клеток с возрастанием удельного веса экспрессии химазы.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор лично выбрал направление исследования, установил цели и задачи исследования. Сбор материалов, ретроспективный анализ и интерпретация полученных данных проведены автором самостоятельно. Все сведения, извлеченные из обменных и амбулаторных карт, историй родов, были введены в формализованные карты наблюдений, разработанные для каждой беременной. Проводилась оценка как количественных, так и качественных параметров. Обработанные данные формализованной карты затем вводили в статистическую базу данных в формате Excel на персональном компьютере. Участие автора в сборе первичного материала и его обработке, а также обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все научные результаты, представленные в работе, автором получены лично. Автор принимала участие в подготовке и публикации научных работ по теме диссертации.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов и научных выводов основана на достаточном объеме клинических наблюдений, адекватной выборке

сравниваемых групп, результатах клинических, лабораторных и функциональных методах исследований, корректном применении статистических критериев и процедур, соответствующих типу анализируемых данных, объему сравниваемых групп, современным требованиям к статистической обработке исходных данных и обеспечивающих воспроизводимость результатов и выполнение задач исследования.

Апробация работы

Материалы диссертационной работы доложены на региональной образовательной конференции РОАГ «Охрана репродуктивного здоровья женщины», г. Воронеж, 2019 г.; международной научной конференции «Постгеномные технологии в медицине: от теории к практике», г. Воронеж, 2018г.; межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье женщины-здоровье нации», г. Воронеж, 2018г.; COLUMBIA UNIVERSITY College of physicians and surgeons Salzburg Columbia Seminar in Maternal and Infant Health 2017; HARBIN MEDICAL UNIVERSITY 2019.

Апробация диссертации проведена на межкафедральном заседании кафедры дерматовенерологии, акушерства и гинекологии №1, кафедры акушерства и гинекологии №2 ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанные практические рекомендации внедрены в практическую работу БУЗ ВО «Воронежский родильный дом №3», БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника №1» и в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 работ, 3 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана на русском языке, изложена на 172 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Текст работы иллюстрирован 27 таблицами и 36 рисунками. Библиография включает 183 литературных источников, в том числе 53 – отечественных и 130 – зарубежных.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современное представление о проблеме СПКЯ

Высокий уровень рождаемости здорового потомства наряду с длительной продолжительностью жизни и сохранением ее качества является интегральной целью национального развития. Демографическая ситуация, сложившаяся в последние годы в Российской Федерации, оставляет желать лучшего: естественная убыль населения в 2018 году составила 224 000 человек. Каждая беременность – ценность государственного уровня.

Впервые классический тип СПКЯ был описан в 1935 году I. Stain и M. Levental. Распространенность СПКЯ в популяции варьирует по данным разных авторов от 6 до 20%, достигая среди пациенток, страдающих гирсутизмом 85%, а ановуляторным бесплодием – 75% - 91% [67]. Помимо высокой частоты ассоциации заболевания с нарушениями менструального цикла, ановуляцией, бесплодием, СПКЯ неблагоприятно сказывается не только на здоровье самой женщины, но и на здоровье ее будущего потомства [81, 106, 109]. Достоверно известна взаимосвязь СПКЯ с нарушениями углеводного и жирового обмена: дислипидемией, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, нарушением толерантности к глюкозе, ожирением и сахарным диабетом II типа [13,142, 106, 77, 74]. Согласно доказанной теории фетального программирования, преемуприонный и эмбриональный периоды являются крайне важными в контексте не только физиологически протекающей беременности и рождения доношенного малыша, но и, в буквальном смысле, создания генетической предрасположенности новорожденного к заболеваниям, которые могут реализоваться многие годы спустя.

Последними международными рекомендациями регламентировано использование для постановки диагноза СПКЯ согласованных критериев Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (European Society

of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM), (Роттердамских критериев, 2003 г.).

СПКЯ представляет собой полифенотипическое мультифакториальное генетически обусловленное заболевание, основными проявлениями которого являются ановуляция, гиперпродукция андрогенов и поликистозная морфология яичников, выявляемая при УЗИ (объем яичника более 10 см³ и/или 12 и более фолликулов диаметром от 2 до 9 мм в срезе) [40]. Считается достаточным наличие двух симптомов из перечисленных. Эпигенетическими факторами, отягчающими течение заболевания, являются ожирение и инсулинорезистентность [47].

Однако постановка диагноза СПКЯ не является простой задачей. Во-первых, имеющиеся в распоряжении широкой клинической практики методы определения тестостерона обладают низкой чувствительностью, что осложняет постановку диагноза. Приемлемыми методами считаются жидкостная хроматография с масспектрометрией и радиоиммунологическое исследование с последующей хроматографией [38, 152].

Во-вторых, помимо СПКЯ, существуют и другие заболевания, сопровождающиеся нарушениями менструального цикла и гиперандрогенией. К ним относятся болезни надпочечников и щитовидной железы, гиперпролактинемия, заболевания печени с нарушением синтетической функции, андрогенпродуцирующие опухоли, идиопатический гирсутизм, различные ятрогенные состояния. Поэтому диагноз СПКЯ по праву считается «диагнозом исключения» и правомочен только после установления факта отсутствия другой эндокринопатии [58, 172, 143].

Заболевание включает в себя различные варианты гормональных и метаболических нарушений, а также соответствующих им клинических проявлений. Выделяют четыре фенотипа СПКЯ (Роттердамский консенсус, 2003) [171].

А – Классический, включающий в себя все три патогномоничных проявления заболевания: ановуляция, гиперандрогения, мелкокистозные изменения яичников;

В – Включает в себя только гиперандрогению и олиго- или ановуляцию, по-другому названный «ановуляторным»;

С – Овуляторный тип, овуляция сохранена, но при этом имеется гиперандрогения и мелкокистозные изменения, установленные при УЗИ;

Д – Неандрогенный тип, когда нет ни клинических ни лабораторных данных, подтверждающих избыточное количество андрогенов, но овуляция отсутствует и при УЗИ определяются признаки поликистозных яичников.

Классический фенотип является наиболее распространенным и встречается в 62 – 63% случаев, В – в 8 – 9%, овуляторный – в 10 – 12%, а неандрогенный – в 17 – 18% [171, 17, 18].

Каждый фенотип СПКЯ имеет свои гормональные, метаболические и антропометрические особенности, однако данные разных исследователей противоречивы [41, 43, 49]. Все же большинство ученых, несмотря на единичные исследования, свидетельствующие об обратном, сходятся во мнении, что классическому фенотипу свойственны наиболее высокие уровни ЛГ, общего тестостерона, большое значение индекса свободных андрогенов и соотношение ЛГ/ФСГ, наибольшие показатели ИМТ, коэффициента отношения окружности талии к окружности бедер, индекса НОМА [35,49]. Для андрогенных фенотипов (А, В, С) характерны более выраженные метаболические нарушения, высокий ИМТ и большая окружность талии.

И все же четкой зависимости между выраженностью клинических проявлений и уровнем гормональных показателей не прослеживается, как и не выявлено достоверной корреляции уровней гормонов между собой. Несмотря на то, что АМГ не является общепризнанным критерием диагностики СПКЯ, его увеличение – важный признак заболевания, и в ряде случаев может быть использован в качестве контроля эффективности проводимой терапии. Наибольшие уровни АМГ установлены у пациенток с А, С и Д фенотипами

СПКЯ, невзирая на то, что фенотип D не является андрогенным, и, следовательно, имеет наименьшую степень выраженности метаболических нарушений и клинических проявлений.

1.2 Основы патогенеза СПКЯ

Избыточный синтез андрогенов надпочечниками и яичниками у больных СПКЯ происходит из-за повышенной активности цитохрома P450c17a – основного фермента, участвующего в синтезе тестостерона. Данная энзимная аномалия приводит к избыточному фосфорилированию серина, а не тирозина в 17 β -гидроксилазе и C17,20-лиазае, что приводит к повышению активности данных ферментов стероидогенеза. Повышенное фосфорилирование по остаткам серина в субстратах инсулинового рецептора приводит к снижению чувствительности к инсулину в периферических тканях на уровне рецепторов к инсулину, что еще более усугубляет тяжесть инсулинорезистентности.

Также синтез андрогенов стимулируется гиперинсулинемией, возникающей компенсаторно в ответ на инсулинорезистентность, как ЛГ – опосредованным путем (гиперинсулинемия вызывает повышенный синтез ГнРГ, что приводит к нарушению соотношения продукции ФСГ и ЛГ в пользу последнего [86]), так и посредством повышения экспрессии гена CYP-17, что ведет к увеличению активности цитохрома P450c17a [183]. В печени избыточное количество инсулина ингибирует синтез глобулина, связывающего половые стероиды – основного транспортного белка, при связывании с которым андрогены обратимо теряют свою биологическую активность [113].

Опасность гиперинсулинемии даже при нормальном количестве глюкозы крови состоит в том, что возрастает концентрация конечных продуктов гликолиза, являющихся оксидантами и нарушающих передачу гормональных сигналов инсулина, ЛГ и ФСГ, что поддерживает ановуляцию и увеличивает риски возникновения сердечно-сосудистой патологии [15,47].

Патологическая инсулинорезистентность чаще встречается у лиц с избыточной массой тела и ожирением – около 70 - 80% случаев СПКЯ, но также

и у 30 – 45% пациенток с нормальным ИМТ [50,67,113]. Доказано, что инсулинорезистентность – независимый фактор риска развития метаболического синдрома, атеросклероза, гипертензии, ожирения и инсулинозависимого сахарного диабета. НОМА-IR считается более достоверным методом оценки инсулинорезистентности по сравнению с методом QUICKI [64].

Избыточный вес или ожирение, являющиеся следствием нарушения обменных процессов при СПКЯ, сопутствуют заболеванию в 40-85% случаев [15,59], что ухудшает клинические проявления заболевания и усугубляет метаболические нарушения, причем ведущую роль играет висцеральный тип ожирения (накопление жировой ткани в области плечевого пояса, передней брюшной стенки и мезентерии внутренних органов) [1, 37, 6]. Биохимической особенностью адипоцитов висцеральной области является слабый ответ на антилиполитический эффект инсулина и сниженное количество белка-переносчика глюкозы 4-го типа (GLUT4) в адипоцитах [85]. Отсутствие овуляции, наряду с ожирением, существенно повышают риск формирования гиперплазии и рака эндометрия. Помимо репродуктивных нарушений, у пациенток с СПКЯ и сопутствующим ожирением велика вероятность развития сахарного диабета и сердечно – сосудистых заболеваний. ИМТ достоверно более значимо коррелирует с индексом свободных андрогенов, чем другие маркеры [72].

СПКЯ нередко сопровождается неалкогольной жировой болезнью печени, или жировой дегенерацией, стеатогепатозом, с частотой, варьирующей по данным разных авторов от 32,9 до 73,3%. «Соседство» двух этих заболеваний обусловлено общими ключевыми участниками патогенеза: избыточной массы тела или ожирением и синтезом провоспалительных субстанций (СРБ, ФНО- α , ИЛ-1), обуславливающих субклиническое воспаление и ведущих к формированию метаболического синдрома.

Значимую роль в ингибировании фосфорилирования тирозина вносит ФНО- α , концентрация которого возрастает у пациенток с ожирением и гиперандрогенией [169]. Избыток андрогенов стимулирует созревание

адипоцитов висцеральной локализации, приводя к формированию фенотипа, характерного для метаболического синдрома, а также индуцирует апоптоз в гепатоцитах, что ведет к формированию неалкогольной жировой болезни печени.

1.3 Адипоцитокينات при СПКЯ

Наиболее репрезентативными адипоцитокинами, принимающими участие в патогенезе СПКЯ являются лептин и адипонектин, причем оба показателя имеют значимую корреляционную связь с индексом свободных андрогенов.

Лептин представляет собой адипокин - гормон с белковой химической структурой, вырабатываемый жировыми клетками. Основной функцией лептина является регуляция потребления пищи и расхода энергии посредством воздействия на центральную нервную систему. Сывороточные концентрации лептина повышаются пропорционально увеличению массы тела и вызывают инсулинорезистентность. Высокие концентрации лептина могут также ухудшать функцию яичников, снижая чувствительность яичников к гонадотропинам [70].

Концентрация лептина в периферической крови прямо пропорциональна объему преимущественно подкожной жировой клетчатки. Стимулируют выработку лептина глюкокортикоиды, инсулин, эстрогены, ФНО- α , соматомедин, ингибируют - АКТГ, андрогены, агонисты β -адренорецепторов и СТГ. Основной функцией гормона является регуляция энергетического обмена и пищевого поведения. При избыточном количестве жировой ткани его концентрация увеличивается, что является сигналом к снижению аппетита и увеличению расхода энергии. В гипоталамусе лептин подавляет выработку нейропептида Y, являющегося стимулятором пищевой активности. При ожирении возникает резистентность рецепторов гипоталамуса к лептину, что еще больше усугубляет гиперлептинемия. Описана способность лептина стимулировать выработку ГнРГ и опосредованно влиять на синтез ЛГ и ФСГ, что говорит о его роли в осуществлении репродуктивной функции [59]. Помимо десинхронизирующего влияния на уровни ФСГ и ЛГ, гиперлептинемия также воздействует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, приводя к гиперсекреции

кортизола, овариальной дисфункции и нарушениям менструального цикла. Снижение массы тела приводит к нормализации уровня лептина, восстановлению овариальной функции, снижению выработки кортизола. В исследовании Baig M. et al., показана связь между высокой концентрацией лептина и низкими – ФСГ и эстрадиола у пациенток с СПКЯ [163]. Повышенный уровень лептина у женщин с СПКЯ положительно коррелируют с величиной ИМТ и концентрацией ЛГ [115].

Высокий уровень кортизола ассоциирован с инсулинорезистентностью и увеличением синтеза лептина. Лептин рассматривается как один из участников развития сахарного диабета II типа. Имеются данные, подтверждающие способность лептина подавлять синтез инсулина, снижать чувствительность к нему на рецепторном уровне и приводить к инсулинорезистентности, однако, они дискуссионны и не были подтверждены в ряде исследований. Все же большая часть исследователей сходятся во мнении, что гиперинсулинемия способствует накоплению жировых отложений и избыточной выработке лептина [62]. В исследовании Daghestani M. H. установлена прямая связь между уровнем лептина и индексом массы тела при СПКЯ, отношением окружности талии к окружности бедер, общим холестерином, триглицеридами, ЛПВП, ЛПНП и инсулином [62]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что концентрация лептина не столько связана с СПКЯ, сколько с метаболическими изменениями, присущими данному патологическому состоянию. В отношении других потенциальных маркеров СПКЯ, таких как грелин, кисептин, адипонектин, - больше спорных моментов [137].

Обнаружено увеличение концентрации лептина в крови пациенток с СПКЯ и нормальным ИМТ, что позволяет думать о роли лептина в дисфункции яичников, хотя при ожирении уровень лептина возрастает в значимо большей степени [87]. Концентрация лептина у пациенток с СПКЯ повышается с возрастом и увеличением ИМТ, коррелирует с инсулинорезистентностью [87]. В свободной циркуляции лептин может находиться в двух формах: свободной и связанной. Растворимый рецептор лептина (sOB-R) также находится в свободной циркуляции и способен связываться с лептином, ограничивая его

биодоступность. У пациенток с СПКЯ установлен высокий индекс свободного лептина, тогда как sOB-R был значимо ниже значений, характерных для здоровых женщин. Причем данные изменения в большей степени отклонялись от нормальных значений у пациенток с возрастом и увеличением ИМТ [157]. В исследовании Pourghassem Gargari B. et al. сообщено, что у женщин с СПКЯ увеличены концентрации лептина, инсулина, ЛГ, снижен уровень СССГ, но не установлено достоверной разницы в концентрации грелина [154].

Адипонектин секретируется в жировой ткани и оказывает антиатерогенное, противовоспалительное и инсулинсенсбилизирующее действие. Сывороточные концентрации этого белка обратно коррелируют с ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа. Уровень адипонектина, напротив, ниже у женщин с СПКЯ.

Адипоцитокины, вырабатываемые жировыми клетками, попадая в кровоток воздействуют на эндотелий сосудов, повышая экспрессию молекул адгезии эндотелиоцитами, что приводит к задержке клеток крови у поверхности сосудистой стенки и стимуляции миграции моноцитов в стенку сосуда, где они превращаются в макрофаги. Впоследствии макрофаги фагоцитируют холестерин ЛПНП и формируют жировые отложения в стенке сосуда, что ведет к образованию атеросклеротических бляшек.

1.4 АМГ при СПКЯ

Известно, что АМГ значительно повышен у пациенток с СПКЯ. Некоторыми исследователями даже было предложено оценивать данный показатель в качестве одного из критериев заболевания. Наибольшие уровни АМГ установлены у пациенток с А, С и D фенотипами СПКЯ, невзирая на то, что фенотип D не является андрогенным, и, следовательно, имеет наименьшую степень выраженности метаболических нарушений и клинических проявлений [35, 49, 68]. В программах овариальной стимуляции АМГ является маркером овариального ответа [61].

Концентрация АМГ отражает стадию развития фолликулов, максимальная его продукция характерна для антральных фолликулов размером 6-8 мм и не зависит от фазы менструального цикла. При СПКЯ АМГ повышается за счет большого числа антральных фолликулов, что отражается в поликистозной морфологии яичников. Снижение АМГ до референсных значений, соответствующих возрастной норме, является критерием успешной терапии СПКЯ [61].

АМГ является предиктором нарушений менструального цикла. У пациенток с нарушениями менструального цикла сывороточный АМГ был выше по сравнению с женщинами с регулярным циклом в 2 раза. Вероятность нарушений менструального цикла у женщин с сывороточным АМГ >60 пмоль/л выше в 28,5 раза, а при двухсторонней поликистозной морфологии яичников, установленной при УЗИ, в 10,7 раз. Максимальная концентрация АМГ в сыворотке крови наблюдалась у пациенток с классическим фенотипом СПКЯ [161].

Сывороточный АМГ можно рассматривать в качестве перспективного диагностического маркера овариальной дисфункции у пациенток с СПКЯ, особенно в случаях, когда установить диагноз СПКЯ затруднительно. Увеличение уровня АМГ выше 3,19 нг/мл с чувствительностью 72% и специфичностью 70% позволяет говорить о СПКЯ. Установлена корреляционная зависимость между уровнем АМГ и возрастом менархе, числом антральных фолликулов при УЗИ и нарушениями менструального цикла (олиго / аменореей) [161].

Уровень АМГ в пуповинной крови новорожденных от матерей с СПКЯ и ожирением выше, чем у детей от женщин с СПКЯ без ожирения [80].

1.5 Особенности психологического состояния женщин с СПКЯ

Необходимость оценки психоэмоционального состояния пациенток с СПКЯ обусловлена как высокой распространенностью самого заболевания в популяции, так и более выраженными и частыми проявлениями тревожных и депрессивных

расстройств среди пациенток с данным заболеванием. Частота развития психических нарушений у пациенток с СПКЯ варьирует, по данным разных авторов, от 6 до 40% [16].

Бесплодие, часто являющееся следствием СПКЯ, само по себе, является значимым фактором риска возникновения расстройств психоэмоциональной сферы. Фенотипические проявления СПКЯ, такие как избыточный вес, гирсутизм, себорея, акне, выраженная сальность кожных покровов, андрогенная алоpecia не могут не сказаться на настроении пациентки, посмотревшей на себя в зеркало. Повышенный в сравнении с общепопуляционным риск развития таких грозных осложнений, как сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет, рак эндометрия – реальная угроза, нависшая как «дамоклов меч», о которой пациентки с СПКЯ осведомлены. Все вышеперечисленные причины являются мощными стрессорными факторами, ухудшающими качество жизни пациенток, вызывающими беспокойство и тревогу, нарушения сна [30].

Несмотря на вышеперечисленную проблему психических нарушений при СПКЯ остается недостаточно изученной, имеются лишь результаты единичных исследований. По данным J.H. Hung и соавт. (2014), частота депрессивных расстройств у пациенток с СПКЯ достигает 41%, а тревожных – 28%. В работе продемонстрировано отсутствие зависимости частоты возникновения и степени тяжести психологических нарушений у пациенток с СПКЯ от реализованности их репродуктивной функции, что дает основания полагать, что не только социально-психологические факторы, но и нарушения на гормональном и метаболическом уровнях приводят к аффективным состояниям. В то же время исследователям не удалось выявить и взаимосвязи между концентрацией андрогенов и тяжестью депрессивных состояний, что дает основания рассматривать психические нарушения, возникающие при СПКЯ, как результат комплексного воздействия психосоматических и социальных факторов [156, 8].

Несмотря на высокую частоту психоэмоциональных проблем при СПКЯ, самостоятельно пациентки обращаются к психологу крайне редко, особенно в

Российской Федерации, что связано с особенностями менталитета, что диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к терапии данного заболевания.

Ученые установили, что у пациенток с СПКЯ и метаболическими нарушениями снижена когнитивная функция и способность к ориентации в пространстве, причиной данных нарушений считают дисгликемию [91].

В ряде исследований описано положительное влияние включения в схемы терапии при СПКЯ фолатов и препаратов витамина D при выявленном изначально дефиците на психоэмоциональный статус пациенток.

1.6 Репродуктивная функция пациенток с СПКЯ

Бесплодие является распространенным осложнением СПКЯ. Частота использования различных методов контрацепции у пациенток с СПКЯ ниже общепопуляционной, женщины, страдающие данным заболеванием, чаще стараются забеременеть [83, 170, 146, 23]. Интервал времени до наступления беременности у пациенток с СПКЯ выше, чем общепопуляционный, особенно в случае, если заболевание сочетается с избыточным весом или ожирением [56]. Стандартизованный коэффициент фертильности, рассчитанный Rees D.A. и соавторами для пациентов с СПКЯ составил 0,80 (95% доверительный интервал 0,77–0,83), тогда как у здоровых женщин - 1,16 (1,12-1,20) [153]. Субфертильность пациенток с СПКЯ доказана и в исследовании Joham A.E. et al., авторы призывают информировать об этом пациенток, еще не осуществивших детородную функцию с акцентом на то, что ожирение и возраст – факторы, уменьшающие их шансы на материнство [116, 150]. В исследовании Namavar Jahromi V. et al. было показано, что риск бесплодия при СПКЯ возрастает при увеличении ИМТ [64].

У пациенток с СПКЯ высок риск невынашивания беременности, возрастающий со степенью увеличения количества андрогенов [45]. Возраст и ожирение являются факторами, потенцирующими неблагоприятное воздействия избытка андрогенов [72]. Биохимически у пациенток с невынашиванием и СПКЯ достоверно увеличены индексы свободных андрогенов и свободного

инсулиноподобного фактора роста, снижены – уровни сывороточного гормон-связывающего белка и белка, связывающего ИПФР-1 [108].

Частота невынашивания беременности при СПКЯ выше, причем риск потери беременности ассоциирован не столько с фактом верифицированного диагноза, сколько с избыточным весом и ожирением, а также бесплодием в анамнезе и длительностью его лечения [83, 147]. Избыток андрогенов способствует развитию истмико-цервикальной недостаточности, приводя к преждевременным родам и выкидышам [75]. В исследовании Wang Q et al. было установлено, что доля анеуплоидий как причин выкидышей при СПКЯ составляет 28,1%, тогда как в общей популяции - 72,1%, что свидетельствует о малозначимой роли генетических аномалий в генезе гестационных неудач [121].

В сыворотке крови и в фолликулярной жидкости пациенток с СПКЯ снижена концентрация ИЛ – 8, являющегося значимым молекулярным регулятором фолликулогенеза, и повышена – ИФН γ [42]. В исследовании Guo R. Et al., при проведении циклов ЭКО было просчитано, что снижение уровня ИЛ – 8 в фолликулярной жидкости менее 100 пг/мл, с вероятностью 95% означало неблагоприятный исход программы [66].

В ткани яичников при СПКЯ повышена экспрессия генов фактора роста DUSP1 и фактора коагуляции TFPI2, ассоциированных с воспалением [160].

Имеются данные об ассоциации СПКЯ и метаболического синдрома с различными формами тромбофилии, что также объясняет репродуктивные проблемы пациенток. Ряд авторов рассматривают СПКЯ как аутоиммунное заболевание [34].

Пациентки с СПКЯ, вступившие в беременность в некомпенсированном метаболическом статусе, представляют большую угрозу для донашивания беременности и рождения здорового потомства [124, 63, 111, 50]. У женщин с СПКЯ высок риск таких гестационных осложнений, как выкидыши, преждевременные роды, преэклампсия, гестационный сахарный диабет и ассоциированная с ним макросомия плода, рождение ребенка с низким для гестационного возраста весом, развитие гипертензии, ассоциированной с

беременностью [139, 31, 2, 149, 141]. Так у беременных женщин с СПКЯ в 3,5 раза чаще развития гипертензия и преэклампсия, в 3 раза чаще – гестационный сахарный диабет, а преждевременные роды происходят в 2 раза чаще [148,]. Ввиду вышеперечисленного высок процент оперативного родоразрешения, именно пациентки данной категории обуславливают основную массу показаний к проведению кесарева сечения первых двух групп по классификации Робсона. Велика перинатальная смертность. У детей, рожденных от пациенток с СПКЯ вероятность возникновения врожденных аномалий развития выше общепопуляционного. Дети, развивавшиеся на фоне метаболических и гормональных нарушений, присущих СПКЯ, внутриутробно, имеют низкие баллы по шкале Агар при рождении, высокий риск аспирации мекония, большую частоту развития аспирационных осложнений и развития неонатальной желтухи. Частота госпитализаций в детском возрасте высока [116, 2, 148, 120]. Особенно велика вероятность неблагоприятных последствий при классическом фенотипе СПКЯ.

Низкий вес при рождении ассоциирован с развитием у ребенка в зрелом возрасте инсулинорезистентности и абдоминального ожирения. Измерения уровней андрогенов периферической крови у пациенток с СПКЯ на 20 неделе беременности и во время родов показали повышенное содержание тестостерона и андростендиона [49]. Данные о концентрации андрогенов в пуповинной крови, полученные при помощи новейших высокоспецифичных методов, противоречивы: одни исследователи установили повышение андростендиона у плодов обоего пола, тогда как в других исследованиях этого не было установлено [123, 98].

Внутриутробное воздействие избыточного количества андрогенов может приводить к увеличенной выработке ЛГ и развитию фенотипа СПКЯ. У девочек, рожденных от матерей с СПКЯ в детском возрасте и препубертате повышен уровень АМГ, для них характерны ранние пубархе и менархе, гиперинсулиемия и функциональная яичниковая гиперандрогения [82, 151]. В зрелом возрасте для потомства характерны репродуктивные и метаболические нарушения [148, 107].

СПКЯ матери накладывает отпечаток на развитие нервной системы ее потомства: у детей высок риск развития нейродефицитных расстройств, таких как синдром дефицита внимания и гиперактивности на 42%, аутизма – на 59%, распространены нарушения мелкой моторики. Большинство ученых сходятся во мнении, что причиной психических отклонений является гиперандрогения, вероятность их развития выше при сочетании СПКЯ с метаболическим синдромом [153].

1.7 Роль витамина D при СПКЯ

«Витамин D» - собирательное понятие, включающее в себя группу жирорастворимых биологически- активных веществ, основными из которых являются холекальциферол (витамин D3) и эргокальциферол (витамин D2), а также их активные метаболиты: кальцидиол (25(OH)D) и кальцитриол (1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$), осуществляющие в организме великое множество функций. Помимо регуляции кальций-фосфорного обмена, витамин D также имеет ряд внескелетных эффектов, являясь одним из эпигенетических транскрипционных факторов, регулятором генной экспрессии, ангиогенеза, апоптоза, обладая противовоспалительным, антипролиферативным, липолитическим, нормогликемическим, анаболическим, антидепрессивным и иммуномодулирующими эффектами [177]. Рецепторы к витамину D (VDR) обнаружены во всех органах и тканях, включая и органы репродуктивной системы.

В связи с тем, что основными биологически активными продуктами метаболизма витаминов D2 и D3 являются кальцидиол и кальцитриол, именно определение концентраций данных показателей в плазме крови интересно в качестве оценки насыщенности организма витамином D. Однако кальцитриол имеет короткие периоды полураспада (менее 4 часов) и полувыведения (3 – 5 дней), что обуславливает его меньшую диагностическую ценность в сравнении с кальцидиолом.

Согласно действующим российским рекомендациям, нормальным содержанием витамина D считается концентрация 25(OH)D более 30 нг/мл (75 нмоль/л), концентрацию от 20 до 30 нг/мл (50 – 75 нмоль/л) расценивают как недостаточность, менее 20 нг/мл (50 нмоль/л) – как дефицит, а менее 10 нг/мл (25 нмоль/л) – как выраженный, тяжелый дефицит. Гиповитаминоз D распространен повсеместно, не только на территории Российской Федерации [15]. Наибольшая распространенность и выраженность дефицита и недостаточности встречается среди детей, подростков, беременных и кормящих, пожилых, страдающих ожирением. Витамин D является жирорастворимым и депонируется в подкожной жировой клетчатке, что приводит к относительной недостаточности витамина в системном кровотоке.

Одной из причин гиповитаминоза D является расположение Воронежа, как и большей части Российской Федерации в северной широте выше 35 параллели, где солнечные лучи падают под более острым углом, что обуславливает недостаточный синтез витамина D в коже, особенно в зимнее и весеннее время, а также ограниченное количество солнечных дней с температурным режимом, не располагающим к пребыванию на солнце в пляжном виде [101]. Весомый вклад в недостаточный синтез витамина в коже вносит распространенное применение солнцезащитных кремов, использование которых снижает продукцию витамина D на 95 – 98%. Вторая причина дефицита и недостаточности витамина D - ограниченное алиментарное поступление, что может быть как при употреблении продуктов, обедненных витамином D, так и при нарушении всасывания его в кишечнике из-за хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Также гиповитаминоз D возможен при нарушении образования его активной формы в почках.

Основной синтез витамина D происходит в эпидермисе в результате воздействия ультрафиолетовых лучей с длиной волны от 290 до 315 нанометров (UVB, диапазон «В») из 7-дегидрохолестерола, что обуславливает его гормоноподобное действие. Помимо выработки в коже, холекальциферол способен поступать в организм и с пищей (эргокальциферол поступает только

алиментарным путем). Далее холекальциферол поступает в системный кровоток и транспортируется в печень, где в ходе реакции гидроксилирования образуется кальцидиол, и в почки, где фермент 25(OH)D-1 α -гидроксилаза (CYP27B1) превращает его в кальцитриол (1 α ,25-дигидроксивитамин D или 1,25(OH)₂D). При беременности активность CYP27B1 в почках выше, экспрессия 25(OH)D-1 α -гидроксилазы определяется также в децидуальной ткани и клетках трофобласта, что является компенсаторно-приспособительной реакцией организма матери в ответ на возросшую потребность в витамине D во время беременности. Несомненна роль 25(OH)D-1 α -гидроксилазы в нарушениях репродуктивной функции: экспрессия CYP27B1 значимо ниже при бесплодии, СПКЯ, недостаточности лютеиновой фазы.

Потребность в витамине D особенно велика во время беременности, дефицит и недостаточность в преконцепционном периоде и в первом триместре ассоциированы с большим числом акушерских осложнений, таких как преэклампсия, гестационный сахарный диабет, высокая частота оперативного родоразрешения [71].

Концентрация 25(OH)D ниже 10 нг/мл увеличивает вероятность формирования неразвивающейся беременности до 82,6%, снижение кальцидиола плазмы до диапазона 10 – 20 нг/мл – до 41,3%. Снижение уровня 25-гидроксикальциферола в плазме крови на предгравидарном этапе ниже 24,76 нг/мл повышает риск развития угрожающего выкидыша в 1,2 раза, а падение концентрации менее 19,95 нг/мл увеличивает риск неразвивающейся беременности в 1,5 раза [8, 46].

Минимально необходимая для нормального формирования и развития беременности концентрация 25(OH)D в крови составляет 30 нг/мл, а по данным большинства исследователей, – не менее 50 нг/мл.

Инструкции к препаратам витамина D, зарегистрированным на территории Российской Федерации, ограничивают верхний предел суточного поступления витамина D (600 – 1000 МЕ) [22] ввиду возможной тератогенности, которая не была подтверждена ни в одном исследовании [159]. Кроме того, большая часть

витаминово-минеральных комплексов содержат дозу, не превышающую 400 МЕ в сутки. Также следует учитывать, что концентрация витамина D в крови плода значительно ниже, чем в крови матери. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2015 год), профилактическая доза витамина D составляет не менее 800-1200 МЕ в сутки (уровень доказательности В I). Колекальциферол рекомендован как для профилактики, так и для лечения дефицитных состояний во время беременности и лактации (уровень доказательности АI) [163].

Распространенность дефицита витамина D при СПКЯ достигает 68%. При этом данные о взаимосвязи между СПКЯ и уровнем насыщенности витамином D неоднозначны: большая часть исследователей сходится во мнении, что не столько сам СПКЯ ассоциирован с гиповитаминозом, сколько выраженность метаболических нарушений, присущих СПКЯ. Так в ряде исследований концентрации витамина D в крови пациенток с СПКЯ и без не имели достоверных различий [10**Error! Reference source not found.**]. А в исследовании Kamrul-Hasan A.V. et al., помимо того, что средний уровень витамина D был ниже у пациенток с СПКЯ, показано более выраженное снижение концентрации витамина у пациенток с СПКЯ и сопутствующим метаболическим синдромом, чем у пациенток с СПКЯ без него [117]. В работах Гафаровой Е.А. и Eftekhar M. et al. подтверждено снижение концентрации витамина D при СПКЯ, но не установлено значимых различий в зависимости от фенотипа [12,114].

В экспериментах на животных установлено, что назначение витамина D нормализует функцию яичников у крыс с СПКЯ, приводит к увеличению концентраций ФСГ и эстрадиола и снижению тестостерона и ЛГ, глюкозы, инсулина и инсулинорезистентности. Исследователи пришли к выводу, что терапия препаратами витамина D оказывает протективную функцию на ткань яичников, повышая активность инсулина и уровень ФСГ [96].

Не оставляет сомнений взаимосвязь между низкой концентрацией витамина D и наличием ряда метаболических нарушений. В исследованиях показана ассоциация гиповитаминоза и высокого ИМТ, повышенного содержания

андрогенов в крови (общего тестостерона и дегидроэпиандростерона), высокого уровня триглицеридов, ЛПНП, общего холестерина и резистентности к инсулину [10, 117].

В исследовании Kuhr D.L. et al. подтверждена гипотеза о том, что витамин D может играть роль в биодоступности андрогенов у женщин, прямо коррелируя с глобулином, связывающим половые гормоны, и обратно – с индексом свободных андрогенов у женщин с предшествующими потерями беременности. Снижение концентрации витамина D приводит к повышению АМГ и ассоциировано с выраженностью клинических проявлений гиперандрогении. В исследовании Мальцевой Л.И. показано, что дефицит 25(ОН)D и 1,25(ОН)2D у женщин с СПКЯ ассоциированы с гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, абдоминальным ожирением, троекратным повышением антимюллерова гормона [26].

Уровень витамина D снижен и при нормальном ИМТ, хотя уровень витамина D значительно выше у худых женщин, чем у тучных [87].

Несмотря на то, что влияния витамина D на концентрацию глюкозы у здоровых женщин не было установлено, назначение препаратов витамина при СПКЯ с сопутствующими нарушениями углеводного обмена приводит к снижению глюкозы плазмы натощак, инсулина сыворотки и инсулинорезистентности. Назначение высоких доз витамина D (4000 МЕ), в отличие от низких (1000 МЕ) и плацебо, показали благотворное влияние на уровни общего тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды и индекс свободных андрогенов. Дотация витамина D пациенткам с СПКЯ в высоких дозах не менее 12 недель приводит к снижению уровня глюкозы, устранению дислипидемии, повышению чувствительности к инсулину и нормализации гормональной функции [135]. Назначение один раз в неделю 50 000 МЕ витамина D в течение 8 недель клинически уменьшает проявления гирсутизма и акне, сокращает межменструальные промежутки. По данным Selimoglu и соавт., даже введение однократной дозы 300 000 МЕ витамина D3 приводит к значительному снижению инсулинорезистентности.

Выявлена причинно-следственная связь между дефицитом витамина D и нарушениями углеводного обмена. Витамин D, воздействуя на свои рецепторы в бета-клетках поджелудочной железы, модулирует секрецию инсулина, является эпигенетическим модулятором, регулируя при взаимодействии со своими рецепторами транскрипцию более 300 генов, в том числе и генов, ответственных за углеводный обмен [5]. Низкая концентрация кальцидиола и кальцитриола в периферической крови приводит к увеличению синтеза паратиреоидного гормона, который снижает клеточную чувствительность к инсулину [9]. Более того, метаболиты витамина D стимулируют экспрессию инсулиновых рецепторов во всех органах и тканях.

В исследовании *Ostadmohammadi V. et al.* подтверждена роль витамина D как нейропротектора, обладающего антистрессовым действием. Его назначение пациенткам с СПКЯ способствовало улучшению психоэмоционального состояния пациенток и уменьшению числа депрессивных состояний, а также приводило к снижению общего тестостерона и выраженности гирсутизма, падению уровней С-реактивного белка и малонового диальдегида, а также повышению общей антиоксидантной емкости крови, что свидетельствует и об антиоксидантной активности витамина D [174].

Ряд исследований осветили вопросы влияния терапии витамином D на концентрацию фактора роста эндотелия сосудов. Так в исследовании *Shao* и соавт. выявлена отрицательная корреляция, ученые предположили, что лечебный эффект витамина D, проявляющийся снижением протеинурии и замедлением прогрессирования диабетической нефропатии, опосредован снижением VEGF и подавлением патологического ангиогенеза, воспаления, нормализацией функции сосудистого эндотелия. Назначение витамина D снижает экспрессию VEGF в эндометриоидных гетеротопиях у крыс, что уменьшает воспалительный процесс и замедляет неоваскуляризацию, способствуя их регрессу.

Велика роль витамина D в осуществлении репродуктивной функции, в особенности при наличии СПКЯ, создающего предпосылки для гиповитаминоза, что подтверждено рядом исследований. В исследовании *Iraní M et al.* установлена

высокая распространенность дефицита и недостаточности витамина D у пациенток с СПКЯ, что находится в прямой зависимости с выраженностью гирсутизма, инсулинорезистентности и величиной ИМТ. Назначение препаратов витамина D при гиповитаминозе пациенткам с СПКЯ улучшает профиль артериального давления и снижает индекс инсулинорезистентности, общий тестостерон и уровень андростендиона [176].

Достаточная концентрация витамина D в крови пациенток, вступивших в программу ЭКО, ассоциирована с хорошим качеством яйцеклеток, высокой частотой успешных имплантаций и клинически наступивших беременностей [179]. У пациенток с СПКЯ и потерями беременности в анамнезе выявлена зависимость между уровнем витамина D и глобулина, связывающего половые гормоны, снижающего индекс свободных андрогенов и ограничивающего их биодоступность [178].

По мнению Pal L. et al. оптимальным уровнем при СПКЯ можно считать концентрацию 25ОНD ≥ 45 нг/мл ($\geq 112,5$ нмоль / л), авторы рассматривают исходный уровень витамина D как независимый предиктором живорождения и овуляции после индукции. Снижение уровня кальцидиола плазмы пациенток с СПКЯ ниже 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) снижает вероятность благоприятного исхода беременности на 44% [180].

Риск развития гестационного сахарного диабета в 1,48 раз выше при наличии гиповитаминоза D. Дети, рожденные от женщин с гестационным диабетом, подвержены ожирению и метаболическому синдрому, а также риску сердечно-сосудистых заболеваний [122].

В ряде исследований установлена взаимосвязь гиповитаминоза D с нейродегенеративными заболеваниями, подтверждена нейропротекторная функция витамина в отношении потомства. Достаточная концентрация 25(ОН)D у беременной снижает риск развития рассеянного склероза у ребенка [175].

Низкий уровень насыщенности организма беременной витамином D является фактором риска развития преэклампсии. А профилактическое его

назначение во время беременности снижает вероятность возникновения данного осложнения [69].

1.8 Роль фолатов при СПКЯ

Фолаты – производные фолиевой кислоты (фолацин, витамин В9), химическую основу которой представляет птероевая кислота, связанная с молекулой L-глутамата. В организм человека фолаты поступают из таких продуктов питания, как зеленые овощи (капуста брокколи, цветная капуста), травы (зеленый лук, укроп, петрушка, шпинат, зеленый горошек), мед, продукты животного происхождения (мясо, печень, почки, творог, яйца), при этом всасывается не более 50%, а термическая обработка уничтожает 90% пищевых фолатов. Также фолаты синтезируются естественной микрофлорой кишечника.

Метаболически активной формой фолатов в организме является тетрагидрофолат, принимающий участие в синтезе аминокислот (метионин, серин, глицин), нуклеиновых кислот, пуринов, пиримидинов, витаминов. Более того, подтверждено опосредованное влияние фолатов на синтез серотонина в головном мозге, что оказывает антидепрессивный эффект.

Фолатный дефицит возможен при диете, обедненной фолиевой кислотой, хронических воспалительных заболеваниях тонкого кишечника, длительно протекающих инфекционных заболеваниях, наличии генетических ферментативных дефектов, которые могут препятствовать всасыванию фолиевой кислоты в кишечнике, так и формированию ее активных метаболитов (дефект дегидрофолатредуктазы, метилтетрагидрофолатредуктазы), употреблении химических соединений, приводящих к угнетению ферментов, принимающих участие в метаболизме фолатов, а также заболеваниях печени и почек, сахарном диабете, болезнях щитовидной железы, псориазе.

Гиповитаминоз В9 может проявляться повышенной утомляемостью, слабостью, снижением работоспособности и возможности длительно концентрировать внимание, головной болью. Возможно угнетение эритропоэза и нарушение функционирования иммунной системы. Дефицит фолиевой кислоты

сопряжен с высоким риском возникновения заболеваний сердечно – сосудистой системы. Но особенно опасна недостаточность фолатов во время эмбрионального развития: подтверждена роль препаратов фолиевой кислоты в профилактике развития дефектов нервной трубки, доказано ее участие в эритропоэзе, гисто – и органогенезе, эпигенетической регуляции генной экспрессии. Еще в 60 – х гг. прошлого столетия установлена взаимосвязь нарушений фолатного обмена и недостаточности фолиевой кислоты с формированием пороков нервной трубки и самопроизвольным прерыванием беременности.

Фолаты, поступающие в кровоток из кишечника, попадают в печень, где восстанавливаются до тетрагидрофолатов: 5,10-метилентетрагидрофолата и 5-метилтетрагидрофолата. Первый участвует в синтезе нуклеотидов, второй – является источником метильных групп для метилирования гомоцистеина, превращая его в метионин, участвующий в синтезе биологически активных веществ и стабилизации ДНК.

Избыток гомоцистеина приводит к его свободной циркуляции по сосудистому руслу. Сам гомоцистеин и продукты его окисления (смешанные дисульфиды гомоцистеина и гомоцистеин-тиолактон) – токсичны для эндотелиоцитов. Однако после выполнения своей функции метионин, отдавая метильную группу, вновь превращается в гомоцистеин. В организме существует два основных, равных по объему, пути утилизации гомоцистеина: его реметилирование с участием фолатов и бетаина (производного холина) и транссульфирование, происходящее при участии фермента цистатионин-β-синтазы, в печени и в почках. Конечным продуктом транссульфирования является цистеин, необходимый для белкового синтеза и образования глутатиона.

Установлено, что частота встречаемости определенных полиморфизмов генов, ответственных за фолатный обмен, при СПКЯ отлична от общепопуляционного, что свидетельствует о генетически детерминированной недостаточности витамина В9 у пациенток с СПКЯ [73]. Мутации гена MTHFR (известно 9 мутаций, расположенных в локусе 1p36.3) приводят к синтезу менее активных энзимов, ответственных за фолатный обмен. Наиболее часто

встречающаяся (распространенность колеблется от 10 до 20%) - замена C677T (в белке MTHFR – аланина на валин), что приводит к термолабильности фермента и снижению его активности на 50%. Снижается тонус сосудов, замедляется ток крови по ним, в эндотелии и мышечной стенке запускается провоспалительный цитокиновый каскад, что приводит к снижению антитромботической функции клеток эндотелия. Развивается эндотелиальная дисфункция, являющаяся патогенетической основой формирования атеросклероза и тромбогенных состояний. Гипергомоцистеинемия во время беременности ассоциирована с невынашиванием, формированием плацентарной недостаточности, преэклампсии, задержки внутриутробного развития плода.

Гипергомоцистеинемия – маркер фолатного дефицита, не превышает 5% в популяции.

В экспериментах, проведенных на животных, установлена взаимосвязь недостаточности фолатов с нарушениями менструального цикла, ановуляцией, снижением предовуляторной концентрации эстрадиола, прогестерона – во второй фазе менструального цикла. Биопсия ткани яичников показала увеличение количества антральных и атретических фолликулов, уменьшение количества гранулезных клеток, отсутствие желтого тела.

Данные об облигатном наличии гипергомоцистеинемии у пациенток с СПКЯ противоречивы, но то, что частота встречаемости ее при СПКЯ выше и ассоциирована со степенью тяжести заболевания не вызывает сомнений. Ряд исследователей считают повышенное содержание гомоцистеина причиной эндотелиальной дисфункции у молодых пациенток с СПКЯ, объясняя тем самым более раннюю в сравнении с общепопуляционной манифестацию заболеваний сердечно-сосудистой системы. Также высказывают гипотезу о существенном вкладе эндотелиальных нарушений в задержку фолликулогенеза, ановуляцию и бесплодие у пациенток с СПКЯ.

В исследовании Т. Л. Архипкиной (2016), установлен дефицит фолиевой кислоты у молодых пациенток с СПКЯ (средний возраст женщин, принявших участие в исследовании, составил $21,4 \pm 0,2$ года), более выраженный при

наличии ожирения. Гипергомоцистеинемия была выявлена у 55% пациенток с СПКЯ, у 45% концентрация гомоцистеина была у верхней границы нормы. Корреляционной зависимости между снижением уровня фолиевой кислоты плазмы крови и увеличением концентрации гомоцистеина не было выявлено, что свидетельствует о том, что не столько дефицит фолатов влияет на наличие гипергомоцистеинемии, сколько гормональные и метаболические нарушения, присущие СПКЯ. Наибольшие значения эндотелина – 1 – маркера эндотелиальной дисфункции, установлены при максимальной концентрации гомоцистеина и наименьшей – фолиевой кислоты, что подтверждает ее защитную роль в отношении эндотелиоцитов. Установлено, что терапевтический эффект фолиевой кислоты в отношении гипергомоцистеинемии дозозависим [3, 4].

Высокий сывороточный уровень гомоцистеина существенно повышает риск развития инсулинорезистентности. Является немаловажным маркером СПКЯ в дополнение к Роттердамским критериям.

Не было установлено зависимости между концентрацией лептина и возрастом, ИМТ, уровнями лептина и адипонектина [162].

Назначение фолиевой кислоты приводит к улучшению функции эндотелия за счет антиоксидантных свойств 5 – метилтетрагидрофолата. Фолиевая кислота повышает концентрацию холина, производное которого является донором метильных групп в реакциях реметилирования гомоцистеина.

Установлено, что снижение сывороточной концентрации фолиевой кислоты приводит к увеличению концентрации VEGF [44].

1.9 Роль мелатонина при СПКЯ

Одним из основных патогенетических механизмов формирования СПКЯ является нарушение процесса свободно-радикального окисления. В физиологических условиях нейтрализация свободных радикалов происходит с помощью гормона шишковидной железы – мелатонина. Основная выработка свободных радикалов происходит в ходе функционирования дыхательной цепи митохондрий. Мелатонин увеличивает эффективность перехода электролитов

через митохондриальные мембраны, снижая тем самым оксидативный стресс [105]. Сами метаболиты мелатонина также являются акцепторами свободных радикалов [132].

Мелатонин синтезируется в отсутствие света, ночью. Максимальная скорость секреции – в 2 - 4 часа ночи с постепенным снижением, выработка его имеет циркадианный ритм. В возрасте 3 - 5 лет синтез гормона максимален, снижается в пубертате и достигает своего минимума к пожилому возрасту.

Мелатонин синхронизирует циркадианные ритмы. Десинхронизация приводит к нарушению гомеостаза в системе биоритмов, запускающих системный ответ в организме человека. На генном уровне ритмы регулируются clock-генами, экспрессия которых стимулируется мелатонином [182]. В исследовании на животных моделях было продемонстрировано снижение уровня мелатонина и формирование поликистоза яичников при постоянном освещении.

Биологическое действие гормона опосредуется мембранными или ядерными рецепторами. В эпителии молочной железы, миометрия, гранулезных клетках яичника и желтом теле была обнаружена экспрессия мРНК и белка рецепторов мелатонина (MT1, MT2). В своем исследовании Хю-Ниа Ху et al. показали, что генетически обусловленный рецепторный полиморфизм мелатонина (MTNR1A rs2119882 и MTNR1B rs10830963) может независимо увеличивать риск развития СПКЯ и вызывать нарушение углеводного и жирового обмена у пациентов [103].

Концентрация гормона в ткани яичника обусловлена не только содержанием в крови, так как фолликулярные клетки, ооциты и цитотрофобласт способны продуцировать гормон самостоятельно вне зависимости от времени суток.

Уровень поглощения мелатонина в ткани яичника, поступающего через кровотоки, по мере созревания фолликулов растет: назначение мелатонина в дозе 3 мг женщинам с бесплодием приводило к высоким концентрациям гормона в их фолликулярной жидкости. Предположительно, повышение гормона в преовуляторных ооцитах способствует овуляции [103]. В последнем

исследовании К. Yu et al. показали, что при СПКЯ под действием мелатонина ускоряется превращение андрогенов в 17β -эстрадиол, снижается концентрация NO в клетках лютеинизированной гранулезы, повышаются уровни антиоксидантов и противовоспалительных цитокинов, что улучшает свойства ооцитов [133].

Фолликулярная атрезия может наблюдаться у пациентов с СПКЯ из-за снижения антиоксидантного потенциала фолликулярной жидкости, что подтверждено снижением уровней супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и внутрифолликулярного мелатонина. Повышенный окислительный стресс приводит к повреждению фолликулов. Мелатонин способен регулировать экспрессию генов антиоксидантных ферментов, а также ингибировать апоптоз. Отсутствие крупных фолликулов у пациенток с СПКЯ подтверждает сниженную антиоксидантную способность ввиду слабого поглощения мелатонина из системы кровообращения [133].

Изменения стероидогенеза и нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси у пациенток с СПКЯ приводят к клиническим проявлениям в виде нарушений менструального цикла. По данным Tamura H. et al. назначение мелатонина нормализует работу гипоталамо-гипофизарно-яичникового комплекса, увеличивает экспрессию ЛГ в яичниковой ткани, снижает секрецию ЛГ в гипофизе, не влияя на выработку ФСГ, повышает уровень прогестерона [131]. В работе Tagliaferri V. et al. показано, что назначение мелатонина пациенткам с СПКЯ в течение 6 месяцев положительно сказывается на регуляции менструального цикла, приводит к снижению уровня андрогенов, ЛПНП, антимюллерова гормона и повышению – ФСГ. Изменений концентраций глюкозы и инсулина не было выявлено, что свидетельствует о прямом, инсулиннезависимом воздействии мелатонина на яичник [134]. В то же время, экзогенное введение мелатонина оказывает антигипергликемическое действие и улучшает функцию эндотелиальных сосудов в экспериментальных моделях метаболического синдрома и диабета 2 типа.

Длительно существующие ановуляторные циклы и нерегулярные менструации часто приводят пациенток с СПКЯ к необходимости использования ВРТ. При проведении программы внутриматочной инсеминации, пациентки, принимающие мелатонин (3 мг) с 3-ого дня цикла до момента введения хорионического гонадотропина продемонстрировали увеличение количества биохимической беременности в 1,7 раза. Количество эмбрионов высокого качества при приеме этого гормона выше, по сравнению с циклами без дополнительного приема мелатонина. Изменен и состав фолликулярной жидкости: уменьшено количество продуктов окисления ДНК. Добавление мелатонина в среду IVМ улучшало цитоплазматическое созревание незрелых ооцитов и увеличивало скорость имплантации [93].

1.10 Особенности эндометрия при СПКЯ

Проблема патологии эндометрия чрезвычайно актуальна, так как невынашивание беременности и бесплодие, часто сопутствующие пациенткам с СПКЯ, могут являться клиническими проявлениями структурной и функциональной неготовности эндометрия к имплантации. Изучение проблемы осложнений беременности и репродуктивных потерь должно быть основано на исследовании местных клеточно-молекулярных взаимодействий и установлении корреляционной зависимости с системными аналогами, изменения которых наблюдаются как интегральный ответ на неблагополучие в организме матери или в самом плодном яйце. Хорошо известно, что эндометрий является уникальной многокомпонентной тканью, которая под воздействием половых стероидов яичников подвергается тканевому ремоделированию. Такая циклическая модификация, включающая процессы пролиферации, дифференцировки, апоптоза, направлена на подготовку к имплантации.

К настоящему времени получены данные о том, что у пациенток с СПКЯ морфофункциональные характеристики эндометрия имеют ряд особенностей, становящихся одним из веских препятствий на пути реализации репродуктивной функции и основой формирования акушерской патологии (невынашивание

беременности, повышенный риск преждевременных родов, преэклампсия, перинатальные осложнения) [108 – 110].

Основными из них являются следующие (часто сочетаются):

- отсутствие нормального хода циклических ежемесячных морфологических изменений структуры эндометрия вследствие хронической ановуляции;
- нарушение чувствительности эндометрия к основным половым стероидным гормонам (эстрогенам, прогестерону), проявляющееся состоянием так называемой прогестероно-резистентности;
- повышенная экспрессия эстрогеновых рецепторов в эпителии и строме эндометрия;
- повышенная экспрессия андрогеновых рецепторов.

Воздействие андрогенов на эндометрий приводит к снижению экспрессии GLUT4 и субстрата инсулинового рецептора - 1 в клетках эпителия эндометрия, что делает их невосприимчивыми к инсулину. Лечение метформином на предгравидарном этапе повышает экспрессию GLUT4 в эндометрии пациенток с СПКЯ и снижает избыточную экспрессию андрогеновых рецепторов [94, 138].

Подтверждена роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в нарушениях процессов децидуализации, имплантации и инвазии трофобласта, что впоследствии приводит к таким осложнениям, как преэклампсия, преждевременные роды, низкий вес при рождении. У пациенток с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией в эндометрии в фазе пролиферации повышен цитокиновый провоспалительный профиль, а в секреторной фазе снижается количество НК-клеток, что приводит к снижению частоты имплантации и клинически подтвержденных беременностей в программах ЭКО [94, 112], увеличена экспрессия TLR [104]. Наличие провоспалительного профиля эндометрия подтверждено также в исследовании T.T. Piltonen et al. (2015) [99].

При анализе генной экспрессии в секреторном эндометрии пациенток с СПКЯ установлено снижение экспрессии прогестерон-регулирующих генов

(митоген-индуцируемый ген 6, лейкемия-ингибирующий фактор, GAB1, S100P, клаудин-4) и повышение - генов, отвечающих за клеточную пролиферацию (анилин и циклин B1). Лейкемия-ингибирующий фактор способствует адгезии бластоцисты, является одним из значимых предикторов успешной имплантации, уровень его экспрессии обратно коррелирует с доимплантационными потерями. Также в эндометрии пациенток с СПКЯ отмечено снижение продукции белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1), необходимого для адгезии и инвазии, а в период «окна имплантации» отмечено снижение экспрессии мРНК НОХА 10 – одного из ключевых регуляторов рецептивности эндометрия.

Внутренняя слизистая оболочка матки является многокомпонентной. В состав эндометрия входят железистый и покровный эпителий, строма, представленная нервными клетками, сосудами, фибробластами и внеклеточным матриксом. В строме имеются мигрирующие из сосудов клетки: лейкоциты, нейтрофилы, эритроциты, эозинофилы, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки. Гетерогенность популяции клеток эндометрия - уникальная генетически запрограммированная особенность, обуславливающая адаптацию его к изменениям во время беременности и в ходе менструального цикла. В основе молекулярных механизмов местных клеточных взаимодействий лежат передачи сигнала, которые осуществляются с помощью цитокинов, факторов роста, хемокинов. В эндометрии источником большинства факторов роста являются эндотелиальные, эпителиальные, децидуальные клетки, лейкоциты и другие.

Посредством использования иммуногистохимических методов стала возможной оценка состояния эндометрия по показателям местного иммунитета. Мы можем косвенно оценить модифицирование тканевых эффектов гормонов, факторов роста и цитокинов по изменениям состава субпопуляций лейкоцитов эндометрия, оказывая действие на экспрессию рецепторов стероидных гормонов в эндометрии.

В известных литературных источниках данные о биологической роли тучных клеток в патогенезе СПКЯ отсутствует, что обуславливает интерес к их исследованию. Тучные клетки являются участниками иммунного ответа, противоопухолевой защиты, воспалительного процесса и не могут быть не задействованы в развитии патологии эндометрия при СПКЯ [31].

Одной из протеаз секретома тучных клеток является триптаза. Биологические эффекты триптазы имеют важное значение в развитии аллергии, воспаления, в формировании защитных реакций. Триптаза - основополагающий объект исследования роли тучных клеток в формировании физиологических и патологических состояний и информативный биомаркер ряда заболеваний. В ряде случаев триптаза - инициатор воспалительных реакций, сопровождающихся повышением интенсивности рекрутинга гранулоцитов и повышением проницаемости капилляров [118]. Триптаза участвует в ангиогенезе, высвобождении факторов роста, деградации аморфного и волокнистого компонентов внеклеточного матрикса соединительной ткани.

Факт присутствия тучных клеток в тканях может быть необходимым для регуляции иммунитета, защиты организма, поддержания беременности [33]. Изучение биологических эффектов триптазы и химазы в эндометрии при СПКЯ путем иммуногистохимического исследования расширит современные представления о патогенезе заболевания, а поиск и внедрение в практику методов, регулирующих местный гомеостаз, посредством влияния на тучные клетки, откроет новые возможности в диагностике возможных осложнений гестации на предгравидарном этапе и контроле проводимого лечения.

1.11 Роль VEGF

Правильное развитие плаценты – залог успешной беременности. Однако, не только клетки эндометрия ответственны за этот процесс, но и множество гуморальных факторов, регуляторных цитокинов, молекул адгезии, вырабатываемых на местном уровне под воздействием гормональных влияний, и обеспечивающих тесное взаимодействие и обмен информацией между клетками,

что объединяет децидуальную ткань и трофобласт в единое целое. Дефекты ремоделирования сосудов и дифференцировки трофобласта ассоциированы с тяжелыми гестационными осложнениями – преэклампсией, задержкой внутриутробного развития, преждевременными родами и антенатальной гибелью плода. Механизмы, контролирующие развитие трофобласта малоизучены. Имеются данные о факторах роста, хемокинах, цитокинах и эндогенных ингибиторах ангиогенеза во внеклеточной среде, участвующих в ангиогенезе. Сниженный плацентарный кровоток увеличивается благодаря экспрессии гипоксия – индуцированного фактора 1а (HIF1A), VEGF, рецептора сосудисто – эндотелиального фактора роста (VEGFR), ангиопоэтина-2 (ANGPT2), фактора роста фибробластов-3 (FGF-3), синтетазы оксида азота (NOS) и трансформирующих факторов роста (TGF- α , TGF- β 1, TGF- β 3). VEGF обеспечивает децидуализацию, имплантацию и плацентацию [168, 84].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) играет главенствующую роль в ангиогенезе и развитии плаценты, стимулируя васкулогенез и ангиогенез, индуцируя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, снижая их апоптоз, увеличивая сосудистую проницаемость и ускоряя протеолиз.

Инвазия трофобласта в материнские спиральные артерии приводит к созданию циркуляции с высоким потоком и низким сосудистым сопротивлением. Это обеспечивается за счет продукции вазоактивных веществ, таких как VEGF и, в меньшей степени, плацентарного фактора роста, которые вызывают ангиогенез и активируют эндотелиальную синтетазу окиси азота, приводящую к образованию оксида азота, расширяющего сосуды. Недостаточная инвазия трофобласта приводит к снижению плацентарной перфузии и окислительному стрессу, а также продукции провоспалительных цитокинов [60].

VEGF взаимодействует с рецепторами-1 (Flt-I, VEGF-R1), расположенными преимущественно в гемопоэтических, стволовых клетках, моноцитах, макрофагах и эндотелиальных клетках сосудов. Растворимый вариант данного рецептора (sFlt-1) образуется во время беременности. sFlt-1 синтезируется различными тканями и органами, включая плаценту. Основная функция рецептора

заключается в связывании с VEGF и фактором роста плаценты в сыворотке и ограничении их биодоступности. sFlt-1 играет важную роль в репродуктивных потерях. При угрозе прерывания sFlt-1 в первом триместре беременности снижен, причем степень его снижения позволяет прогнозировать исход беременности. Так, при неразвивающейся беременности установлено наиболее значимое снижение показателя sFlt-1 - более чем в 2,6 раз по сравнению с физиологической нормой, тогда как при угрозе прерывания беременности с благоприятным исходом sFlt-1 снижен незначительно. Уровень sFlt-1 в сыворотке крови ниже 0,389 нг/мл является неблагоприятным маркером для развития беременности. При нормальном развитии плаценты экспрессия VEGF и sFlt-1 повышена. При снижении их экспрессии увеличивается сопротивление сосудов матки, угнетается плацентарный ангиогенез, снижается кровоснабжение, что приводит к гибели эмбриона или развитию фетоплацентарной недостаточности. При изучении образцов плацент беременных с преэклампсией и задержкой внутриутробного развития обнаружены дефекты ремоделирования спиральных артерий миометрия. Патогенез изучен недостаточно, однако конечным результатом является уменьшение кровотока в маточных артериях, увеличение sFlt-1 и снижение свободного VEGF [168].

Экспрессия VEGF клетками стромы и желез эндометрия гормонозависима и находится под воздействием эстрогенов, прогестерона и ЛГ [25]. В период имплантации и в ранние сроки беременности экспрессия VEGF повышена [100]. Чем выше экспрессия ангиогенных факторов тем выраженнее васкуляризация децидуальной оболочки. Полиморфизм генов VEGF, ассоциированный со снижением его экспрессии в эндометрии, установлен у пациенток с высоким риском невынашивания беременности.

Неопровержима роль VEGF в патогенетических механизмах развития СПКЯ: установлена его высокая экспрессия в тека – клетках и строме яичников при данном заболевании. Уровень VEGF сыворотки крови и в фолликулярной жидкости у пациенток с СПКЯ повышен, тогда как концентрация растворимой ФМС – подобной тирозинкиназы – 1 (sFlt1) – снижена [176]. Выдвинута гипотеза

о том, что VEGF способствует увеличению объема яичников при СПКЯ и, являясь наиболее важным проангиогенным фактором, повышает неоваскуляризацию стромы и теки, а также играет не последнюю роль при развитии синдрома гиперстимуляции [181]. Так установлены более высокие уровни VEGF и ангиотензина - II после овариальной стимуляции у пациенток с СПКЯ [168].

Существует ограниченное число исследований, посвященных взаимосвязи между ангиогенными и ангиостатическими факторами при СПКЯ. При СПКЯ установлены высокие концентрации VEGF в сыворотке крови, положительно коррелирующие с выраженностью васкуляризации ткани яичников по данным ультразвукового доплеровского исследования и результатам гистологии. Выдвинута гипотеза, что повышение концентрации VEGF обусловлено гиперплазией тека – клеток, являющихся основным источником VEGF в женской репродуктивной системе и экспрессирующих его в большей степени [65]. Более того, у пациенток с СПКЯ установлен полиморфизм генов VEGF, наличие которого обуславливает его повышенную секрецию [60].

Фолликулярный ангиогенез находится под контролем ингибирующих генов, таких как TSP-1, способного также индуцировать апоптоз в клетках гранулезы. Снижение экспрессии TSP-1, установленное у пациенток с СПКЯ, вероятно, ведет к агрессивному ангиогенезу.

СПКЯ ассоциирован с хроническим воспалением, что может приводить к нарушению ангиогенеза. В модели на животных показано снижение рецептивности эндометрия при СПКЯ, прямо взаимосвязанное с повышенной экспрессией ИЛ – 1 и VEGF [168, 84]. Исследователями показана обратная зависимость между уровнем 25-гидроксикальциферола и концентрацией VEGF, что говорит о перспективности включения препаратов витамина D в схемы лечения пациенток с СПКЯ.

1.12 Современные методы терапии СПКЯ

Лечение СПКЯ назначается для устранения клинических проявлений заболевания, нормализации обменных нарушений, восстановления овуляторной функции, профилактики поздних осложнений. Согласно современным представлениям, первостепенная роль в терапии СПКЯ отводится самостоятельной работе пациентки над собой, включающей нормализацию образа жизни, отказ от вредных привычек, снижение массы тела. Умеренные физические нагрузки в течение минимум трех месяцев не менее трех раз в неделю продолжительностью более 30 минут благоприятно влияют на метаболические показатели при СПКЯ [48]. Назначение низкоуглеводной диеты пациенткам с СПКЯ в течение месяца приводит к снижению индекса инсулинорезистентности, ИМТ, нормализации липидограммы (за счет увеличения уровня липопротеинов высокой плотности), повышению концентраций ФСГ, глобулина, связывающего половые стероиды и снижению общего тестостерона. Фармакотерапия ожирения оправдана при ИМТ ≥ 30 кг/м или ИМТ ≥ 27 кг/м в сочетании с осложнениями (гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, синдром обструктивного апноэ). При ИМТ более 40 кг/м или 35 кг/м в сочетании с осложнениями показано применение бариатрической хирургии.

Клиническими рекомендациями «Синдром поликистоза яичников» в качестве препаратов первой линии терапии при СПКЯ предписывается назначение комбинированных эстроген – гестагенных препаратов (КОК, пластырь или вагинальное кольцо). Гестаген, входящий в состав КОК, желателно, должен обладать антиандрогенным эффектом, что делает препарат в большей степени эффективным при борьбе с гиперандрогенией, хотя, механизм действия КОК не сводится только к конкурентному связыванию с 5α -редуктазой на уровне рецепторов к андрогенам. Комбинированные препараты подавляют выработку ЛГ гипофизом, что, в свою очередь, снижает продукцию андрогенов в яичниках. Надпочечниковый синтез андрогенов также снижается, вероятно, за счет подавления выработки АКТГ. Эстрогены, входящие в состав

комбинированных гормональных контрацептивов, повышают печеночный синтез секс-стероид-связывающего глобулина, что ведет к ограничению биодоступности андрогенов. Высокая эффективность комбинации этинилэстрадиола с прогестагеном, обладающим антиандрогенным эффектом, подтверждена рядом исследований [8, 36, 51].

Ввиду того, что инсулинорезистентность является ключевым звеном патогенеза СПКЯ, ведущее место в терапии заболевания отводится восстановлению чувствительности тканей к инсулину посредством инсулиносенситайзеров. Метформин – наиболее безопасный и изученный препарат из этой группы. Механизм его действия заключается в торможении печеночного глюконеогенеза и улучшении утилизации глюкозы клетками периферических тканей, прежде всего – мышечной, за счет ускорения перехода GLUT4 в мембрану клетки [48]. Кроме того, метформин способствует аутофосфорилированию инсулиновых рецепторов по остаткам тирозина, снижая инсулинорезистентность. Использование метформина ограничено частым развитием таких побочных явлений, как тошнота, диарея, метеоризм, что явилось причиной поиска альтернативных методов терапии [48]. С тех пор как доказано, что использование метформина до зачатия или во время беременности не дает положительного эффекта, его применение в клинической практике до этапа развития нарушения толерантности к глюкозе не рекомендовано [31].

В зарубежных источниках применение метформина описано и при беременности [95]. В исследовании на животных показано, что использование метформина предотвращает ранние и поздние выкидыши, а также преждевременные роды. Возможный механизм – ингибирование метформином мишени рапамицина млекопитающих1 (mTORC1), играющей ключевую роль в инициации родов [91, 83]. Метформин ингибирует mTORC1 с помощью активированной АМФ протеинкиназы [139].

В работе Tone S. Lovvik et al. 2019. et al. исследователи пошли еще дальше и лечили беременных женщин метформином начиная с конца первого триместра и до родов. Ученые пришли к заключению, что использование препарата во время

гестации снижает угрозу выкидыша и преждевременных родов почти в два раза, но не предотвращает развитие гестационного диабета [70]. В исследовании рассмотрены данные с 2012 по 2017 г. из 14 больниц в Норвегии, Швеции и Исландии. Приняли участие 478 женщин с одноплодной беременностью с СПКЯ в возрасте 18–45 лет. Всех участниц случайным образом разделили на 2 группы: 238 пациентки принимали метформин, а 240 – плацебо. Наблюдение показало, что по сравнению с контрольной группой совокупный процент случаев поздних самопроизвольных выкидышей (выкидыш в течение второго триместра) и преждевременных родов (роды ранее 37-й недели гестации) был ниже в группе метформина почти в 2 раза. В экспериментальной группе поздние выкидыши или преждевременные роды произошли у 9 (5%) из 211 участниц, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 23 (10%) из 223 женщин, принимавших участие в исследовании до полного его завершения. Кроме того, как сообщают исследователи, прием метформина был связан с меньшим набором веса в течение периода беременности. Данный факт можно расценивать как положительный эффект противодиабетического препарата, поскольку в этой когорте средний показатель индекса массы тела был равен 29 кг/м^2 , что граничит с ожирением. В исследовании Sterling L. et al. установлено, что прием метформина не влияет на длину шейки матки у пациенток с СПКЯ [75].

Инозитолфосфогликан - вторичный мессенджер инсулинового пути, с дефектом которого также может быть связано нарушение передачи инсулинового сигнала. Инозитолы – полиолы (сахарные спирты), синтезируемые клетками организма из глюкозы и в меньшей степени, поступающие с пищей, участвующие в передаче инсулинового сигнала. В продуктах питания они содержатся в виде плохо усваиваемой в желудочно-кишечном тракте фитиновой кислоты или ее солей – фитатов, способствующих снижению усвоения магния, кальция, железа и цинка, превращая их в нерастворимую форму. Мио – инозитол является формой, очищенной от фитатов, в наибольшей степени участвующей в передаче инсулинового сигнала, используемый в препаратах и составляющий 99% всего инозитола в организме человека, 1% приходится на его стереоизомер - D-хиро-

инозитол. Максимальная концентрация мио – инозитола находится в головном мозге и сердце, тогда как D-хиро-инозитола – в печени, мышцах и жировой ткани. Еще одной функцией мио – инозитола является ингибирование аденилатциклазы, что снижает выделение свободных жирных кислот из жировой ткани. D-хиро-инозитол также является инсулиносенситайзером – вторичным мессенджером инсулина, что подтверждается обратной корреляцией его концентрации с инсулинорезистентностью. Также установлено, что NAD/NADH-эпимераза – инсулин-зависимый фермент, превращающий D-хиро-инозитол в мио-инозитол, и соответственно, влияющий на их соотношение. В клетках инозитолы могут находиться как в свободном состоянии (в цитоплазме), так и входить в состав клеточных мембран в виде фосфатидилинозитолов: фосфатидилинозитолфосфата и фосфатидилинозитолбифосфата, выполняющих функцию мессенджеров во внутриклеточных сигнальных каскадах. Помимо передачи сигнала инсулина, они участвуют в регуляции уровня внутриклеточного кальция, расщеплении жиров и снижении уровня холестерина, модуляции активности нейротрансмиттеров [47, 48]. Миоинозитол в яичниках потенцирует действие ФСГ, повышая экспрессию его рецепторов, способствует созреванию ооцитов и прогрессии мейоза при оогенезе, модулируя уровень АМГ в крови. Еще в 1999 году J.E. Nestler и соавторы показали влияние терапии D-хиро-инозитола на метаболический и гормональный профиль пациенток с СПКЯ. Двухмесячный курс лечения в дозе 1200 мг в сутки привел к снижению инсулинорезистентности и концентрации свободного тестостерона, в 86% случаев удалось добиться овуляции. В дальнейшем был установлен неблагоприятный эффект (снижение качества ооцитов) при увеличении дозы D-хиро-инозитола. Позже ученые нашли этому объяснение: у пациенток с СПКЯ повышена активность NAD/NADH-эпимеразы в яичниках, что нарушает правильное соотношение изомеров инозитола и ведет к нарушению передачи сигнала ФСГ. Так в исследовании В.К. Агуа и соавт. показано, что у здоровых женщин соотношение мио – инозитола к D-хиро-инозитолу составляло 100 : 1, а при СПКЯ — 0,2 : 1. В ряде исследований продемонстрировано положительное

влияние терапии мио – инозитолом на гормональный статус, а также углеводный и жировой обмен [24]. В обзоре V. Unfer и соавт., включившем в себя 21 исследование, показано, что применение мио - инозитола в дозе от 500 до 1500 мг привело к нормализации соотношения ЛГ/ФСГ, снижению инсулина и глюкозы, тестостерона, андростендиона, индекса НОМА, общего холестерина, ИМТ и повышение содержания ЛПВП. У большинства пациенток нормализовался менструальный цикл, частота наступления беременности возросла. Аналогичные данные получены Z. Kamenov и соавт. (2015): после трех месяцев приема мио – инозитола у пациенток с СПКЯ и ановуляцией в 72% случаев овуляторная функция была восстановлена. Группой исследователей в 2018 году было зарегистрировано снижение концентрации общего тестостерона в 2 раза, свободного тестостерона — в 4 раза и увеличение уровня прогестерона в 6 раз после трех месяцев применения мио – инозитола в комбинации с фолиевой кислотой.

Помимо высокой эффективности в исследованиях также показана и безопасность мио – инозитола, он не обладает тератогенным действием. При использовании мио – инозитола во время беременности не было установлено побочных эффектов.

В исследовании Ozaу A. C. Et al. сравнили эффективность лечения СПКЯ КОК и комбинированной терапией: фолиевой кислотой и мио - инозитолом, в течение трех месяцев. В группе пациенток, принимавших КОК, отмечено увеличение ЛПВП и снижение соотношения ЛГ / ФСГ, тогда как в группе женщин, использовавших комбинированную терапию были снижены уровни глюкозы натощак, ЛПНП, DHEAS, общего холестерина и пролактина. Уровни прогестерона и АМГ, объем яичника и число антральных фолликулов снизились сравнимо в обеих группах, что говорит о сопоставимой эффективности назначенных вариантов терапии [79].

В последние годы вышло много работ, подтверждающих и патогенетически обосновывающих необходимость включения в схемы терапии фолатов и препаратов витамина D при установленном гиповитаминозе.

Высокая предрасположенность пациенток с СПКЯ к фолатному дефициту и развитию гипергомоцистеинемии, являющейся фактором, провоцирующим развитие эндотелиальной дисфункции, обуславливает необходимость оценки фолатного статуса и его коррекции [3]. В метаанализе Bingbing L. et al. Подтверждена информация, указывающая на обратную зависимость между концентрацией фолиевой кислоты и риском преждевременных родов [102].

Кроме того, употребление фолиевой кислоты приводит к снижению частоты развития депрессивных состояний, что не может не сказаться положительным образом на здоровье пациенток с СПКЯ [55].

Назначение препаратов витамина D показало благотворное дозозависимое влияние на уровни общего тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды, и индекс свободных андрогенов. Дотация витамина D пациенткам с СПКЯ в высоких дозах не менее 12 недель приводит к снижению уровня глюкозы и VEGF, устранению дислипидемии, повышению чувствительности к инсулину, снижению артериального давления и нормализации гормональной функции [135, 176]. Достаточная концентрация витамина D в крови пациенток, вступивших в программу ЭКО, ассоциирована с хорошим качеством яйцеклеток, высокой частотой успешных имплантаций и клинически наступивших беременностей [179].

Предконцепционная подготовка пациенток с СПКЯ должна включать: отказ от курения, модификацию образа жизни, использование фолиевой кислоты, коррекцию гиповитаминоза D. Уже само по себе снижение веса может привести к нормализации менструального цикла и восстановлению овуляторной функции.

Препарат первой линии для стимуляции овуляции, согласно клиническим рекомендациям, - кломифена цитрат. Кломифен является нестероидным препаратом с антиэстрогенной и эстрогенной активностью, основным механизмом действия которого является стимуляция выработки гонадотропных гормонов за счет специфического связывания с эстрогеновыми рецепторами гипоталамуса и гипофиза. Увеличение ФСГ обуславливает развитие фолликулов при СПКЯ. Его показания к применению - стимуляция овуляции при

функциональных нарушениях работы гипоталамо – гипофизарной системы, а также нормализация менструального цикла при олигоменорее или дисфункциональных маточных кровотечениях, возможно применение для коррекции андрогенодефицита.

Использование гонадотропинов или лапароскопия являются вариантами лечения ановуляции второй линии. Лапароскопический овариальный дриллинг снижает уровень тестостерона, ЛГ и отношения ЛГ/ФСГ, повышая ФСГ и увеличивая частоту наступления овуляций и клинических беременностей. Также сообщено о благоприятном клиническом эффекте дриллинга: нормализации менструального цикла и снижение выраженности таких проявлений СПКЯ, как гирсутизм и акне [119]. Различий между различными методиками овариального каутера относительно установления регулярности цикла и овуляции не выявлено [78].

В масштабном обзоре 2020 года, опубликованном в международном журнале «Fertility and Sterility», приведены последние данные об эффективности препаратов и методов терапии СПКЯ. Авторами было проанализировано 97 источников с высокой доказательной базой, были получены нижеприведенные выводы [78].

В отношении живорождения при лечении бесплодия, ассоциированного с СПКЯ, наибольшую эффективность показал летрозол, зарегистрированный на территории Российской Федерации как противоопухолевый препарат и используемый для лечения эстрогензависимых опухолей. Является нестероидным ингибитором ароматазы, механизм действия которого сводится к конкурентному связыванию с гемом цитохрома P450, являющегося субъединицей фермента. Ароматаза превращает андрогены (андростендион и тестостерон) в эстрогены, его инактивация приводит к снижению синтеза эстрогенов во всех тканях организма. В России показания к назначению препарата сводятся к терапии злокачественных опухолей молочных желез у женщин в постменопаузальном периоде.

Вторым по эффективности препаратом признан кломифен.

При резистентности к терапии кломифеном цитратом, наилучшие результаты получены при использовании гонадотропинов, меньшую эффективность продемонстрировало применение комбинации кломифена и метформина, тогда как лапароскопический овариальный дреллинг показал наименьшее число доношенных беременностей у сопоставимого числа пациенток. Данное заключение с высоким уровнем доказательности ставит точку в спорах о том, какой метод лучше – медикаментозный, или оперативный: лапароскопический дреллинг наименее эффективный метод терапии бесплодия у женщин с СПКЯ.

У пациенток с СПКЯ использование в программах ВРТ гонадотропинов в комбинации с метформином приводит к снижению частоты синдрома гиперстимуляции яичников и лучшим результатам ЭКО, чем применение только гонадотропинов.

Использование антагонистов гонадотропин - релизинг гормона в качестве триггера овуляции сопряжено с уменьшением дозы и длительности применения препарата, уменьшению случаев гиперстимуляции яичников в сравнении с агонистами.

Авторы обзора пришли к выводу, что в качестве препарата первой линии терапии бесплодия при СПКЯ лучше использовать летрозол, однако считают необходимым дальнейшие исследования эффективности различных методов терапии ввиду разнородности групп пациенток, принявших участие в исследовании.

ГЛАВА 2 ОРГАНИЗАЦИЯ, ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Исследование проводилось на клинической базе кафедры дерматовенерологии и акушерства и гинекологии ИДПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, с 2017 по 2020 годы.

В настоящей работе представлены результаты обследования 150 беременных женщин: 60 пациенток с установленным фактом беременности, имеющие в анамнезе лечение по поводу СПКЯ, 60 беременных женщин группы сравнения, имеющие в анамнезе СПКЯ (без лечения) и 30 здоровых беременных женщин группы контроля, наблюдавшихся в рамках данного исследования в медицинских организациях г. Воронежа с 2017 по 2020 гг.

Сбор материала, общеклинические и инструментальные методы обследования проводились в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология на базе женской консультации Воронежской городской поликлиники №1, Воронежского городского родильного дома №3. Все обследованные женщины разделены на 2 клинические группы **(Рисунок 2.1.1):**

1 группа (основная группа) 120 человек включала в себя 2 подгруппы:

1а – беременные женщины с диагнозом СПКЯ, получавшие лечение согласно Международным методическим положениям (guideline) по лечению СПКЯ (n=60).

1б группа – беременные женщины с диагнозом СПКЯ, не получавшие лечение согласно Международным методическим положениям (guideline) по лечению СПКЯ (n=60).

2 группа (группа контроля) – здоровые беременные женщины (n=30).

Критерии включения в основную группу исследования, подгруппа 1а

1. Установленный диагноз беременность 5-6 недель;

2. Возраст пациенток 18-35 лет;
3. Длительность периода лечения СПКЯ согласно Международным методическим положениям (guideline) по лечению СПКЯ не менее 6 месяцев;
4. Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в основную группу исследования, подгруппа 1б

1. Установленный диагноз беременность 5-6 недель;
2. Возраст пациенток 18-35 лет;
3. Длительность периода наблюдения не менее 12 месяцев, отсутствие лечения СПКЯ согласно Международным методическим положениям (guideline) по лечению СПКЯ;
4. Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу контроля

5. Регулярный менструальный цикл;
6. Установленный диагноз беременность 5-6 недель;
7. Возраст 18-35 лет;
8. Информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения для участников исследования

1. Небеременные женщины;
2. Заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации;
3. Острые инфекционные заболевания любой локализации, заболевания эндокринной системы (сахарный диабет 1 и 2 типов на инсулинотерапии, гипотиреоз, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, болезнь и синдром Иценко-Кушинга), онкологические заболевания, ревматические заболевания;
4. ВРТ;
5. Хромосомная патология абортуса.
6. Возраст до 18 и старше 35 лет;
7. Наличие многоплодной беременности.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации МЗ РФ.

Протокол исследования и текст информированного согласия соответствуют этическим принципам и одобрены Этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (Протокол № 2 от 20.04.2017г.).



Рисунок 2.1.1. - Дизайн исследования

2.2 Методы исследования

Всем пациенткам проводилось стандартное клиническое обследование согласно приказу №572н в соответствии с общепринятыми стандартами оказания медицинской помощи беременным.

Сбор семейного и собственного анамнеза пациенток: проводился подробный сбор соматического, акушерско-гинекологического, социального анамнеза пациенток, участвовавших в исследовании. Уточнялись инфекции, перенесенные в детстве, респираторные, инфекционные и соматические

заболевания, перенесенные травмы и операции. Изучались характер и особенности менструального цикла, фиксировались данные о гинекологических заболеваниях и операциях, дисфункции яичников и нарушениях репродуктивной функции. Анализировалась генеративная функция пациенток (наличие и количество родов, абортов, выкидышей, неразвивающихся беременностей). Оценивали течение и исходы предыдущих родов. При сборе наследственного анамнеза отмечали наличие ожирения и других эндокринных заболеваний у родственников, также фиксировались данные об инфарктах, инсультах, течении беременности и нарушениях репродуктивной функции у близких родственников. Выясняли наличие никотинозависимости, употребление алкоголя, эпизоды повышенного артериального давления и гипергликемии. Для сбора семейного и социального анамнеза использовалось добровольное анкетирование. При первичном обследовании проводился сбор информации о весе, росте, уровне артериального давления (систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД) и ИМТ. Антропометрические измерения всех женщин, включенных в исследование, производились на одних весах и одном ростомере. Использовались ростомер медицинский РМ-1, весы медицинские напольные ВМЭН-200 с регулярной ежегодной поверкой. Определялись вес женщин в килограммах и рост в метрах, на основании полученных данных вычислялся ИМТ, в течение беременности оценивалась общая прибавка массы тела. Согласно рекомендациям ВОЗ (WHO, 2000) весовой статус пациенток оценивали по ИМТ. Формула расчета Кетле:
$$\text{ИМТ} = \frac{\text{вес (кг)}}{\text{рост (м}^2\text{)}} .$$

Критерии, используемые в классификации весового статуса:

- Дефицит I степени – ИМТ 17,00-18,49 (слабая худоба)
- Дефицит II степени – ИМТ 16,00-16,99 (умеренная худоба)
- Дефицит III степени – ИМТ менее 16 (истощение)
- Нормальный диапазон – ИМТ 18,50-24,99
- Избыточный вес I степени – ИМТ 25,00-29,99 (избыточный вес)

- Избыточный вес II степени – ИМТ 30,00-39,99 (ожирение I)
- Избыточный вес III степени – ИМТ более 40 (ожирение II).

Для оценки офисного артериального давления в амбулаторных условиях применялся метод двуручного одномоментного измерения с помощью аппарата OMRON (Япония).

Проводилось определение типов акцентуации темперамента согласно тесту Г. Шмишека и К. Леонгарда и определение психологического статуса по методике экспресс-диагностики невроза Хека и Хесса. В качестве опросника использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) (**Таблица 2.2.2**).

Оценка рисков перинатальных осложнений, проводилась по шкале предложенной Радзинским В.Е. и Костиным И.Н. (2011).

Клинико-лабораторное обследование: общий анализ крови, тромбоциты периферической крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (амилаза, мочевины, креатинин, билирубин, АСТ, АЛТ, общий белок, коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген) проводилось по стандартным методам в аккредитованных и сертифицированных лабораториях. Глюкоза в крови определялась глюкозооксидазным методом на анализаторе биохимическом автоматическом BS-200 с применением реагента «Глюкоза-Ново» (ЗАО «Вектор Бест»).

Всем пациенткам, согласно рекомендациям клинического протокола проводился пероральный глюкозо-толерантный тест (ГТТ) в сроке 24–28 недель гестации.

Определение гликированного гемоглобина (HbA1c) проводилось на биохимическом автоматическом анализаторе BS-200 с использованием системы Architect Hemoglobin A1c 4P52-21 G5-5052/R03 B4P52R производства компании Abbott Laboratories.

Также в обследование было включено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, электрокардиография, консультация терапевта, специальные

методы исследования. При УЗИ оценивали не только размеры плода, но и состоянии фетоплацентарной системы. Диагноз фетоплацентарной недостаточности устанавливали на основании оценки результатов КТГ, УЗИ и доплерометрии. Диагноз гипоплазии плаценты ставили при ее толщине менее 25 мм. Диагноз маловодия устанавливали при индексе амниотической жидкости менее 10 см. Исследование материнской и плодовой гемодинамики с помощью доплерографии проводили в следующих сосудах: маточных артериях, артерии пуповины, аорте плода, средней мозговой артерии. Оценка этих показателей определялась по систолодиастолическому отношению, отражающему отношение максимальной систолической к конечной диастолической скорости кровотока, а также индексу резистентности. Диагноз синдрома задержки роста плода (СЗРП) ставили при отставании данных фетометрии плода на 2 нед и более с использованием фетометрических параметров Nadlok.

Репродуктивные потери оценивали при любой причине прерывания желанной беременности до 22 недели гестации. Перинатальные потери – при факте антенатальной, интранатальной и постнатальной смертности.

Прерывание неразвивающейся беременности проводили согласно протоколу лечения от 15.10.2015 медикаментозно до 9 недель. При сроке гестации свыше 9 недель производили вакуум – аспирацию, исследовался кариотип абортуса. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия у женщин из группы сравнения и группы контроля проводилось на базе НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава РФ доктором медицинских наук, доцентом Атякшиным Д.А.

Для определения уровня витамина D в плазме крови человека использовали иммуноферментный тест для количественного определения 25-ОН витамина D (25-ОН Vitamin D ELISA). Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12311 от 07.06.2012.

Согласно данным клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства

здравоохранения Российской Федерации, Москва, 2015 г., дефицит витамина D определяется как концентрация 25(OH)D <20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточность - концентрация 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), адекватные уровни – более 30 нг/мл (75 нмоль/л). Рекомендуемые целевые значения 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D – 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л) (Уровень доказательности А I).

Пересчет единиц:

25-ОН витамина D3 (нг/мл) x 2.5 = 25-ОН витамина D3 (нмоль/л).

Уровень фолатов (ФК) в плазме определяли при помощи иммуноферментного теста для количественного определения. Важность оценки уровня ФК очевидна, так как дефицит ФК у беременных является пусковым фактором для развития невынашивания, частичной или полной отслойки плаценты, спонтанного аборта или мертворождения, повышает риск развития у плода врожденных пороков, в частности дефектов нервной трубки, гидроцефалии, анэнцефалии, мозговых грыж и т.п.; увеличивает риск задержки умственного развития ребенка. Дополнительное назначение ФК во время беременности может снизить риск развития дефектов нервной трубки на 85%.

Дефицит ФК является одной из основных причин гипергомоцистеинемии, являющейся независимым фактором риска раннего развития атеросклероза. Кроме влияния на уровень гомоцистеина, показаны положительные эффекты ФК на функции эндотелия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Оценка уровня гомоцистеина также проводилась иммуноферментными тестами.

В сыворотке крови определяли уровень ангиогенного фактора роста VEGF A, используя ThermoFisher Scientific «Human VEGF-A Platinum ELISA. Человеческий VEGF-A» -иммуноферментный набор для количественного определения фактора роста эндотелия сосудов человека-A (VEGF-A), ЗАО «БиоХимМак», Москва.

Для анализа использовалась сыворотка крови беременной. Образцы, содержащие видимый преципитат, центрифугировали перед тестированием.

Определение уровней данных биомаркеров проводилось на базе лаборатории медицинского центра «Новые медицинские технологии».

В раннем неонатальном периоде исследовалось физическое состояние, и оценивался неврологический статус новорожденных. Клиническая оценка состояния новорожденного проводилась по шкале Апгар на первой и пятой минутах с момента рождения, кроме того, оценивались показатели физического развития (масса и длина тела), их соотношение, окружности головки и груди. Для определения степени физического развития новорожденных использовали перцентильные Таблицы Jeanne L. Ballard. Клинические данные сопоставляли с результатами инструментальных (ЭКГ, ЭхоКГ, нейросонография, рентгенография) и лабораторных (клинический анализ крови; кислотно-щелочное состояние крови; динамический контроль уровня гликемии, азотемии и билирубина в крови) исследований. Диагноз гипотрофии новорожденного ставили при его рождении по перцентильной шкале физического развития новорожденных с учетом их гестационного возраста. Диагноз гипотрофии I степени устанавливался при массо-ростовом коэффициенте (масса/рост — индекс Кетле) 25–11 перцентилей; II степени — в диапазоне 10–3 перцентилей; III степени — при массо-ростовом коэффициенте менее 3-го перцентиля. Диагноз ЗВУР также устанавливали с учетом гестационного возраста, массы тела и роста по перцентильным кривым. Степени задержки внутриутробного роста плода (ЗВР) соответствовали перцентильным диапазонам таковых при гипотрофии. Оценка состояния новорожденных производилась по кодам Международной классификации болезней X пересмотра: раздел «Расстройства, связанные с продолжительностью беременности и ростом плода». Диагноз «маловесный для рассчитанного срока плод» (код международной классификации болезней P05.0) ставили новорожденному при условии, что масса его тела при рождении была ниже, а длина тела — выше 10-го перцентиля для гестационного возраста по шкале Fenton T.R. и соавт. [138]. Диагноз «малый размер плода для гестационного возраста» (код международной классификации болезней P05.1) относился к состоянию новорожденного, при котором его масса и длина были

менее 10-го перцентиля для его гестационного возраста по шкале Fenton T.R. и соавт. [42]. В дальнейшем, в течение всех дней пребывания новорожденного в родильном доме, анализировали физиологическую потерю массы тела, среднесуточную прибавку массы тела. Кроме этого, производилось клинико-лабораторное обследование всех новорожденных, включавшее клинический анализ крови, УЗИ головного мозга и внутренних органов. Общее количество исследований приведено в таблице 2.2.1.

Таблица 2.2.1 – Объем исследований в группах сравнения

Вид исследования	Количество
Подписание информированного согласия	150
Клинический анализ крови	686
Общий анализ мочи	781
ХГЧ	213
Витамин D	150
Коагулограмма	312
Оценка бактериологического исследования мочи	180
Исследование СРБ сыворотки крови	163
Исследование гомоцистеина сыворотки крови	150
Исследование инсулина сыворотки крови	150
Мочевая кислота сыворотки крови	150
Холестерин сыворотки крови	210
Триглицериды сыворотки крови	210
Фибриноген сыворотки крови	312
С-реактивный белок сыворотки крови	211
ЛПВП сыворотки крови	232
ЛПНП сыворотки крови	232
Эстрадиол	150
Прогестерон	150
Железо сыворотки крови	165
Фолаты сыворотки крови	150
КТГ плода	423
УЗИ плода	472
Допплерометрия маточных артерий	176
Допплерометрия артерий пуповины	176
Допплерометрия аорты плода	176

Вид исследования	Количество
Допплерометрия средней мозговой артерии плода	176
Морфологическое исследование плаценты	121

Таблица 2.2.2 – Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Д	Т		Д	Т	
		Я испытываю напряжение, мне не по себе			Мне кажется, что я стал все делать очень медленно
		все время	3		практически все время
		часто	2		часто
		время от времени, иногда	1		иногда
		совсем не испытываю	0		совсем нет
		То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство			Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь
		определенно, это так		0	совсем не испытываю
		наверное, это так		1	иногда
		лишь в очень малой степени это так		2	часто
		это совсем не так		3	очень часто
		Мне страшно. Кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться			Я не слежу за своей внешностью
		определенно это так, и страх очень сильный	3		определенно это так
		да, это так, но страх не очень сильный	2		я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
		иногда, но это меня не беспокоит	1		может быть, я стал меньше уделять этому внимания
		совсем не испытываю	0		я слежу за собой так же, как и раньше
		Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное			Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться
		определенно, это так		3	определенно, это так
		наверное, это так		2	наверное, это так
		лишь в очень малой степени это так		1	лишь в очень малой степени это так
		совсем не способен		0	совсем не испытываю
		Беспокойные мысли крутятся у меня в голове			Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения
		постоянно	0		точно так, как и обычно
		большую часть времени	1		да, но не в той степени, как раньше
		время от времени	2		значительно меньше, чем раньше
		только иногда	3		совсем так не считаю

Д	Т		Д	Т	
		Я чувствую себя бодрым			У меня бывает внезапное чувство паники
		совсем не чувствую		3	действительно, очень часто
		очень редко		2	довольно часто
		иногда		1	не так уж часто
		практически все время		0	совсем не бывает
		Я легко могу сесть и расслабиться			Я могу получить удовольствие от хорошей книги, фильма, радио- или телепрограммы
		определенно, это так	0		часто
		наверное, это так	1		иногда
		лишь изредка это так	2		редко
		совсем не могу	3		очень редко

Д _____ Т _____

Для интерпретации необходимо суммировать баллы по каждой подшкале (Д и Т) в отдельности:

0 –7 баллов норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);

8 –10 баллов субклинически выраженная тревога /депрессия;

11 баллов и выше клинически выраженная тревога / депрессия.

2.3 Патоморфологические и иммуногистохимические исследования децидуальной ткани

Автором была исследована ткань децидуальной оболочки после неразвивающейся беременности у 18 пациенток, из которых 17 представляли основную группу и 1 контрольную группу. Для патоморфологического исследования производился забор децидуальной ткани, полученной при помощи медикаментозного прерывания беременности с соблюдением биоэтических норм добровольного информированного согласия. Гистологический материал, собранный после прерывания беременности, фиксировался в 10% забуференном формалине, традиционно используемом как фиксатор при проведении гистологических исследований. Через 24 - 48 часов с момента фиксации

биологический материал заливался в парафиновую среду «Гистомикс». Общее количество морфологических исследований приведено в **таблице 2.3.1**.

Таблица 2.3.1 – Объем патоморфологического исследования

Исследование	Основная группа (n=17)	Группа контроля (n=1)	Всего (n=18)
Изготовление блоков	17	1	18
Изготовление срезов 5 и 1 мкм	85	4	89
Окрашивание препаратов	85	4	89
Всего исследований: 196			

Из исследуемых образцов децидуальной оболочки были изготовлены срезы толщиной 1 мкм для иммуногистохимического окрашивания и срезы толщиной 5 мкм для гистохимического окрашивания. Обзорное изучение срезов было проведено посредством окраски гематоксилином Майера и эозином [85]. Внеклеточный стромальный компонент децидуальной ткани нами исследовался методом окрашивания Пикро-Маллори, коллагеновые волокна окрашивались пикрофуксином по методике Ван Гизона и железным гематоксилином Вейгерта, ретикулярные волокна – по Футу (метод импрегнации серебром). Для определения соотношения гранулоцитов в исследуемом материале проводилось окрашивание по Романовскому-Гимзе [19]. ТК детектировали благодаря метакроматическому окрашиванию толуидиновым синим.

Иммуногистохимическим методом определялись триптазы и химазы ТК, CD-68+ и CD163+ макрофагов. Макрофаги идентифицировали при помощи мышиных моноклональных антител (Anti-CD68 antibody [KP1], #ab955, разведение 1:200) и кроличьих моноклональных антител (Anti-CD163 antibody [EPR19518], #ab182422, разведение 1:500). Триптазу идентифицировали с помощью мышиных моноклональных антител к триптазе тучных клеток (Anti-Mast Cell Tryptase antibody, AbCam, #ab2378, разведение 1:2000), химазу - моноклональными антителами к химазе тучных клеток (Anti-Mast Cell Chymase antibody, AbCam, #ab2377, разведение 1:500) [7]. Все иммуногистохимические

протоколы выполнялись в соответствии со стандартными процедурами подготовки проб. Первично связанные антитела детектировали с помощью пероксидазы хрена (AmpliStain™ Horse radish Peroxidase conjugates (SDT GmbH, Baesweiler, Germany)) согласно инструкции фирмы-производителя. Ферментная метка визуализировалась набором с 3,3-диаминобензидином (DAB substrate kit, Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA), ядра дополнительно контрастировались гематоксилином Майера.

Для множественного иммуномаркирования использовались первичные антитела для идентификации триптазы и химазы тучных клеток, а также CD68 и CD163-позитивных макрофагов. В качестве вторичных антител использовали антитела GoatAnti-RabbitIg H&L, конъюгированные с Alexa Fluor-488 (#ab150077, разведение 1:500) и Goat-Anti-MouseIg H&L, конъюгированные с Cy3 (#ab97035, разведение 1:500), которые визуализировали с помощью соответствующих флуоресцентных фильтров. Ядра докрашивали красителем DAPI (5 мкг/мл PBS, 15 с). Затем срезы заключались в монтажную среду Vectashield (VectorLaboratories, Burlingame, США). Иммунофлуоресцентная маркировка была проведена согласно принятым стандартным протоколам.

Полученные после окрасок микропрепараты изучались на аппаратно-программном комплексе для биологических исследований с системой документирования на основе прямого исследовательского микроскопа ZEISS Axio Imager A2 (Carl Zeiss Microscopy, Германия). Цифровая фотодокументация изображений была осуществлена при помощи камеры Camera Axioscam 506 color.

Количество макрофагов и ТК определяли на полях зрения размером 700x500 мкм с использованием объектива x20. Для получения достаточного объема данных в каждой среде анализировалось не менее 20 полей зрения. При обработке данных множественного иммуномаркирования (макрофаги с иммунофенотипами CD68+CD163-, CD68+CD163+ и CD68-CD163+, химаза+, триптаза+, и триптаза+химаза+ ТК) абсолютные показатели количества клеток на поле зрения пересчитывали в относительные величины, исчисляя процент

содержания. Волокнистые структуры оценивались с помощью планиметрического анализа.

Полученная информация была обработана при помощи программного обеспечения ZEN 2.3 (blue edition, Carl Zeiss, Germany). В случае нормального распределения данных достоверность различий определялась с использованием t-критерия Стьюдента.

В данной работе в основной и контрольной группе всего было проанализировано 89 гистологических микропрепаратов ткани децидуальной оболочки (см. Таблицу 2.3.2).

Таблица 2.3.2 – Количество проанализированных микропрепаратов децидуальной ткани*

Выявляемый субстрат	Методики	Микропрепараты, n
Гистохимические методики окрашивания		
Обзорная микроскопия	Окрашивание гематоксилином и эозином (Romeis B., 2010)	89
Коллагеновые волокна интерстиция децидуальной ткани	Окрашивание по ван Гизону (Romeis B., 2010)	89
Ретикулярные волокна стромы децидуальной ткани	Импрегнация серебром по Футу (Romeis B., 2010)	89
Идентификация гранулоцитов: нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, тучных клеток	Окрашивание по Романовскому-Гимзе (Romeis B., 2010)	89
Гликозаминогликаны тучных клеток	Окрашивание толуидиновым синим (Romeis B., 2010)	89
Иммуноморфологические методики окрашивания		
Триптаза тучных клеток	Иммуногистохимическое (ИГХ) окрашивание моноклональными антителами (anti-mast cell tryptase antibody, AbCam, #ab2378)	18
Химаза тучных клеток	ИГХ-окрашивание с помощью моноклональных антител к химазе тучных клеток (Anti-Mast Cell Chymase antibody, AbCam, #ab2377)	18

* – количество обследованных микропрепаратов представляет собой сумму из контрольной группы ($n=4$), основной группы ($n=85$).

2.4 Статистические методы

При статистическом анализе данных, полученных при клиническом наблюдении в I–III триместрах беременности 150 женщин, использовался пакет программ STATISTICA (version 10, © StatSoft, Лиц. ВХХR310F964808FA-V).

Близость распределений количественных непрерывных признаков к нормальному закону (закону Гаусса) анализировалась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова (при $N \geq 50$) и Шапиро–Уилка (в остальных случаях).

При нормальном распределении описание количественного признака проводилось с помощью среднего арифметического значения (M) и среднего квадратичного отклонения (σ) в формате $M \pm \sigma$. Если вид распределения признака отличался от нормального, признак описывался медианой и интерквартильным размахом ($Q1$ – нижний, $Q3$ – верхний квартили) – $Me [Q1; Q3]$.

Анализ различий количественных показателей с распределением, близким к нормальному закону, в 3-х группах исследования базировался на результатах дисперсионного анализа для независимых групп. Принимая во внимание различия в объемах сравниваемых групп и наличие значимых различий дисперсий в 3-х сравниваемых группах (тест Левена) для большинства изучаемых показателей, в этом разделе анализа использовался ранговый дисперсионный анализ по Краскелу–Уоллису. Т.к. результаты этого анализа для всех количественных показателей выявили значимые различия средних значений, проводилось апостериорное сравнение групповых средних критерием Тьюки для неравных N . Для показателей, вид распределения которых отличался от нормального закона, при справедливости альтернативной статистической гипотезы о значимых различиях средних значений в 3-х группах по результатам

рангового дисперсионного анализа (по Краскелу–Уоллису), попарное сравнение групповых средних проводилось критерием Манна–Уитни.

При оценке динамики клинико-лабораторных показателей беременных в I–III триместрах использовали процедуры для зависимых групп: дисперсионный анализ с повторностями и критерий Стьюдента для зависимых групп (параметрические критерии); а также дисперсионный анализ по Фридману и критерий Вилкоксона (непараметрические критерии).

Взаимосвязь количественных показателей оценивалась при вычислении параметрического (по Пирсону – r) или рангового (по Спирмену – r_s) коэффициентов корреляции.

Сопряженность (взаимосвязь) качественных характеристик в изучаемых группах беременных оценивалась при вычислении критерия χ^2 Пирсона (хи-квадрат Пирсона) по сформированным многопольным таблицам сопряженности. При неустойчивости критерия χ^2 для многопольных таблиц (анализ таблиц ожидаемых частот) проводилось попарное сравнение частот (анализ таблиц 2×2) критерием χ^2 или – в случае его неустойчивости – точным критерием Фишера. Распределения частот номинальных показателей представлены точечной (%) и интервальной (95% доверительный интервал – ДИ) оценкой; при этом 95% ДИ вычислялся по методу Вилсона (Wilson).

Вычисленные при проведении статистического анализа средние значения показателей и характеристики их изменчивости в изучаемых группах на этапах исследования визуализированы с помощью графических средств программы STATISTICA; распределение и структура номинальных данных отражены на диаграммах, построенных с использованием графических функций Microsoft Office.

При статистических сравнениях в качестве порогового уровня значимости принимали стандартное для медико-биологических исследований значение 0,05.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Характеристика образа жизни и социальных факторов беременных обследованных групп

Проанализированы клинические данные 150 беременных женщин, включенных в настоящее диссертационное исследование. Беременные находились под наблюдением в различных медицинских организациях г. Воронежа за период с 2017 по 2020 г.

Все обследованные беременные состояли на диспансерном учете в женской консультации с 5-6 недель беременности. Каждой беременной оформлялась карта исследования, в которой обобщались анамнез, оценка состояния здоровья беременной и плода на момент обследования, клинико-лабораторные данные, сведения из обменно-уведомительной карты беременной, выданной в женской консультации при постановке на учет, сведения из карты родильного дома и карты истории развития новорожденного. Возраст пациенток существенно не отличался и варьировал от 23 до 35 лет (**Рисунок 3.1.1, таблица 1 Приложение**). Средний возраст пациенток сопоставим во всех группах наблюдения, не имел достоверных различий и составлял в 1а подгруппе $26,7 \pm 0,50$ года, в 1б подгруппе $27,6 \pm 0,56$ года, в группе контроля $24,8 \pm 0,52$ года.

Проведенный анализ показал, что все сформированные группы статистически однородны по возрастному составу ($\chi^2_{(2)} = 0,51$; $p = 0,77$).

$$\chi^2 = 0,51; p = 0,77$$

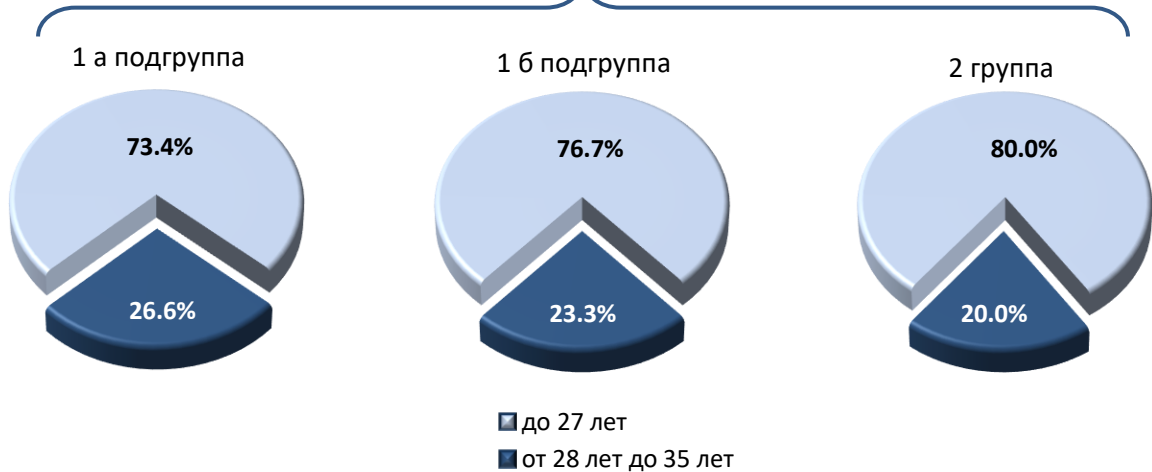


Рисунок 3.1.1* – Возрастная структура обследованных беременных

Возраст полового партнера находился в пределах 26 – 44 лет и в основной группе составил 34,2 лет, тогда как в контрольной – 27,6 лет ($p < 0,05$). Анализируя возраст мужчин обследованных беременных женщин, выявлено, что больше половины мужчин (60%) в основной группе были старше 35 лет, что в 1,6 раза больше по сравнению с группой контроля (60% и 36,7%, $p < 0,05$) (Таблица 2 Приложение).

Представленные данные показывают, что большую часть групп обследованных формировали женщины в возрасте старше 25 лет и мужчины старше 35 лет. Так, в 1а подгруппе они составили 57,5 %, в 1б группе – 85%, в группе контроля – 70%. Достаточно высокие цифры при оценке возраста позволяют убедиться в более поздней реализации репродуктивных функций современной половой пары.

Рассматривая семейный статус беременных женщин сравниваемых групп, следует отметить, что большинство из них были в зарегистрированном браке – 100 (83,3%) в основной группе и 26 (86,7%) в группе контроля ($p > 0,05$). В гражданском браке состояли 12 (10%) женщин основной группы и 3 (10%) группы контроля ($p > 0,05$). Остальные женщины указали, что они не замужем. Все группы были однородны по семейному положению (Таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1 – Распределение женщин сравниваемых групп по семейному положению

Социальное положение	1а подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			2 группа (контроля) (n=30)		
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ
Зарегистрированный брак	51	85,0	73,9-91,9	49	81,7	70,1-89,4	26	86,7	70,3-94,7
Гражданский брак	6	10,0	4,7-20,1	6	10,0	4,7-20,1	3	10,0	3,5-25,6
Не замужем	3	5,0	1,7-13,7	5	8,3	3,6-18,1	1	3,3	0,6-16,7
	$\chi^2 = 1,07; p = 0,90$								

При анкетировании беременных женщин уделялось внимание оценке социального, психологического статусов.

При анализе данных, полученных при проведении социальной стратификации беременных, установлено, что социальное положение обследуемых женщин значительно различалось (Таблица 3.1.2). Большая часть пациенток основной группы были специалистами – 22,5% или служащими – 25,8%, в группе контроля – 40% и 6,6%, соответственно, в группе контроля доля неработающих женщин составила 26,6%, против 16,6% основной группы.

Таблица 3.1.2 – Социальное положение обследованных пациенток

Социальный статус	1а подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			2 группа (контроля) (n=30)			Значимость различий при сравнении групп:		
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	1а-1б	1а-2	1б-2
Учащиеся	1	1,7	0,3-8,9	2	3,3	0,9-11,4	1	3,3	0,6-16,7	1,0*	1,0*	1,0*
Руководители	4	6,7	2,6-15,9	3	5,0	1,7-13,7	1	3,3	0,6-16,7	0,72*	0,66*	1,0*
Служащие	15	25,0	15,8-37,2	16	26,7	17,1-39,0	2	6,7	1,8-21,3	0,83	0,036	0,025
Рабочие	18	30,0	19,9-42,5	14	23,3	14,4-35,4	6	20,0	9,5-37,3	0,41	0,31	0,72
Специалисты	13	21,7	13,1-33,6	14	23,3	14,4-35,4	12	40,0	24,6-57,7	0,83	0,067	0,10
Неработающие	9	15,0	8,1-26,1	11	18,3	10,6-29,9	8	26,7	14,2-44,4	0,62	0,18	0,36

Примечание. * – значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях – значимость критерия χ^2 .

Высшее образование в основной группе имели 57,5% женщин, в группе контроля – 67 % (**Рисунок 3.1.2**).

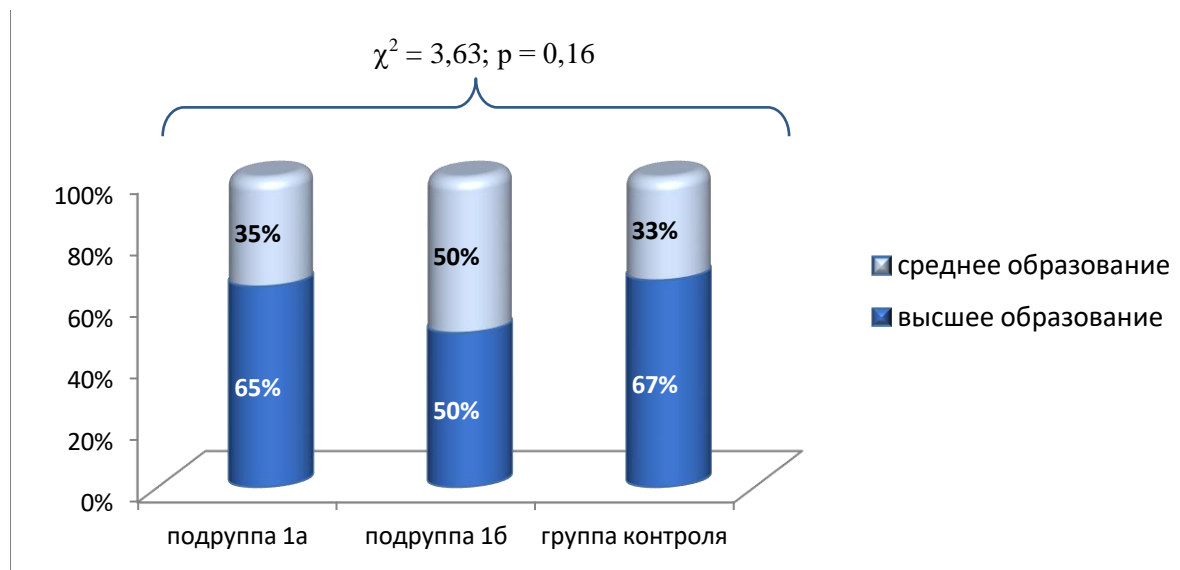


Рисунок 3.1.2 – Уровень образования обследованных беременных женщин

Проведенный анализ показал, что по таким характеристикам, как социальное и семейное положение, уровень образования и занятость, различий в группах не наблюдалось. Отметим также, что все беременные женщины с СПКЯ были примерно одного возраста, что позволило нам считать выделенные группы сопоставимыми, а полученные далее результаты обследования репрезентативными.

3.2 Результаты клинико-anamnestического обследования

Далее нами был проведен анализ состояния здоровья беременных женщин сравниваемых групп.

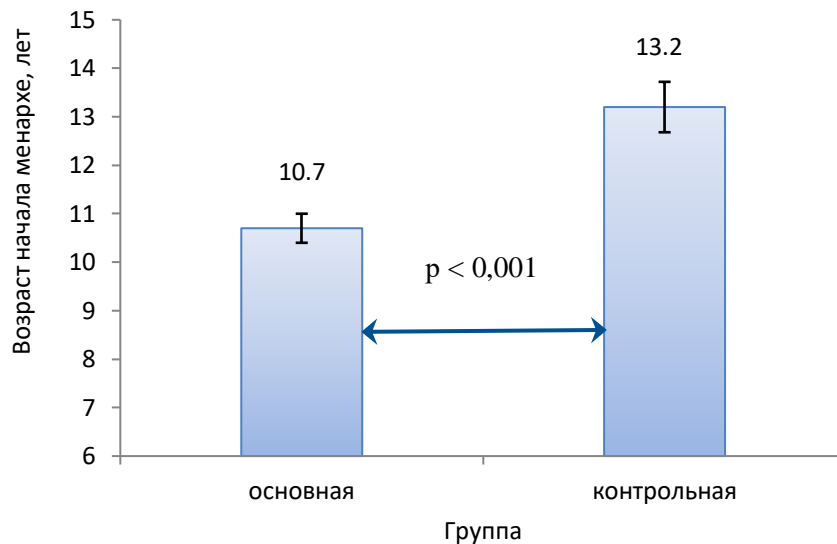
Менструальную функцию пациенток всех групп оценивали по таким анамнестическим параметрам, как сроки наступления менархе, длительность менструального цикла, продолжительность и регулярность менструаций. Одним из ведущих симптомов СПЯ, помимо метаболических расстройств и гиперандрогении, являются нарушения менструальной функции, нами были проанализированы ее показатели (**Таблица 3.2.1**).

Таблица 3.2.1 – Характеристика менструальной функции пациенток

Менархе	1а подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			2 группа (контроля) (n=30)			Значимость различий при сравнении групп:		
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	1а–1б	1а–2	1б–2
До 10 лет	18	30,0	19,9-42,5	22	36,7	25,6-49,3	0	0,0	0,0-11,4	0,44	<0,001	<0,001
10-12 лет	35	58,3	45,7-69,9	29	48,3	36,2-60,7	5	16,7	7,3-33,6	0,27	<0,001	0,0035
12-15 лет	7	11,7	5,8-22,2	9	15,0	8,1-26,1	23	76,7	59,1-88,2	0,59	<0,001	<0,001
Старше 15 лет	0	0,0	0,0-6,0	0	0,0	0,0-6,0	2	6,7	1,8-21,3	#	0,11*	0,11*
$\chi^2 = 63,32; p < 0,001$												
Характер нарушения менструальной функции												
Регулярные менструации	11	18,3	10,6-29,9	6	10,0	4,7-20,1	28	93,3	78,7-98,2	0,19	<0,001	<0,001
№91.3 Первичная олигоменорея	8	13,3	6,9-24,2	11	18,3	10,6-29,9	0	0,0	0,0-11,4	0,45	0,036	0,012
№91.4 Вторичная олигоменорея	30	50,0	37,7-62,3	33	55,0	42,5-66,9	0	0,0	0,0-11,4	0,58	<0,001	<0,001
№ 92.0 Обильные и частые менструации при регулярном цикле	6	10,0	4,7-20,1	4	6,7	2,6-15,9	2	6,7	1,8-21,3	1,0*	0,72*	1,0*
№ 92.1 Обильные и частые менструации при нерегулярном цикле	5	8,3	3,6-18,1	6	10,0	4,7-20,1	0	0,0	0,0-11,4	1,0*	0,16*	0,17*

Примечание. * – значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях – значимость критерия χ^2 ; # – вычисление критерия невозможно.

Анамнестические данные свидетельствовали о том, что в обеих группах женщин возраст менархе не соответствовал показателям здоровой популяции и в среднем составил в основной группе $10,7 \pm 1,6$ года, в группе контроля – $13,2 \pm 1,4$ года ($p < 0,001$) (**Рисунок 3.2.1**). Раннее половое созревание менархе, раннее адренархе – основная характеристика большинства женщин основной группы.



**Рисунок 3.2.1 – Возраст начала менархе
(M и 95% ДИ)**

На регулярный ритм менструаций указывали 17 (14,1%) женщин основной группы и 28 (93,3%) группы контроля. У остальных пациенток в основной группе имелись различные нарушения цикла. В частности, первичная олигоменорея была в анамнезе у 19 (15,8%), вторичная олигоменорея регистрировалась у 66 (55%). Кроме того, 10 (8,3%) женщин основной группы отмечали обильные и частые менструации при сохраненном менструальном цикле, а 11 (9,1%) жаловались на обильные и частые менструации при нерегулярном менструальном цикле. Отметим, что в группе контроля всего 2 (6,6%) женщины указали на обильные и частые менструации при сохраненном менструальном цикле.

Как видно из представленных результатов, анализ менструального цикла выявил 85,8% женщин, имеющих его нарушение.

Средний возраст начала половой жизни в группах составил $17,6 \pm 2,0$ лет.

Проведен анализ анамнестических данных экстрагенитальных заболеваний: заболевания выявлены у 80% – в 1а подгруппе, у 90% – в 1б подгруппе, и у 35% беременных контрольной группы. Наиболее часто встречались заболевания ССС (расстройство вегетативной нервной системы (ВСД по гипотоническому, гипертоническому и смешанному типам), гипертоническая болезнь, варикозная болезнь вен нижних конечностей): в 50,8% случаев у беременных из основной

группы, и в 16,6 % случаев из группы контроля. Ожирение или избыточная масса тела выявлена у 63,3% женщин в основной группе и у 10% в группе контроля. Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический панкреатит, хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей) выявлены у 27,5% женщин основной группы, в сравнении у 6,6% – из группы контроля. Анемия установлена у 22,5% (практически у каждой пятой) обследуемых основной группы, у 3,3% в группе контроля. Заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, хронический цистит) – у 21,6% женщин 1 группы и у 6,6% женщин из группы контроля. Заболевания органов дыхания (хронический бронхит, хронический тонзиллит, хронический гайморит, аллергический ринит, бронхиальная астма) наблюдались у 15% обследуемых из основной группы и у 10% из группы контроля. Отмечена высокая инфекционная заболеваемость в детстве – 60,8% в основной группе, 53,3% женщин группы контроля отметили этот факт. Часть женщин имела сочетание тех или иных заболеваний (**Рисунок 3.2.2, Таблица 3 Приложение**).

При анализе семейного анамнеза по сахарному диабету выявлено, что наибольший процент пациенток, близкие родственники которых болеют сахарным диабетом, наблюдается в основной группе 34 (28,3%), а в контрольной группе всего в 13,3% случаев. Таким образом, обследованные пациентки имели отягощенный соматический анамнез, следовательно, низкий индекс здоровья, на фоне которого женщины реализуют свою репродуктивную функцию. Это подчеркивает важность данного фактора в развитии гестационных осложнений.

Отметим наследственную отягощенность по материнской линии (СПКЯ): у 35% женщин из основной группы. В группе контроля наследственность, по материнской линии СПКЯ не отягощена.

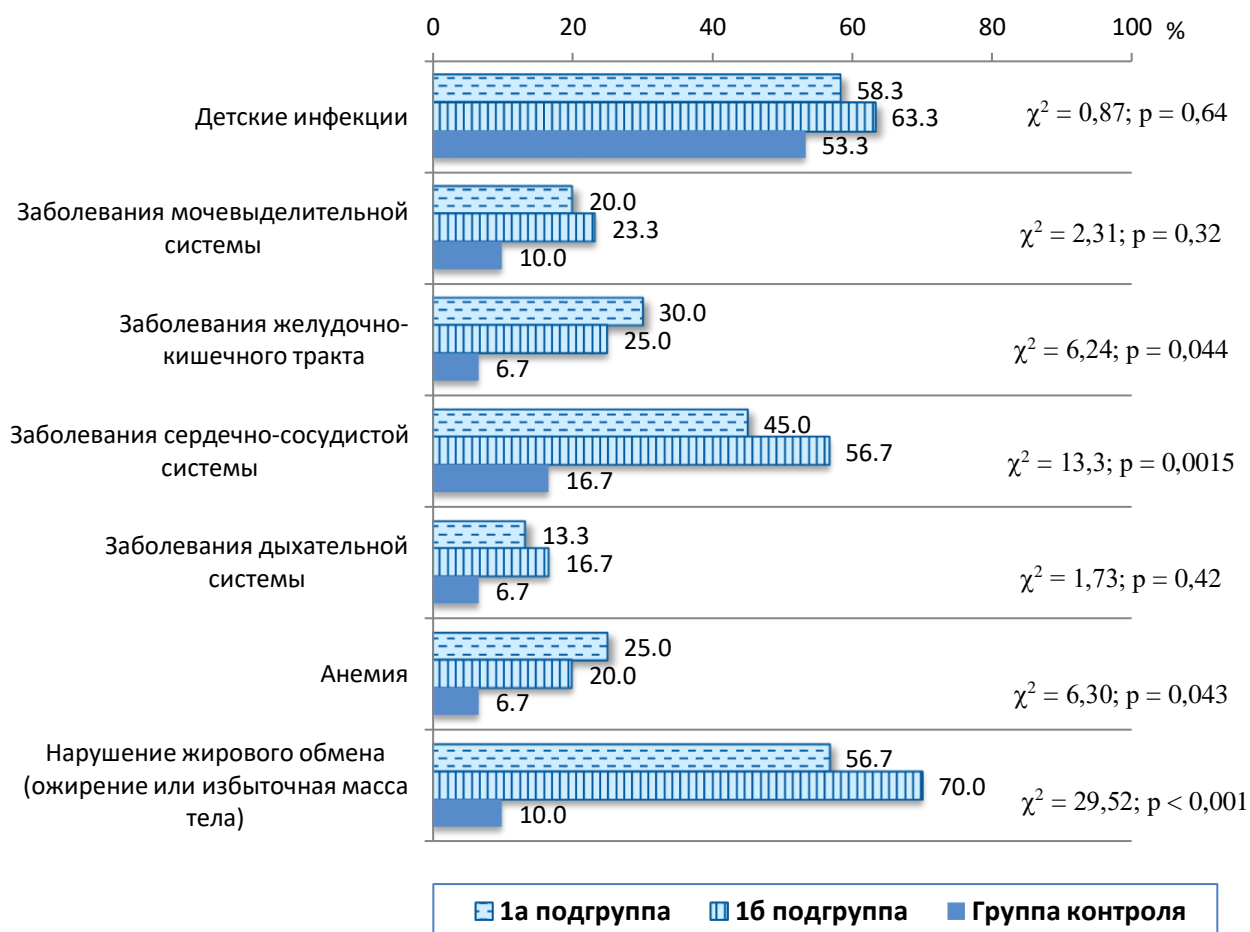


Рисунок 3.2.2 – Структура экстрагенитальных заболеваний обследованных беременных

Рассматривая расстройства питания и массу тела женщин сравниваемых групп, отметим, что индекс массы тела (ИМТ $\text{кг}/\text{м}^2$) в подгруппе 1а в среднем составил $25,0 \pm 1,28 \text{ кг}/\text{м}^2$ в подгруппе 1б – $28,7 \pm 2,6 \text{ кг}/\text{м}^2$, в группе сравнения – $24,4 \pm 0,7 \text{ кг}/\text{м}^2$ ($p < 0,001$). При этом беременные подгруппы 1б отмечали, что попытки снижения веса положительного результата не давали (Рисунок 3.2.3).

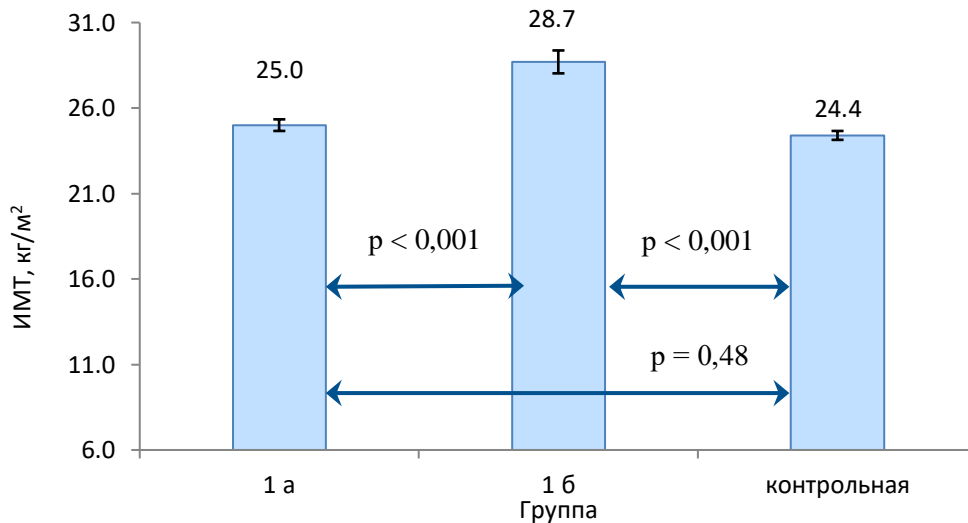


Рисунок 3.2.3 – ИМТ в сравниваемых группах у беременных женщин (M и 95% ДИ)

Анализ поведенческих особенностей свидетельствовал о том, что большинство женщин в 1б подгруппе 43 (71,6%) страдало пищевой аддикцией, в то время как в подгруппе 1а таких пациенток было только 13 (21,6%), в контрольной группе таких пациенток не было ($p < 0,001$). Как видно из **Рисунка 3.2.4 и Таблицы 4 Приложения**, 1б подгруппа демонстрировала высокие цифры по никотинозависимости 17 (28,3%), по низкой стрессоустойчивости 38 (63,3%), подавляющее большинство беременных этой подгруппы имело низкую физическую активность 57 (95%). Особую тревогу вызывает факт наличия депрессии в подгруппе 1б – 35%, против 8,3% в подгруппе 1а. На втором месте была гиподинамия – 68 (87,1%) в основной группе и 22 (32,8%) – соответственно. На низкую стрессоустойчивость и снижение физической активности указывало примерно одинаковое число женщин в подгруппе 1а и группе контроля: 12 (20%) и 5 (16,6%), 18 (30%) и 11 (36,6%) соответственно. При опросе беременных выявлено, что прием фолатов осуществляли 100% беременных 1а подгруппы, в 1б подгруппе всего 30% , а в группе контроля таких беременных было 80%. Подгруппа 1б ярко демонстрирует сегодняшний тренд – отсутствие нутрициального программирования. Беременные без фолатной поддержки начали их прием только с момента обращения в женскую консультацию и постановки на учет по беременности.

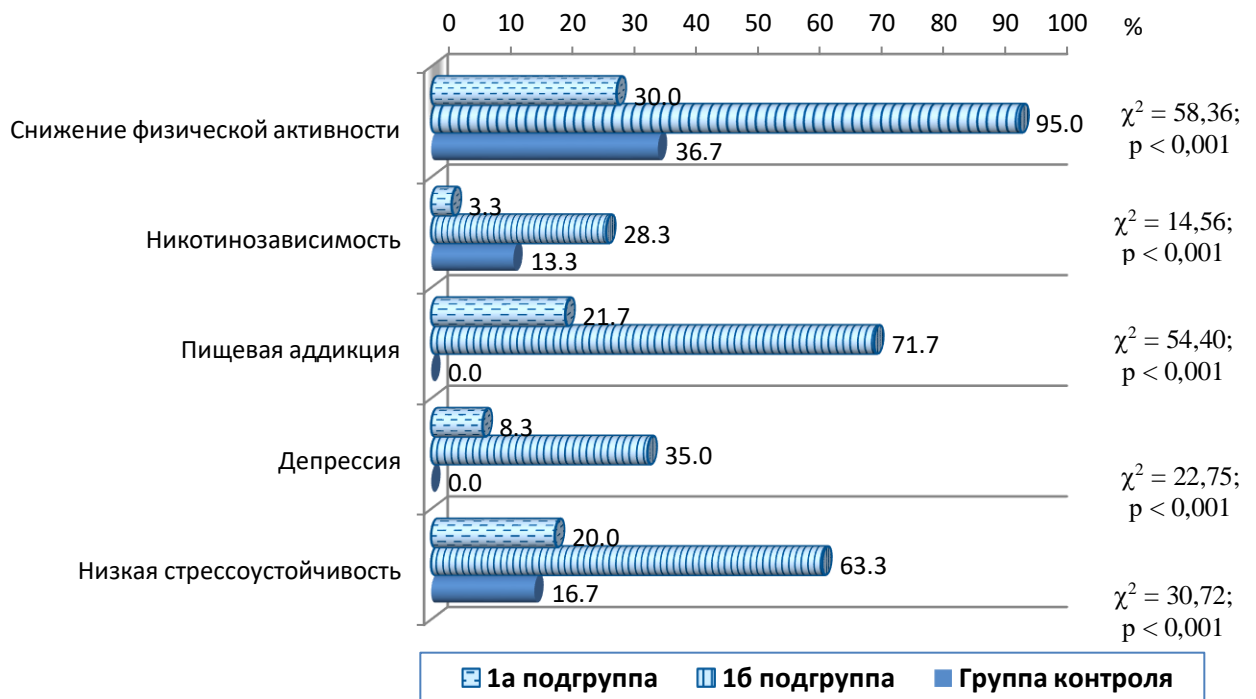


Рисунок 3.2.4 – Структура поведенческих особенностей обследованных беременных на предгравидарном этапе

Интерес представляет определение уровней тревоги и депрессии как тяжелых последствий продолжительного воздействия хронического стресса. Показатели были определены у пациенток обеих подгрупп с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). В 1а-подгруппе он составил 25%, в 1б – 87%, в группе контроля 19%.

Еще одним параметром, необходимым для полноценной оценки психоэмоционального состояния пациенток, является невротизация, измеренная нами с помощью методики экспресс-диагностики Хека и Хесса (1975). Ввиду патогенетических особенностей синдрома поликистозных яичников, приводящих к стойкому и длительному влиянию стрессогенных факторов (дисбаланс стероидов, дерматологические проявления избытка андрогенов, гиперинсулинемия, социальные последствия и перманентные переживания) мы также сочли необходимым определить уровень личностной тревожности по шкале Спилбергера–Ханина. Полученные результаты отражены в **Таблице 3.2.2.**

Таблица 3.2.2 – Уровни невротизации и личностной тревожности обследованных женщин

Уровень тревожности	Основная группа			2 группа (контроля) (n = 30)	Значимость различий при сравнении групп:		
	Всего (n = 120)	Подгруппа 1a (n = 60)	Подгруппа 1б (n = 60)		1a–1б	1a–2	1б–2
Уровень невротизации							
Высокий	66 (55%)	27 (45%)	39 (65%)	5 (16,7%)*	0,028	0,0081	< 0,001
Низкий	54 (45%)	33 (55%)	21 (35%)	25 (83,3%)*			
				$\chi^2 = 18,96; p < 0,001$			
Личностная тревожность							
Высокий	38 (31,7%)	13 (21,7%)	25 (41,6%)	2 (6,7%)*	0,019	0,072	< 0,001
Умеренный	61 (50,8%)	33 (55%)	28 (46,7%)	10 (33,3%)*	0,36	0,052	0,23
Низкий	21 (17,5%)	14 (23,3%)	7 (11,7%)	18 (60%)*	0,093	< 0,001	< 0,001
				$\chi^2 = 30,36; p < 0,001$			

Высокий уровень невротизации в 1б подгруппе был определен в 1,4 раза чаще, по сравнению с подгруппой 1a, и в 3,9 раз – по сравнению с группой контроля. Максимальные показатели личностной тревожности были установлены в основной группе. Полученные данные подтверждают наше предположение о том, что заболевание откладывает отпечаток на личном портрете пациенток. Распространенность высокого уровня тревожности у пациенток с СПКЯ выше в 4,7 раз, умеренного – в 1,5 раза. Пациентки с СПКЯ, получавшие комплексную прегравидарную подготовку с адекватным мониторингом беременности с первого дня задержки, демонстрируют лучшие показатели, характеризующие их психоэмоциональный статус. Таким образом, данный анализ демонстрирует факт наличия невротизации высокой степени на этапе реализации фертильности и ранних сроках беременности.

Показатели акушерского анамнеза, представленные в **Таблице 3.2.3**, демонстрируют, что количество первобеременных было сопоставимо во всех группах. Настораживал факт высокой частоты анамнестических репродуктивных и перинатальных потерь у обследованного нами контингента: наличия

преэклампсии в предыдущих родах у беременных основной группы (в подгруппе 1а на 3 родов пришлось 66,6% случаев – 2 родов с умеренной преэклампсией, в подгруппе 1б на 5 родов – 60%, в группе контроля таких беременных не было. До наступления настоящей беременности количество случаев неразвивающейся беременности были сопоставимы во всех группах.

Таблица 3.2.3 – Характеристика беременных обследованных групп по акушерско-гинекологическому анамнезу

Показатель	1а подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			2 группа (контроля) (n=30)			Значимость различий при сравнении групп:		
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	1а-1б	1а-2	1б-2
Первобеременные	51	85,0	73,9-91,9	48	80,0	68,2-88,2	22	73,3	55,6-85,8	0,47	0,18	0,47
Повторнобеременные	9	15,0	8,1-26,1	12	20,0	11,8-31,8	8	26,7	14,2-44,4			
Повторнородящие	3	5,0	1,7-13,7	5	8,3	3,6-18,1	6	20,0	9,5-37,3	0,46	0,055*	0,17*
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	4	6,7	2,6-15,9	3	5,0	1,7-13,7	2	6,7	1,8-21,3	0,72*	1,0*	1,0*
Искусственный аборт	2	3,3	0,9-11,4	4	6,7	2,6-15,9	0	0,0	0,0-11,4	0,68*	0,55*	0,30*
Преэклампсия в анамнезе	2	3,3	0,9-11,4	3	5,0	1,7-13,7	0	0,0	0,0-11,4	1,0*	0,55*	0,54*

Примечание. * – значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях – значимость критерия χ^2 .

Подгруппа 1а на предгравидарном этапе активно наблюдалась у акушера гинеколога, с целью коррекции проявлений СПКЯ. Подгруппа 1б, обратилась на консультацию с беременностью, которая наступила спонтанно, без системной подготовки. Время до наступления беременности у пациенток подгруппы 1б составило 3,4 года, при этом лечение бесплодия у них не проводилось.

Тщательно проведен анализ лечебной тактики СПКЯ на предгравидарном этапе в исследуемых подгруппах (Рисунок 3.2.5, Таблица 5 Приложение).



Рисунок 3.2.5 – Лечение СПКЯ у обследованных беременных на предгравидарном этапе

Важным аспектом сохранения психологического комфорта и психического здоровья была косметологическая составляющая от проводимого лечения у беременных в группах сравнения. В 1а подгруппе отмечено: снижение уровня секреции кожного сала (жирной себореи) и существенное уменьшение сальности кожи и волос, положительная динамика угревых высыпаний (прекратилось появление свежих комедонов, активно регрессировали островоспалительные элементы, в первую очередь пустулы и кисты, быстрее регрессировали акне на лице по сравнению с высыпаниями на туловище), уменьшение количества терминальных волос (стержневые, жесткие и пигментированные) в зонах над верхней губой, подбородке, зоне роста бакенбардов, на груди, вокруг сосков, по белой линии живота, поясничной области, на внутренней поверхности бедер,

уменьшение выпадения волос в на голове (снижение диффузной алопеции). В 16 подгруппе беременные отмечали: усиленное оволосение по мужскому типу (увеличение количества терминальных волос в зонах над верхней губой, подбородке, зоне роста бакенбардов, на груди, вокруг сосков, по белой линии живота, поясничной области, на внутренней поверхности бедер, жирная себорея (усиленная продукция кожного сала на лице в области лба, и носогубного треугольника, на передней поверхности грудной клетки, на спине, в области плеч и на волосистой части головы), развитие акне-элементов (открытые и закрытые комедоны, папулы, пустулы и кисты), выраженное выпадение волос на голове (андрогензависимая алопеция). В группе контроля беременные не предъявляли жалоб на андрогензависимые дерматиты (**Рисунок 3.2.6, Таблица 6 Приложение**).

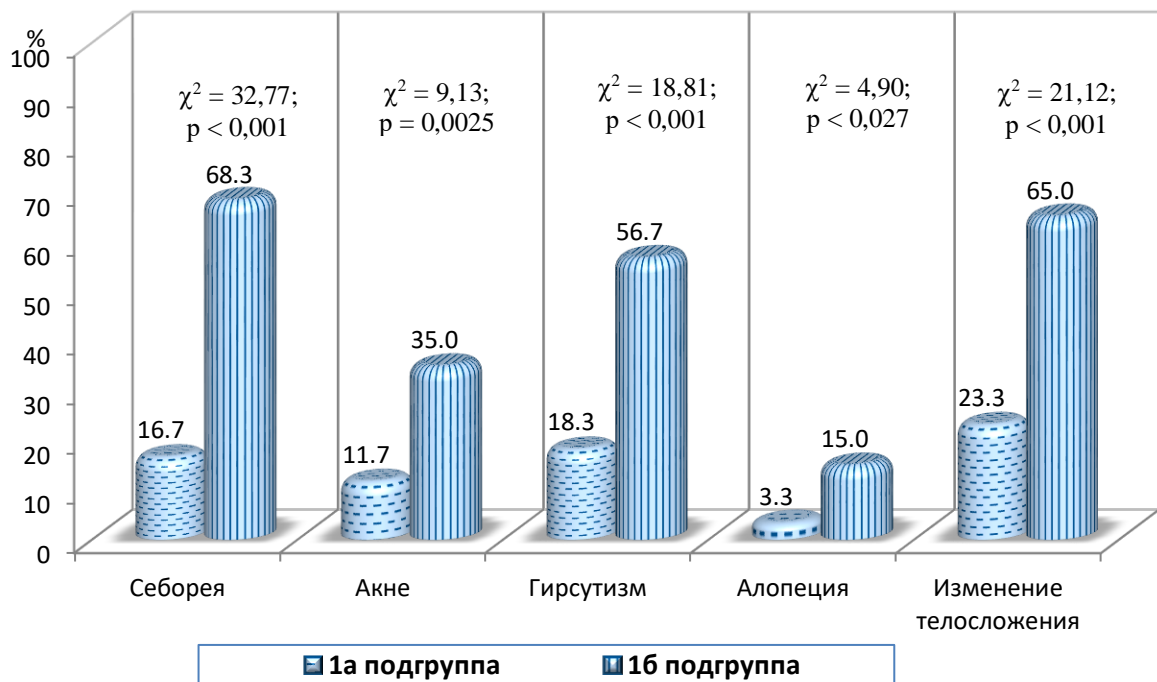


Рисунок 3.2.6 – Распределение андрогензависимых дерматитов беременных основной группы

Выявлены особенности при проведении анализа клинико-лабораторной характеристики у беременных обследуемых групп по триместрам (**Рисунок 3.2.7-3.2.14, Таблица 7 Приложение**).

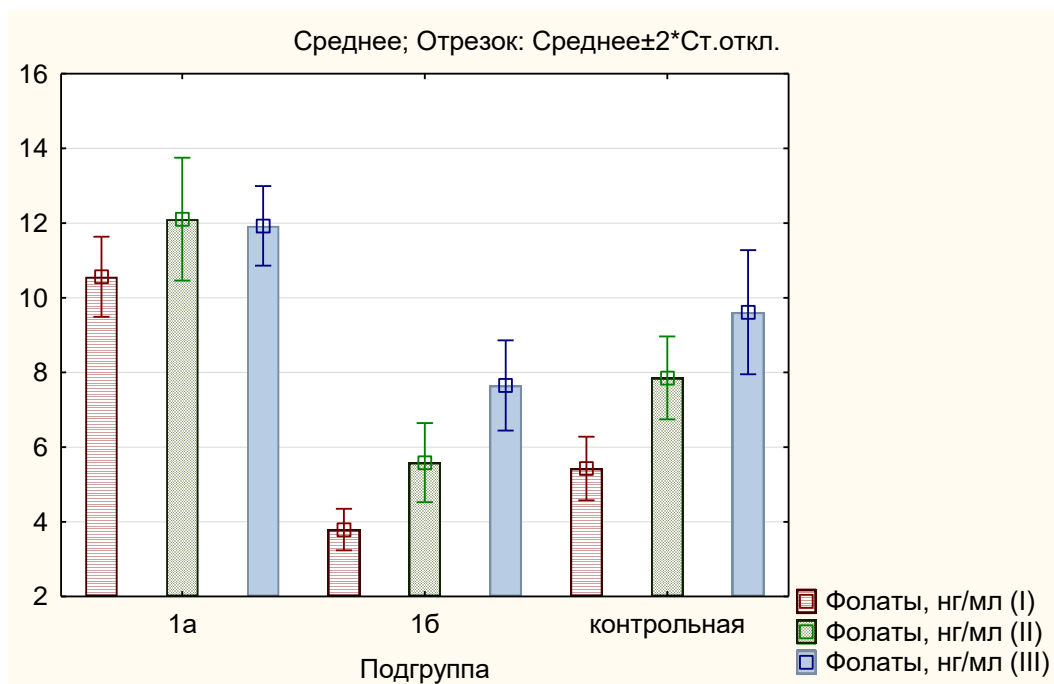


Рисунок 3.2.7 – Уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови у беременных основной и контрольной группы по триместрам беременности

Общеизвестно отрицательное влияние гормональных нарушений на перинатальные исходы, что также подтверждается и нашим исследованием. С учетом поставленных задач, обследуемым беременным женщинам наряду с общепринятым при беременности клиническим, акушерским, лабораторным и инструментальным обследованиями, принимая во внимание клинические рекомендации по гиповитаминозу D у взрослых Российской ассоциации эндокринологов ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, был исследован уровень 25-гидроксикальциферола в плазме крови. Согласно критериям, изложенным в клинических рекомендациях, для оценки степени насыщенности организма беременной витамином D за норму принимается уровень 25-гидроксикальциферола в крови более 30 нг/мл (75 нмоль/л), за недостаточность – концентрация 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), за дефицит – ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л).

Полученные нами результаты демонстрируют высокую частоту встречаемости гиповитаминоза D: средние значения витамина D в подгруппе 1б и

контрольной группах составили $22,2 \pm 4,3$ и $24,7 \pm 3,3$ нг/мл соответственно, тогда как беременные подгруппы 1а демонстрировали уровень витамина D $32,0 \pm 4,8$ нг/мл, что свидетельствует о правильной предгравидарной подготовке и своевременной оценке показателя (**Рисунок 3.2.8**).

Установленные результаты свидетельствуют о важности исследования этого показателя, а также профилактики недостаточности и дефицита витамина D.

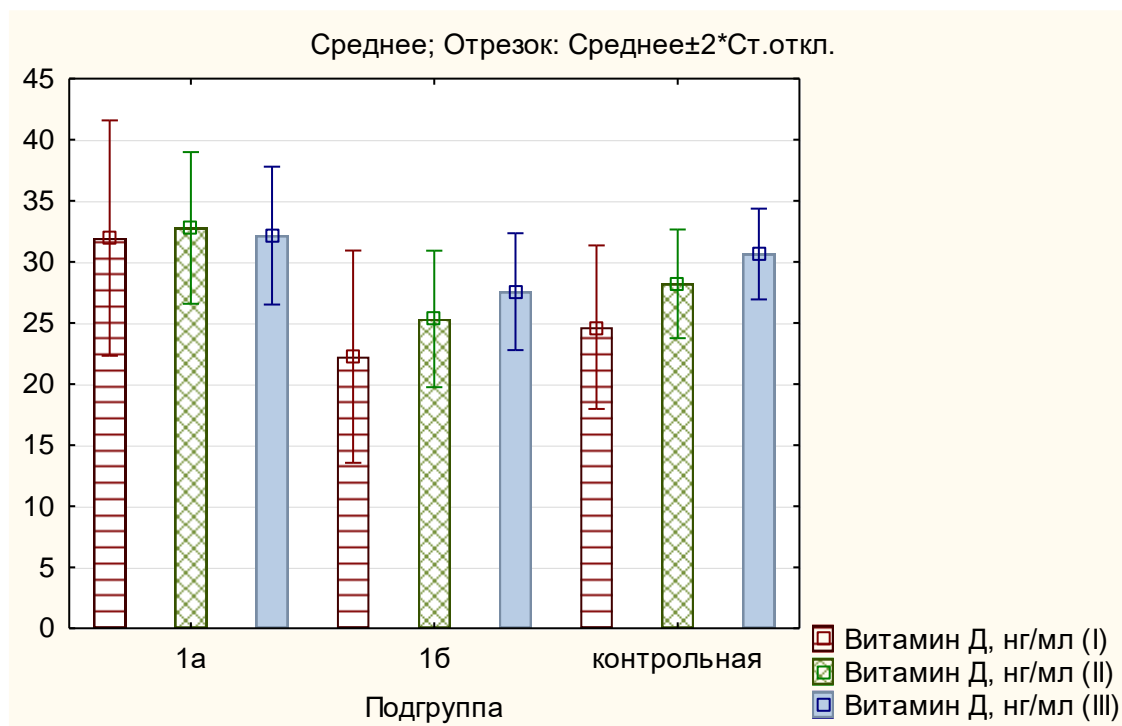


Рисунок 3.2.8 – Изменение уровня витамина D по триместрам беременности в основной и контрольной группах беременных женщин

Уровни триглицеридов (как еще один из маркеров дисфункции эндотелия) в сыворотке в подгруппах беременных и группе сравнения также достоверно различались на раннем и позднем сроке гестации (**Рисунок 3.2.9**). В I триместре беременности в подгруппе 1б уровень триглицеридов составлял $1,9 \pm 0,2$ ммоль/л по сравнению с $1,4 \pm 0,3$ ммоль/л в подгруппе 1а, однако оба значения укладывались в диапазон нормы. Во II триместре имелась незначительная тенденция к росту триглицеридов в подгруппе 1б с $1,9 \pm 0,2$ ммоль/л до $2,0 \pm 0,2$ ммоль/л. В III триместре беременности эта тенденция принимала закономерный

характер, так уровень триглицеридов был достоверно выше у беременных 1б подгруппы – $2,6 \pm 0,2$ ммоль/л по сравнению с $1,5 \pm 0,2$ ммоль/л в подгруппе 1а. Уровни триглицеридов в сыворотке крови беременных основной группы и группы сравнения по триместрам беременности отражены на **Рисунке 3.2.9**.

При оценке ЛПНП у беременных 1а подгруппы и группы контроля достоверных изменений в I триместре беременности не выявлено. Напротив, у беременных 1б подгруппы уровень ЛПНП начиная с I триместра значимо выше ($p < 0,05$), чем в сравниваемых группах, и их концентрация, обладающая атерогенными свойствами, статистически достоверно увеличивалась к III триместру, достигнув максимума (**Рисунок 3.2.10**). Анализируя растущее соотношение меняющихся ХС, ЛПНП (с учетом их биологической значимости), следует принимать в расчет, что нарастание факторов атерогенности может неблагоприятно отразиться на дальнейшем течение беременности, так как способствует возникновению системного эндотелиоза, с поражением микроциркуляторного русла с дальнейшим развитием преэклампсии.

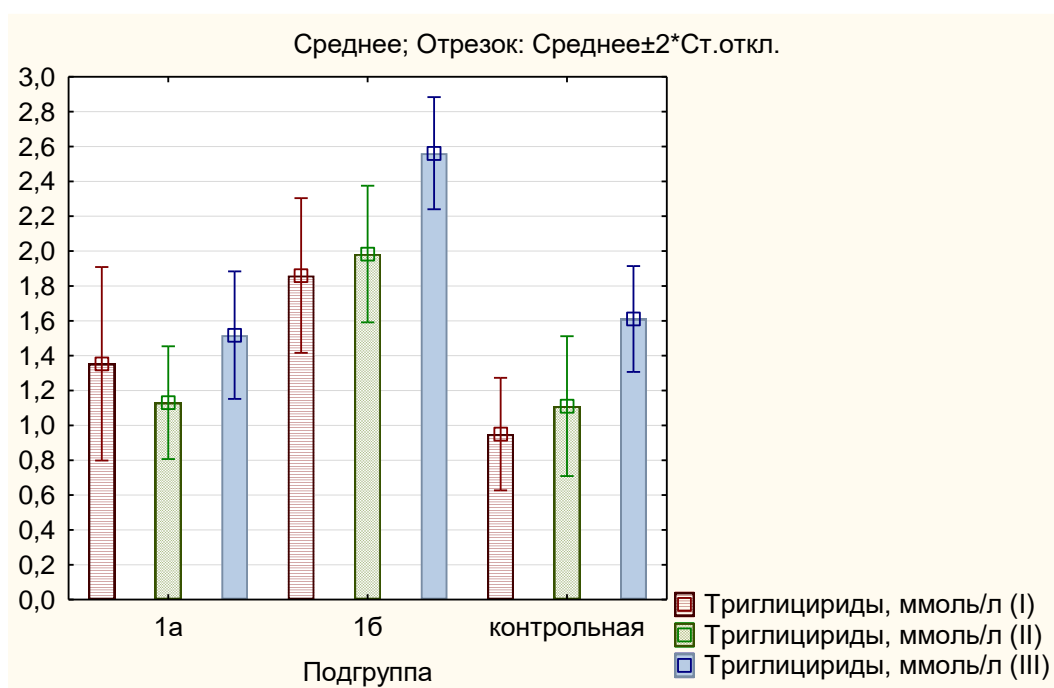


Рисунок 3.2.9 – Содержание триглицеридов в динамике по триместрам беременности

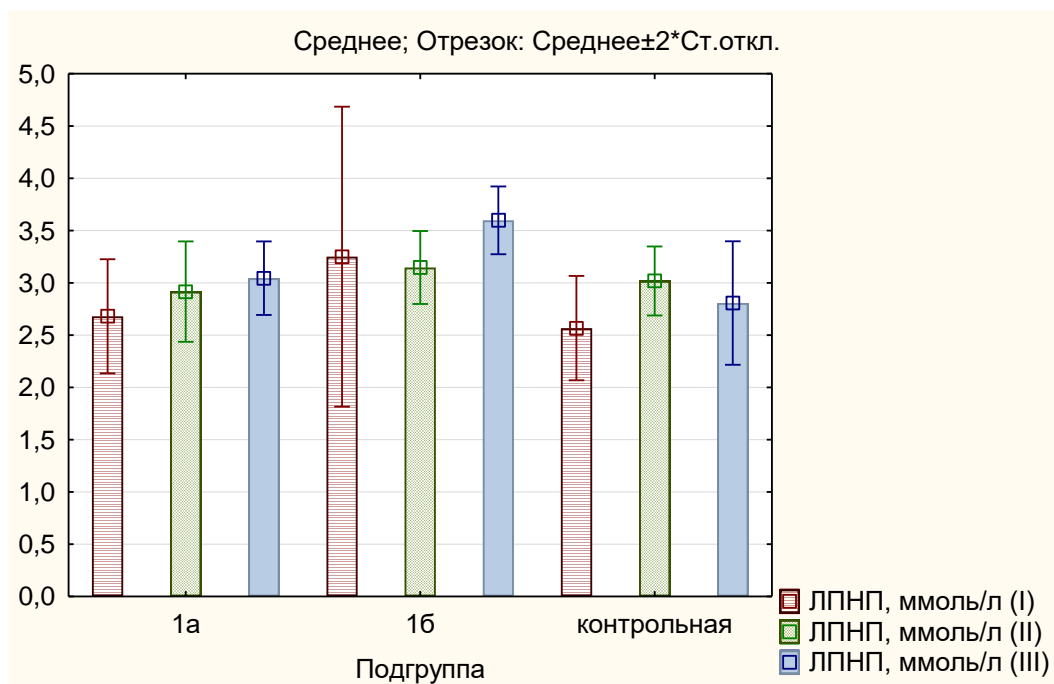


Рисунок 3.2.10 – Уровень ЛПНП в динамике по триместрам беременности

Интерес для анализа представляют статистически значимые различия в уровнях мочевой кислоты между группами сравнения согласно данным дисперсионного анализа ($p < 0,0001$; **Рисунок 3.2.11**). Уровень мочевой кислоты статистически значимо не различался между группами сравнения в первом триместре, средний уровень мочевой кислоты не превышал нормальные уровни для беременных в подгруппах 1a и 1б и составил $229,3 \pm 8,2$ и $328,6 \pm 8,5$ мкмоль/л соответственно, однако, в подгруппе 1б ее уровень имел тенденцию к увеличению до верхних границ нормы.

Обнаружены изменения маркера дисфункции эндотелия — проявившиеся в повышении гомоцистеина сыворотки крови, уровни которого достоверно различались между пациентками исследованных групп. Наши исследования доказали статистически значимый рост содержания гомоцистеина в сыворотке крови у обследованных пациенток в подгруппе 1б по мере увеличения срока гестации. Из **Рисунка 3.2.12** видно, что уровни гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови выше у пациенток 1б подгруппы, начиная с первого триместра беременности. Наименьшие уровни ГЦ в сыворотке крови выявлены у пациенток подгруппы сравнения 1a и у беременных группы контроля. Во II и III триместрах, сохранилась аналогичная тенденция к повышению уровня гомоцистеина в 1б подгруппе (с $8,3 \pm 0,5$ мкмоль/л в I триместре,

до $8,7 \pm 0,4$ и $9,8 \pm 0,4$ во II и III триместрах, в подгруппе беременных 1a и группе контроля не отмечена тенденция к повышению гомоцистеина, различия в его концентрации были статистически недостоверны.

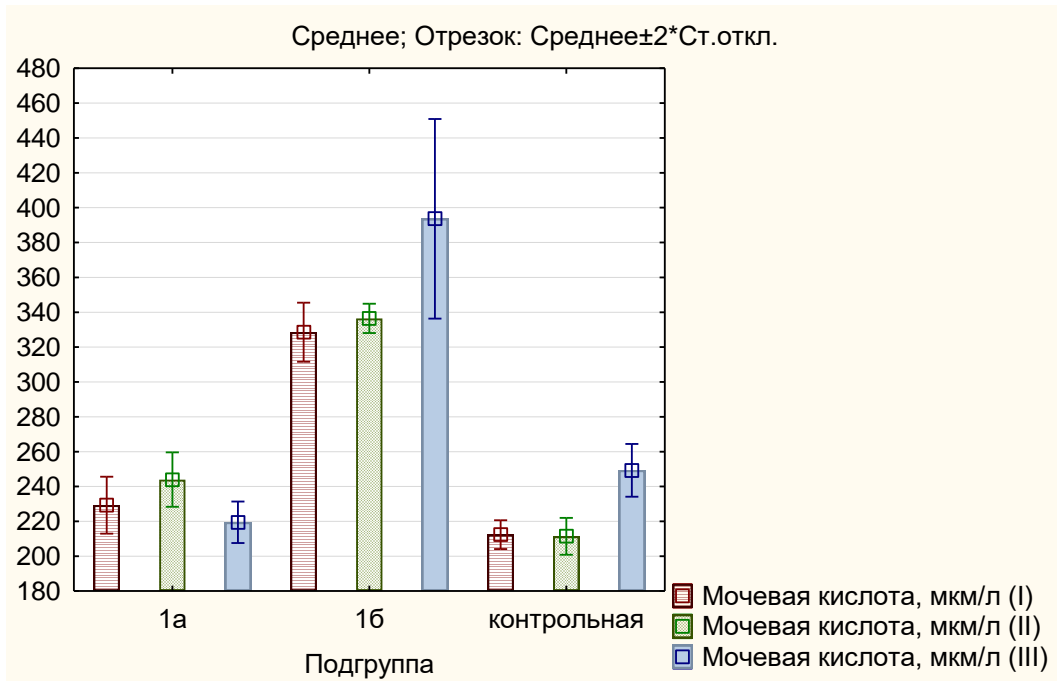


Рисунок 3.2.11 – Уровень мочевой кислоты в динамике по триместрам беременности

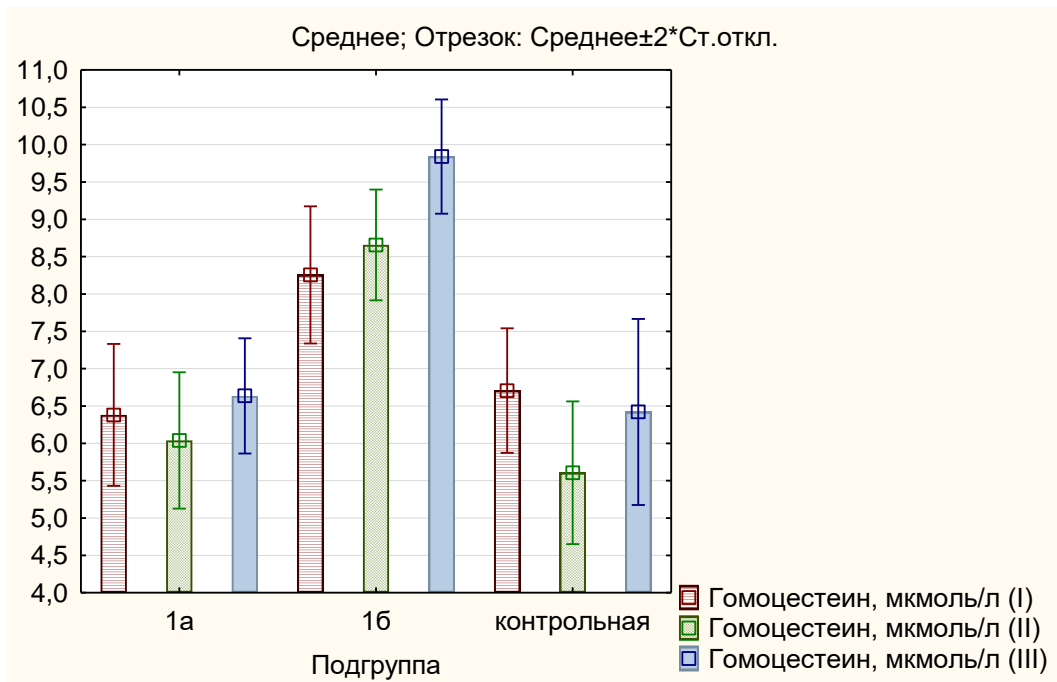


Рисунок 3.2.12 – Уровень гомоцистеина в динамике по триместрам беременности

В различные trimestры гестации изучены биохимические показатели сыворотки крови, которые могут характеризовать системное воспаление – фибриноген и СРБ (Рисунок 3.2.13 и 3.2.14). В группе сравнения с физиологическим течением беременности наблюдался достоверный рост фибриногена от I к III триместру беременности и умеренное, но статистически достоверное, при этом уровень СРБ в III триместре был выше, чем в I и II, но данное различие было статистически незначимо.

Динамика той же направленности – повышение уровней фибриногена, СРБ с увеличением срока беременности наблюдалась и у беременных подгрупп 1а и 1б, однако у беременных 1б подгруппы уровень фибриногена был достоверно выше, чем у беременных подгруппы 1а, в I и III триместрах беременности, а уровень СРБ — статистически значимо выше в III триместре гестации.

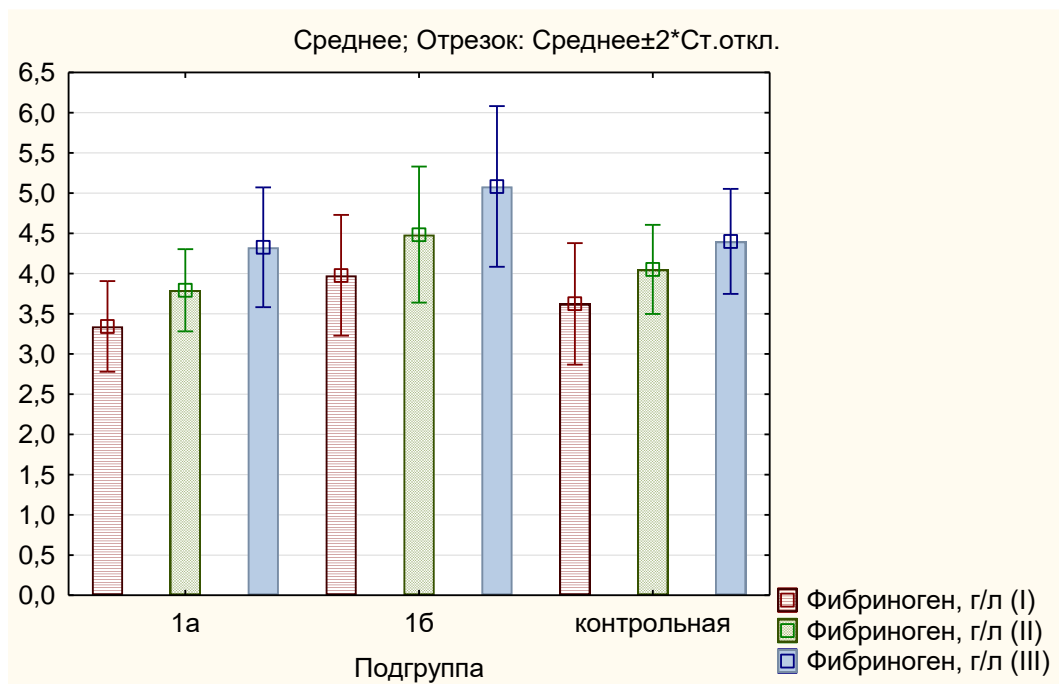


Рисунок 3.2.13 – Уровень фибриногена в динамике по триместрам беременности

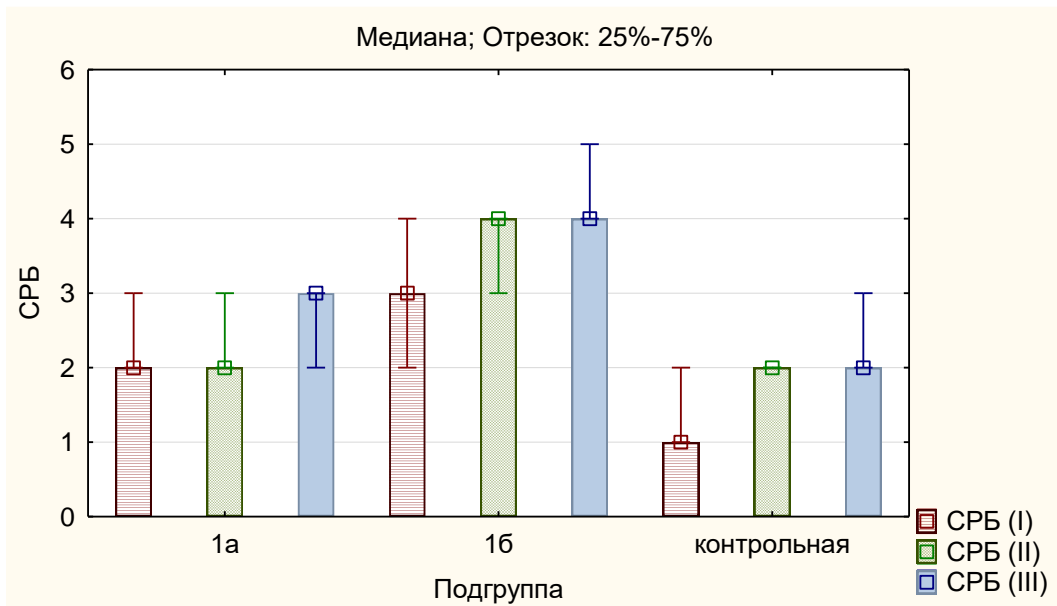


Рисунок 3.2.14 – Уровень С-реактивного белка в динамике по триместрам беременности

Анализируя уровень глюкозы в сыворотке крови, принимая во внимание клинические рекомендации по гестационному сахарному диабету (ГСД) Министерства здравоохранения Российской Федерации, у некоторых беременных впервые был выявлен ГСД. Диагноз правомочен при уровне глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,1$ ммоль/л. В I триместре беременности ГСД был выявлен у 2 (3,3%) беременных 1a подгруппы (хотя индекс НОМА-IR за пределы нормы выходил только в единичных случаях), у 11 (18,3%) беременных 1б подгруппы (индекс НОМА-IR выше нормы в подавляющем большинстве), у 1 (3,3%) беременной из группы контроля (индекс НОМА-IR в норме). Все беременные с выявленным ГСД были проконсультированы у эндокринолога. Назначена коррекция гипергликемии путем диетотерапии с ведением дневников контроля гликемии натощак, до и через час после приема пищи; дополнительного назначения инсулинотерапии им не потребовалось.

Исследование уровня инсулина, как основного энергетического субстрата, способствующему попаданию глюкозы в клетку и глюкозы, позволило оценить индекс инсулинорезистентности. При инсулинорезистентности снижается чувствительность тканей к инсулину, глюкоза не поступает в клетки, развивается энергетический голод. Индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of

Insulin Resistance) был рассчитан по формуле: $\text{НОМА-IR} = (\text{уровень глюкозы (ммоль/л)} \times \text{уровень инсулина (мкМЕ/мл)}) / 22,5$. В норме индекс инсулинорезистентности НОМА не превышает 2,7.

При анализе уровня глюкозы натощак в сыворотке крови у беременных исследуемых групп отмечено достоверное различие: выявлены более высокие значения данного показателя по сравнению с таковыми у беременных подгруппы 1б, в подгруппе 1а и контрольной группе средняя концентрация глюкозы в I–III триместре составила $4,6 \pm 0,3$ ммоль/л и $4,5 \pm 0,3$ ммоль/л соответственно (**Рисунок 3.2.15, Таблица 8 Приложение**), при этом индекс НОМА-IR ни у одной беременной не превысил нормальные показатели. Уровень инсулина группе контроля также был в пределах референсного интервала (**Рисунок 3.2.16, Таблица 8 Приложение**). Однако сравнивая процентильные коридоры индекса НОМА-IR, следует отметить, что с увеличением срока гестации наблюдался рост показателя инсулинорезистентности, но наиболее высокие показатели наблюдались именно в подгруппе 1б, начиная с I триместра беременности. Необходимо отметить, что инсулинорезистентность увеличивалась в зависимости от срока гестации во всех группах (**Рисунок 3.2.17, Таблица 8 Приложение**).

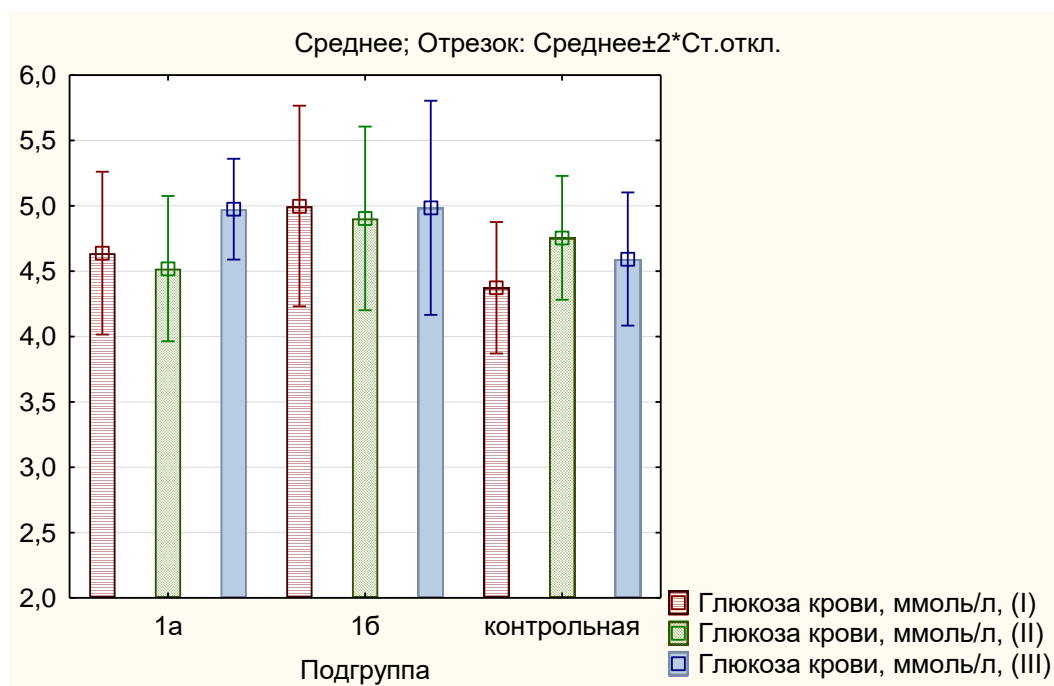


Рисунок 3.2.15 – Содержание глюкозы в сыворотке крови женщин обследуемых групп в I–III триместрах беременности

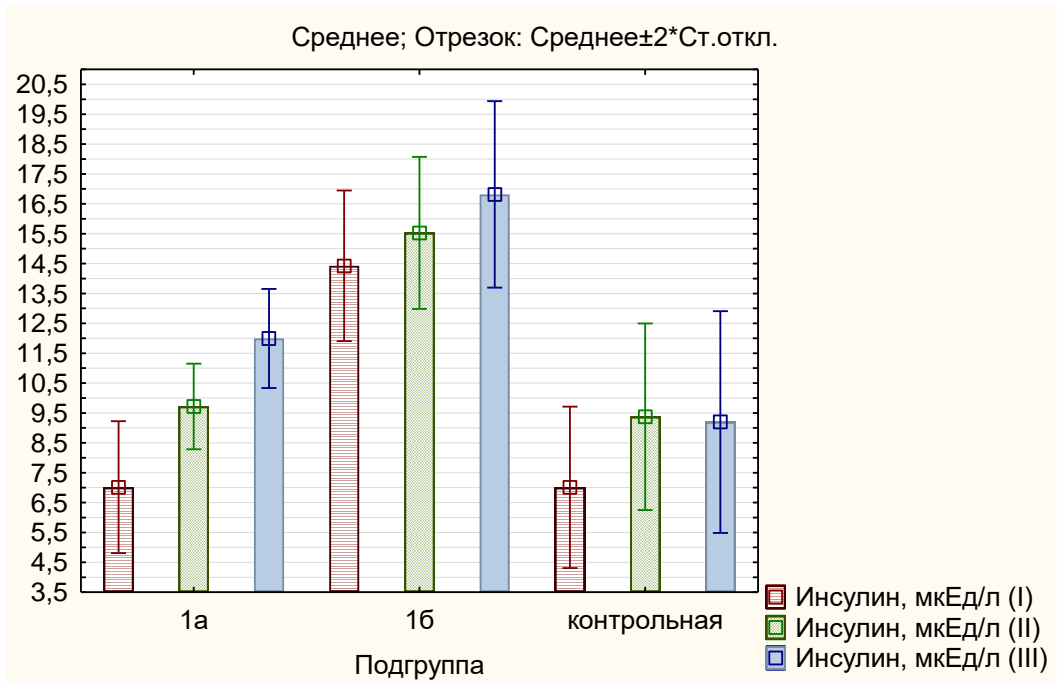


Рисунок 3.2.16 – Содержание инсулина в сыворотке крови женщин обследуемых групп в I–III триместрах беременности

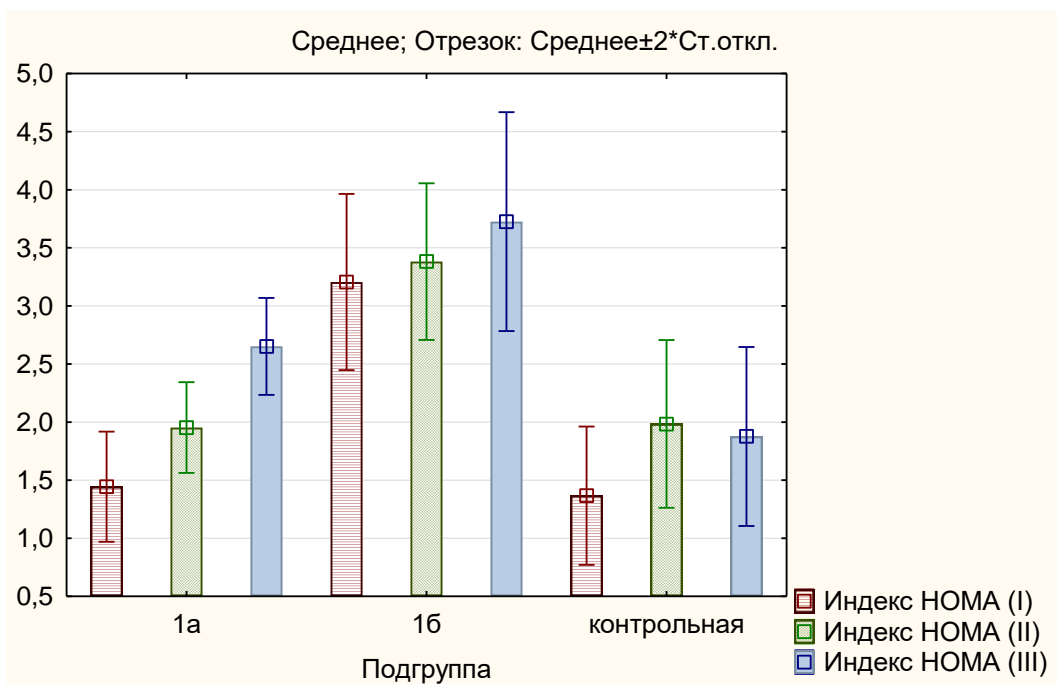


Рисунок 3.2.17 – Индекс НОМА у женщин обследуемых групп в I–III триместрах беременности

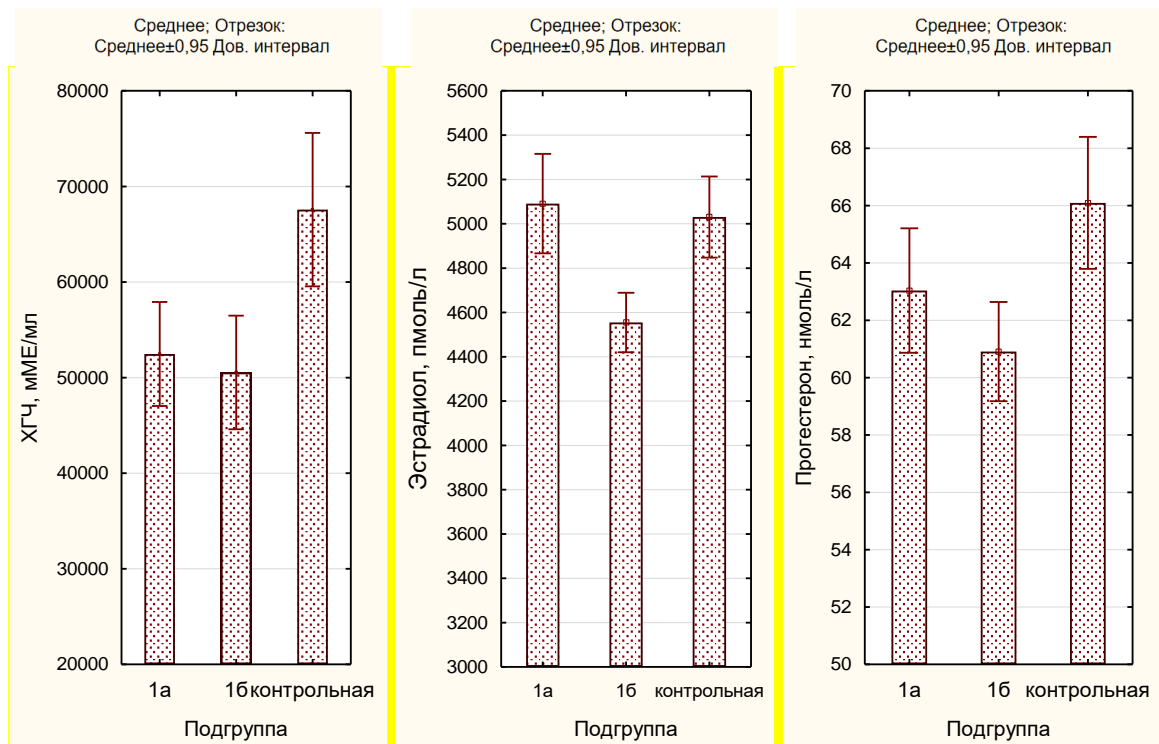


Рисунок 3.2.18 – Особенности гормональных показателей у беременных обследуемых групп

Изучение результатов гормонального исследования в ранние сроки беременности не выявило отклонений от нормативных показателей во всех группах, хотя в подгруппе 1б прослеживается тенденция к снижению показателей до нижнего предела референсного интервала (**Рисунок 3.2.18**).

Анализ течения I триместра у беременных сравниваемых групп позволил установить существенные отличия по частоте выявления осложнений гестационного процесса. Данные о патологии I триместра представлены на **Рисунке 3.2.19**. Неосложненное течение I триместра оказалось наиболее характерно для группы контроля – 24 пациентки (80 %). Отмечены различия между подгруппами основной группы в течении I триместра: его неосложненное течение в подгруппе 1а у 41 (68,3 %), в подгруппе 1б у 21 (35 %). Наиболее распространенной патологией первого триместра явилась угроза прерывания беременности, анемия беременности, ГСД, дефицит витамина Д.

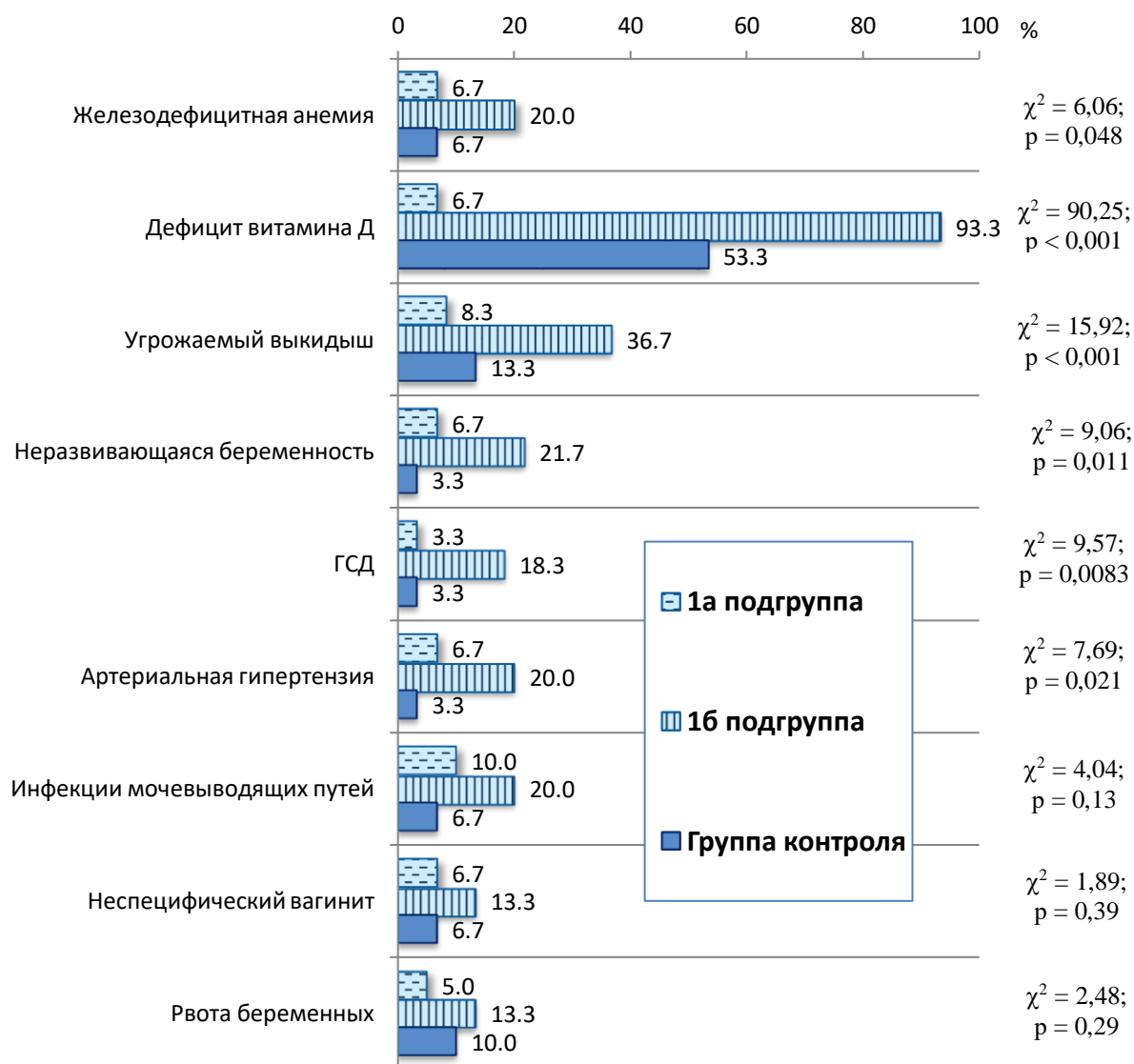


Рисунок 3.2.19 – Осложнения I триместра беременности

Общий показатель госпитализаций беременных в сроке до 12 недель составил 19,3 % (29). Основанием для госпитализации в стационар послужил угрожающий выкидыш. Однако в подгруппе 1а таких беременных было значительно меньше 5 (8,3%), чем в подгруппе 1б – 22 (36,6%, $p < 0,001$), и статистически не отличалось от показателя в группе контроля (13,3%, $p = 0,46$). Нерезвивающаяся беременность была подтверждена у 17 (14,1%) беременных основной группы: в подгруппе 1а таких беременных было 4 (6,6%), а в подгруппе 1б таких беременных было 13 (21,6%), в группе контроля их число составило 1 (3,3%).

Неразвивающаяся беременность потребовала прерывания медикаментозным способом у 18 (12%) от общего количества беременных.

Кольпит беременных в 1а подгруппе и контрольной группе выявлялся с одинаковой частотой – 6,6% случаев, в подгруппе 1б у 8 (13,3%) беременных.

Кроме того, 4 (6,6%) беременным подгруппы 1б потребовалась госпитализация для подбора антигипертензивной терапии и 3 (5%) в урологический стационар. При сравнении количества госпитализаций пациенток в первом триместре между группами выявлены значимые различия ($p < 0,05$).

Проанализированы данные о приеме лекарственных препаратов во время I триместра беременности, которые были получены в результате анализа диспансерных карт беременных и выписных эпикризов (Таблица 3.3.4).

В исследуемых группах препараты спазмолитического действия при угрожающем выкидыше принимали 18 (30%) беременных 1а подгруппы, 58 (96,6%) беременных 1б подгруппы, 5 (16,6%) в группе контроля. Прием препаратов прогестерона проводился у 35 % беременных. При этом статистически значимо ($p=0,0024$) в сравнении с группой контроля более частым было применение препаратов прогестерона в подгруппе беременных 1б.

Таблица 3.2.4 – Лекарственные препараты, назначаемые во время I триместра беременности

Лекарственные средства	1а подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			2 группа (контроля) (n=30)			Значимость различий при сравнении групп:		
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	1а-1б	1а-2	1б-2
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Фолиевая кислота	60	100,0	94,0-100,0	60	100,0	94,0-100,0	30	100,0	88,6-100,0	#	#	#
Препараты йода	60	100,0	94,0-100,0	60	100,0	94,0-100,0	30	100,0	88,6-100,0	#	#	#
Витамин Д (лечебная доза)	0	0,0	0,0-6,0	37	61,7	49,0-72,9	4	13,3	5,3-29,7	<0,001	0,0038	<0,001
Препараты железа	4	6,7	2,6-15,9	12	20,0	11,8-31,8	2	6,7	1,8-21,3	0,032	1,0*	0,13*
Препараты прогестерона	5	8,3	3,6-18,1	22	36,7	25,6-49,3	2	6,7	1,8-21,3	<0,001	0,78	0,0024

Продолжение таблицы 3.2.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Папаверин	12	20,0	11,8-31,8	34	56,7	44,1-68,4	3	10,0	3,5-25,6	<0,001	0,23	<0,001
Дротаверин	6	10,0	4,7-20,1	24	40,0	28,6-52,6	2	6,7	1,8-21,3	<0,001	0,60	0,0010
Уросептики	6	10,0	4,7-20,1	24	40,0	28,6-52,6	2	6,7	1,8-21,3	<0,001	0,60	0,0010
Транексам	5	8,3	3,6-18,1	22	36,7	25,6-49,3	2	6,7	1,8-21,3	<0,001	0,78	0,0024
Антибактериальная терапия (системная)	0	0,0	0,0-6,0	2	3,3	0,9-11,4	0	0,0	0,0-11,4	0,49*	#	0,55*
Церукал	3	5,0	1,7-13,7	8	13,3	6,9-24,2	3	10,0	3,5-25,6	0,11	0,39*	0,47*
Интравагинальные свечи (противовоспалительные, антимикробные, анфунгицидные)	4	6,7	2,6-15,9	8	13,3	6,9-24,2	2	6,7	1,8-21,3	0,22	1,0*	0,49*
Антигипертензивная терапия	4	6,7	2,6-15,9	12	20,0	11,8-31,8	1	3,3	0,6-16,7	0,032	0,66*	0,053*

Примечание. * – значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях – значимость критерия χ^2 ; # – вычисление критерия невозможно.

Анализ течения второго триместра у беременных сравниваемых групп также выявил существенные отличия по частоте выявления осложнений гестационного процесса. Данные о патологии 2 триместра представлены на **Рисунке 3.2.20**. Количество случаев неосложненного течения II триместра беременности сравнивалось в подгруппе 1а и в группе контроля – 35 (58,3%) и 18 (60%) соответственно, в подгруппе 1б количество таких беременных снизилось с 21 (35%) до 12 (20%).

Анализ патологии II триместра выявил достоверное различие частоты угрозы прерывания беременности: 1а подгруппа 10%, в том числе с переходом в ИЦН, частота, которой составила 5 % случаев с последующей хирургической коррекцией, в 1б подгруппа 26,6%, в том числе с переходом в ИЦН, частота, которой составила 20 % случаев с последующей хирургической коррекцией, в

группе контроля таких беременных было 1,6%. Произошли изменения и с ситуацией ГСД, так в 1а подгруппе количество случаев возросло до 3 (5%), в 1 б до 16 (26,6%), в контрольной группе до 2 (6,6%). Такая нарастающая динамика выявленного ГСД в 1б подгруппе свидетельствует о серьезном преморбидном нарушении углеводного обмена.

Заслуживает внимания динамика уровня гемоглобина во время беременности. У беременных группы контроля уровень гемоглобина был ниже во II и III триместрах по сравнению с I триместром беременности, хотя и не достигал значений ниже 110 г/л. После родов уровень гемоглобина быстро возвращался к значениям в I триместре. Несколько по-другому выглядела динамика уровня гемоглобина у пациенток подгрупп 1а и 1б. В I триместре уровень гемоглобина в подгруппе 1а достигал 123 г/л, затем уровень гемоглобина, как у беременных группы сравнения, снижался ко II триместру беременности и составлял 116 г/л, оставался примерно на том же уровне в III триместре — 117 г/л. В 1б подгруппе в I триместре анемию имела каждая пятая беременная, во втором триместре уже каждая вторая, среднее количество гемоглобина составило 108 г/л (Рисунок 3.2.20).

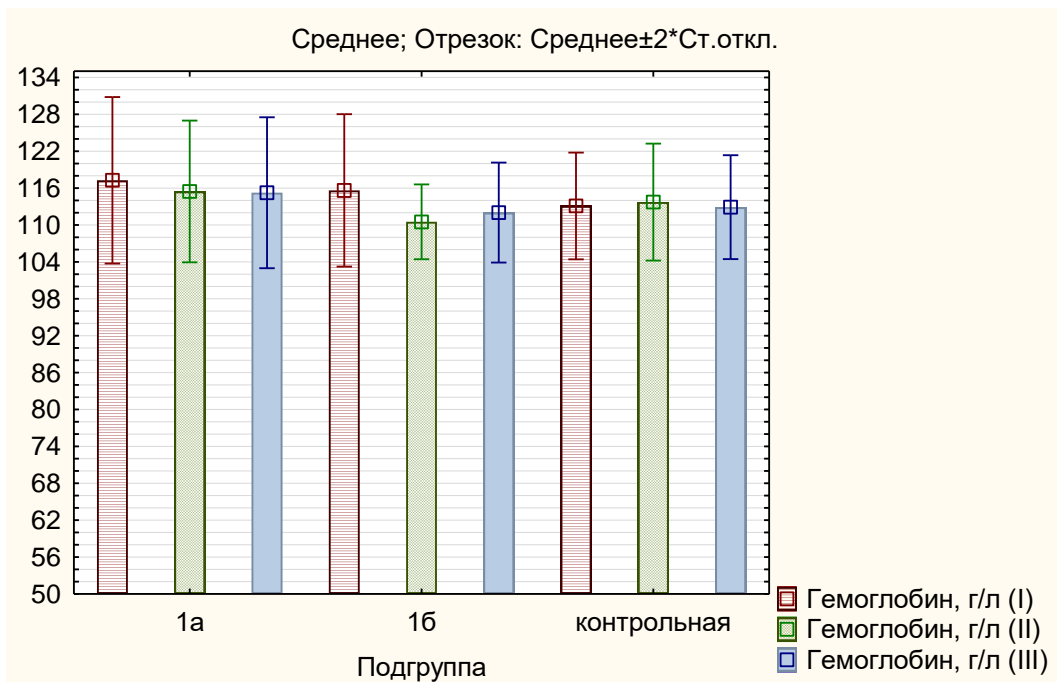


Рисунок 3.2.20 – Уровень гемоглобина в динамике по триместрам беременности

Кольпит беременных во всех группах выявлялся с одинаковой частотой – 6,6% случаев. Осложнения II триместра беременности представлены на **Рисунке 3.2.21**.

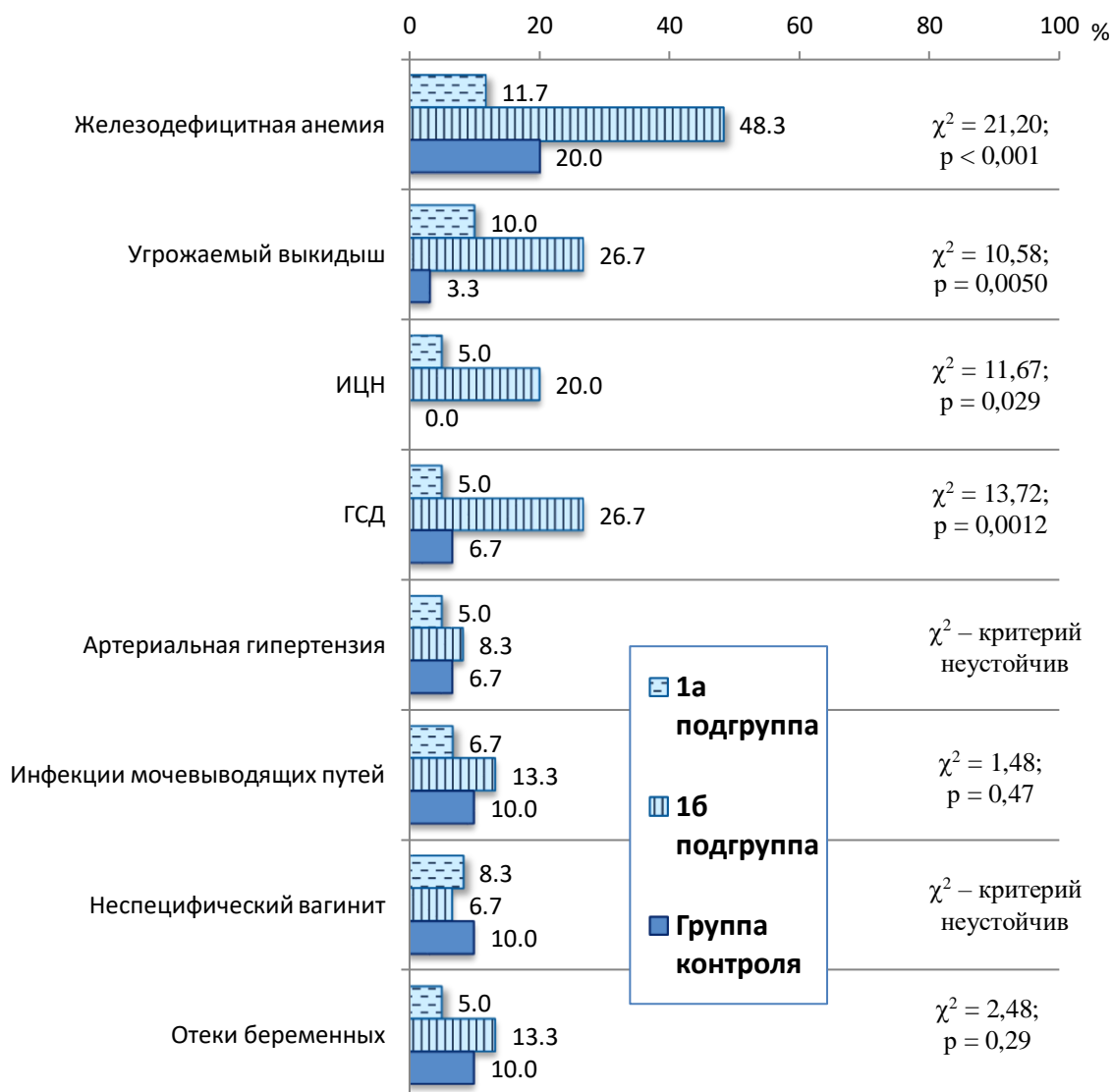


Рисунок 3.2.21 – Осложнения II триместра беременности

Детальный анализ течения третьего триместра у беременных сравниваемых групп выявил значимые отличия по частоте выявления осложнений гестационного процесса (**Рисунок 3.3.22**).

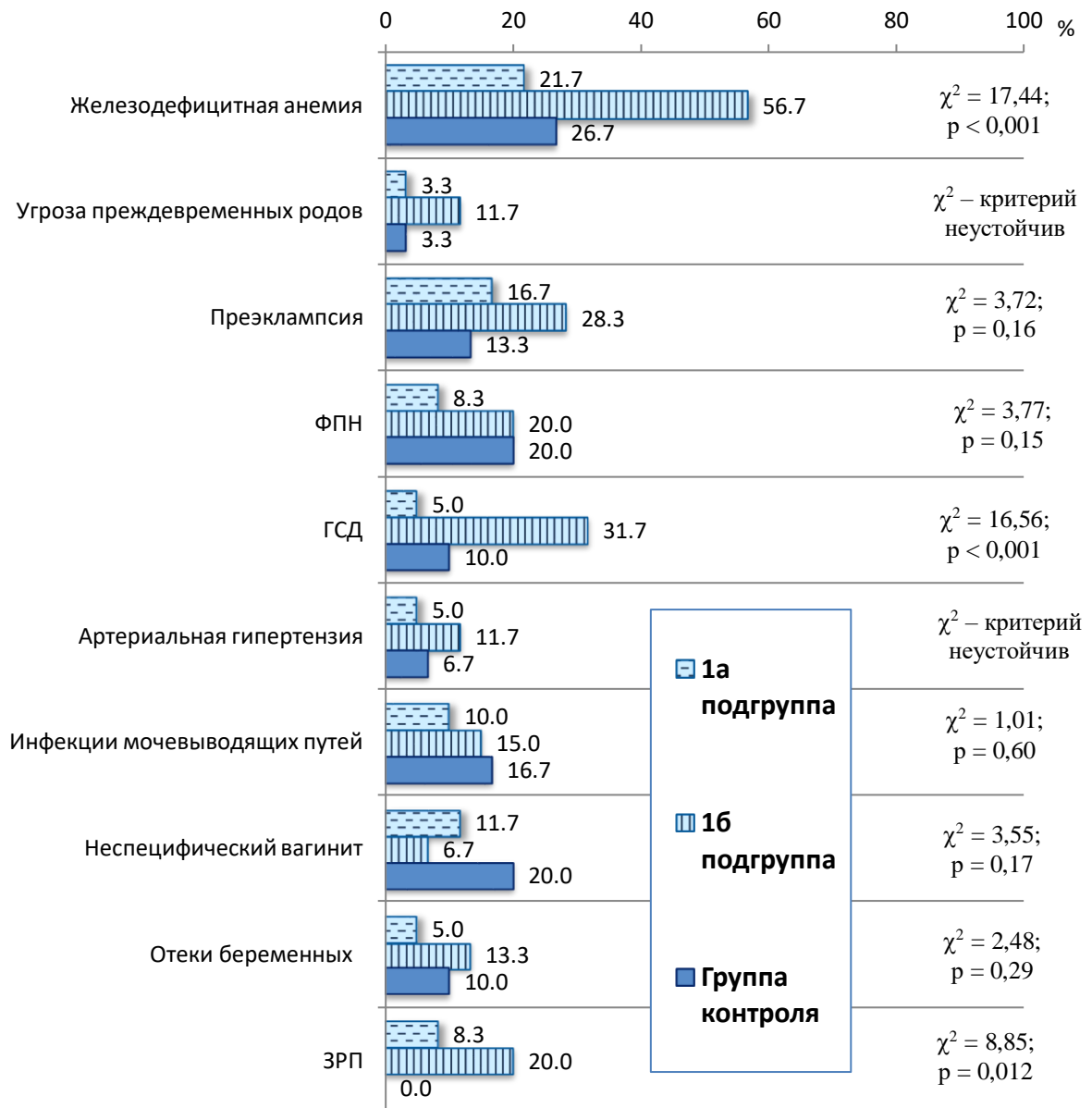


Рисунок 3.2.22 – Осложнения III триместра беременности

Как видно на представленном рисунке 3.2.21, в группах сравнения преэклампсия развивалась в период с 28 до 35 недель беременности с максимальным числом случаев в период с 28 до 30 недель (17 беременных в подгруппе 16) в подгруппе 1а (10 беременных) и в контрольной группе (4 беременных); дебют преэклампсии отмечен в более поздние сроки – с максимальным количеством случаев в сроки беременности в 32 до 35 недель беременности. У беременных 1а подгруппы и группы контроля все случаи преэклампсии были умеренной степени. В подгруппе 16 преэклампсия тяжелой степени выявлена у 5 (29,4%) из 17 всех случаев преэклампсии. Полученные

данные свидетельствуют о достоверно более частом развитии умеренной и тяжелой преэклампсии у пациенток 1б подгруппы.

Нормальное развитие плацентарной ткани зависит от процессов васкулогенеза и ангиогенеза. В процессе васкулогенеза новые капилляры образуются из мезодермальных клеток-предшественников путем миграции и дифференцировки. Этот процесс находится под контролем таких сосудистых факторов, как эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) сосудистой системы зародыша и плаценты, который является ключевым фактором, регулирующим ангиогенез гестационного периода. В течение лакунарной стадии имплантации VEGF экспрессируется в клетках цитотрофобласта эмбриональной полости. Затем из клеток цитотрофобласта формируются ворсинки, где имеются уже VEGF. Экспрессия VEGF имеется в амнионе, хорионе и стромальных клетках. В лакунарную стадию VEGF обнаруживается во всех эпителиоцитах эндометрия. Наблюдаемый высокий уровень VEGF при угрожающем выкидыше в первом триместре беременности является маркером гипоксии. Отмечено повышение уровня VEGF у беременных с угрожающим выкидышем до $132,69 \pm 7,78$ пг/мл, против $32,76 \pm 2,86$ пг/мл группы сравнения (беременные без угрозы прерывания) норма 2,5 – 42,6 пг/мл. Повышенная экспрессия VEGF говорит об аномальной ангиогенной активности, вызванной недостаточной перфузией. Для угрозы прерывания беременности с неблагоприятным исходом характерно также достоверное повышение VEGF (в 4,6 раз, по сравнению с контролем). Выявленные повышения уровня VEGF в третьем триместре были характерны только для беременных с диагнозом ФПН, $93,16 \pm 5,38$ пг/мл, что свидетельствовало о хроническом гипоксическом процессе.

Интерес представляет выявленная корреляционная взаимосвязь между витамином D, фолиевой кислотой и инсулином у обследованных беременных (**Рисунок 3.2.23**).

Показатели беременных подгруппы 1б демонстрируют выраженный тренд низкой концентрации фолиевой кислоты и витамина Д в сыворотке крови с

повышением уровня инсулина, и наоборот повышение уровня фолатов и витамина Д и снижение уровня инсулина (подгруппа 1а и контрольная группа).

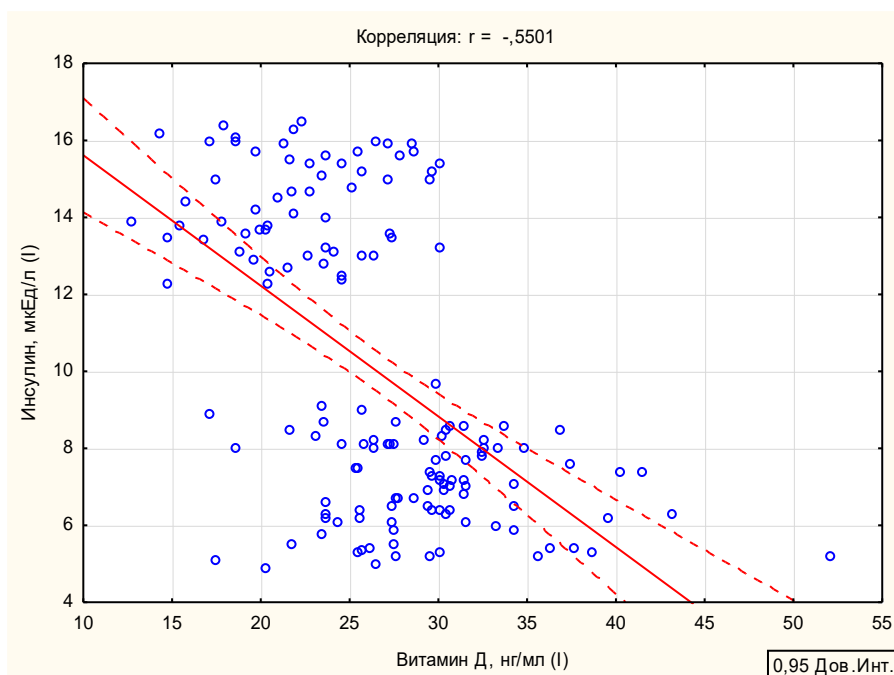


Рисунок 3.2.23 – Корреляционная взаимосвязь между витамином Д, фолиевой кислотой и инсулином сыворотки крови у обследованных беременных

По результатам обследования беременных установлено, что общая прибавка массы тела в группах различалась статистически значимо: наибольшая зарегистрирована в подгруппе 1б – $13,29 \pm 6,02$ кг (Рисунок 3.2.24). Средняя прибавка веса в неделю в подгруппе 1б составила 325,7 грамм, учитывая, что большинство беременных этой группы имело избыточный вес, данный показатель превышает нормативы на 125,7 грамм. В подгруппе 1а прибавка веса за беременность составила $11,3 \pm 2,1$ кг, средняя прибавка веса в неделю – 237,3 грамм. Контрольная группа имела схожие результаты – за беременность прибавка веса – $11,9 \pm 1,9$ кг, средняя прибавка веса в неделю – 218,6 грамм.

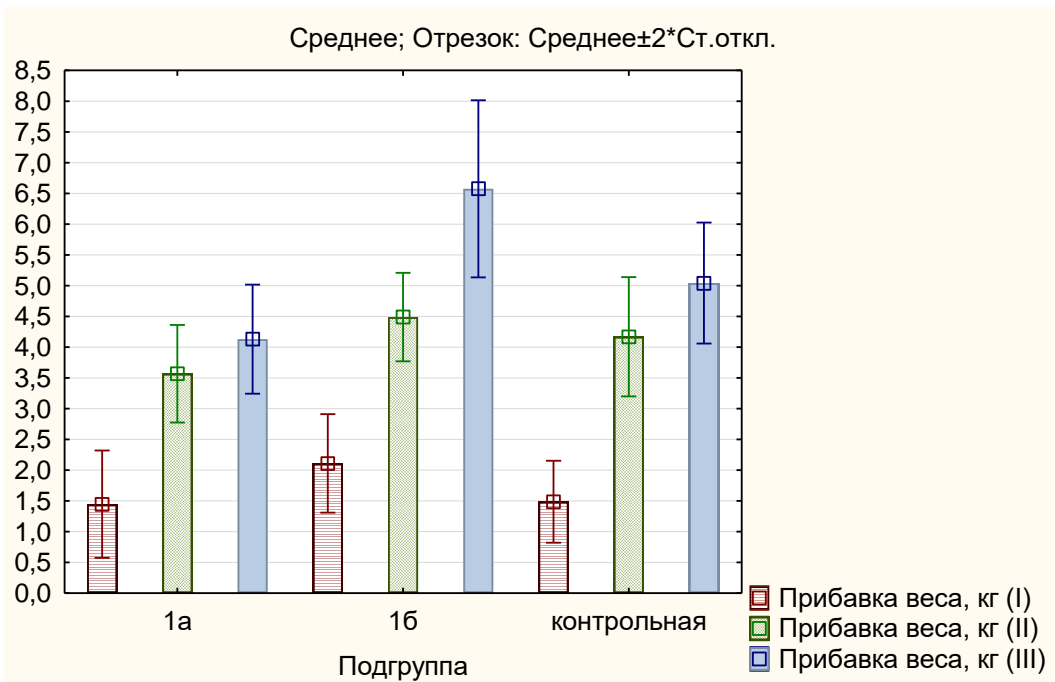


Рисунок 3.2.24 – Прибавка массы тела по триместрам беременности

Скрининговый ультразвуковой контроль включал в себя и оценку состояния фетоплацентарного комплекса и проводился всем беременным в сроки 20-24 и 30-33 недели беременности (пациенткам с развившейся преэклампсией умеренной и тяжелой степени — по показаниям не реже 1 раза в 3-7 дней), что позволило оценить динамику фетометрических параметров, структурные особенности плаценты, количество околоплодных вод. Динамика фетометрических параметров в различные сроки беременности свидетельствует о статистически значимом ($p < 0,05$) отставании размеров окружности живота в сроках беременности 20-24 недели в подгруппе 1б: 144,3 мм [142,1–149,4 мм], в 1а подгруппе и группе контроля отставаний размеров окружности живота не выявлено и различия по данному параметру были статистически недостоверны. Кроме того, в 1б подгруппе в сроке беременности 30-33 недели зарегистрированы также значимо ($p < 0,05$) меньшие размеры окружности живота плода – 261,3 мм [260,6–282,4 мм], в то время как в 1а подгруппе и группе контроля различия по данному параметру были статистически недостоверны 285,7 мм [269,6–312,4 мм], 279,8 мм [272,3–300,4 мм] соответственно. Выявленное отставание размеров окружности живота по отношению к длине

бедренной кости свидетельствует о наличии в исследуемых группах асимметричных форм ЗРП: в 1 группе контроля ЗРП не выявлено, в 1а подгруппе диагностировано 5 случаев (8,9%), в 1б подгруппе — 12 (25,5%).

На основании результатов ультразвуковой фетометрии определялась степень ЗРП: в группе контроля случаев ЗРП не было; в 1а подгруппе ЗРП 1 степени диагностирована у 5 пациенток, в 1б подгруппе ЗРП 1 степени выявлена у 6 женщин, 2 степени — у 4, 3 степени — у 2. В подгруппах 1а и 1б выявлено наибольшее количество случаев ЗРП (5 и 12 соответственно), но в подгруппе 1б их количество превышало в 2,4 раза. В то же время мы зарегистрировали статистически достоверные различия между 1а и 1б подгруппами в отношении степени тяжести ЗРП. Полученные данные свидетельствует о благоприятном влиянии проведенной предгравидарной комплексной терапии в 1а подгруппе: размеры окружности живота плода в сроке беременности 30-34 недели достигли нормальных для данных сроков беременности значений, тогда как в 1б подгруппе в эти же сроки гестации выявлялись признаки ЗРП.

Степень зрелости плаценты оценивали по критериям P. Grannum et al. (1979), основанной на выявлении характерных изменений в хориальной мембране, паренхиме плаценты и базальном слое, начиная с 26 недель беременности. У всех беременных из контрольной группы степень зрелости плаценты была 1 степени, что соответствовало норме. Полученные данные о степени зрелости плаценты в 1б подгруппе подтверждают неблагоприятное влияние измененных метаболических процессов при СПКЯ на течение беременности: в сроке 30-33 недель II и III степень зрелость плаценты выявлена у 38 пациенток, что составило 80,8%. В 1а подгруппе, где проводилась терапия до беременности, II и III степень зрелость плаценты была диагностирована в достоверно меньшем количестве случаев (у 18 (32,14%) беременных), что является прогностически благоприятным, поскольку преждевременное появление более «зрелых» стадий плаценты ухудшает перинатальные исходы.

Характер и тяжесть изменений гемодинамики в системе мать – плацента – плод в сроках 34-35 недель беременности оценивались по классификации

А.Н. Стрижакова и соавт. (1989). Полученные нами данные свидетельствуют о значительных нарушениях в маточноплацентарном и плодовоплацентарном кровообращении (МППК) у пациенток с СПКЯ. Данная тенденция сохранялась во 1а и 1б подгруппах на протяжении всего срока гестации: в 1а подгруппе I степень нарушения МППК диагностирована у 5 (8,9%) беременных, II степень нарушения МППК выявлена у 2 (3,5%), что статистически достоверно ниже по сравнению с 1б подгруппой, где наблюдалось увеличение количества беременных с I степенью нарушения МППК до 9 (19,1%) и II степенью нарушения МППК до 7 (14,8%). При этом в 1а подгруппе отмечено большее количество случаев с более легкой степенью нарушения МППК 1а – 5 (8,9%), а в подгруппе 1б преобладала II б степень, и она составила 6 из 9 случаев.

Функциональное состояние плода в ante- и интранатальном периодах оценивалось с помощью фетального монитора, что позволяло выбрать адекватную тактику лечебных мероприятий, а также оптимальный срок и метод родоразрешения. Кардиотокография (КТГ) проводилась с 28 недель беременности, а во время родов кардиомониторирование плода осуществлялось непрерывно.

Оценка сердечной деятельности плода осуществлялась в баллах по шкале Fischer W. (1976) в модификации Савельевой Г.М. По совокупности данных КТГ состояние сердечной деятельности плодов было оценено в 8-9, 6-7, 4-5, 4 и менее баллов как свидетельствовало о нормальной сердечной деятельности плода.

Отмечены статистически значимые различия между контрольной группой 1а и 1б подгруппами ($p < 0,05$) в сроках беременности 32-34 и 36-38 недель. В сроках гестации 32-34 недель функциональное состояние плода оценено в контрольной группе в $9,3 \pm 0,4$ балла, в 1а подгруппе в $8,7 \pm 0,3$ балла, в 1б подгруппе в $6,3 \pm 0,4$ балла (что свидетельствовало о начальных изменениях состояния плода). В сроках беременности 36-38 недель в контрольной группе количество баллов составило $9,1 \pm 0,4$, в 1а подгруппе в $7,9 \pm 0,4$ балла, в 1б подгруппе в $4,9 \pm 0,4$ (что свидетельствовало о серьезных изменениях состояния плода).

У беременных 1б подгруппы с оценкой 5 баллов и менее на фоне лечения не удалось добиться клинически достоверного улучшения показателей КТГ: можно лишь отметить тенденцию к замедлению дальнейшего ухудшения состояния плода ($6,3 \pm 0,4$ баллов в сроке беременности 32-34 недель и $4,9 \pm 0,3$ в сроке 36-38 недель). В связи с декомпенсацией состояния плода 5 (10,6%) пациенток были экстренно досрочно родоразрешены путем операции кесарева сечения. Проведение превентивных мер в 1а подгруппе в период «нулевого триместра» способствовало значительному снижению частоты ЗРП и ФПН по сравнению с 1б подгруппой.

Развитие и течение преэклампсии и ФПН тесно взаимосвязаны между собой. Течение беременности во всех группах осложнилось преэклампсией разной степени тяжести, ЗРП, ФПН, что потребовало проведения активного лечения в условиях стационара. Тяжесть проявления этих осложнений пропорциональна. Как показали наши исследования, ФПН выявлялась с большей частотой 38 (80,8%) в 1б подгруппе, чем в 1а подгруппе 12 (28,5%), что объяснялось неблагоприятным влиянием экстрагенитального фона. Различия между указанными группами были статистически достоверными.

Полученные результаты показали, что срок беременности при родоразрешении был достоверно меньше в 1б подгруппе — в среднем $35,4 \pm 1,2$ недель (от 32 до 37,3 недель), в отличие от соматически здоровых пациенток контрольной группы ($39,1 \pm 0,8$ недель от 38 до 41 недель) и беременных 1а подгруппы ($37,6 \pm 1,2$ недель, от 37 до 40 недель). Как показывают полученные данные, эффективность проведенного лечения на этапе планирования беременности в 1а подгруппе была очевидной: срок беременности до родоразрешения удалось статистически значимо пролонгировать до 37 до 40 недель по сравнению с пациентками в 1б подгруппы от 32 до 36,7 недель ($p < 0,05$). При этом в контрольной группе и 1а подгруппе досрочное родоразрешение не проводилось. В 1б подгруппе оно проведено 5 пациенткам (10,6%).

Основными показателями к досрочному родоразрешению в 1б подгруппе было нарастание тяжести преэклампсии и прогрессивное ухудшение состояние беременной (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты). Это требовало немедленного родоразрешения, что и объясняет довольно высокую частоту кесаревых сечений в 1б подгруппе. Данные наблюдения свидетельствуют о статистически значимо ($p < 0,05$) более высокой частоте кесаревых сечений в 1б подгруппе – 20 (42,5%) пациенток, по сравнению со 1а подгруппой – 11 (19,6%) пациенток и с беременными контрольной группы – 4 (13,7%).

Основными показаниями для кесарева сечения были: аномалии родовой деятельности в 1б подгруппе 4 (20%), в 1а – 2 (18%), 1 (25%) в группе контроля, тяжелая форма преэклампсии в 1б подгруппе 3 (15%), острая гипоксия плода в 1б подгруппе 6 (30%), в 1а – 3 (27,2%), ПОНРП в 1б подгруппе 2 (10%), клинический узкий таз в 1б подгруппе 2 (10%), в 1а – 2 (18,8%), в группе контроля 2 (50%), ЗРП в 1б подгруппе – 3 (15%), тазовое предлежание в 1а – 4 (36,6%), в группе контроля – 1 (25%) (**Рисунок 3.2.25**). Данный анализ свидетельствуют о статистически значимо ($p < 0,05$) более высокой частоте кесаревых сечений в 1б подгруппе по причине тяжелой формы преэклампсии, острой гипоксии плода, ПОНРП, ЗРП.

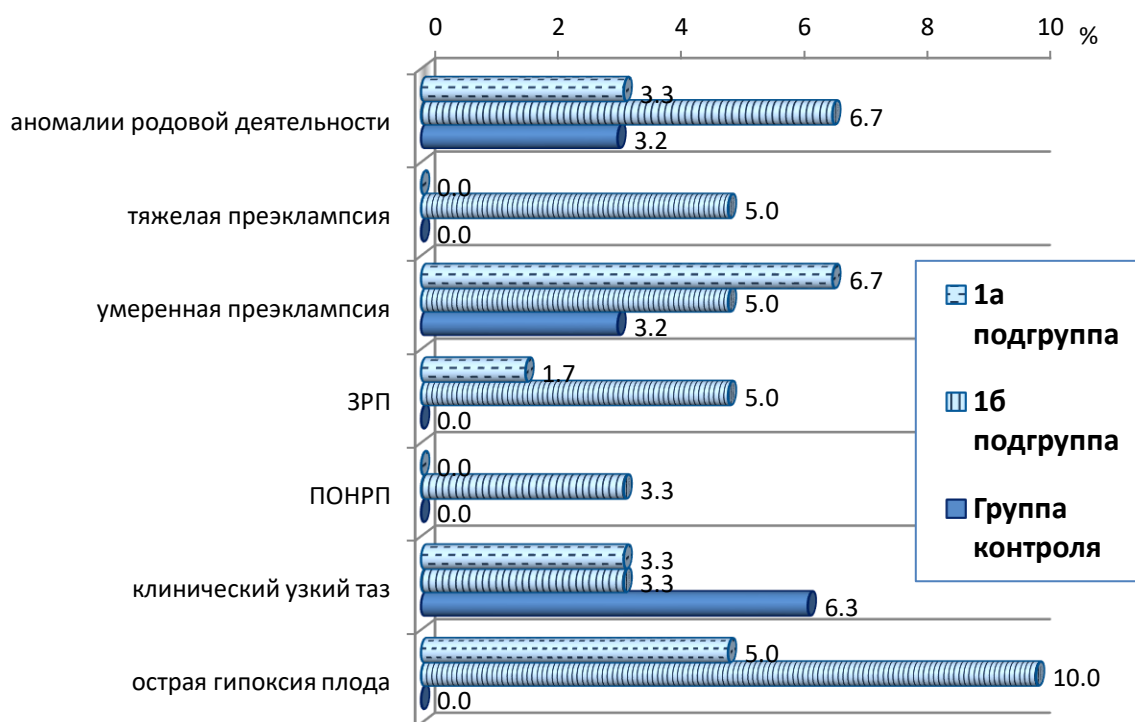


Рисунок 3.2.25 – Основные показания к кесареву сечению в группах исследования

В контрольной группе родилось 29 детей; в 1а подгруппе — 56, в 1б подгруппе — 47 детей. Доля недоношенных новорожденных в указанных подгруппах также статистически достоверно различалась более чем в 3 раза в подгруппе 1б и 1а, (Рисунок 3.2.26). В контрольной группе все новорожденные были доношенными, а в подгруппе 1а и 1б количество рожденных недоношенных детей составило 4 (7,14%) и 14 (29,7%) детей соответственно.

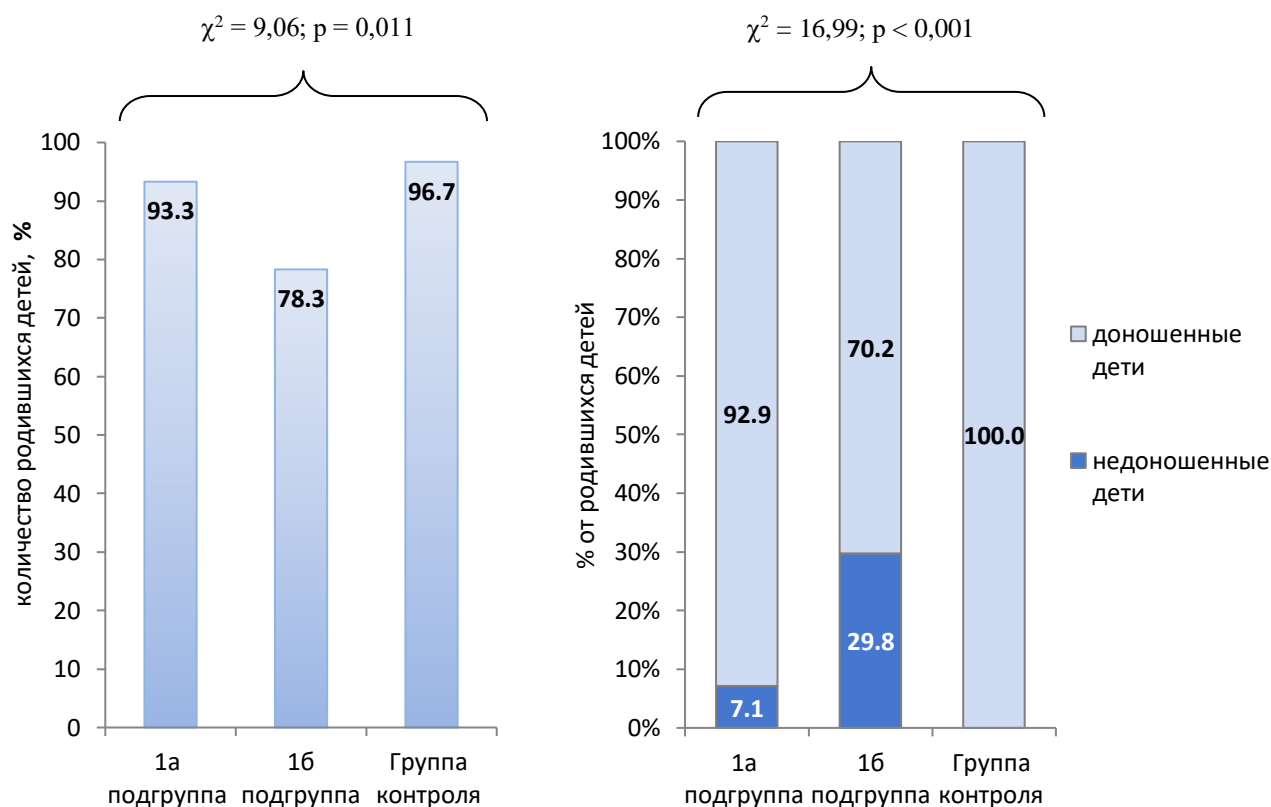


Рисунок 2.2.26 – Показатели доношенности новорожденных

Полученные фетометрические показатели свидетельствуют о том, что наименьшие показатели были у новорожденных в 1б подгруппе, матери которых не получали терапию на этапе планирования беременности: масса тела новорожденных составила $2837,6 \pm 241,2$ г, рост $47,6 \pm 2,2$, что обусловлено значительным количеством случаев недоношенности и довольно высокой частотой диагностики в данной группе ЗРП. В подгруппе 1а масса тела новорожденных составила $3263,6 \pm 215,6$ г, рост $49,4 \pm 1,8$, в группе контроля $3312,4 \pm 178,2$ г, рост $51,3 \pm 2,3$. В 1а подгруппе, где проводилась терапия «нулевого триместра», фетометрические показатели были достоверно лучше по сравнению с таковыми в 1б подгруппе.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что беременность, на фоне некомпенсированных метаболических нарушений, может приводить к рождению недоношенных маловесных детей. Терапия «нулевого триместра»,

позволяет улучшить весо-ростовые показатели, приблизив их к группе здоровых беременных.

Оценку состояния детей при рождении проводили с помощью шкалы Апгар: в контрольной группе на 1-й минуте оценка по шкале Апгар составила $7,7 \pm 0,4$ балла, на 5-й минуте $8,4 \pm 0,2$ балла; в 1а подгруппе на 1 минуте $7,3 \pm 0,2$ и $7,9 \pm 0,4$ на 5 минуте, в 1б подгруппе $6,4 \pm 0,4$ и $7,1 \pm 0,2$ соответственно. Данные проведенной оценки по шкале Апгар свидетельствуют о том, что состояние новорожденных на 1 минуте в 1б подгруппе было достоверно хуже, чем в контрольной группе и в подгруппе 1а. Все новорожденные контрольной группы были переведены из родильного зала в отделение новорожденных. В реанимационное отделение (ОРИТ) были переведены в 1б подгруппе 11 (23%) детей из 47, в 1а подгруппе — 4 (7,14%) ребенка из 56 (**Рисунок 3.2.27**). Переводы новорожденных в ОРИТ были обусловлены недоношенностью, наличием ЗРП, острой дыхательной недостаточности, повреждением центральной нервной системы, что требовало динамического наблюдения за состоянием детей и оказания реанимационных мероприятий.

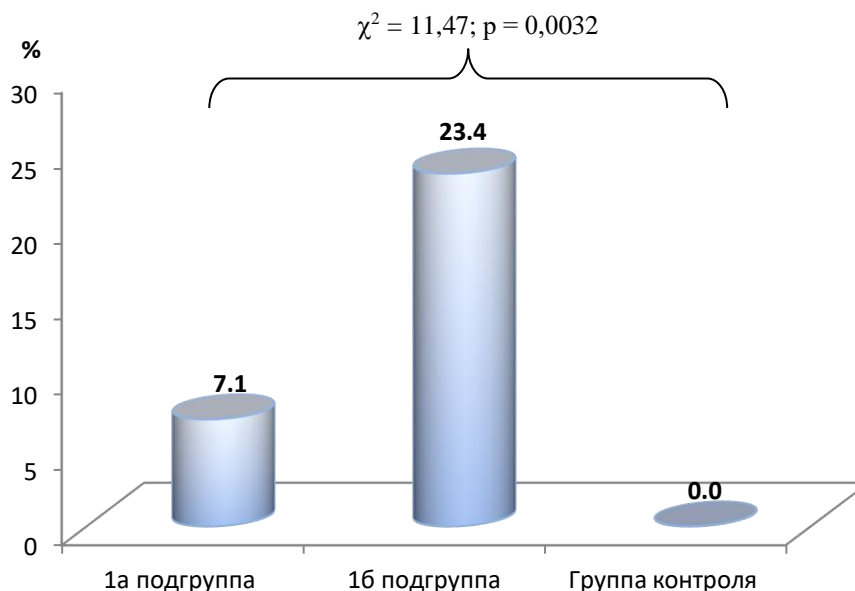


Рисунок 3.2.27 – Количество переводов в ОРИТ недоношенных детей в группах сравнения (в % к количеству родившихся детей)

ИВЛ с 1-й минуты жизни проводилась 2 новорожденным (4,2%) в 1б подгруппе, Средняя продолжительность ИВЛ составила $4,7 \pm 0,8$ суток. При сравнительном анализе данных о транзиторных изменениях первоначальной массы тела было установлено, что ее максимальная потеря у детей в контрольной группе и в подгруппе 1а произошла в первые 3-4 дня жизни, что соответствовало физиологической норме. В 1б подгруппе снижение массы тела было более выраженным и длительным и не завершилось к 5 дню жизни, что свидетельствовало о несовершенстве механизмов адаптации новорожденных данной группы.

3.3 Морфологическая и иммуногистохимическая картина децидуальной ткани у беременных с СПКЯ и неразвивающейся беременностью

Общеизвестно отрицательное влияние гормональных нарушений на перинатальные исходы, что также подтверждается и нашим исследованием. Для нас особый интерес представляет морфологическое исследование биоматериала из полости матки (замершая беременность) 17 (14,1%) беременных основной группы. Расширение знаний о патогенезе неразвивающейся беременности, особенно при наличии метаболических нарушений, возможны за счет исследования местных клеточно-молекулярных взаимодействий. Научные данные свидетельствуют об одном из самых актуальном морфологическом направлении - изучение биологической роли тучных клеток. Имеются научные доказательства их участия в аллергических реакциях, адаптивном иммунитете, ангиогенезе, ремоделировании тканей, противоопухолевой защите, заживлении ран (Атякшин Д.А., 2017). Перспективным представляется вопрос изучения участия тучных клеток в иммунологических и воспалительных процессах в структуре эндометрия при физиологической беременности и при неразвивающейся беременности, но нет данных об их участии при патологии метаболического статуса.

Одной из протеаз секрета тучных клеток является триптаза. Биологические эффекты триптазы имеют важное значение в развитии аллергии,

воспаления, в формировании защитных реакций. Триптаза – основополагающий объект исследования роли тучных клеток в формировании физиологических и патологических состояний и информативный биомаркер ряда заболеваний. В ряде случаев триптаза - инициатор воспалительных реакций, сопровождающихся повышением интенсивности рекрутинга гранулоцитов и повышением проницаемости капилляров. Триптаза участвует в ангиогенезе, высвобождении факторов роста, деградации аморфного и волокнистого компонентов внеклеточного матрикса соединительной ткани. Наличие тучных клеток в тканях может быть необходимым для регуляции иммунитета, защиты организма, поддержания беременности. Изучение биологических эффектов триптазы и химазы в эндометрии путем иммуногистохимического исследования расширит современные представления о функциональном потенциале тучных клеток.

В эндометрии женщин группы II (контрольной) выявлялось достаточно вариабельное количество тучных клеток на поле зрения, однако, в целом их численность существенно уступала аналогичным показателям беременных 1б подгруппы с неразвивающейся беременностью (**Таблица 3.3.1**). Следует отметить, что тучные клетки эндометрия являются представителями слизистой субпопуляции, которые характеризуются малыми размерами и небольшим количеством секреторного материала (**Рисунки 3.3.1 – 3.3.3**). В этой связи использование традиционных методик для детекции тучных клеток с помощью метахроматического окрашивания может вызывать определенные затруднения. Визуализируемые тучные клетки в группе контроля наиболее часто сопровождали различные элементы микроциркуляторного русла, однако могли и быть солокализованными с другими клетками стромы. Гораздо более эффективным способом детекции тучных клеток эндометрия является иммуногистохимическая детекция с помощью антител к триптазе и химазе (**Таблица 3.3.1**). В этом случае тучные клетки хорошо заметны, и можно более детально оценить их секреторную активность, связанную, прежде всего, с выведением во внеклеточных матрикс специфических протеаз. Следует отметить, что в ряде случаев тучные клетки контрольной группы формировали

немногочисленные скопления, обеспечивающие взаимодействие друг с другом преимущественно паракринным, или с помощью непосредственного контактирования друг с другом (Рисунок 3.3.1).

Таблица 3.3.1 – Содержание тучных клеток в децидуальной ткани (на поле зрения, Об×40)

Группа пациентов	Методы детекции тучных клеток		
	Окрашивание раствором Гимзы	Иммуногистохимическая детекция	
		Триптаза	Химаза
Контрольная группа (II)	0,4±0,2	1,3±0,9	0,3±0,1
Подгруппа 1а	0,9±0,1*, **	3,8±0,4*, **	1,1±0,3*, **
Подгруппа 1б	2,5±0,2*	7,4±0,5*	3,3±0,4*

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем, ** – по сравнению с группой Ia.

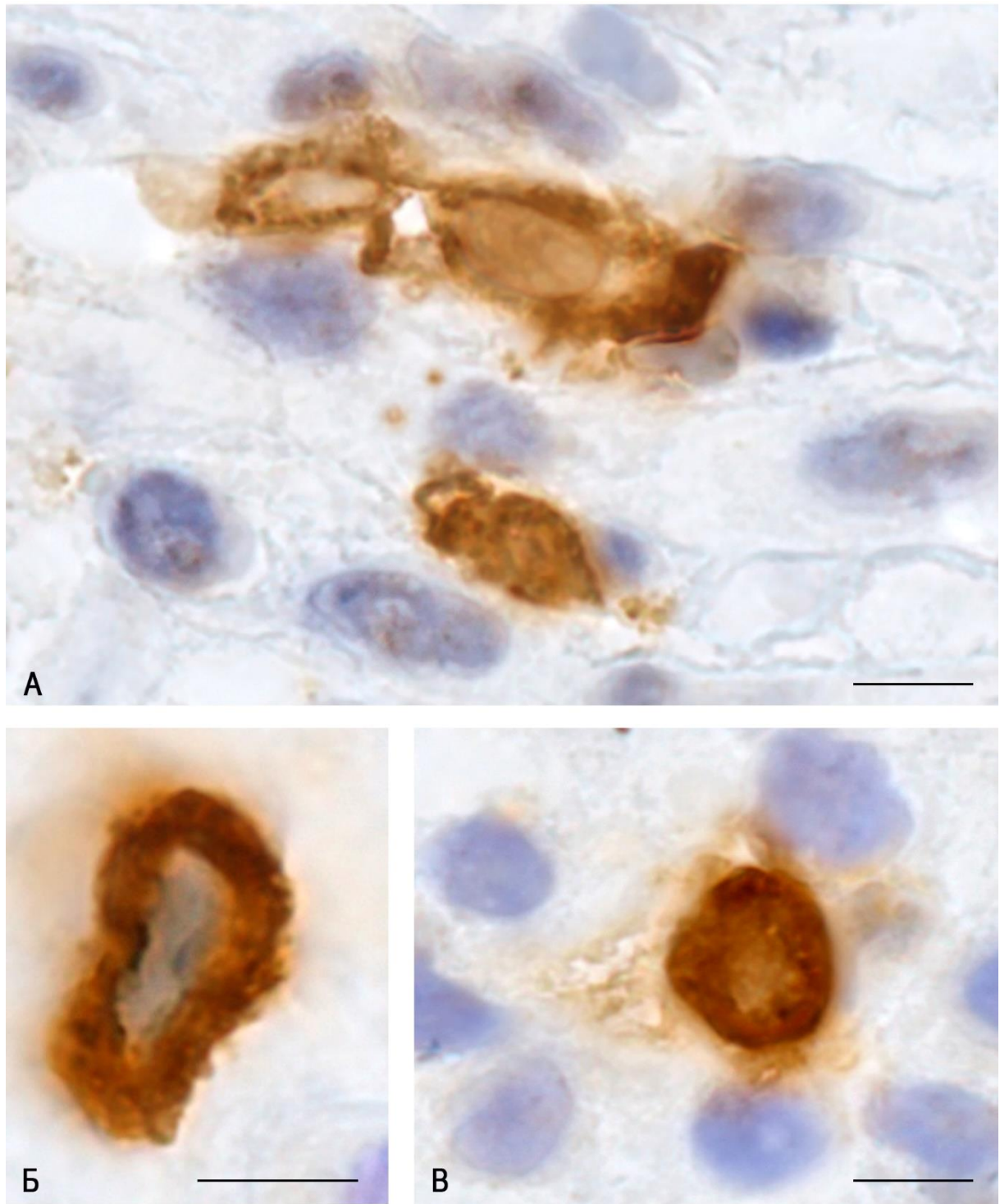


Рисунок 3.3.1 – Триптаза-позитивные клетки эндометрия группы контроля
Фиксация: 10% нейтральный формалин. Методика: иммуногистохимическое окрашивание триптазы. Шкала = 5 мкм. А – визуализируется контакт тучных клеток, секреция триптазы, а также свободно лежащие протеаза-позитивные гранулы во внеклеточном матриксе. Б, В – мелкие триптаза-позитивные тучные клетки с преимущественной пейсмекерной секрецией триптазы.

Неразвивающаяся беременность в подгруппе 1б сопровождалась возрастанием численности тучных клеток в децидуальной ткани. Эта закономерность выявлялась при всех вариантах детекции тучных клеток (**Таблица 3.3.1**). Следует отметить изменение и качественного состава тучных клеток, в частности содержания гликозаминогликанов, что проявлялось возрастанием интенсивности метахромазии. Прежде всего, это касалось группы 1б, в которой отчетливо прослеживались признаки активации воспаления в эндометрии. В подгруппе 1а содержание тучных клеток было гораздо меньше аналогичным показателям группы 1б, но достоверно превышало контрольные значения (**Таблица 3.3.1**). При неразвивающейся беременности обращало на себя внимание возрастание экспрессии специфических протеаз тучных клеток: как триптазы, так и химазы (**Рисунки 3.3.2, 3.3.4**). Иногда в эндометрии выявлялись достаточно обширные поля, заполненные тучными клетками (**Рисунок 3.3.3А**). При этом следует отметить высокую секреторную активность тучных клеток и фактически накопление специфических протеаз во внеклеточном матриксе эндометрия (**Рисунки 3.3.3А, 3.3.3Б**). Иногда свободно лежащие гранулы тучных клеток выявлялись на значительной площади, и детектировались без присутствия тучных клеток. Обращали на себя гистотопографические характеристики химаза-позитивных клеток пациентов подгруппы 1б по сравнению с аналогичными показателями подгруппы 1а и контрольной группы. Во-первых, они заключались в меньшей степени солокализации с элементами микроциркуляторного русла. Во-вторых, с большей частотой тучные клетки прилежали или находились в зоне паракринного влияния с другими клетками децидуальной ткани, как иммунокомпетентными, так и клетками стромы (**рисунок 3А**). Клетки, заполненные химаза-позитивными гранулами, могли образовывать довольно многочисленные группы контактирующих клеток друг с другом. В группе 1б возрастала численность триптаза-позитивных тучных клеток. При этом следует отметить возрастание экспрессии триптазы в тучных клетках (**рисунок 2В**).

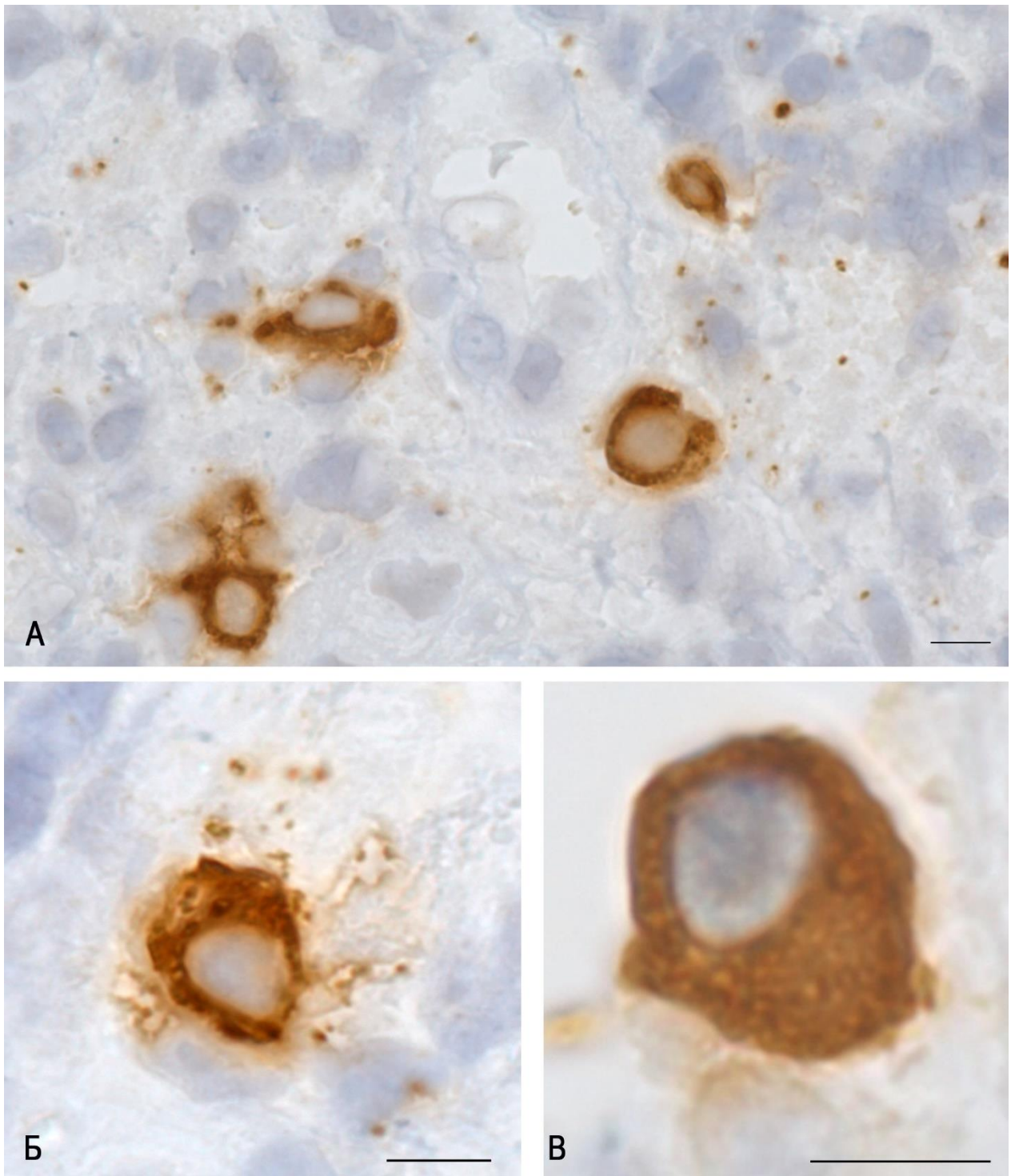


Рисунок 3.3.2 – Триптаза-позитивные клетки эндометрия подгруппы 1б. Фиксация: 10% нейтральный формалин.

Методика: иммуногистохимическое окрашивание триптазы. Шкала = 5 мкм. А – Локальное скопление тучных клеток, секреция отдельных гранул, которые в большом количестве расположены во внеклеточном матриксе эндометрия. Б – секреция триптазы во внеклеточный матрикс. В – высокая экспрессия триптазы в тучной клетке.

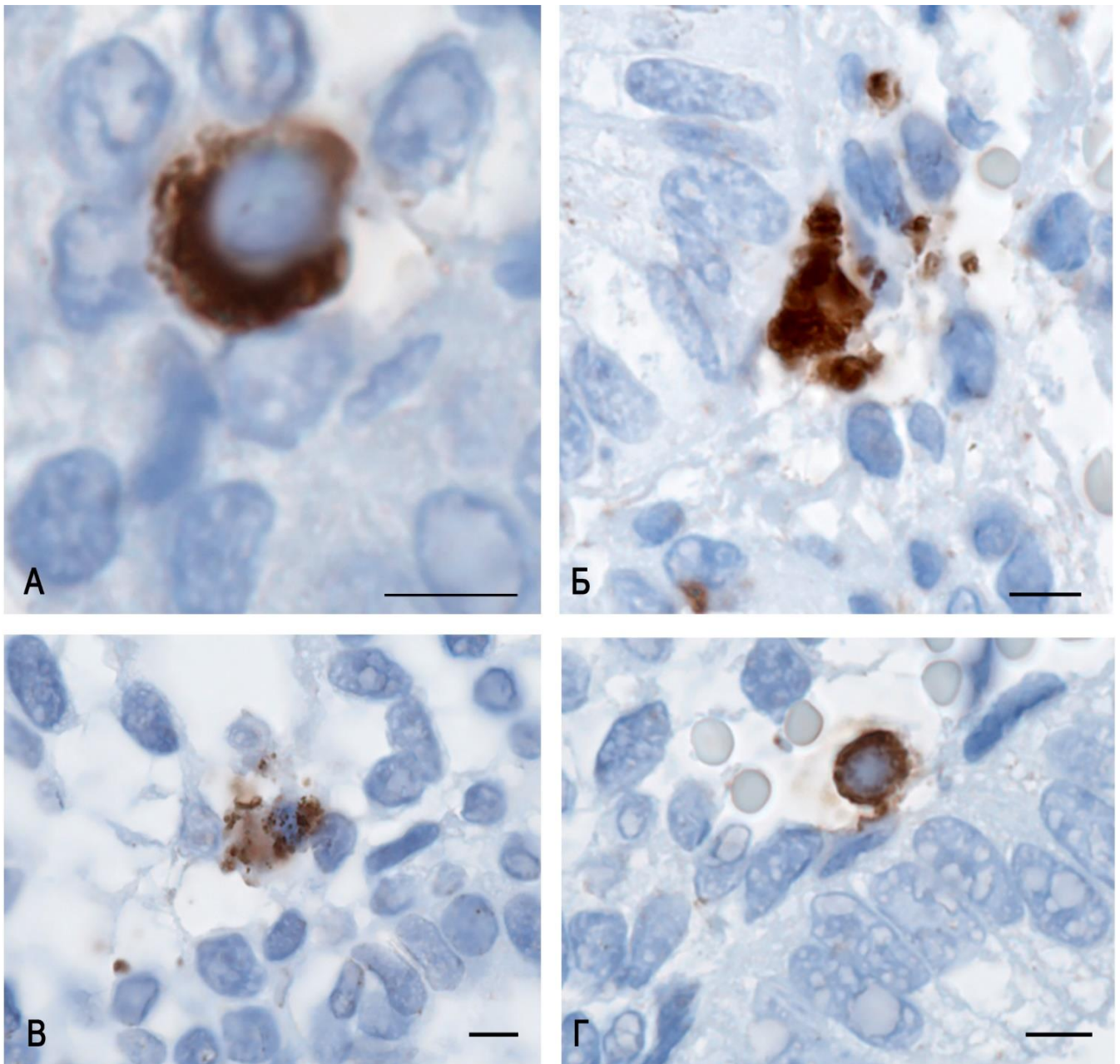


Рисунок 3.3.3 – Гистотопография и секреторная активность химаза-позитивных тучных клеток эндометрия. Фиксация: 10% нейтральный формалин. Методика: иммуногистохимическое окрашивание химазы. Группа 1a (А), группа 1b (Б, В) и группа 2 (Г). А – солокализация тучной клетки с большим количеством клеток стромы децидуальной оболочки. Б – перигландулярное расположение тучной клетки с активной секрецией химазы. В – активная секреция химазы во внеклеточный матрикс. Г – тучная клетка с низкой секреторной активностью.

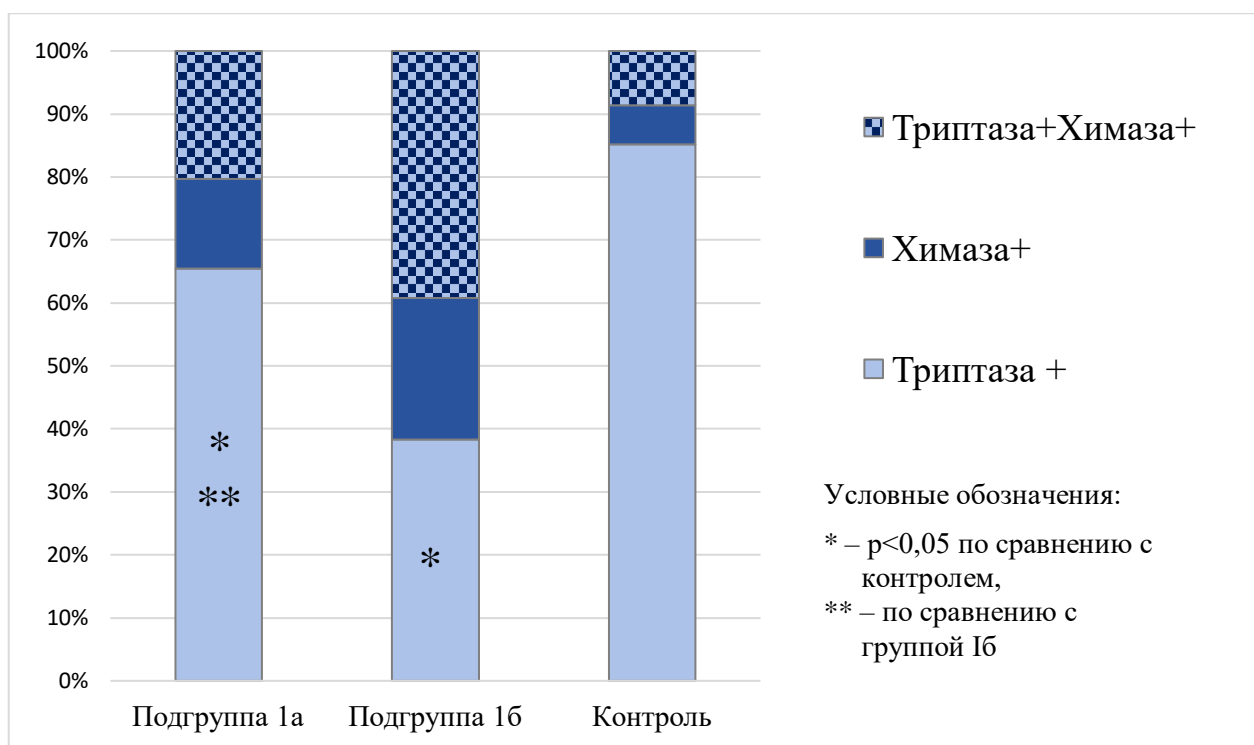


Рисунок 3.3.4 – Протеазный профиль тучных клеток (по данным множественного иммуномаркирования триптазы и химазы, в %)

Таким образом, при замершей беременности, с одной стороны, возрастала экспрессия протеаз в тучных клетках (рисунок 3.3.4), а с другой, усиливалось выведение триптазы и химазы во внеклеточный матрикс эндометрия с развитием биологических эффектов (Рисунки 3.3.2А, 3.3.2Б, 3.3.3Б, 3.3.3В). При этом триптаза-позитивные гранулы могли занимать значительные площади в децидуальной ткани (Рисунок 3.3.2А).

С точки зрения протеазного профиля тучных клеток обращало на себя внимание не только относительное снижение тучных клеток, содержащих исключительно триптазу, но и возрастание пула химаза-позитивных тучных клеток, в том числе за счет начала экспрессии в триптаза-содержащих клетках (Рисунки 3.3.4-3.3.6).

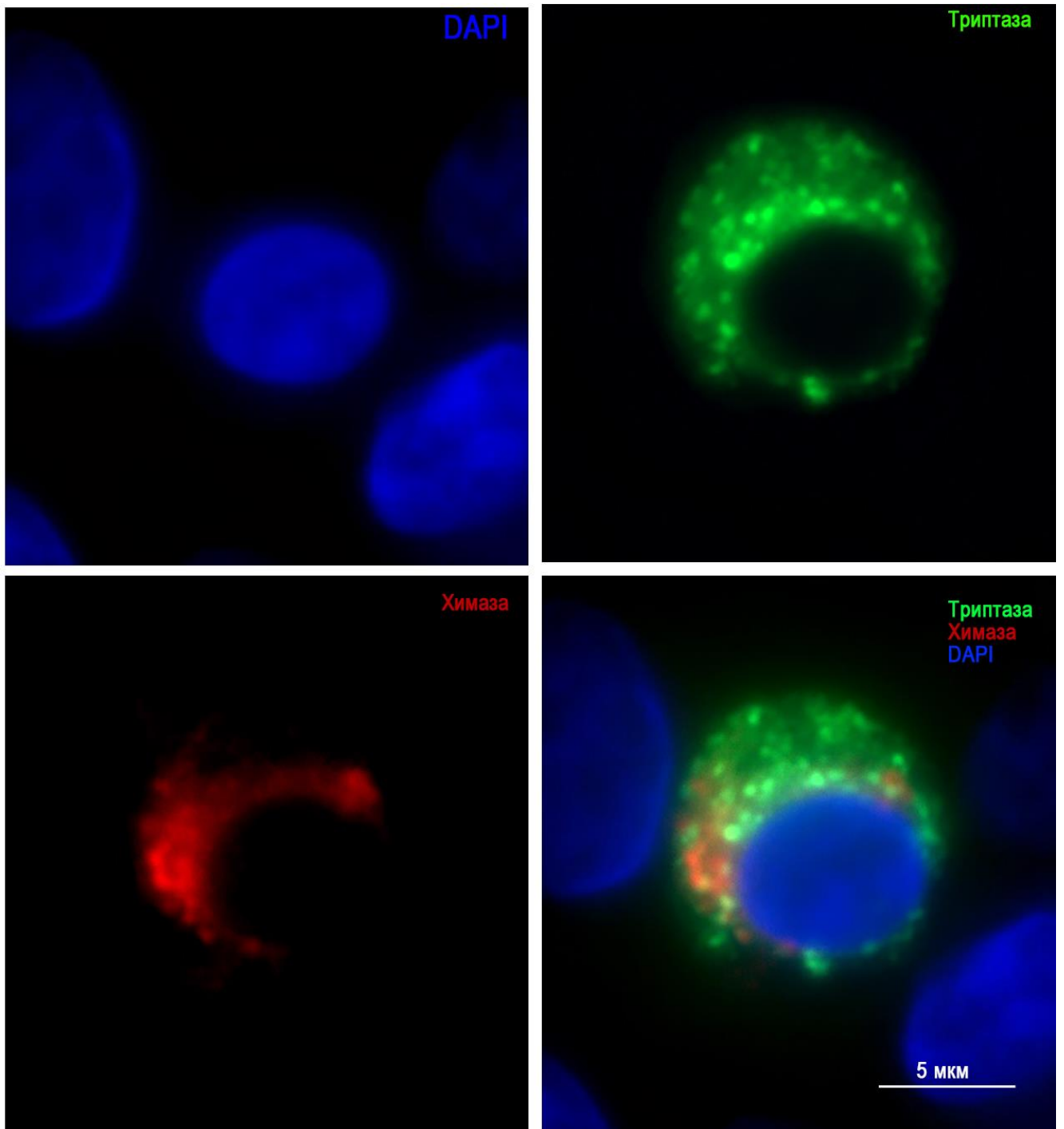


Рисунок 3.3.5 – Протеазный профиль тучных клеток эндометрия женщин группы контроля. Фиксация: 10% нейтральный формалин.

Методика: множественное иммуномаркирование трипсазы и химазы. Определяется тучная клетка с одновременным содержанием трипсазы и химазы. Интрацеллюлярное содержание химазы уступает количеству трипсазы, которая локализована преимущественно интрагранулярно.

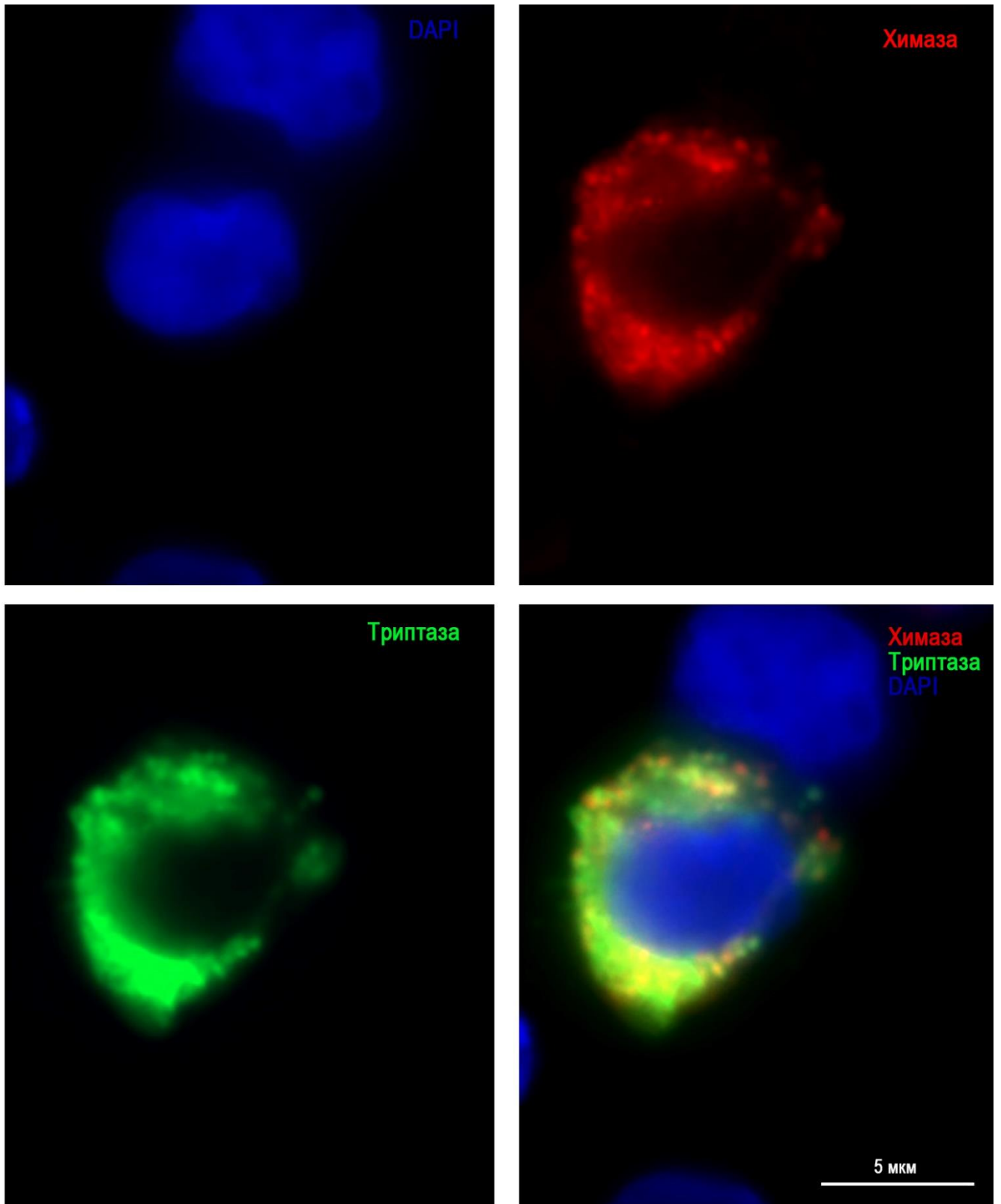


Рисунок 3.3.6 – Протеазный профиль тучных клеток эндометрия женщин группы контроля 1а. Фиксация: 10% нейтральный формалин. Методика: множественное иммуномаркирование триптазы и химазы. Тучная клетка обладает высоким содержанием как триптазы, так и химазы.

Таким образом, в выполненной работе можно принять во внимание активное участие тучных клеток в морфологических перестройках эндометрия при неразвивающейся беременности. Механизм включения тучных клеток в данную патологию, очевидно, неоднозначен и многогранен. С точки зрения биологических эффектов триптазы и химазы следует принять во внимание существенную активацию секреторных путей специфических протеаз в тучных клетках на фоне выраженных метаболических сдвигах.

Таким образом, очевидна палитра возможных последствий создания более высоких фоновых уровней триптазы и химазы в строме эндометрия при формировании замершей беременности. Особое значение приобретают факты обнаружения более частой сококализации тучных клеток другими клетками стромы, в частности, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, дендритными клетками, плазмацитами, дециуальными клетками и др. Вероятно, такие события отражаются на развитии и функциональных особенностях адаптивного иммунитета в специфическом тканевом микроокружении эндометрия. Возникающие при этом механизмы межклеточного сигналинга могут приводить к каскаду клеточно-тканевых реакций, приводящих к нарушению развития эмбриона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью оптимизации акушерской тактики и улучшения клинических исходов беременности для матери и ребенка у женщин с СПКЯ, нами произведено обследование 120 беременных с СПКЯ, которые, были разделены на две подгруппы. В 1а подгруппу вошли 60 беременных (основной группы) с диагнозом СПКЯ, получавшие лечение согласно Международным методическим положениям (guideline) по лечению СПКЯ, (n=60), в 1б подгруппу (основной группы) – беременные женщины с диагнозом СПКЯ, не получавшие лечение согласно Международным методическим положениям (guideline) по лечению СПКЯ, (n=60), 2 группу (группа контроля) – составили здоровые беременные женщины (n=30). Группа контроля, состоявшая из 30 практически здоровых беременных, формировалась за аналогичный период времени из числа пациенток без СПКЯ. Эти женщины не имели гинекологической или экстрагенитальной патологии.

Большую часть групп обследованных формировали женщины в возрасте старше 25 лет и мужчины старше 35 лет. Так, в 1 группе они составили 57,5 %, во 2 группе – 85%, в 3 группе – 70%. Достаточно высокие цифры при оценке возраста позволяют убедиться в более поздней реализации репродуктивных функций современной половой пары.

Анализ анамнестических данных свидетельствовал о том, что в обеих подгруппах 1а и 1б беременных возраст менархе не соответствовал показателям здоровой популяции и в среднем составил $10,7 \pm 1,6$ года, тогда как в группе контроля возраст составил $13,2 \pm 1,4$ года ($p > 0,05$). Раннее половое созревание – менархе, раннее адренархе – основная характеристика большинства женщин основной группы. Одним из ведущих симптомов СПКЯ, помимо метаболических расстройств и гиперандрогении, являются нарушения менструальной функции, нами были проанализированы ее показатели. На регулярный ритм менструаций

указывали 17 (14,1%) женщин основной группы и 28 (93,3%) группы контроля. У остальных пациенток в основной группе имелись различные нарушения цикла. В частности, первичная олигоменорея была в анамнезе у 19 (15,8%), вторичная олигоменорея регистрировалась у 66 (55%). Кроме того, 10 (8,3%) женщин основной группы отмечали обильные и частые менструации (АМК) при сохраненном менструальном цикле, а 11 (9,1%) жаловались на обильные и частые менструации при нерегулярном менструальном цикле. Отметим, что в группе контроля всего 2 (6,6%) женщины указали на обильные и частые менструации при сохраненном менструальном цикле. Представленный результат анализа менструального цикла выявил 85,8% женщин имеющих его нарушение, что является неблагоприятным преморбидным фоном на этапе «нулевого» триместра беременности. Наши данные поддерживают результаты исследований отечественных акушеров гинекологов, изучавших эту проблему в общей популяции. Авторы этих исследований обратили внимание клиницистов, что беременность у лиц с СПКЯ с большим числом гестационных и перинатальных осложнений.

Изучение акушерского анамнеза выявило, что количество первобеременных было сопоставимо во всех группах. Настораживал факт высокой частоты анамнестических репродуктивных и перинатальных потерь у обследованного нами контингента: наличия преэклампсии в предыдущих родах у беременных основной группы (в подгруппе 1а на 3 родов пришлось 2 (66,6%) родов с умеренной преэклампсией, в подгруппе 1б на 5 родов – 60%, в группе контроля таких беременных не было. До наступления настоящей беременности количество случаев неразвивающейся беременности были сопоставимы во всех группах. Подгруппа 1а на предгравидарном этапе активно наблюдалась у акушера гинеколога, с целью коррекции проявлений СПКЯ. Подгруппа 1б, обратилась на консультацию с беременностью, которая наступила спонтанно, без системной подготовки. Время до наступления беременности у пациенток

подгруппы 1б составило 3,4 года, при этом лечение бесплодия у них не проводилось.

При оценке соматической заболеваемости женщин обеих групп было выявлено, что индекс здоровья женщин контрольной группы достоверно выше. Экстрагенитальные заболевания выявлены у 80% – в 1а подгруппе, у 90% – в 1б подгруппе, и у 35% в контрольной группе. Наиболее распространенными являлись заболевания ССС (расстройство вегетативной нервной системы (ВСД по гипотоническому, гипертоническому и смешанному типам), гипертоническая болезнь, варикозная болезнь вен нижних конечностей): в 50,8% случаев у беременных из основной группы, и в 16,6 % случаев из группы контроля. Ожирение или избыточная масса тела выявлена у 63,3% женщин в основной группе и у 10% в группе контроля. Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический панкреатит, хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей) выявлены у 27,5% женщин основной группы, в сравнении у 6,6% – из группы контроля. Анемия установлена у 22,5% (практически у каждой пятой) беременных основной группы, у 6,6% в группе контроля. Заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, хронический цистит) – у 21,6% женщин 1 группы и у 6,6% женщин из группы контроля. Заболевания органов дыхания (хронический бронхит, хронический тонзиллит, хронический гайморит, аллергический ринит, бронхиальная астма) наблюдались у 15% обследуемых из основной группы и у 10% из группы контроля. Отмечена высокая инфекционная заболеваемость в детстве – 60,8% в основной группе, 53,3% женщин группы контроля отметили этот факт. Подавляющее большинство беременных имела сочетание тех или иных заболеваний.

Прогрессивное уменьшение числа соматически здоровых беременных в группах является современным негативным трендом, осложняющим практическое акушерство. Именно у этой категории беременных очень высок риск акушерских осложнений.

Рассматривая расстройства питания и массу тела женщин сравниваемых групп, отметим, что индекс массы тела (ИМТ кг/м²) в подгруппе 1а в среднем составил $25,0 \pm 1,28$ кг/м² в подгруппе 1б – $28,7 \pm 2,6$ кг/м², в группе сравнения – $24,4 \pm 0,7$ кг/м² ($p < 0,001$). При этом беременные подгруппы 1б отмечали, что попытки снижения веса положительного результата не давали. В литературе накоплены данные о неблагоприятном воздействии избыточной массы тела и ожирения на течение беременности, причем степень выраженности избытка массы тела коррелирует с вероятностью развития неблагоприятного исхода. Наличие избыточного веса и ожирения у беременных резко затрудняет выбор акушерской тактики.

Анализ поведенческих особенностей свидетельствовал о том, что большинство женщин в 1б подгруппе 43 (71,6%) страдало пищевой аддикцией, в то время как в подгруппе 1а таких пациенток было только 13 (21,6%), в контрольной группе таких пациенток не было. Подгруппа 1б демонстрировала высокие цифры по никотинозависимости 17 (28,3%), по низкой стрессоустойчивости 38(63,3%), подавляющее большинство беременных этой подгруппы имело низкую физическую активность 57 (95%), особую тревогу вызывает факт наличия депрессии у 35% беременных, против 8,3% в подгруппе 1а. На втором месте была гиподинамия – 68 (87,1%) в основной группе и 22 (32,5%) соответственно.

На низкую стрессоустойчивость и снижение физической активности указывало примерно одинаковое число женщин в подгруппе 1а и группе контроля: 12 (20%) и 5 (16,6%), 18 (30%) и 11 (36,6%) соответственно. При опросе беременных выявлено, что прием фолатов осуществляли 100% беременных 1а подгруппы, в 1б подгруппе всего 30% , а в группе контроля таких беременных было 80%. Подгруппа 1 б ярко демонстрирует сегодняшний тренд – отсутствие нутрициального программирования. Беременные без фолатной поддержки начали их прием только с момента обращения в женскую консультацию и постановки на учет по беременности.

Интерес представляет определение уровней тревоги и депрессии как тяжелых последствий продолжительного воздействия хронического стресса. Показатели были определены у пациенток обеих подгрупп с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). В 1а – подгруппе он составил 25%, в 1б – 87%, в группе контроля 19%.

Высокий уровень невротизации в 1б подгруппе был определен в 1,4 раза чаще, по сравнению с подгруппой 1а, и в 3,9 раз - по сравнению с группой контроля. Максимальные показатели личностной тревожности были установлены в основной группе. Полученные данные подтверждают наше предположение о том, что заболевание откладывает отпечаток на личном портрете пациенток, ввиду патогенетических особенностей синдрома поликистозных яичников, приводящих к стойкому и длительному влиянию стрессогенных факторов (дисбаланс стероидов, дерматологические проявления избытка андрогенов, гиперинсулинемия, социальные последствия и перманентные переживания. Распространенность высокого уровня тревожности у пациенток с СПКЯ выше в 4,7 раз, умеренного – в 1,5 раза. Пациентки с СПКЯ, получавшие комплексную предгравидарную подготовку с адекватным мониторингом беременности с первого дня задержки, демонстрируют лучшие показатели, характеризующие их психоэмоциональный статус. Таким образом, данный анализ демонстрирует факт наличия невротизации высокой степени на этапе реализации фертильности и ранних сроках беременности.

Анализ течения I триместра у беременных сравниваемых групп позволил установить существенные отличия по частоте выявления осложнений гестационного процесса. Отмечены различия между подгруппами основной группы в течении I триместра: его неосложненное течение в подгруппе 1а у 41 (68,3 %), в подгруппе 1б у 21 (35 %). Наиболее распространенной патологией первого триместра явилась угроза прерывания беременности, анемия беременности, ГСД, дефицит витамина D.

Общий показатель госпитализаций беременных в сроке до 12 недель составил 19,3 % (29). Основанием для госпитализации в стационар послужил

угрожающий выкидыш. Однако в подгруппе 1а таких беременных было значительно меньше 5 (8,3%) чем в подгруппе 1б – 22 (36,6%), а в группе контроля 2 (6,6%). Неразвивающаяся беременность была подтверждена у 17 (14,1%) беременных основной группы: в подгруппе 1а таких беременных было 4 (6,6%), а в подгруппе 1б таких беременных было 13 (21,6%), в группе контроля их число составило 1 (3,3%).

Кроме того, 4 (6,6%) беременным подгруппы 1б потребовалась госпитализация для подбора антигипертензивной терапии и 3 (5%) в урологический стационар. При сравнении количества госпитализаций пациенток в первом триместре между группами выявлены достоверные различия ($p > 0,05$). Таким образом, неосложненное течение I триместра оказалось наиболее характерно для группы контроля – 24 пациентки (80 %).

Проанализированы данные о приеме лекарственных препаратов во время I триместра беременности, которые были получены в результате анализа диспансерных карт беременных и выписных эпикризов. В исследуемых группах препараты спазмолитического действия при угрожающем выкидыше принимали 18 (30%) беременных 1а подгруппы, 58 (96,6%) беременных 1б подгруппы, 5 (16,6%) в группе контроля. Прием препаратов прогестерона проводился у 35 % беременных. При этом статистически достоверно в сравнении с группой контроля более частым было применение препаратов прогестерона в подгруппе беременных 1б.

Важным аспектом сохранения психологического комфорта и психического здоровья была косметологическая составляющая от проводимого лечения у беременных в группах сравнения. В 1а подгруппе отмечено: снижение уровня секреции кожного сала (жирной себореи) и существенное уменьшение сальности кожи и волос, положительная динамика угревых высыпаний (прекратилось появление свежих комедонов, активно регрессировали островоспалительные элементы, в первую очередь пустулы и кисты, быстрее регрессировали акне на лице по сравнению с высыпаниями на туловище), уменьшение количества терминальных волос (стержневые, жесткие и пигментированные) в зонах над

верхней губой, подбородке, зоне роста бакенбардов, на груди, вокруг сосков, по белой линии живота, поясничной области, на внутренней поверхности бедер, уменьшение выпадения волос на голове (снижение диффузной алопеции). В 1б подгруппе беременные отмечали: усиленное оволосение по мужскому типу (увеличение количества терминальных волос в зонах над верхней губой, подбородке, зоне роста бакенбардов, на груди, вокруг сосков, по белой линии живота, поясничной области, на внутренней поверхности бедер, жирная себорея (усиленная продукция кожного сала на лице в области лба, и носогубного треугольника, на передней поверхности грудной клетки, на спине, в области плеч и на волосистой части головы), развитие акне-элементов (открытые и закрытые комедоны, папулы, пустулы и кисты), выраженное выпадение волос на голове (андрогензависимая алопеция). В группе контроля беременные не предъявляли жалоб на андрогензависимые дерматиты.

Анализ уровня глюкозы в сыворотке крови показал, что в I триместре беременности ГСД был выявлен у 2 (3,3%) беременных 1а подгруппы (хотя индекс НОМА-IR за пределы нормы выходил только в единичных случаях) ($p > 0,05$), у 11 (18,3%) беременных 1б подгруппы (индекс НОМА-IR выше нормы в подавляющем большинстве) ($p > 0,05$), у 1 (3,3%) беременной из группы контроля (индекс НОМА-IR в норме) ($p > 0,05$). Все беременные с выявленным ГСД были проконсультированы у эндокринолога. Назначена коррекция гипергликемии путем диетотерапии с ведением дневников контроля гликемии натощак, до и через час после приема пищи; дополнительного назначения инсулинотерапии им не потребовалось.

Исследование уровня инсулина, как основного энергетического субстрата, способствующему попаданию глюкозы в клетку и глюкозы, позволило оценить индекс инсулинорезистентности. Уровень инсулина группе контроля также был в пределах референсного интервала. Однако сравнивая процентильные коридоры индекса НОМА-IR, следует отметить, что с увеличением срока гестации наблюдался рост показателя инсулинорезистентности, но наиболее высокие показатели наблюдались именно в подгруппе 1б начиная с I триместра

беременности. Необходимо отметить, что инсулинорезистентность увеличивалась в зависимости от срока гестации во всех группах.

Оценивая в целом углеводный обмен исследуемых пациенток, следует акцентировать внимание на значимых изменениях, происходящих во время беременности у пациенток с СПКЯ без компенсации метаболических нарушений. Эти изменения направлены на интенсификацию углеводного обмена, о чем свидетельствует увеличение уровня инсулина, индекса НОМА-IR. Данные особенности, безусловно, указывают на значимую инсулинорезистентность.

Интерес для анализа представляют статистически значимые различия в уровнях мочевой кислоты между группами сравнения. Уровень мочевой кислоты статистически значимо не различался между группами сравнения в первом триместре, средний уровень мочевой кислоты не превышал нормальные уровни для беременных в подгруппах 1а и 1б и в подгруппах и составил $229,3 \pm 8,2$ и $328,6 \pm 8,5$ мкмоль/л соответственно, однако, в подгруппе 1б ее уровень имел тенденцию к увеличению до верхних границ нормы.

Обнаружены изменения маркера дисфункции эндотелия — проявившиеся в повышении гомоцистеина сыворотки крови, уровни которого достоверно различались между пациентками исследованных групп. Наши исследования доказали статистически значимый рост содержания гомоцистеина в сыворотке крови у обследованных пациенток в подгруппе 1б по мере увеличения срока гестации. Уровень гомоцистеина в сыворотке крови выше у пациенток 1б подгруппы, начиная с первого триместра беременности. Наименьшие уровни гомоцистеина в сыворотке крови выявлены у пациенток подгруппы сравнения 1а и у беременных группы контроля.

Во II и III триместрах, сохранилась аналогичная тенденция к повышению уровня гомоцистеина в 1б подгруппе (с $8,3 \pm 0,5$ мкмоль/л в I триместре, до $8,7 \pm 0,4$ и $9,8 \pm 0,4$ во II и III триместрах, в подгруппе беременных 1а и группе контроля не отмечена тенденция к повышению гомоцистеина, различия в его концентрации были статистически недостоверны.

Уровни триглицеридов (как еще один из маркеров дисфункции эндотелия) в сыворотке в подгруппах беременных и группе сравнения также достоверно

различались на раннем и позднем сроке гестации. В I триместре беременности в подгруппе 1б уровень триглицеридов составлял $1,9 \pm 0,2$ ммоль/л по сравнению с $1,4 \pm 0,3$ ммоль/л в подгруппе 1а, однако оба значения укладывались в диапазон нормы. Во II триместре имелась незначительная тенденция к росту триглицеридов в подгруппе 1б с $1,9 \pm 0,2$ ммоль/л до $2,0 \pm 0,2$ ммоль/л. В III триместре беременности эта тенденция принимала закономерный характер, так уровень триглицеридов был достоверно выше у беременных 1б подгруппы – $2,6 \pm 0,2$ ммоль/л по сравнению с $1,5 \pm 0,2$ ммоль/л в подгруппе 1а. При оценке ЛПНП у беременных 1а подгруппы и группы контроля достоверных изменений в I триместре беременности не выявлено. Напротив, у беременных 1б подгруппы уровень ЛПНП начиная с I триместра достоверно выше ($p < 0,05$), чем в сравниваемых группах, и их концентрация, обладающая атерогенными свойствами, статистически достоверно увеличивалась к III триместру, достигнув максимума. У беременных 1а подгруппы и группы контроля не отмечено статистически значимых колебаний ЛПНП во II и III триместре беременности. Анализируя растущее соотношение меняющихся ХС, ЛПНП (с учетом их биологической значимости), следует принимать в расчет, что нарастание факторов атерогенности может неблагоприятно отразиться на дальнейшем течение беременности, так как способствует возникновению системного эндотелиоза, с поражением микроциркуляторного русла с дальнейшим развитием преэклампсии.

В различные триместры гестации изучены биохимические показатели сыворотки крови, которые характеризовали системное воспаление – фибриноген и СРБ. В группе сравнения с физиологическим течением беременности наблюдался достоверный рост фибриногена от I к III триместру беременности и умеренное, но статистически достоверное, при этом уровень СРБ в III триместре был выше, чем в I и II, но данное различие было статистически незначимо.

Динамика той же направленности - повышение уровней фибриногена, СРБ с увеличением срока беременности наблюдалась и у беременных подгрупп 1а и 1б, однако у беременных 1б подгруппы уровень фибриногена был достоверно выше, чем у беременных подгруппы 1а, в I и III триместрах беременности, а уровень СРБ - статистически значимо выше в III триместре гестации.

Одной из задач проведенного исследования являлось определение частоты и степени выраженности дефицита и недостаточности витамина D в обследованных группах, а также их связи с акушерскими осложнениями.

Полученные нами результаты демонстрируют высокую частоту встречаемости гиповитаминоза D: средние значения витамина D в подгруппе 1б и контрольной группах составили $22,2 \pm 4,3$ и $24,7 \pm 3,3$ нг/мл соответственно, тогда как беременные подгруппы 1а демонстрировали уровень витамина D $32,0 \pm 4,8$ нг/мл, что свидетельствует о правильной предгравидарной подготовке.

Анализ течения второго триместра у беременных сравниваемых групп также выявил существенные отличия по частоте выявления осложнений гестационного процесса. Данные о патологии 2 триместра представлены в таблице 3.3.6. Количество случаев неосложненного течения II триместра беременности сравнивалось в подгруппе 1а и в группе контроля – 35 (58,3%) и 18 (60%) соответственно, в подгруппе 1б количество таких беременных снизилось с 21 (35%) до 12 (20%).

Анализ патологии II триместра выявил достоверное различие частоты угрозы прерывания беременности: 1а подгруппа 10%, в том числе с переходом в ИЦН, частота, которой составила 5 % случаев с последующей хирургической коррекцией, в 1б подгруппа 26,6%, в том числе с переходом в ИЦН, частота, которой составила 20 % случаев с последующей хирургической коррекцией, в группе контроля таких беременных было 1,6%. Произошли изменения и с ситуацией ГСД, так в 1а подгруппе количество случаев возросло до 3 (5%) , в 1 б до 16 (26,6%), в контрольной группе до 2 (6,6%). Такая нарастающая динамика выявленного ГСД в 1б подгруппе свидетельствует о серьезном преморбидном нарушении углеводного обмена.

Детальный анализ течения третьего триместра у беременных сравниваемых групп выявил значимые отличия по частоте выявления осложнений гестационного процесса. В группах сравнения преэклампсия развивалась в период с 28 до 35 недель беременности с максимальным числом случаев в период с 28 до 30 недель (17 беременных в подгруппе 1б). В подгруппе 1а (10

беременных) и в контрольной группе (4 беременных) дебют преэклампсии отмечен в более поздние сроки - с максимальным количеством случаев в сроки беременности в 32 до 35 недель беременности. У беременных 1а подгруппы и группы контроля все случаи преэклампсии были умеренной степени. В подгруппе 1б преэклампсия тяжелой степени выявлена у 5 (29,4%) из всех 17 случаев преэклампсии. Полученные данные свидетельствуют о достоверно более частом развитии умеренной и тяжелой преэклампсии у пациенток 1б подгруппы.

Интерес представляет неожиданно выявленная корреляционная взаимосвязь между витамином D, фолиевой кислотой и инсулином у обследованных беременных. Подгруппа 1б демонстрирует выраженный тренд низкой концентрации фолиевой кислоты и витамина D в сыворотке крови с повышением уровня инсулина, и наоборот повышение уровня фолатов и витамина D и снижение уровня инсулина (подгруппа 1а и контрольная группа).

По результатам обследования беременных установлено, что общая прибавка массы тела в группах различалась статистически значимо: наибольшая зарегистрирована в подгруппе 1б $13,29 \pm 6,02$ кг. Средняя прибавка веса в неделю в подгруппе 1б составила 325,7 грамм, учитывая, что большинство беременных этой группы имело избыточный вес, данный показатель превышает нормативы на 125,7 грамм. В подгруппе 1а прибавка веса за беременность составила $11,3 \pm 2,1$ кг, средняя прибавка веса в неделю – 237,3 грамм. Контрольная группа имела схожие результаты - за беременность прибавка веса – $11,9 \pm 1,9$ кг, средняя прибавка веса в неделю – 218,6 грамм.

Скрининговый ультразвуковой контроль включал в себя и оценку состояния фетоплацентарного комплекса и проводился всем беременным в сроки 20-24 и 30-33 недели беременности (пациенткам с развившейся преэклампсией умеренной и тяжелой степени — по показаниям не реже 1 раза в 3-7 дней), что позволило оценить динамику фетометрических параметров, структурные особенности плаценты, количество околоплодных вод. Динамика фетометрических параметров в различные сроки беременности свидетельствует о статистически достоверном ($p < 0,05$) отставании размеров окружности живота в

сроках беременности 20-24 недели в подгруппе 1б: 144,3 мм [142,1-149,4 мм], в 1а подгруппе и группе контроля отставаний размеров окружности живота не выявлено и различия по данному параметру были статистически недостоверны. Кроме того, в 1б подгруппе в сроке беременности 30-33 недели зарегистрированы также достоверно ($p < 0,05$) меньшие размеры окружности живота плода - 261,3 мм [260,6-282,4 мм], в то время как в 1а подгруппе и группе контроля различия по данному параметру были статистически недостоверны 285,7 мм [269,6-312,4 мм], 279,8 мм [272,3-300,4 мм], 276,1 мм соответственно. Выявленное отставание размеров окружности живота по отношению к длине бедренной кости свидетельствует о наличии в исследуемых группах асимметричных форм ЗРП: в 1 группе контроля ЗРП не выявлено, в 1а подгруппе диагностировано 5 случаев (8,9%), в 1б подгруппе — 12 (25,5%).

На основании результатов ультразвуковой фетометрии определялась степень ЗРП: в группе контроля случаев ЗРП не было; в 1а подгруппе ЗРП 1 степени диагностирована у 5 пациенток, в 1б подгруппе ЗРП 1 степени выявлена у 6 женщин, 2 степени - у 4, 3 степени - у 2. В подгруппах 1а и 1б выявлено наибольшее количество случаев ЗРП (5 и 12 соответственно), но в подгруппе 1б их количество превышало в 2,4 раза. В то же время мы зарегистрировали статистически достоверные различия между 1а и 1б подгруппами в отношении степени тяжести ЗРП. Полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии проведенной предгравидарной комплексной терапии в 1а подгруппе: размеры окружности живота плода в сроке беременности 30-34 недели достигли нормальных для данных сроков беременности значений, тогда как в 1б подгруппе в эти же сроки гестации выявлялись признаки ЗРП.

Степень зрелости плаценты оценивали по критериям P. Grannum et al. (1979), основанной на выявлении характерных изменений в хориальной мембране, паренхиме плаценты и базальном слое, начиная с 26 недель беременности. У всех беременных из контрольной группы степень зрелости плаценты была 1 степени, что соответствовало норме. Полученные данные о степени зрелости плаценты в 1б подгруппе подтверждают неблагоприятное

влияние измененных метаболических процессов при СПКЯ на течение беременности: в сроке 30-33 недель II и III степень зрелость плаценты выявлена у 38 пациенток, что составило 80,8%. В 1а подгруппе, где проводилась терапия до беременности, II и III степень зрелость плаценты была диагностирована в достоверно меньшем количестве случаев (у 18 (32,14%) беременных), что является прогностически благоприятным, поскольку преждевременное появление более «зрелых» стадий плаценты ухудшает перинатальные исходы.

Характер и тяжесть изменений гемодинамики в системе мать-плацента - плод в сроках 34-35 нед беременности оценивались по классификации Стрижакова А.Н. и соавт. (1989). Полученные нами данные свидетельствуют о значительных нарушениях в маточноплацентарном и плодовоплацентарном кровообращении (МППК) у пациенток с СПКЯ. Данная тенденция сохранялась во 1а и 1б подгруппах на протяжении всего срока гестации: в 1а подгруппе I степень нарушения МППК диагностирована у 5 (8,9%) беременных, II степень нарушения МППК выявлена у 2 (3,5%), что статистически достоверно ниже по сравнению с 1б подгруппой, где наблюдалось увеличение количества беременных с I степенью нарушения МППК до 9 (19,1%) и II степенью нарушения МППК до 7 (14,8%). При этом в 1а подгруппе отмечено большее количество случаев с более легкой степенью нарушения МППК Ia 5 (8,9%), а в подгруппе 1б преобладала IIб степень, и она составила 6 из 9 случаев.

Функциональное состояние плода в анте- и интранатальном периодах оценивалось с помощью фетального монитора, что позволяло выбрать адекватную тактику лечебных мероприятий, а также оптимальный срок и метод родоразрешения. Кардиотокография (КТГ) проводилась с 28 недель беременности, а во время родов кардиомониторирование плода осуществлялось непрерывно. Оценка сердечной деятельности плода осуществлялась в баллах по шкале Fischer W. (1976) в модификации Савельевой Г.М. По совокупности данных КТГ состояние сердечной деятельности плодов было оценено в 8-9, 6-7, 4-5, 4 и менее баллов как свидетельствовало о нормальной сердечной деятельности плода.

Отмечены статистически достоверные различия между контрольной группой 1а и 1б подгруппами ($p < 0,05$) в сроках беременности 32-34 и 36-38 недель. В сроках гестации 32-34 недели функциональное состояние плода оценено в контрольной группе в $9,3 \pm 0,4$ балла, в 1 а подгруппе в $8,7 \pm 0,3$ балла, в 1б подгруппе в $6,3 \pm 0,4$ балла (что свидетельствовало о начальных изменениях состояния плода). В сроках беременности 36-38 недель в контрольной группе количество баллов составило $9,1 \pm 0,4$, в 1 а подгруппе в $7,9 \pm 0,4$ балла, в 1б подгруппе в $4,9 \pm 0,4$ (что свидетельствовало о серьезных изменениях состояния плода).

У беременных 1б подгруппы с оценкой 5 баллов и менее на фоне лечения не удалось добиться статистически достоверного улучшения показателей КТГ: можно лишь отметить тенденцию к замедлению дальнейшего ухудшения состояния плода ($6,3 \pm 0,4$ баллов в сроке беременности 32-34 недели и $4,9 \pm 0,3$ в сроке 36-38 недель). В связи с декомпенсацией состояния плода 5 (10,6%) пациенток были экстренно досрочно родоразрешены путем операции кесарева сечения. Проведение превентивных мер в 1а подгруппе в период «нулевого триместра» способствовало значительному снижению частоты ЗРП и ФПН по сравнению с 1б подгруппой.

Развитие и течение преэклампсии и ФПН тесно взаимосвязаны между собой. Течение беременности во всех группах осложнилось преэклампсией разной степени тяжести, ЗРП, ФПН, что потребовало проведения активного лечения в условиях стационара. Тяжесть проявления этих осложнений пропорциональна. Как показали наши исследования, ФПН выявлялась с большей частотой 38 (80,8%) в 1б подгруппе, чем в 1а подгруппе 12 (28,5%), что объяснялось неблагоприятным влиянием экстрагенитального фона. Различия между указанными группами были статистически достоверными.

Полученные результаты показали, что срок беременности при родоразрешении был достоверно меньше в 1б подгруппе — в среднем $35,4 \pm 1,2$ недель (от 32 до 37,3 недель), в отличие от соматически здоровых пациенток контрольной группы ($39,1 \pm 0,8$ недель от 38 до 41 недель) и беременных 1а

подгруппы ($37,6 \pm 1,2$ недель, от 37 до 40 недель). Основными показателями к досрочному родоразрешению в 1б подгруппе было нарастание тяжести преэклампсии и прогрессивное ухудшение состояние беременной (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты). Это требовало немедленного родоразрешения, что и объясняет довольно высокую частоту кесаревых сечений в 1б подгруппе. Данные наблюдения свидетельствуют о статистически значимо ($p < 0,05$) более высокой частоте кесаревых сечений в 1б подгруппе – 20 (42,5%) пациенток, по сравнению со 1а подгруппой – 11 (19,6%) пациенток и с беременными контрольной группы – 4 (13,7%).

Основными показаниями для кесарева сечения были: аномалии родовой деятельности в 1б подгруппе 4 (20%), в 1а – 2 (18%), 1 (25%) в группе контроля, тяжелая форма преэклампсии в 1б подгруппе 3 (15%), острая гипоксия плода в 1б подгруппе 6 (30%), в 1а – 3 (27,2%), ПОНРП в 1б подгруппе 2 (10%), клинический узкий таз в 1б подгруппе 2 (10%), в 1а – 2 (18,8%), в группе контроля 2 (50%), ЗРП в 1б подгруппе – 3 (15%), тазовое предлежание в 1а – 4 (36,6%), в группе контроля – 1 (25%).

В контрольной группе родилось 29 детей; в 1а подгруппе — 56, в 1б подгруппе — 47 детей. Доля недоношенных новорожденных в указанных подгруппах также статистически достоверно различалась более чем в 3 раза в подгруппе 1б и 1а. В контрольной группе все новорожденные были доношенными, а в подгруппе 1а и 1б количество рожденных недоношенных детей составило 4 (7,14%) и 14 (29,7%) детей соответственно.

Полученные фетометрические показатели свидетельствуют о том, что наименьшие показатели были у новорожденных в 1б подгруппе, матери которых не получали терапию на этапе планирования беременности: масса тела новорожденных составила $2837,6 \pm 241,2$ г, рост $47,6 \pm 2,2$, что обусловлено значительным количеством случаев недоношенности и довольно высокой частотой диагностики в данной группе ЗРП. В подгруппе 1а масса тела новорожденных составила $3263,6 \pm 215,6$ г, рост $49,4 \pm 1,8$, в группе контроля $3312,4 \pm 178,2$ г, рост $51,3 \pm 2,3$. В 1а подгруппе, где проводилась терапия

«нулевого триместра», фетометрические показатели были достоверно лучше по сравнению с таковыми в 1б подгруппе.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что беременность, на фоне некомпенсированных метаболических нарушений, может приводить к рождению недоношенных маловесных детей. Терапия «нулевого триместра», позволяет улучшить весо-ростовые показатели, приблизив их к группе здоровых беременных.

Оценку состояния детей при рождении проводили с помощью шкалы Апгар: в контрольной группе на 1-й минуте оценка по шкале Апгар составила $7,7 \pm 0,4$ балла, на 5-й минуте $8,4 \pm 0,2$ балла; в 1а подгруппе на 1 минуте $7,3 \pm 0,2$ и $7,9 \pm 0,4$ на 5 минуте, в 1б подгруппе $6,4 \pm 0,4$ и $7,1 \pm 0,2$ соответственно. Данные проведенной оценки по шкале Апгар свидетельствуют о том, что состояние новорожденных на 1 минуте в 1б подгруппе было достоверно хуже, чем в контрольной группе и в подгруппе 1а. Все новорожденные контрольной группы были переведены из родильного зала в отделение новорожденных. В реанимационное отделение (ОРИТ) были переведены в 1б подгруппе 11 (23%) детей из 47, в 1а подгруппе — 4 (7,14%) ребенка из 56. Переводы новорожденных в ОРИТ были обусловлены недоношенностью, наличием ЗРП, острой дыхательной недостаточности, повреждением центральной нервной системы, что требовало динамического наблюдения за состоянием детей и оказания реанимационных мероприятий. ИВЛ с 1-й минуты жизни проводилась 2 новорожденным (4,2%) в 1б подгруппе, Средняя продолжительность ИВЛ составила $4,7 \pm 0,8$ суток. При сравнительном анализе данных о транзиторных изменениях первоначальной массы тела было установлено, что ее максимальная потеря у детей в контрольной группе и в подгруппе 1а произошла в первые 3-4 дня жизни, что соответствовало физиологической норме. В 1б подгруппе снижение массы тела было более выраженным и длительным и не завершилось к 5 дню жизни, что свидетельствовало о несовершенстве механизмов адаптации новорожденных данной группы.

ВЫВОДЫ

1. Беременность у пациенток с некомпенсированным СПКЯ протекает иначе чем с компенсированным СПКЯ и характеризуется высокой частотой гестационных и перинатальных осложнений, формирование которых зависит от выраженности метаболических нарушений и наличия соматической патологии ($p < 0,05$). Частота встречаемости осложнений беременности при некомпенсированном СПКЯ увеличивается в 2,8 раза ($p < 0,05$), замершей беременности – в 3,1 раза ($p < 0,05$), преждевременных родов — в 2,9 раза ($p < 0,05$), по сравнению с беременными с компенсированным СПКЯ.

2. У беременных с некомпенсированным СПКЯ отмечен высокий уровень VEGF в первом триместре беременности. Повышенная экспрессия VEGF говорит об аномальной ангиогенной активности, вызванной недостаточной перфузией, что является ранним маркером гипоксии. Метаболическое программирование в предгравидарном и эмбриональном периоде развития у беременных исследуемых групп характеризуется высокой частотой встречаемости дефицита витамина D (в 2,1 раз выше ($p < 0,05$) в подгруппе 1б и контрольной группе чем в подгруппе 1а), низким уровнем фолиевой кислоты, высоким уровнем инсулина в подгруппе 1б. У беременных с некомпенсированным СПКЯ имеется обратная корреляционная связь между уровнем 25(ОН)D, фолиевой кислотой, инсулином.

3. При неразвивающейся беременности, произошедшей на фоне метаболически некомпенсированного СПКЯ, содержание тучных клеток в децидуальной ткани возрастает в 6,25 ($p < 0,05$) раз по сравнению с группой контроля, степень их дегрануляции максимальна, возрастает удельный вес химаза-позитивных клеток, тогда как при неразвивающейся беременности на фоне отсутствия метаболических нарушений количество тучных клеток в децидуальной ткани выше всего в 2,25 раз ($p < 0,05$), дегрануляция и изменение

соотношения протеаз выражены незначительно ($p < 0,05$). Максимальная дегрануляция протеаз может выступать одним из звеньев патогенеза тромбообразования при неразвивающейся беременности.

4. СПКЯ откладывает отпечаток на личном портрете пациенток: высокий уровень невротизации в 1б подгруппе был определен в 1,4 раза чаще ($p < 0,05$), по сравнению с подгруппой 1а, и в 3,9 раз ($p < 0,05$) – по сравнению с группой контроля. Максимальные показатели личностной тревожности на этапе реализации фертильности и ранних сроках беременности были установлены в основной группе ($p < 0,05$), при этом высокий уровень тревожности у беременных с некомпенсированным СПКЯ выше в 4,7 раз, умеренного – в 1,5 раза ($p < 0,05$). Беременные с СПКЯ, получавшие комплексную предгравидарную подготовку с адекватным мониторингом беременности с первого дня задержки менструации, демонстрируют лучшие показатели, характеризующие их психоэмоциональный статус.

5. Клиническими характеристиками беременности с некомпенсированным СПКЯ являются более частое развитие преэклампсии (28,3%), гестационного сахарного диабета (31,7%), угрозы преждевременных родов (11,7%), ранней и прогрессирующей ФПН со снижением массо-ростовых показателей новорожденного (20%). Одним из звеньев патогенеза хронической ФПН являются последствия развития дисфункции эндотелия в виде измененного кровотока, проявляющегося тромбозом, кровоизлияниями и некрозами в базальной децидуальной пластинке. Необходимость искусственной вентиляции легких и других реанимационных пособий новорожденным увеличивается в 8 раз ($p < 0,001$). Лабораторными характеристиками беременности с некомпенсированным СПКЯ являются достоверно большие показатели маркеров эндотелиальной дисфункции и системного воспаления: гомоцистеина, триглицеридов, мочевой кислоты ($p < 0,05$). Благоприятное завершение беременности зависит от степени компенсации СПКЯ.

6. Выявленные клинико-лабораторные особенности и морфофункциональные изменения в децидуальной ткани, позволяют разработать

новые подходы к лечебным и профилактическим мероприятиям на этапе «нулевого триместра» у пациенток с СПКЯ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании беременности, оценке риска неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с СПКЯ необходимо учитывать стадию компенсации метаболического статуса, наличие исходной соматической патологии, а также акушерский анамнез.

2. В прогнозировании осложнений беременности при СПКЯ в качестве дополнительного критерия следует использовать определение уровней витамина D, гомоцистеина, инсулина.

3. Рекомендован мультидисциплинарный подход к лечению пациенток с дерматологическими проявлениями СПКЯ с привлечением дерматологов и психотерапевтов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АГТ – антигипертензивная терапия

АД – артериальное давление АК

АлАт – аланинаминотрансфераза

АсАт – аспаратаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ГАГ – гестационная артериальная гипертензия

ГБ – гипертоническая болезнь

ГУ – гиперурикемия

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулино резистентность

КТГ – кардиотокография

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МК – мочевая кислота

МНО – международное нормализованное отношение

МППК – маточно-плодово-плацентарный кровоток

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОХС – общий холестерин

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПЭ – преэклампсия

САД – систолическое артериальное давление

СДР – синдром дыхательных расстройств

ЗРП – задержка развития плода

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ХАГ – хроническая артериальная гипертензия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азизова, М. Э. Синдром поликистозных яичников с позиций современных представлений / М. Э. Азизова // Казанский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 77–80.
2. Ананьев, Е. В. Синдром поликистозных яичников и беременность / Е. В. Ананьев. – DOI 10.18565/aig.2017.9.5-11 // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 9. – С. 5–11.
3. Архипкина, Т. Л. Гипергомоцистеинемия, дисфункция эндотелия и их связи с половыми стероидами при синдроме поликистозных яичников / Т. Л. Архипкина, Л. П. Любимова. – DOI 10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-028 // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 24–28.
4. Архипкина, Т. Л. Фолиевая кислота и её роль в репродуктивном здоровье женщин с синдромом поликистозных яичников / Т. Л. Архипкина // Світ медицини та біологіїгу. – 2016. – Т. 12, № 1. – С. 9–17.
5. Батрак, Н. В. Клинико-anamнестические особенности и регуляция апоптоза у женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках и привычным невынашиванием : специальность 14.01.01 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Батрак Наталия Владимировна ; Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова. – Москва, 2015. – 175 с.
6. Беглова, А. Ю. Метаболические и сердечно-сосудистые риски у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – № 4. – С. 44–49.
7. Беременность при СПКЯ: особенности течения и отдаленные результаты / В. В. Енькова, Е. В. Енькова, Е. В. Киселева [и др.]. – DOI 10.18411/sciencerepublic-15-02-2020-05 // Научный диалог: вопросы медицины : сборник научных трудов по материалам XXII международной научной

конференции, Санкт-Петербург, 15 февраля 2020 г. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 18–21.

8. Богатырева, Е. М. Лечение девушек-подростков с синдромом поликистозных яичников и инсулинорезистентностью / Е. М. Богатырева, Г. А. Новик // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 13–20.

9. Буничева, Н. В. Прогнозирование неразвивающейся беременности как основа снижения репродуктивных потерь : специальность 14.01.01 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Буничева Наталья Вячеславовна ; Южно-Уральский государственный медицинский университет. – Пермь, 2016. – 200 с.

10. Возможности использования витамина D3 в лечении бесплодия, обусловленного синдромом поликистозных яичников / Ю. В. Можинская, С. Н. Белик, И. В. Подгорный, Е. Г. Евдокимова // Молодой ученый. – 2016. – № 18.1. – С. 58–60. – URL: <https://moluch.ru/archive/122/33734/>. – Текст: электронный.

11. Гайская, О. В. Клинико-диагностическое значение специфических маркеров при угрожающем выкидыше у беременных в первом триместре : специальность 14.01.01 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гайская Ольга Викторовна ; Белгородский государственный национальный исследовательский университет. – Воронеж, 2018. – 109 с.

12. Гафарова, Е. А. Клинико-лабораторные проявления СПКЯ в зависимости от фенотипических особенностей и уровня витамина D в крови / Е. А. Гафарова // Практическая медицина. – 2016. – № 1 (93). – С. 80–84.

13. Григорян, О. Р. Синдром поликистозных яичников – отдаленные риски / О. Р. Григорян, Е. Н. Андреева // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1 (5). – С. 20–25.

14. Гродницкая, Е. Э. Дефицит витамина D у женщин с синдромом поликистозных яичников / Е. Э. Гродницкая, М. А. Курцер // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21Б, № 5. – С. 38–42.

15. Дедов, И. И. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение, профилактика : клинические рекомендации / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко. – Москва : Эндокринологический научный центр, 2015. – 75 с.
16. Довженко, Т. В. Проблема психических нарушений при синдроме поликистозных яичников / Т. В. Довженко, Н. А. Ильина, Е. Э. Гродницкая // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 94–100.
17. Духанина Е. С. Особенности клинической картины синдрома поликистозных яичников на современном этапе / Е. С. Духанина, Н. В. Хороших, В. Ю. Бригадирова // Бюллетень медицинских Интернет–конференций. – 2015. – № 12. – С. 1459–1460.
18. Жылкичева, Ч. С. Синдром поликистозных яичников: современный взгляд на проблему / Ч. С. Жылкичева, Р. Р. Тухватшин, А. А. Аскеров // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. – 2016. – № 6. – С. 47–52.
19. Заславский, Д. В. Дерматологический аспект значения гиперандрогении при синдроме поликистозных яичников / Д. В. Заславский, А. Д. Прокопенко, Д. А. Даниелян // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 410.17513/spno.27777.
20. Зыкова, Т. А. Возможно ли предупредить развитие гестационного диабета? / Т. А. Зыкова, Н. В. Малейков, И. А. Милавкина // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4-2. – С. 10–15.
21. Инструкция по применению препарата Аквадетрим. – URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg.aspx?idReg=8592&t=&isOld=1>. – Текст: электронный.
22. Инструкция по применению препарата Вигантол. – URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=146523&isOld=0&t=. – Текст: электронный.
23. Калугина, А. С. Синдром поликистозных яичников: современные представления и роль в проблеме бесплодия (обзор литературы) / А. С. Калугина,

К. Ю. Бобров. – DOI 10.17116/repro201521231–35 // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 31–35.

24. Клинический опыт применения витамина Д для профилактики осложнений течения беременности / Л. И. Мальцева Э. Н. Васильева, Т. Г. Денисова [и др.] // Здоровоохранение Чувашии. – 2015. – № 4. – С. 13–18.

25. Крылова, Ю. С. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации / Ю. С. Крылова, И. М. Кветной // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 68.

26. Мальцева, Л. И. Витамин D и риск метаболического синдрома у больных с нарушением репродуктивной функции / Л. И. Мальцева, Е. А. Гафарова // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 4. – С. 120–125.

27. Мелатонин: теория и практика : монография / А. Ю. Беспярых, В. Я. Бродский, О. В. Бурлакова ; под редакцией С. И. Рапопорта, В. А. Голиченкова ; МГУ им. М. В. Ломоносова, ММА им. И. М. Сеченова. – Москва : Медпрактика-М, 2009. – 99 с.

28. Микляева, И. А. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста / И. А. Микляева, И. К. Данилова. // Молодой ученый. – 2018. – № 24 (210). – С. 285–289. – URL: <https://moluch.ru/archive/210/51502/>. – Текст: электронный. (дата обращения: 15.04.2020).

29. Мосесова, Ю. Е. Предварительные результаты применения миоинозитола и фолиевой кислоты перед программой экстракорпорального оплодотворения у пациенток с синдромом поликистозных яичников / Ю. Е. Мосесова, С. А. Дьяконов // Кремлевская медицина. – 2015. – № 3. – С. 60–63.

30. Надеяева, Я. Г. Синдром поликистоза яичников и менопауза / Я. Г. Надеяева, Л. В. Сутурина. – DOI 10.31550/1727–2378–2018–154–10–47–50 // Доктор.Ру. – 2018. – № 10 (154). – С. 47–50.

31. Особенности видового состава и функциональной активности тучных клеток в децидуальной ткани пациенток с неразвивающейся беременностью и синдромом поликистозных яичников / В. В. Енькова, О. В. Хоперская, Е. В.

Енькова [и др.]. – DOI 10.18413/2658–6533–2020–6–1–0–9 // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 107–117.

32. Отдаленные последствия синдрома поликистозных яичников / О. Р. Григорян, Н. С. Жемайте, Н. Н. Волеводз [и др.] // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, № 10. – С. 75–79.

33. Перспективы изучения тучных клеток эндометрия / Е. В. Енькова, О. В. Гайская, О. В. Хоперская, Д. А. Атякшин // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2017. – Т. 20, № 4. – С. 111–116.

34. Пшеничникова, Т. Б. Оптимизация ведения женщин с синдромом поликистозных яичников, метаболическим синдромом и тромбофилией / Т. Б. Пшеничникова, Е. Б. Пшеничникова // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 0. – С. 49–52.

35. Рыкова, О. В. Синдром поликистозных яичников: современные возможности лабораторной диагностики / О. В. Рыкова // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – № 7. – С. 69–75.

36. Сапрыкина, Л. В. Возможности контроля овуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников на фоне терапии / Л. В. Сапрыкина, В. А. Гульшин // РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – Т. 5, № I. – С. 29–32.

37. Синдром поликистозных яичников – междисциплинарная проблема / Е. Э. Гродницкая, Н. А. Ильина, Т. В. Довженко // Доктор.Ру. – 2016. – № 3. – С. 59–65.

38. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (Современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения) / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева, С. А. Гаспарян [и др.]. – Москва, 2015. – 22 с.

39. Синдром поликистозных яичников у юных пациенток (обзор литературы) / Е. В. Сибирская, Л. В. Адамян, И. Е. Колтунов, А. А. Плошкина // Лечащий врач. – 2017. – № 12. – С. 8–10.

40. Синдром поликистозных яичников: особенности диагностики / И. Б. Решетников, З. А. Нестеренко, И. А. Мацнева [и др.] // Молодой ученый. –

2016. – № 26.2. – С. 38–41. – URL: <https://moluch.ru/archive/130/36153/> (дата обращения: 31.05.2018). – Текст: электронный.

41. Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) / О. В. Панарина, М. А. Рашидова, Л. В. Беленькая [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 9–14. – URL: https://doi.org/10.12737/article_59fad50f053c20.99807656. – Текст: электронный.

42. Содержание и прогностическое значение некоторых цитокинов в сыворотке крови и фолликулярной жидкости у женщин с синдромом поликистозных яичников, участвующих в программе ЭКО / В. В. Лихачева, Р. М. Зорина, Л. Г. Баженова [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 34–38.

43. Соснова, Е. А. Синдром поликистозных яичников / Е. А. Соснова. – DOI 10.18821/2313-8726-2016-3-3-116-129 // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 116–129.

44. Тоточиа, Н. Э. Клинико-патогенетическое обоснование применения микронутриентов у беременных группы риска по развитию преэклампсии : специальность 14.01.01 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Тоточиа Нато Энверовна ; Российский государственный медицинский университет. – Москва, 2011. – 24 с.

45. Участие 25(он)d, мелатонина и тучных клеток в патогенетических механизмах неразвивающейся беременности при синдроме поликистозных яичников / О. В. Хоперская, В. В. Енькова, Е. В. Енькова [и др.]. – DOI 10.24411/1609–2163–2020–16581 // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 1. – С. 26–30.

46. Хоперская, О. В. Клинико-лабораторные и патоморфологические особенности неразвивающейся беременности : специальность 14.01.01 : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Хоперская Ольга Викторовна ; Белгородский государственный национальный исследовательский университет. – Воронеж, 2018. – 138 с.

47. Чернуха, Г. Е. Механизмы формирования инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и терапевтические эффекты миоинозитола / Г. Е. Чернуха, М. А. Удовиченко, А. А. Найдуква. – DOI 10.31550/1727–2378–2019–166–11–55–60 // Доктор.Ру. – 2019. – № 11 (166). – С. 55–60.
48. Чернуха, Г. Е. Новые возможности коррекции нарушений репродуктивной системы при синдроме поликистозных яичников / Г. Е. Чернуха, Е. К. Каприна, А. А. Найдуква. – DOI 10.21518/2079–701X–2015–9–34–38 // Медицинский совет. – 2015. – № 9. – С. 34–38.
49. Шестакова, И. Г. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ : информационный бюллетень / И. Г. Шестакова, Т. С. Рябинкина. – Москва : Медиабюро Статус презенс, 2015. – 24 с.
50. Шилова, О. Ю. Инсулинорезистентность и нарушение репродукции / О. Ю. Шилова, В. С. Гладкая // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2018. – № 4. – С. 13–20.
51. Юренева, С. В. Современные рекомендации по лечению синдрома поликистозных яичников: преимущества оральных контрацептивов с антиандрогенными прогестинами / С. В. Юренева, Л. М. Ильина. – DOI 10.17116/repro201723456–64 // *Проблемы репродукции*. – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 56–64.
52. Яковлев, П. П. Эндометрий и синдром поликистозных яичников / П. П. Яковлев, И. Ю. Коган. – DOI 10.17816/JOWD67460-66 // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2018. – Т. 67, № 4. – С. 60–66.
53. Яурова, А. С. Взаимосвязь жизнестойкости и самооотношения у подростков с акне (угревой болезнью) / А. С. Яурова // *Педиатр*. – 2017. – Т. 8, Вып. 5. – С. 110.
54. A pilot study: effects of decreasing serum insulin with diazoxide on vitamin D levels in obese women with polycystic ovary syndrome / J. E. Nestler, E. R. Reilly, K. I. Cheang [et al.] // *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. – 2012. – № 123. – P. 209–220.

55. A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients / T. Kwok , Y. Wu , J. Lee [et al.]. – DOI [org/10.1016/j.clnu.2019.11.005](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.005) // *Clinical Nutrition*. – 2020. – Vol. 39, № 8. – P. 2399–2405.

56. A retrospective study of the pregnancy, delivery and neonatal outcome in overweight versus normal weight women with polycystic ovary syndrome / V. De Frenne, S. Vansteelandt, G. T'Sjoen [et al.] // *Human Reproduction*. – 2014/ – Vol. 29, № 10. – P. 2333–2338.

57. A study of ghrelin and leptin levels and their relationship to metabolic profiles in obese and lean Saudi women with polycystic ovary syndrome (PCOS) / M. H. Daghestani, M. Daghestani, M. Daghistani [et al.]. – DOI [10.1186/s12944-018-0839-9](https://doi.org/10.1186/s12944-018-0839-9) // *Lipids in Health and Disease*. – 2018. – Vol. 17, № 1. – P. 195.

58. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - part 2 / N. F. Goodman, R. H. Cobin, W. Futterweit [et al.] // *The Journal for Clinical Endocrinologists*. – 2015. – Vol. 21, № 12. – P. 1415–1426.

59. Analyses of optimal body mass index for infertile patients with either polycystic or non-polycystic ovary syndrome during assisted reproductive treatment in China / F. Wang, W. Dai, X. H. Yang [et al.] // *International Journal of Scientific Reports*. – 2016. – № 6. – P. 34538.

60. Analysis of VEGFA Variants and Changes in VEGF Levels Underscores the Contribution of VEGF to Polycystic Ovary Syndrome / W. Y. Almawi, E. Gam-moh, Z. H. Malalla, S. A. Al-Madhi. – DOI [10.1371/journal.pone.0165636](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165636) // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. e0165636.

61. Anti-Müllerian hormone (AMH) in the Diagnosis of Menstrual Disturbance Due to Polycystic Ovarian Syndrome / A. Abbara, P. C. Eng, M. Phylactou [et al.]. – DOI [10.3389/fendo.2019.00656](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00656) // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. – 2019. – Vol. 10. – P. 656.

62. Association between follicular fluid leptin and serum insulin levels in nonoverweight women with polycystic ovary syndrome / G. Garruti, R. de Palo, M. T. Rotelli [et al.]. – DOI 10.1155/2014/980429 // *BioMed Research International*. – 2014. – № 2. – P. 980429.
63. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / H. F. Yu, H. S. Chen, D. P. Rao, J. Gong // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95. – P. e4863.
64. Association of leptin and insulin resistance in PCOS: A case-controlled study / B. Namavar Jahromi, M. H. Dabaghmanesh, M. E. Parsanezhad, F. Fatehpour // *International Journal of Reproductive Biomedicine*. – 2017. – Vol. 15, № 7. – P. 423–428.
65. Association of serum levels of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 to body mass index in polycystic ovary syndrome: a case-control study / Z. Tahergorabi, F. Salmani, S. H. Jonaidabad [et al.] – DOI 10.5468/ogs.2019.62.6.420 // *Obstetrics and Gynecology Science*. – 2019. – Vol. 62, № 6. – P. 420–428.
66. Association of TNFalpha, IL6 and IL1 beta gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis / R. Guo, Y. Zheng, J. Yang, N. Zheng. – DOI 10.1186/s1286301501654 // *BMC Medical Genetics*. – 2015. – Vol. 16. – P. 5.
67. Azziz, R. Polycystic ovary syndrome, reproductive endocrinology and infertility / R. Azziz. – DOI 10.1097/AOG.0000000000002698 // *Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 132, № 2. – P. 321–336.
68. Bani, M. M. Polycystic ovary syndrome (PCOS), diagnostic criteria, and AMH / M. M. Bani, S. A. Majdi // *Asian Pacific journal of cancer prevention*. – 2017. – Vol. 18. – P. 17–21.
69. Bärebring, L. The status of vitamin D during pregnancy in a multinational population is a representative of the Swedish cohort / L. Bärebring, I. Shoenmakers // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 8, № 10. – P. 655.

70. Biomarker Profiles in Women with PCOS and PCOS Offspring; A Pilot Study / N. M. Daan, M. P. Koster, M. A. de Wilde [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0165033 // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. e0165033.

71. Bodnar, L. M. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes / L. M. Bodnar, R. W. Platt, H. N. Simhan // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2015. – Vol. 125. – P. 439–447.

72. Body mass index and basal androstenedione are independent risk factors for miscarriage in polycystic ovary syndrome / W. Yang, R. Yang, M. Lin. – DOI 10.1186/s12958-018-0438-7 // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 119.

73. Can the genetic polymorphisms of the folate metabolism have an influence in the polycystic ovary syndrome? / T. B. dos Santos, H. K. de Paula, M. A. S. Balarin. – DOI 10.20945/2359-3997000000167 // Archives of endocrinology and metabolism. – 2019. – URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/>. – Текст: электронный.

74. Cardiometabolic risks in polycystic ovary syndrome: Long-term population-based follow-up study / S. Behboudi-Gandevani, F. R. Tehrani, F. Hosseinpanah [et al.] // Fertility and sterility. – 2018. – Vol. 110. – P. 1377–1386.

75. Cervical length and androgens in pregnant women with polycystic ovary syndrome: has metformin any effect? / L. T. Shetelig, S. Stridsklev, S. M. Carlsen, Ø. V. Salvesen // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2016. – Vol. 101, № 6. – P. 2325–2331.

76. Combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women / E. Benelli, S. Del Ghianda, C. Di Cosmo, M. Tonacchera. – DOI 10.1155/2016/3204083 // International Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2016. – № 4. – P. 1–5.

77. Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews / E. W. Gilbert, C. T. Tay, D. S. Hiam [et al.] // Clinical endocrinology (Oxford). – 2018. – Vol. 89. – P. 683–699.

78. Comparison of Laparoscopic Ovarian Drilling Success between Two Standard and Dose-Adjusted Methods in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized

Clinical Trial / L. Hafizi, M. Amirian, Y. Davoudi [et al.]. – DOI 10.22074/ijfs.2020.5628 // International journal of fertility & sterility. – 2020. – Vol. 13, № 4. – P. 282–288.

79. Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial / A. Agrawal, R. Mahey, G. Kachhawa [et al.]. – DOI 10.1080/09513590.2018.1549656 // Gynecological Endocrinology. – 2019. – Vol. 35, № 6. – P. 511–514.

80. Comparison of the umbilical cord Blood's anti-Mullerian hormone level in the newborns of mothers with polycystic ovary syndrome (PCOS) and healthy mothers / F. Tadaion, S. Jahanian, S. Ziaei, A. Kazemnejad. – DOI 10.1186/s13048-019-0583-4 // Journal of Ovarian Research. – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 111.

81. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives / S. Palomba, S. Santagni, A. Falbo [et al.] // International Journal of Women's Health. – 2015. – № 7. – P. 745–763.

82. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3-rd PCOS Consensus Workshop Group / B. C. Fauser, B. C. Tarlatzis, R. W. Rebar [et al.] // Fertility and sterility. – 2012. – Vol. 97, № 1. – P. 28–38.

83. Contraception use and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: data from the Australian Longitudinal Study on Women's Health / A. E. Joham, J. A. Boyle, S. Ranasinha [et al.] // Human Reproduction. – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. 802–808.

84. Correlation between endometrial receptivity with expressions of IL-1 and VEGF in rats with polycystic ovary syndrome / D.-M. Zhao, Y.-H. Shan, F.-H. Li [et al.]. – DOI 10.26355/eurrev_201907_18291 // European review for medical and pharmacological sciences. – 2019. – Vol. 23, № 13. – P. 5575–5580.

85. Current management of polycystic ovary syndrome: from bench to bedside / A. S. Laganà, S. G. Vitale, M. Noventa, A. Vitagliano. – DOI 10.1155/2018/7234543 // International Journal of Endocrinology. – 2018. – № 1-2. – URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/>. – Текст: электронный.

86. Das, D. Conserved insulin signaling in the regulation of oocyte growth, development, and maturation / D. Das, S. Arur. – DOI 10.1002/mrd.22806 // *Molecular Reproduction and Development*. – 2017. – Vol. 84, № 6. – P. 444–459.
87. Dawood, A. S. Circulating Levels of Vitamin D₃ and Leptin in Lean Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome / A. S. Dawood, A. Elgergawy, A. Elhalwagy. – DOI 10.4103/jhrs.JHRS_40_18 // *Human Reproduction Update*. – 2018. – Vol. 11, № 4. – P. 343–347.
88. Decreased serum vitamin D levels in early spontaneous pregnancy loss / W. Hou, X. T. Yan, C. M. Bai [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2016. – Vol. 70. – P. 1004–1008.
89. Different effects of myoinositol plus folic acid versus combined oral treatment on androgen levels in PCOS women / A. C. Ozay, O. E. Ozay, R. E. Okyay, E. Cagliyan. – DOI 10.1155/2016/3206872.3206872 // *International Journal of Endocrinology*. – 2016. – № 2. – P. 1–8.
90. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies / L. L. Qin, F. G. Lu, S. H. Yang [et al.] // *Nutrients*. – 2016. – Vol. 8. – P. 30–46.
91. Dysglycemia, Not Altered Sex Steroid Hormones, Affects Cognitive Function in Polycystic Ovary Syndrome / B. Y. Jarrett, N. Vantman, R. J. Mergler [et al.]. – DOI 10.1210/js.2019–00112 // *European Journal of Endocrinology*. – 2019. – Vol. 3, № 10. – P. 1858–1868.
92. Effect of hyperinsulinaemia and insulin resistance on endocrine, metabolic and fertility outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction / D. Zhang, X. Yang, J. Li [et al.]. – DOI 10.1111/cen.14050 // *Clinical Endocrinology (Oxford)*. – 2019. – Vol. 91, № 3. – P. 440–448.
93. Effects of Melatonin Administration on Chemical Pregnancy Rates of Polycystic Ovary Syndrome Patients Undergoing Intrauterine Insemination: A Randomized Clinical Trial / F. Mokhtari, F. A. Asbagh, O. Azmoodeh [et al.]. – DOI 10.22074/ijfs.2019.5717 // *International journal of fertility & sterility*. – 2019. – Vol. 13, № 3. – P. 225–229.

94. Effects of metformin on endocrine, metabolic milieu and endometrial expression of androgen receptor in patients with polycystic ovary syndrome / A. Ito-Yamaguchi, R. Suganuma, A. Kumagami [et al.]. – DOI 10.3109/09513590.2014.951321] // *Gynecological Endocrinology*. – 2015. – Vol. 31, № 1. – P. 44–47.
95. Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis / X. L. Zeng, Y. F. Zhang, Q. Tian [et al.] // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95, № 36. – P. e4526.
96. Effects of vitamin D supplementation on follicular development, gonadotropins and sex hormone concentrations, and insulin resistance in induced polycystic ovary syndrome / N. Behmanesh, A. Abedelahi, H. N. Charoudeh, A. Alihemmati. – DOI 10.4274/tjod.galenos.2019.46244 // *Turkish journal of obstetrics and gynecology*. – 2019. – Vol. 16, № 3. – P. 143–150.
97. El Sharkwy, I. Carnitine plus metformin in clomiphene-resistant obese PCOS women, reproductive and metabolic effects: a randomized clinical trial / I. El Sharkwy, M. Sharaf El-Din. – DOI 10.1080/09513590.2019.1576622 // *Gynecological Endocrinology*. – 2019. – Vol. 35, № 8. – P. 701–705.
98. Endocrine and cardiometabolic cord blood characteristics of offspring born to mothers with and without polycystic ovary syndrome / N. M. Daan, M. P. Koster, R. P. Steegers-Theunissen [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2017. – Vol. 107, № 1. – P. 261–268.
99. Endometrial stromal fibroblasts from women with polycystic ovary syndrome have impaired progesterone-mediated decidualization, aberrant cytokine profiles and promote enhanced immune cell migration in vitro / T. T. Piltonen, J. C. Chen, M. Khatun [et al.]. – DOI 10.1093/humrep/dev055 // *Human Reproduction*. – 2015. – Vol. 30, № 5. – P. 1203–1215.
100. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PlGF) in conceptus and endometrium during implantation in the rhesus monkey / D. Ghosh, A. M. Sharkey, D. S. Charnock-Jones [et al.] // *Molecular human reproduction*. – 2000. – Vol. 6, № 10. – P. 935–941.

101. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D / T. C. Chen, F. Chimeh, Z. Lu [et al.]. – DOI 10.1016/j.abb.2006.12.017 // Archives of Biochemistry and Biophysics. – 2007. – Vol. 460, № 2. – P. 213–217.
102. Folic Acid and Risk of Preterm Birth : a Meta-Analysis / B. Li, X. Zhang, X. Peng [et al.] // Frontiers in Neuroscience. – 2019. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01284>. – Текст: электронный.
103. Genetic Polymorphisms of Melatonin Receptors 1A and 1B May Result in Disordered Lipid Metabolism in Obese Patients With Polycystic Ovary Syndrome / X. Xiu-Hua, K. Lian-Cui, W. Hai-Mei [et al.]. – DOI 10.3892/mmr.2019.9872 // Molecular Medicine Reports. – 2019. – Vol. 19, № 3. – P. 2220–2230.
104. Gu, B.X. Abnormal expression of TLRs may play a role in lower embryo quality of women with polycystic ovary syndrome / B. X. Gu, X. Wang, B. L. Yin. – DOI 10.1080/19396368.2016.1187683 // Systems Biology in Reproductive Medicine. – 2016. – Vol. 62, № 5. – P. 353–358.
105. Hardeland, R. Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance / R. Hardeland // Endocrine. – 2005. – Vol. 27. – P. 119–130.
106. Hart, R. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage / R. Hart, D. A. Doherty // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2015. – Vol. 100, № 3. – P. 911–919.
107. Hyperandrogenism and phenotypes of polycystic ovary syndrome are not associated with differences in obstetric outcomes / H. Mumm, D. M. Jensen, J. A. Sørensen [et al.] // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2015. – Vol. 94. – P. 204–211.
108. IGF-1 and IGFBP-1 in peripheral blood and decidua of early miscarriages with euploid embryos: comparison between women with and without PCOS / L. Luo, Q. Wang, M. Chen [et al.] // Gynecological Endocrinology. – 2016. – Vol. 32, № 7. – P. 538–542.

109. Implications of polycystic ovary syndrome for pregnancy and for the health of offspring / D. A. Doherty, J. P. Newnham, C. Bower [et al.] // *The American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 125, № 6. – P. 1397–1406.

110. Increased endogenous level of melatonin in preovulatory human follicles does not directly influence progesterone production / Y. Nakamura, H. Tamura, H. Tamayama, H. Kato // *Fertility and Sterility*. – 2003. – Vol. 80. – P. 1012–1016.

111. Increased rates of complications in singleton pregnancies of women previously diagnosed with polycystic ovary syndrome predominantly in the hyperandrogenic phenotype / M. A. De Wilde, M. Lamain-de Ruiter, S. M. Veltman-Verhulst [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2017. – Vol. 108. – P. 333–340.

112. Insulin resistance does not affect early embryo development but lowers implantation rate in in vitro maturation-in vitro fertilization-embryo transfer cycle / E. M. Chang, J. E. Han, H. H. Seok [et al.]. – DOI 10.1111/cen.12099 // *Clinical Endocrinology (Oxford)*. – 2013. – Vol. 79, № 1. – P. 93–99.

113. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome / S. Toprak, A. Yöнем, B. Akir [et al.]. – DOI 10.1159/000049972 // *Hormone Research*. – 2016. – Vol. 55, № 2. – P. 65–70.

114. Is there any association between vitamin D levels and polycystic ovary syndrome (PCOS) phenotypes? / M. Eftekhar, E. S. Mirhashemi, B. Molaei, S. Pourmasumi. – DOI 10.20945/2359–3997000000177 // *Archives of endocrinology and metabolism*. – 2019. – Vol. 10, № 2. – P. 698. – URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/>. – Текст: электронный.

115. Jalilian, N. Leptin and body mass index in polycystic ovary syndrome / N. Jalilian, L. Haghazari, S. Rasolinia. – DOI 10.4103/2230–8210.180005 // *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 324–328.

116. Joham, A. E. Polycystic ovary syndrome, obesity, and pregnancy / A. E. Joham, S. Palomba, R. Hart // *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2016. – Vol. 34, № 2. – P. 93–101.

117. Kamrul-Hasan, A.B. Association of Vitamin D Status with Metabolic Syndrome and its Components in Polycystic Ovary Syndrome / A. B. Kamrul-Hasan, F. Z. Aalpona // *Mymensingh medical journal*. – 2019. – Vol. 28, № 3. – P. 547–552.

118. Krystel-Whittemore, M. Mast cell: a multifunctional master cell / M. Krystel-Whittemore, K. N. Dileepan, J. G. Wood // *Frontiers in Immunology*. – 2016. – Vol. 6, Art. 620. – P. 1–12.

119. Laparoscopic Ovarian Drilling Reduces Testosterone and Luteinizing Hormone/Follicle-Stimulating Hormone Ratio and Improves Clinical Outcome in Women with Polycystic Ovary Syndrome / P. Sinha, T. Chitra, D. Papa, H. Nandeesh. – DOI 10.4103/jhrs.JHRS_161_18 // *Journal of Human Reproductive Sciences*. – 2019. – Vol. 12, № 3. – P. 224–228.

120. Long-Term Effects of Oral Antidiabetic Drugs During Pregnancy on Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis of Follow-up Studies of RCTs / W. Van Weelden, V. Wekker, L. de Wit [et al.] // *Diabetes Technology & Therapeutics*. – 2018. – Vol. 9, № 5. – P. 1811–1829.

121. Low aneuploidy rate in early pregnancy loss abortuses from patients with polycystic ovary syndrome / Q. Wang, L. Luo, Q. Lei [et al.] // *Reproductive biomedicine online*. – 2016. – Vol. 33, № 1. – P. 85–92.

122. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus / M. Lacroix M.-C. Battista, M. Doyon [et al.]. – DOI 10.1007/s00592-014-0564-4 // *Acta Diabetol*. – 2014. – Vol. 51. – P. 609–616.

123. Mass spectrometry methods measured androgen and estrogen concentrations during pregnancy and in newborns of mothers with polycystic ovary syndrome / M. R. Caanen, E. A. Kuijper, P. G. Hompes [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2016. – Vol. 174, № 1. – P. 25–32.

124. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with PCOS: comparison of different diagnostic definitions / M. Kollmann, P. Klaritsch, W. P. Martins [et al.] // *Human Reproduction*. – 2015. – Vol. 30, № 10. – P. 2396–2403.

125. Maternal polycystic ovarian syndrome and early offspring development / G. A. Bell, R. Sundaram, S. L. Mumford [et al.]. DOI 10.1093/humrep/dey087 // Human Reproduction. – 2018. – Vol. 33, № 7. – P. 1307–1315.

126. Maternal Polycystic Ovary Syndrome and Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in the Offspring / K. Kosidou, C. Dalman, L. Widman [et al.]. – DOI 10.1016/j.biopsych.2016.09.022 // Biological Psychiatry. – 2017. – Vol. 82, № 9. – P. 651–659.

127. Maternal polycystic ovary syndrome and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a population-based nationwide study in Sweden / K. Kosidou, C. Dalman, L. Widman [et al.]. – DOI 10.1038/mp.2015.183 // Journal of Molecular Psychiatry. – 2016. – Vol. 21, № 10. – P. 1441–1448.

128. Maternal vitamin D concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adverse birth outcomes / K. Miliku, A. Vinkhuyzen, L. M. Blanken [et al.] // American Journal of Clinical Nutrition. – 2016. – Vol. 103. – P. 1514–1522.

129. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy elevates the risks of small for gestational age and low birth weight infants in Chinese population / Y. H. Chen, L. Fu, J. H. Hao [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2015. – Vol. 100. – P. 1912–1919.

130. Medical and Surgical Treatment of Reproductive Outcomes in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Systematic Reviews / M. A. Gadalla, R. J. Norman, C. T. Tay [et al.]. – DOI 10.22074/ijfs.2020.5608 // International journal of fertility & sterility. – 2020. – Vol. 13, № 4. – P. 257–270.

131. Melatonin and pregnancy in the human / H. Tamura, Y. Nakamura, M. Terron [et al.] // Reproductive Toxicology. – 2008. – Vol. 25. – P. 291–303.

132. Melatonin induces gammaglutamylcysteine synthase mediated by activator protein-1 in human vascular endothelial cells / Y. Urata, S. Honma, S. Goto [et al.] // Free Radical Biology and Medicine. – 1999. – Vol. 27. – P. 838–847.

133. Melatonin Reduces Androgen Production and Upregulates Heme Oxygenase-1 Expression in Granulosa Cells from PCOS Patients with Hypoestrogenia and Hyperandrogenia / K. Yu, R.-X. Wang, M.-H. Li [et al.]. – DOI 10.1155/2019/8218650

// Oxidative medicine and cellular longevity 2019. – 8218650. – URL: <https://www.semanticscholar.org/papervol>. – Текст: электронный.

134. Melatonin Treatment May Be Able to Restore Menstrual Cyclicity in Women With PCOS: A Pilot Study / V. Tagliaferri, D. Romualdi, E. Scarinci [et al.]. – DOI 10.1177/1933719117711262 // Reproductive Sciences. – 2018. – Vol. 25, № 2. – P. 269–275.

135. Menichini, D. Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a review / D. Menichini, F. Facchinetti. – DOI 10.1080/09513590.2019.1625881 // Gynecological Endocrinology. – 2019. – № 12. – P. 1–5.

136. Metformin augments the levels of molecules that regulate the expression of the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the endometria of hyperinsulinemic PCOS patients / R. Carvajal, C. Rosas, K. Kohan [et al.]. – DOI 10.1093/humrep/det116 // Human Reproduction. – 2013. – Vol. 28, № 8. – P. 2235–2244.

137. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome / K. Polak, A. Czyzyk, T. Simoncini, B. Meczekalski. – DOI 10.1007/s40618-016-0523-8 // The Journal of Endocrinological Investigation. – 2017. – Vol. 40, № 1. – P. 1–8.

138. Nguyen, L. Metformin from mother to unborn child—Are there unwarranted effects? / L. Nguyen, S. Y. Chan, A. K. K. Teo // EBioMedicine. – 2018. – Vol. 35. – P. 394–404.

139. Othman, M. Metformin in Pregnant Polycystic Ovary Syndrome Women to Prevent Abortion and Preterm Labor: A Randomised Controlled Trial / M. Othman // EC Gynaecology. – 2019. – 8.6. – P. 481–488.

140. Papalou, O. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome / O. Papalou, V. M. Victor, E. Diamanti-Kandarakis // Current Pharmaceutical Design. – 2016. – Vol. 22, № 18. – P. 2709–2722.

141. Placental STAT3 signaling is activated in women with polycystic ovary syndrome / M. Maliqueo, P. I. Sundstrom, E. Vanky [et al.] // Human Reproduction. – 2015. – Vol. 30, № 3. – P. 692–700.

142. Polycystic ovarian syndrome: an updated overview / S. El Hayek, L. Bitar, L. H. Hamdar [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2016. – № 7. – P. 124.
143. Polycystic ovary syndrome and adverse pregnancy outcomes: Current state of knowledge, challenges and potential implications for practice / M. B. Khomami, J. A. Boyle, C. T. Tay [et al.] // *Clinical Endocrinology*. Oxford. – 2018. – Vol. 88. – P. 761–769.
144. Polycystic ovary syndrome and autism: A test of the prenatal sex steroid theory / A. Cherskov, A. Pohl, C. Allison [et al.]. – DOI 10.1038/s41398-018-0186-7 // *Translational Psychiatry*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 136.
145. Polymorphic Variations in VDR Gene in Saudi Women with and Without Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Significant Influence of Seven Polymorphic Sites on Anthropometric and Hormonal Parameters / A. Al Thomali, M. H. Daghestani, M. H. Daghestani [et al.]. – DOI 10.2478/jomb-2018-0007 // *Journal of Medical Biochemistry*. – 2018. – Vol. 37, № 4. – P. 415–425.
146. Pre-conception characteristics predict obstetrical and neonatal outcomes in women with polycystic ovary syndrome / J. P. Christ, M. N. Gunning, C. Meun [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2018. – Vol. 104. – P. 809–818.
147. Pregnancy complications and glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome / M. Sawada, H. Masuyama, K. Hayata [et al.] // *Endocrine Journal*. – 2015. – Vol. 62, № 11. – P. 1017–1023.
148. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome / S. Palomba, M. A. de Wilde, A. Falbo [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 575–592.
149. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization / L. Sterling, J. Liu, N. Okun [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2016. – Vol. 105, № 3. – P. 791–797.
150. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study / A. E. Joham, H. J. Teede, S. Ranasinha [et al.] // *Journal of Women's Health*. – 2015. – Vol. 24, № 4. – P. 299–307.

151. Puttabyatappa, M. Effect of maternal PCOS and PCOS-like phenotype on the offspring's health / M. Puttabyatappa, R. C. Cardoso, V. Padmanabhan // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2016. – Vol. 435. – P. 29–39.

152. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome / H. J. Teede, M. L. Misso, M. F. Costello [et al.] // *Clinical Endocrinology*. (Oxford). – 2018. – Vol. 89. – P. 251–268.

153. Rees, D. A. Contemporary reproductive outcomes for patients with polycystic ovary syndrome: a Retrospective Observational Study / D. A. Rees, S. Jenkins-Jones, C. L. Morgan // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2016. – Vol. 101, № 4. – P. 1664–1672.

154. Relationship between Serum Leptin, Ghrelin and Dietary Macronutrients in Women with Polycystic Ovary Syndrome / B. G. Pourghassem, S. Houjehani, L. Farzadi [et al.]. – DOI 10.22074/ijfs.2015.4546 // *International journal of fertility & sterility*. – 2015. – Vol. 9, № 3. – P. 313–321.

155. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study / N. Roos, H. Kieler, L. Sahlin [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.d6309 // *British Medical Journal*. – 2011. – Vol. 343, № 3. – P. d6309.

156. Risk of psychiatric disorders following polycystic ovary syndrome: a nationwide population-based cohort study / J. H. Hung, L. Y. Hu, S. J. Tsai [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 5. – E. 97041.

157. Rizk, N. M. Leptin as well as Free Leptin Receptor Is Associated with Polycystic Ovary Syndrome in Young Women / N. M. Rizk, E. Sharif. – DOI 10.1155/2015/927805 // *International Journal of Endocrinology*. – 2015. – URL: <https://www.semanticscholar.org/paer>. – Текст: электронный.

158. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome / K. Kotsa, M. P. Yavropoulou, O. Anastasiou, J. G. Yovos // *Fertility and Sterility*. – 2009. – Vol. 92, № 3. – P. 1053–1058.

159. Roth, D. E. Vitamin D supplementation during pregnancy: safety considerations in the design and interpretation of clinical trials / D. E. Roth // *J. Perinatol.* – 2011. – Vol. 31, № 7. – P. 449–459.

160. Schmidt, J. Differential expression of inflammation-related genes in the ovarian stroma and granulosa cells of PCOS women / J. Schmidt, B. Weijdegard, A. L. Mikkelsen. – DOI 10.1093/molehr/gat051 // *Molecular Human Reproduction.* – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 49–58.

161. Serum Anti-Müllerian Hormone in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Association with Clinical Symptoms / N. Ahmed, A. A. Batarfi, O. S. Bajouh, S. Bakhashab // *Diagnostics.* – 2019. – Vol. 9, № 4. – P. 136. – URL: <https://doi.org/10.3390/diagnostics9040136>. – Текст: электронный.

162. Serum homocysteine is associated with polycystic ovarian syndrome in Jordan / N. Saadeh, M. A. Alfaqih, H. Mansour [et al.]. – DOI 10.3892/br.2018.1149 // *Biomedical Reports.* – 2018. – Vol. 9, № 5. – P. 439–445.

163. Serum leptin levels in polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and hormonal profile in pakistani females / M. Baig, R. Rehman, S. Tariq, S. S. Fatima. – DOI 10.1155/2014/132908 // *International Journal of Endocrinology.* – 2014. – URL: <https://www.researchgate.net/publication>. – Текст: электронный.

164. Study of Association of Leptin and Insulin Resistance Markers in Patients of PCOS / H. Nasrat, S. K. Patra, B. Goswami [et al.]. – DOI 10.1007/s12291-015-0499-8 // *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* – 2016. – Vol. 31, № 1. – P. 104–107.

165. The Effect of Low Carbohydrate Diet on Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / X. Zhang, Y. Zheng, Y. Guo, Z. Lai. – DOI 10.1155/2019/4386401 // *International journal of endocrinology* 2019. – 4386401. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>. – Текст: электронный.

166. The effect of myo-inositol/di-chiro-inositol on markers of ovarian reserve in women with PCOS undergoing IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis / P. Bhide, J. Pundir, A. Gudi [et al.]. – DOI 10.1111/aogs.13625 // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* – 2019. – Vol. 98, № 10. – P. 1235–1244.

167. The effects of physical exercise on cardiometabolic outcomes in women with polycystic ovary syndrome not taking the oral contraceptive pill: a systematic review and meta-analysis / A. Woodward, D. Broom, D. Harrop [et al.]. – DOI 10.1007/s40200-019-00425-y // Journal of diabetes and metabolic disorders. – 2019. – Vol. 18, № 2. – P. 597–612.

168. The higher response of vascular endothelial growth factor and angiotensin-ii to human chorionic gonadotropin in women with polycystic ovary syndrome / J. Qu, Y. Che, P. Xu [et al.] // International journal of fertility & sterility. – 2015. – № 8. – P. 373–378.

169. The impact of body mass on inflammatory markers and insulin resistance in polycystic ovary syndrome / A. C. Souza Dos Santos, N. P. Soares, E. C. Costa [et al.] // Gynecological Endocrinology. – 2015. – Vol. 31. – P. 225–228.

170. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance / A. H. Balen, L. C. Morley, M. Misso [et al.] // Human Reproduction Update. – 2016. – Vol. 22, № 6. – P. 687–708.

171. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Fertility and sterility. – 2004. – Vol. 81. – P. 19–25.

172. Translation and implementation of the Australian-led PCOS guideline: Clinicalsummary and translation resources from the International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome / H. J. Teede, M. L. Misso, J. A. Boyle [et al.] // The Medical Journal of Australia. – 2018. – Vol. 209. – P. S3–S8.

173. Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / T. S. Lovvik, S. M. Carlsen, Ø. Salvesen [et al.] // The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2019. – Vol. 7, № 4. – P. 256–266.

174. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syn-

drome / V. Ostadmohammadi, M. Jamilian, F. Bahmani, Z. Asemi. – DOI 10.1186/s13048-019-0480-x // Journal of Ovarian Research. – 2019. – Vol. 12, № 1. – P. 5.

175. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis / J. Salzer G. Hallmans M. Nyström [et al.] // Neurology. – 2012. – Vol. 79, № 21. – P. 2140–2145.

176. Vitamin D Decreases Serum VEGF Correlating with Clinical Improvement in Vitamin D – Deficient Women with PCOS: A Randomized Placebo-Controlled Trial / M. Irani, D. B. Seifer, R. V. Grazi [et al.]. – DOI 10.3390/nu9040334 // Nutrients. – 2017. – Vol. 9, № 4. – P. 334.

177. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – a review of recent evidence / P. Pludowski M. F. Holick, S. Pilz [et al.] // Autoimmunity Reviews. – 2013. – Vol. 12, № 10. – P. 976–989.

178. Vitamin D is associated with bioavailability of androgens in eumenorrheic women with prior pregnancy loss / D. L. Kuhr, L. A. Sjaarda, Z. Alkhalaf [et al.]. – DOI 10.1016/j.ajog.2018.03.012 // American journal of obstetrics & gynecology. – 2018. – Vol. 218, № 6. – P. 608.e1–608.e6.

179. Vitamin D improves in-vitro fertilization outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance / J. Zhao, S. Liu, Y. Wang [et al.]. – DOI 10.23736/S0026-4806.18.05946-3 // Minerva medica. – 2019. – Vol. 110, № 3. – P. 199–208.

180. Vitamin D Status Relates to Reproductive Outcome in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Secondary Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial. Reproductive Medicine Network / L. Pal, H. Zhang, J. Williams [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2015-4352 // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2016. – Vol. 101, № 8. – P. 3027–3035.

181. Wen-Yuan, J. Association between maternal lipid profile and complications of pregnancy and perinatal outcomes: a population study from China / J. Wen-Yuan, L. Sheng-Liang // BMC pregnancy and childbirth. – 2016. – Vol. 16. – P. 60.

182. Zubidat, A. E. Artificial light-at-night – a novel lifestyle risk factor for metabolic disorder and cancer morbidity / A. E. Zubidat, A. Haim // *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. – 2017. – Vol. 28. – P. 295–313.

183. Zuo, T. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers / T. Zuo, M. Zhu, W. Xu. – DOI 10.1155/2016/8589318 // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2016. – № 1. – P. 1–14.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1 – Распределение обследованных беременных по возрасту

Возраст	1 группа (n=120)						2 группа (контроля) (n=30)		
	1 а подгруппа (n=60)			1 б подгруппа (n=60)					
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ
до 27 лет	44	73,3	61,0-82,8	46	76,6	64,5-85,5	24	80,0	62,7-90,5
от 28 лет до 35 лет	16	26,6	17,1-38,9	14	23,3	14,4-35,4	6	20,0	9,5-37,3
$\chi^2 = 0,51; p = 0,77$									

Таблица 2 – Возраст полового партнера 35 лет и старше

1а подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			2 группа (контроля) (n=30)			Значимость различий при сравнении групп:		
Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	1а-1б	1а-2	1б-2
35	58,3	45,7-69,9	38	63,3	50,7-74,4	11	36,7	21,9-54,5	0,57	0,050	0,017
$\chi^2 = 5,99; p = 0,049$											

Таблица 3 – Структура экстрагенитальных заболеваний обследованных беременных

Заболевания	1а подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			2 группа (контроля) (n=30)			Значимость различий при сравнении групп:		
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	1а-1б	1а-2	1б-2
Детские инфекции	35	58,3	45,7-69,9	38	63,3	50,7-74,4	16	53,3	36,1-69,8	0,57	0,65	0,36
Заболевания мочевыделительной системы	12	20,0	11,8-31,8	14	23,3	14,4-35,4	3	10,0	3,5-25,6	0,66	0,23	0,13
Заболевания желудочно-кишечного тракта	18	30,0	19,9-42,5	15	25,0	15,8-37,2	2	6,7	1,8-21,3	0,54	0,012	0,036

Заболевания	1а подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			2 группа (контроля) (n=30)			Значимость различий при сравнении групп:		
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	1а-1б	1а-2	1б-2
Заболевания сердечно-сосудистой системы	27	45,0	33,1-57,5	34	56,7	44,1-68,4	5	16,7	7,3-33,6	0,20	0,0081	<0,001
Заболевания дыхательной системы	8	13,3	6,9-24,2	10	16,7	9,3-28,0	2	6,7	1,8-21,3	0,61	0,49*	0,32*
Анемия	15	25,0	15,8-37,2	12	20,0	11,8-31,8	1	3,3	0,6-16,7	0,51	0,011	0,034
Нарушение жирового обмена (ожирение или избыточная масса тела)	34	56,7	44,1-68,4	42	70,0	57,5-80,1	3	10,0	3,5-25,6	0,13	<0,001	<0,001
Дефицит массы тела	0	0,0	0,0-6,0	0	0,0	0,0-6,0	0	0,0	0,0-11,4			

Примечание. * – значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях – значимость критерия χ^2 .

Таблица 4 – Структура поведенческих особенностей обследованных беременных на предгравидарном этапе

Поведенческие особенности	1а подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			2 группа (контроля) (n=30)			Значимость различий при сравнении групп:		
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	1а-1б	1а-2	1б-2
Снижение физической активности	18	30,0	19,9-42,5	57	95,0	86,3-98,3	11	36,7	21,9-54,5	<0,001	0,52	<0,001
Никотинозависимость	2	3,3	0,9-11,4	17	28,3	18,5-40,8	4	13,3	5,3-29,7	<0,001	0,073	0,11
Пищевая аддикция	13	21,7	13,1-33,6	43	71,7	59,2-81,5	0	0,0	0,0-11,4	<0,001	0,0058	<0,001
Депрессия	5	8,3	3,6-18,1	21	35,0	24,2-47,6	0	0,0	0,0-11,4	<0,001	0,10	<0,001
Низкая стрессоустойчивость	12	20,0	11,8-31,8	38	63,3	50,7-74,4	5	16,7	7,3-33,6	<0,001	0,70	<0,001

Таблица 5 – Лечение СПКЯ у обследованных беременных на предгравидарном этапе

Лечебная тактика	1а подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			2 группа (контроля) (n=30)			Значимость различий при сравнении групп:		
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	1а–1б	1а–2	1б–2
Коррекция веса	45	75,0	62,8-84,2	24	40,0	28,6-52,6	0	0,0	0,0-11,4	<0,001	<0,001	<0,001
Занятия с психологом	38	63,3	50,7-74,4	0	0,0	0,0-6,0	0	0,0	0,0-11,4	<0,001	<0,001	#
Лечение у дерматолога и косметолога	18	30,0	19,9-42,5	26	43,3	31,6-55,9	0	0,0	0,0-11,4	0,13	<0,001	<0,001
Гормональные контрацептивы с антиандрогенным эффектом	60	100,0	94,0-100,0	0	0,0	0,0-6,0	0	0,0	0,0-11,4	<0,001	<0,001	#
Хирургическое лечение	3	5,0	1,7-13,7	27	45,0	33,1-57,5	0	0,0	0,0-11,4	<0,001	0,21	<0,001
Прием Метформина	31	51,7	39,3-63,8	0	0,0	0,0-6,0	0	0,0	0,0-11,4	<0,001	<0,001	#
Прием Инозитола	55	91,7	81,9-96,4	0	0,0	0,0-6,0	0	0,0	0,0-11,4	<0,001	<0,001	#

Примечание. * – значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях – значимость критерия χ^2 ; # – вычисление критерия невозможно.

Таблица 6 – Распределение андрогензависимых дермопатий беременных основной группы

Показатели	1а подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			χ^2	P
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ		
Себорея	10	16,7	9,3-28,0	41	68,3	55,8-78,7	32,77	< 0,001
Акне	7	11,7	5,8-22,2	21	35,0	24,2-47,6	9,13	0,0025
Гирсутизм	11	18,3	10,6-29,9	34	56,7	44,1-68,4	18,81	< 0,001
Алопеция	2	3,3	0,9-11,4	9	15,0	8,1-26,1	4,90	0,027
Изменение телосложения	14	23,3	14,4-35,4	39	65,0	52,4-75,8	21,12	< 0,001

Таблица 7 – Клинико-лабораторная характеристика в основной группе и группе сравнения по триместрам беременности ($M \pm \sigma$)

Показатель *, **	Триместр	Подгруппа		Группа контрольн ая	p [^] (значимость различий при сравнении групп):		
		1а	1б		1а – 1б	1а – К	1б – К
Фолаты, нг/мл	I	10,6±0,5	3,8±0,3	5,4±0,4	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	II	12,1±0,8	5,6±0,5	7,9±0,6	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	III	11,9±0,5	7,7±0,6	9,6±0,8	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p I-II ^^		< 0,001	< 0,001	< 0,001			
p I-III ^^		< 0,001	< 0,001	< 0,001			
p II-III ^^		0,19	< 0,001	< 0,001			
Витамин Д, нг/мл	I	32,0±4,8	22,2±4,3	24,7±3,3	< 0,001	< 0,001	0,082
	II	32,8±3,1	25,3±2,8	28,2±2,2	< 0,001	< 0,001	0,032
	III	32,2±2,8	27,6±2,4	30,7±1,9	< 0,001	0,011	0,056
p I-II ^^		0,24	< 0,001	< 0,001			
p I-III ^^		0,69	< 0,001	< 0,001			
p II-III ^^		0,016	< 0,001	< 0,001			
Триглицериды, ммоль/л	I	1,4±0,3	1,9±0,2	1,0±0,2	< 0,001	0,040	< 0,001
	II	1,1±0,2	2,0±0,2	1,1±0,2	< 0,001	0,91	< 0,001
	III	1,5±0,2	2,6±0,2	1,6±0,2	< 0,001	0,092	0,001
p I-II ^^		< 0,001	0,020	0,019			
p I-III ^^		0,0084	< 0,001	< 0,001			
p II-III ^^		< 0,001	< 0,001	< 0,001			
ЛПНП, ммоль/л	I	2,7±0,3	3,3±0,7	2,6±0,2	< 0,001	0,65	< 0,001
	II	2,9±0,2	3,1±0,2	3,0±0,2	0,025	0,14	0,040
	III	3,0±0,2	3,6±0,2	2,8±0,3	< 0,001	0,0046	0,0022
p I-II ^^		< 0,001	0,31	< 0,001			
p I-III ^^		< 0,001	< 0,001	0,0021			
p II-III ^^		0,0037	< 0,001	0,0066			
Мочевая кислота, мкм/л	I	229,3±8,2	328,6±8,5	212,4±4,1	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	II	244,0±7,8	336,5±4,2	211,4±5,3	< 0,001	< 0,001	< 0,001
	III	219,5±5,9	393,6±28,6	249,3±7,6	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p I-II ^^		< 0,001	< 0,001	0,39			
p I-III ^^		< 0,001	< 0,001	< 0,001			
p II-III ^^		< 0,001	< 0,001	< 0,001			

Показатель *, **	Триместр	Подгруппа		Группа контрольн ая	p [^] (значимость различий при сравнении групп):		
		1а	1б		1а – 1б	1а – К	1б – К
Гомоцистеин, мкмоль/л	I	6,4±0,5	8,3±0,5	6,7±0,4	< 0,001	0,017	0,0046
	II	6,0±0,5	8,7±0,4	5,6±0,5	0,002	0,0044	0,0022
	III	6,6±0,4	9,8±0,4	6,4±0,6	< 0,001	0,16	< 0,001
p I-II ^^		0,0059	< 0,001	< 0,001			
p I-III ^^		0,0091	< 0,001	0,036			
p II-III ^^		< 0,001	< 0,001	< 0,001			
Фибриноген, г/л	I	3,3±0,3	4,0±0,4	3,6±0,4	0,002	0,043	0,018
	II	3,8±0,3	4,5±0,4	4,1±0,3	0,002	0,0077	0,0023
	III	4,3±0,4	5,1±0,5	4,4±0,3	< 0,001	0,78	0,0010
p I-II ^^		< 0,001	< 0,001	< 0,001			
p I-III ^^		< 0,001	< 0,001	< 0,001			
p II-III ^^		< 0,001	< 0,001	< 0,001			
СРБ (Ме [Q1; Q3])	I	2 [2; 3]	3 [2; 4]	1 [1; 2]	0,0027	0,0048	< 0,001
	II	2 [2; 3]	4 [3; 4]	2 [2; 2]	< 0,001	0,17	< 0,001
	III	3 [2; 3]	4 [4; 5]	2 [2; 3]	< 0,001	0,053	< 0,001
p (ДА Фридмана)		0,25	< 0,001	0,012			
p I-II ^^^		#	0,029	0,042			
p I-III ^^^		#	< 0,001	0,010			
p II-III ^^^		#	0,0024	0,32			

Примечание. * – по результатам дисперсионного анализа независимых групп для всех показателей выявлены значимые различия средних значений в 3-х группах (1а, 1б и группе контроля); ** – по результатам дисперсионного анализа повторных измерений для всех показателей выявлены значимые различия средних значений в 3-х триместрах; ^ – значимость критерия Тьюки для апостериорных сравнений независимых групп при неравных N (кроме СРБ, для которого сравнения независимых групп выполнялось критерием Манна–Уитни); ^^ – значимость критерия Стьюдента для зависимых групп; ^^^ – значимость критерия Вилкоксона для зависимых групп; p (ДА Фридмана) – значимость непараметрического дисперсионного анализа для зависимых групп; # – ввиду отсутствия значимых различий по результатам дисперсионного анализа 3-х групп попарные сравнения среднегрупповых значений не проводились.

Таблица 8 – Клинико-лабораторная характеристика в основной группе и группе сравнения по триместрам беременности ($M \pm \sigma$)

Показатель*,**	Триместр	Подгруппа		Группа контроль ная	p [^] (значимость различий при сравнении групп):		
		1а	1б		1а – 1б	1а – К	1б – К
Глюкоза крови, ммоль/л	I	4,6±0,3	5,0±0,4	4,4±0,3	0,002	0,0057	0,004
	II	4,5±0,3	4,9±0,4	4,8±0,2	0,004	0,0075	0,14
	III	5,0±0,2	5,0±0,4	4,6±0,3	0,98	0,0025	0,023
p I-II ^{^^}		0,038	0,052	< 0,001			
p I-III ^{^^}		< 0,001	0,53	0,0040			
p II-III ^{^^}		< 0,001	0,37	0,038			
Инсулин, мкЕд/л		7,0±1,1	14,4±1,3	7,0±1,4	< 0,001	0,99	< 0,001
		9,7±0,7	15,5±1,3	9,4±1,6	< 0,001	0,49	< 0,001
		12,0±0,8	16,8±1,6	9,2±1,9	< 0,001	< 0,001	< 0,001
p I-II ^{^^}		< 0,001	< 0,001	< 0,001			
p I-III ^{^^}		< 0,001	< 0,001	< 0,001			
p II-III ^{^^}		< 0,001	< 0,001	0,69			
Индекс НОМА	I	1,44±0,24	3,21±0,38	1,37±0,30	< 0,001	0,60	< 0,001
	II	1,95±0,20	3,38±0,34	1,98±0,36	< 0,001	0,91	< 0,001
	III	2,65±0,21	3,73±0,47	1,88±0,39	< 0,001	0,001	< 0,001
p I-II ^{^^}		< 0,001	0,0097	< 0,001			
p I-III ^{^^}		< 0,001	< 0,001	< 0,001			
p II-III ^{^^}		< 0,001	< 0,001	0,29			

Примечание. * – по результатам дисперсионного анализа независимых групп для всех показателей выявлены значимые различия средних значений в 3-х группах (1а, 1б и группе контроля); ** – по результатам дисперсионного анализа повторных измерений для всех показателей выявлены значимые различия средних значений в 3-х триместрах; [^] – значимость критерия Тьюки для апостериорных сравнений независимых групп при неравных N; ^{^^} – значимость критерия Стьюдента для зависимых групп.

Таблица 9 – Особенности гормональных показателей у беременных обследуемых групп ($M \pm \sigma$)

Показатель	Подгруппа		группа	p*	p [^] (значимость различий при сравнении групп):		
	1a	1б			контрольн ая	1a – 1б	1a – К
ХГЧ, мМЕ/мл	52477± 21068	50549± 22998	67578± 21481	0,0015	0,88	0,021	0,0075
Эстрадиол, пмоль/л	5091±869	4555±520	5031±490	< 0,001	< 0,001	0,94	0,018
Прогестерон, нмоль/л	63,0±8,4	60,9±6,7	66,1±6,2	0,0076	0,25	0,24	0,017

Примечание. * – значимость рангового дисперсионного анализа независимых групп по Краскелу–Уоллису в 3-х группах (1a, 1б и группе контроля); ^ – значимость критерия Тьюки для апостериорных сравнений независимых групп при неравных N.

Таблица 10 – Осложнения I триместра беременности

Нозология (МКБ)	1a подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			2 группа (контроля) (n=30)			Значимость различий при сравнении групп:		
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	1a–1б	1a–2	1б–2
Железодефицитная анемия	4	6,7	2,6-15,9	12	20,0	11,8-31,8	2	6,7	1,8-21,3	0,032	1,0*	0,13*
Дефицит витамина Д	4	6,7	2,6-15,9	56	93,3	84,1-97,4	16	53,3	36,1-69,8	<0,001	<0,001	<0,001
Угрожаемый выкидыш	5	8,3	3,6-18,1	22	36,7	25,6-49,3	4	13,3	5,3-29,7	<0,001	0,46	0,021
Неразвивающаяся беременность	4	6,7	2,6-15,9	13	21,7	13,1-33,6	1	3,3	0,6-16,7	0,018	0,66*	0,030*
ГСД	2	3,3	0,9-11,4	11	18,3	10,6-29,9	1	3,3	0,6-16,7	0,0082	1,0*	0,055*
Артериальная гипертензия	4	6,7	2,6-15,9	12	20,0	11,8-31,8	1	3,3	0,6-16,7	0,032	0,66*	0,053*
Инфекции мочевыводящих путей	6	10,0	4,7-20,1	12	20,0	11,8-31,8	2	6,7	1,8-21,3	0,13	0,71*	0,13*
Неспецифический вагинит	4	6,7	2,6-15,9	8	13,3	6,9-24,2	2	6,7	1,8-21,3	0,22	1,0*	0,49*
Рвота беременных	3	5,0	1,7-13,7	8	13,3	6,9-24,2	3	10,0	3,5-25,6	0,11	0,40*	0,74*

Примечание. * – значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях – значимость критерия χ^2 .

Таблица 11 – Осложнения II триместра беременности

Нозология (МКБ)	1а подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			2 группа (контроля) (n=30)			Значимость различий при сравнении групп:		
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	1а–1б	1а–2	1б–2
Железодефицитная анемия	7	11,7	5,8-22,2	29	48,3	36,2-60,7	6	20,0	9,5-37,3	<0,001	0,29	0,0093
Угрожаемый выкидыш	6	10,0	4,7-20,1	16	26,7	17,1-39,0	1	3,3	0,6-16,7	0,018	0,42*	0,009*
ИЦН	3	5,0	1,7-13,7	12	20,0	11,8-31,8	0	0,0	0,0-11,4	0,013	0,55*	0,007*
ГСД	3	5,0	1,7-13,7	16	26,7	17,1-39,0	2	6,7	1,8-21,3	0,0012	1,0*	0,027*
Артериальная гипертензия	3	5,0	1,7-13,7	5	8,3	3,6-18,1	2	6,7	1,8-21,3	0,72*	1,0*	1,0*
Инфекции мочевыводящих путей	4	6,7	2,6-15,9	8	13,3	6,9-24,2	3	10,0	3,5-25,6	0,22	0,68*	0,74*
Неспецифический вагинит	5	8,3	3,6-18,1	4	6,7	2,6-15,9	3	10,0	3,5-25,6	1,0*	1,0*	0,68*
Отеки беременных	3	5,0	1,7-13,7	8	13,3	6,9-24,2	3	10,0	3,5-25,6	0,11	0,40*	0,74*

Примечание. * – значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях – значимость критерия χ^2 .

Таблица 12 – Осложнения III триместра беременности

Нозология (МКБ)	1а подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			2 группа (контроля) (n=30)			Значимость различий при сравнении групп:		
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	1а–1б	1а–2	1б–2
Железодефицитная анемия	13	21,7	13,1-33,6	34	56,7	44,1-68,4	8	26,7	14,2-44,4	<0,001	0,60	0,0072
Угроза преждевременных родов	2	3,3	0,9-11,4	7	11,7	5,8-22,2	1	3,3	0,6-16,7	0,16*	1,0*	0,26*
Преэклампсия	10	16,7	9,3-28,0	17	28,3	18,5-40,8	4	13,3	5,3-29,7	0,13	0,68	0,11
ФПН	5	8,3	3,6-18,1	12	20,0	11,8-31,8	6	20,0	9,5-37,3	0,067	0,11	1,0
ГСД	3	5,0	1,7-13,7	19	31,7	21,3-44,2	3	10,0	3,5-25,6	<0,001	0,37	0,024
Артериальная гипертензия	3	5,0	1,7-13,7	7	11,7	5,8-22,2	2	6,7	1,8-21,3	0,32*	1,0*	0,71*
Инфекции мочевыводящих путей	6	10,0	4,7-20,1	9	15,0	8,1-26,1	5	16,7	7,3-33,6	0,41	0,50*	1,0*
Неспецифический вагинит	7	11,7	5,8-22,2	4	6,7	2,6-15,9	6	20,0	9,5-37,3	0,34	0,34*	0,078*
Отеки беременных	3	5,0	1,7-13,7	8	13,3	6,9-24,2	3	10,0	3,5-25,6	0,11	0,40*	0,74*
ЗРП	5	8,3	3,6-18,1	12	20,0	11,8-31,8	0	0,0	0,0-11,4	0,067	0,17*	0,007*

Примечание. * – значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях – значимость критерия χ^2 .

Таблица 13 – Корреляционная взаимосвязь между фолиевой кислотой, инсулином сыворотки крови, витамином Д у обследованных беременных

Показатель	Инсулин, мкЕд/л)	
	г	р
Фолаты, нг/мл	-0,74	< 0,001
Витамин Д, нг/мл	-0,55	< 0,001

Таблица 14 – Общая прибавка массы тела за беременность в группах исследования ($M \pm \sigma$)

Показатель *, *	Триместр	Подгруппа		группа контрольн ая	р*	р [^] (значимость различий при сравнении групп):		
		1а	1б			1а – 1б	1а – К	1б – К
Прибавка веса, кг	I	1,4±0,4	2,1±0,4	1,5±0,3	< 0,001	0,0010	0,92	< 0,001
	II	3,6±0,4	4,5±0,4	4,2±0,5	< 0,001	< 0,001	0,001	0,0074
	III	4,1±0,4	6,6±0,7	5,0±0,5	< 0,001	< 0,001	0,0010	< 0,001
р**		< 0,001	< 0,001	< 0,001				
р I-II ^{^^}		< 0,001	< 0,001	< 0,001				
р I-III ^{^^}		< 0,001	< 0,001	< 0,001				
р II-III ^{^^}		< 0,001	< 0,001	< 0,001				

Примечание. * – значимость рангового дисперсионного анализа независимых групп по Краскелу–Уоллису в 3-х группах (1а, 1б и группе контроля); ** – значимость критерия Фишера при проведении дисперсионного анализа повторных измерений (в 3-х триместрах); [^] – значимость критерия Тьюки для апостериорных сравнений независимых групп при неравных N; ^{^^} – значимость критерия Стьюдента для зависимых групп.

Таблица 15 – Основные показания к кесареву сечению в группах исследования

Показания	1а подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			2 группа (контроль) (n=30)			Значимость различий при сравнении групп:		
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	1а–1б	1а–2	1б–2
Аномалии родовой	2	3,3	0,9-11,4	4	6,7	2,6-15,9	1	3,2	0,6-16,2	0,68*	1,0*	0,66*

деятельности												
Тяжелая преэклампсия	0	0,0	0,0-6,0	3	5,0	1,7-13,7	0	0,0	0,0-11,4	0,24*	#	0,54*
Умеренная преэклампсия	4	6,7	2,6-15,9	3	5,0	1,7-13,7	1	3,2	0,6-16,2	0,72*	0,66*	1,0*
ЗРП	1	1,7	0,3-8,9	3	5,0	1,7-13,7	0	0,0	0,0-11,4	0,62*	1,0*	0,54*
ПОНРП	0	0,0	0,0-6,0	2	3,3	0,9-11,4	0	0,0	0,0-11,4	0,50*	#	0,55*
Клинический узкий таз	2	3,3	0,9-11,4	2	3,3	0,9-11,4	2	6,3	1,7-20,1	1,0*	0,60*	0,60*
Острая гипоксия плода	3	5,0	1,7-13,7	6	10,0	4,7-20,1	0	0,0	0,0-11,4	0,49*	0,54*	0,17*

Примечание. * – значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях – значимость критерия χ^2 ; # – вычисление критерия невозможно.

Таблица 16 – Количество недоношенных детей в группах сравнения

Срок гестации новорожденных	1а подгруппа (n=60)			1б подгруппа (n=60)			Группа 2 (контрольная) (n=30)			Значимость различий при сравнении групп:		
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	1а–1б	1а–2	1б–2
Всего родилось детей в т.ч.	56	93,3	84,1-97,4	47	78,3	66,4-86,9	29	96,7	83,3-99,4	0,018	0,66*	0,030*
– недоношенные дети	4	7,1	2,8-17,0	14	29,8	18,7-44,0	0	0,0	0,0-11,7	0,0026	0,29*	<0,001*
– доношенные дети	52	92,9	83,0-97,2	33	70,2	56,0-81,3	29	100,0	88,3-100,0			

Примечание. * – значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях – значимость критерия χ^2 .

Таблица 17 – Количество переводов в ОРИТ недоношенных детей в группах сравнения (в % к количеству родившихся детей)

Всего детей, переведенных в ОРИТ	1а подгруппа (n=60)*			1б подгруппа (n=60)**			Группа 2 (контрольная) (n=30)			Значимость различий при сравнении групп:		
	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	Абс.	%	95% ДИ	1а–1б	1а–2	1б–2
	4	7,1	2,8-17,0	11	23,4	13,6-37,2	0	0,0	0,0-11,7	0,020	0,29*	0,0051*

