

ГРАБОВСКИЙ ВАСИЛИЙ МИХАЙЛОВИЧ

**ПРОГРАММИРОВАННЫЕ РОДЫ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ,
СОЧЕТАННОМ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И НАРУШЕНИЕМ ЖИРОВОГО ОБМЕНА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института.

Научный руководитель:

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии МИ РУДН,
засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН,
доктор медицинских наук, профессор

**Радзинский
Виктор Евсеевич**

Официальные оппоненты:

заместитель директора по развитию
ФГБНУ НИИ АиГиР им Д.О. Отта,
доктор медицинских наук, профессор

**Олина
Анна Александровна**

заведующая кафедрой акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

**Каткова
Надежда Юрьевна**

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. акад. В.И. Краснопольского" (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 года в _____ ч. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке РУДН (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovvet/dissertacionnyesovety/pds-0300017>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.017
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева
Марина Георгиевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Здоровье матери и ребенка остается приоритетной целью устойчивого развития мира на период до 2030 года (ООН, 2015). Среди всех акушерских осложнений особо выделяют гестационный сахарный диабет (ГСД), который несет угрозу здоровью матери и ребенка, сравнимую по последствиям с такими болезнями, как сердечно-сосудистые, эндокринные, неврологические, онкологические и др. (Kapur A. et al., 2020; Firoz T. et al., 2022). По данным FIGO (2023), ГСД осложняет около 13,4% (17,0 млн) беременностей, создавая предпосылки к развитию впоследствии у матери метаболического синдрома, а у ее ребенка – ожирения в детстве, раннего старта сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) 2 типа, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, аутизма и др.).

Степень разработанности темы. По современным представлениям, кардиометаболические риски ГСД сопоставимы с таковыми при преэклампсии и гипертензивных состояниях при беременности (Jiang L. et al., 2022). Однако их патогенетические детерминанты различаются и последствия неравнозначны. Патогенез ГСД и преэклампсии как «большого акушерского синдрома» объединяют окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, активация механизмов воспаления, ишемия плаценты и стресс синцитиотрофобласта (Jung E. et al., 2022). ГСД признан самостоятельным фактором риска преэклампсии (Hu B. et al., 2022). Если ее манифестацию при ГСД определяют ИМТ женщины до беременности и уровень гликемии (Yang Y. et al., 2022), то гипергликемии, инсулинорезистентности, гиперпродукции антител к рецепторам инсулина принадлежит ключевая роль в формировании эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции в период гестации (Григорян О.Р. и соавт., 2021).

Мощным триггером развития преэклампсии на фоне ГСД служит предшествующее беременности ожирение (Путилова Т.А. и соавт., 2020; Bedell S. et al., 2021). Сочетание ГСД и преэклампсии многократно повышает вероятность аномалий роста плода, затрудненных родов и мертворождения (Elliott H.R. et al., 2019; Jung J. et al., 2021). Программированные роды служат мерой пресечения нарастания рисков для матери и плода во время гестации (Радзинский В.Е. и соавт., 2021), и последние десятилетия демонстрируют устойчивый тренд роста их частоты. Лидерство структуры причин индукции родов стабильно принадлежит перенесенной беременности, гипертензивным расстройствам при беременности и ГСД (Swift E.M. et al., 2022).

Вместе с тем программированные роды в условиях нарушенных углеводного и жирового обменов матери, вкупе с присоединившейся ПЭ, ожидаемо усугубляют риски для плода/новорожденного. Прогрессирующая же макросомия плода – ответ на гипергликемию матери, компенсаторную гиперинсулинемию, следствие активации анаболических процессов – пополняет перечень показаний к программированному родоразрешению.

К сожалению, до настоящего времени все еще недостаточно изучены связи между материнскими и плодовыми факторами, определяющими вероятность исхода программированных родов при сочетании преэклампсии, ГСД и нарушений жирового обмена (НЖО) у женщин. Сохраняют интерес изменчивость прогресса при ГСД в сочетании с ПЭ, конкурентная необходимость программирования родов, отличия исхода беременности для плода и матери в условиях вмешивающихся факторов риска. Данная неопределенность и определила выбор темы и обусловила цель настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить раннюю диагностику, выбор срока программированных родов и прогнозирование их исхода при гестационном сахарном диабете, сочетанном с преэклампсией и нарушением жирового обмена.

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

1. Выявить клинико-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у женщин с гестационным сахарным диабетом.

2. Установить особенности медико-социальной характеристики беременных с нарушением жирового обмена и гестационным сахарным диабетом при сочетании с преэклампсией и без нее.

3. Выявить отличительные характеристики беременных с гестационным сахарным диабетом при его сочетании с преэклампсией, оценить их прогностическую значимость.

4. Определить влияние нарушения жирового обмена беременных при гестационном сахарном диабете на перинатальный риск и развитие преэклампсии.

5. Установить особенности программированного родоразрешения пациенток с гестационным сахарным диабетом в сочетании с преэклампсией в зависимости от наличия у них нарушения жирового обмена.

6. Разработать алгоритм дифференцированного выбора метода и мониторинга риска исходов программированных родов для матери и новорожденного при гестационном сахарном диабете, сочетанном с преэклампсией и нарушением жирового обмена.

Научная новизна. На основании полученных данных расширены представления о патогенезе осложнения ГСД преэклампсией при наличии у матери НЖО и без него. Дополнены сведения о кардиометаболических рисках ГСД, их усугублении при присоединении преэклампсии, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии (ХАГ). Разграничена сопряженность наличия/отсутствия НЖО с материнскими и плодовыми рисками при ГСД, сочетанном с преэклампсией, либо без неё. Опровергнут стереотип о нормальном жировом обмене как гаранте неосложненной беременности при ГСД. Получены приоритетные данные о роли гликемии как предиктора риска и маркера преэклампсии при ГСД.

Впервые описан показатель $sFlt-1/PlGF > 201$ как маркер ГСД, сочетанного с преэклампсией и НЖО ($p=0,04$). Впервые представлена сильная отрицательная корреляция ($r=-0,87$, $p=0,02$) между показателем $sFlt-1/PlGF$ и СрДАД после пре-/индукции родов. Опровергнута гипотеза о диабетической фетопатии (ДФ) как характерном признаке ГСД, сочетанном с преэклампсией или нет. Показана исключительная роль НЖО в формировании макросомии плода, независимо от сочетания ГСД с преэклампсией. Получены доказательства, что интегральное влияние ГСД и преэклампсии создает угрозу развития малого для гестационного возраста плода (МГВ). Выявлена сопряженность респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденного с осложненным преэклампсией ГСД ($p=0,03$) и с ГСД без преэклампсии ($p=0,01$).

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс высокоинформативных методов исследования и аналитики, что позволило осуществить обучение нейронных сетей. Определены предикторы и разработаны модели математического прогноза (алгоритмы дискриминантной функции и нейронных сетей) оптимального выбора метода программированных родов, риска тяжелого исхода для новорожденного [необходимость перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденного (ОРИТН) после программированного родоразрешения].

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате настоящего исследования продемонстрирована сопряженность метода пре-/индукции родов, наличия у матери НЖО и его сочетания с ГСД и преэклампсией, подтвержденная нейросетевым алгоритмом (точность обучения выше 90%). Обозначены клинические, лабораторные, ультразвуковые критерии ГСД, осложненного преэклампсией при нарушенном и нормальном жировом обмене.

Показано, что исход программированных родов у женщин с ГСД преимущественно определяют материнские детерминанты ($p<0,05$): сочетание с преэклампсией и НЖО, среднее систолическое (СрСАД) и диастолическое (СрДАД) артериальное давление (СрАД) после пре-/индукции родов, гликемия натощак после пре-/индукции родов, метод пре-/индукции родов, продолжительность I и II периодов родового акта, что позволяет обосновать возможность индивидуального прогнозирования.

Обозначен интервал времени, безопасный для родоразрешения плодом с оценкой по Апгар ≥ 8 баллов после пре-/индукции родов при сочетании ГСД и преэклампсии (не более 12 ч). Доказано, что соотношение $sFlt-1/PlGF > 80$ служит предиктором РДС новорожденного от матери с преэклампсией ($p=0,04$), несмотря на доношенную беременность. Показано, что программированные роды женщин с ГСД и НЖО взаимосвязаны с более высокой оценкой по данным КТГ плода (STV) до пре-/индукции родов и после нее при преэклампсии в сравнении с ее отсутствием. Подтверждена тесная причинно-следственная связь между состоянием новорожденного (оценкой по Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни) и материнскими факторами:

биологической готовностью к родам [зрелость шейки матки (ШМ) по Бишоп] и соответствующим ей методом пре-/индукции родов; гликемией перед пре/индукцией родов; гемодинамической реактивностью в ответ на пре/индукцию родов (СрСАД после нее).

Практическому здравоохранению предложены рутинно воспроизводимые модели математического прогноза риска исхода программированных (пре-/индукция) родов в когорте беременных с ГСД, сочетанном с преэклампсией и НЖО, для матери (завершение родов кесаревым сечением) и новорожденного (перевод в ОРИТН).

Методология и методы исследования. Настоящее открытое обсервационное проспективное исследование выполнено в период 2017–2021 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (зав. кафедрой — засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский) медицинского института (МИ) ФГАОУ ВО РУДН (ныне - им. П. Лумумбы) — в «Родильном доме №25» ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы (гл. врач — к.м.н. М.А. Оленева).

Методом сплошной выборки были отобраны 1217 историй родов, осложненных ГСД, из числа которых формировали исследуемую группу, соответствующую всем критериям включения (n=204). Исследуемая группа была стратифицирована в зависимости от присоединения преэклампсии: основную когорту составили беременных с ГСД и преэклампсией (n=70), когорту сравнения - 134 женщины с ГСД, у которых преэклампсия не развилась. Для оценки влияния НЖО на исход беременности обе когорты были дополнительно разделены на четыре группы: две с наличием НЖО [НЖО+; n=47 в основной когорте (первая группа) и n=99 в когорте сравнения (третья группа)] и две без НЖО [НЖО-; n=23 в основной когорте (вторая группа) и n=35 в когорте сравнения (четвертая группа)]. НЖО рубрифицировали как ожирение (E66.0).

Критериями включения в исследование послужили: наличие ГСД (O24.4 Сахарный диабет, развившийся во время беременности; O24.9 Сахарный диабет при беременности неуточненный); одноплодная беременность; срок беременности 37 нед 0 дней - 41 нед 6 дней; живой плод; затылочное предлежание плода, передний вид; информированное согласие беременной на осуществление всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий. Критерий включения в основную когорту — умеренная преэклампсия: O11 Преэклампсия, наложившаяся на хроническую гипертензию; O12 Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии; O12.1 Вызванная беременностью протеинурия; O12.2 Вызванные беременностью отеки с протеинурией; O13 Вызванная беременностью гипертензия; O14.0 Преэклампсия от легкой до умеренной). Критерии исключения: многоплодная беременность; разгибательные предлежания плода; рубец на матке; СД 1-го и 2-го типов, другие специфические типы СД; инсулинотерапия; преэклампсия тяжелой степени; преждевременные роды; анатомически узкий таз; неправильные положения плода; тазовое предлежание; аномалии расположения плаценты;

предлежание сосудов пуповины; пять и более родов в анамнезе; опухоли матки, препятствующие рождению плода; конизация ШМ в анамнезе, выраженная рубцовая деформация, злокачественные новообразования ШМ; экстрагенитальные заболевания в стадии суб- и декомпенсации; суб- и декомпенсированная плацентарная недостаточность; пороки развития плода; нежелание женщины участвовать в исследовании.

Обследование пациенток соответствовало требованиям Приказа МЗ РФ №572н от 01.11.2012 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»; Приложения 4 Приказа МЗ РФ от 05.11.98 № 323 «Об отраслевых стандартах объемов акушерско-гинекологической помощи», Приказа МЗ РФ № 1130н от 20.10.2020 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология»; клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2021). Всем участницам исследования проводили сбор анамнеза, объективное исследование и акушерское обследование, а также лабораторно-инструментальные методы исследования, предусмотренные нормативными документами.

Рассчитывали индекс массы тела до беременности (ИМТ) по Кетле: $ИМТ = M/P^2$, где M – масса тела, в кг, P – рост, в метрах. Значения ИМТ интерпретировали как $< 18,5$ – ниже нормального веса; $\geq 18,5$ и $< 25,0$ – нормальный вес; $\geq 25,0$ и < 30 – избыточный вес; ≥ 30 и < 35 – ожирение I степени; ≥ 35 и < 40 – ожирение II степени; ≥ 40 – ожирение III степени.

Степень перинатального риска оценивали путем подсчета суммы баллов по шкале перинатального риска (Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н., 2018) в динамике, в период гестации, перед родами и интранатально. Трактовали как низкую степень риска – до 15 баллов; среднюю – от 15 до 25 баллов; высокую – более 25 баллов.

Диагностику ГСД, преэклампсии и углубленное обследование производили в соответствии с Приказом МЗ РФ № 572н от 01.11.2012 и клиническими протоколами: «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» № 15-4/10/2-9478 от 17.12.2016, «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» №15-4/10/2-3483 от 07.06.2016, «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде». ГСД верифицировали на основе критериев: гликемия натощак $\geq 5,1$ ммоль/л в венозной плазме; при выполнении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы – гликемия натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, но $< 7,0$ ммоль/л, через 1 ч после нагрузки $\geq 10,0$ ммоль/л, через 2 ч - $\geq 8,5$ ммоль/л.

Уровни плацентарного фактора роста (PlGF) и растворимой fms-подобной тирокиназы-1 (sFmlT) определяли при помощи автоматизированного анализатора Roche Cobas e 411 (Roche), использующего запатентованную технологию электрохемилюминесценции.

Трансвагинальное УЗИ выполняли с помощью ультразвукового аппарата сложного сканирования «GE Voluson E8» (GE Healthcare, USA) с использованием датчика C1-5-D — конвексный датчик 2–5 МГц для абдоминальных и акушерско-гинекологических исследований. При доплерометрическом исследовании состояния фетоплацентарной системы изучали кривые скоростей маточно-плацентарного кровотока — в маточных артериях, их ветвях (спиральные артерии) и артерии пуповины с расчетом индекса резистентности (ИР).

Мониторный контроль за сердечной деятельностью плода (кардиотокографию - КТГ) и сократительной деятельностью матки осуществляли с помощью аппарата Oxford Medical Sonicaid Team (Oxford Medical) с датчиком сердечных сокращений (ЧСС) плода/плодов с одновременной регистрацией маточной активности.

К программированному относили родоразрешение при наличии медицинских показаний или с целью профилактики осложнений беременности (высокая степень перинатального и материнского риска), проводимое с учетом «зрелости» ШМ путем родовозбуждения в дневное время. Степень «зрелости» ШМ определяли по сумме баллов по шкале Бишоп (1964): 0-5 баллов – «незрелая»; 6 -7 баллов – «недостаточно зрелая»; 8-10 баллов – «зрелая».

Родоразрешение осуществляли согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ: «Нормальная беременность» (2019), «Медицинская помощь матери при установленном или предполагаемом несоответствии размеров таза и плода. Лицевое, лобное или подбородочное предлежание плода, требующее предоставления медицинской помощи матери» (2021), «Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери» (2022), «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения» (2021), «Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды)» (2021), «Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение)» (2021), «Затрудненные роды [дистоция] вследствие предлежания плечика» (2022). Для фиксации и оценки динамики родового процесса заполняли гравидограмму.

Программа и дизайн исследования представлены на Рисунке 1.

Положения, выносимые на защиту:

1. Осложнение гестационного сахарного диабета преэклампсией, особенно при нарушении жирового обмена, компрометирует адаптационные резервы и регуляторный потенциал матери и плода. Разграничение клиничко-анамнестических, гестационных, интранатальных, плодовых и неонатальных факторов риска при нарушенном или нормальном жировом обмене матери позволяет выделить среди беременных контингенты риска осложнения гестационного сахарного диабета преэклампсией и необходимости программирования родов.

2. Сочетанный с преэклампсией гестационный сахарный диабет требует более раннего программированного родоразрешения. Нарушение жирового обмена усугубляет перинатальный

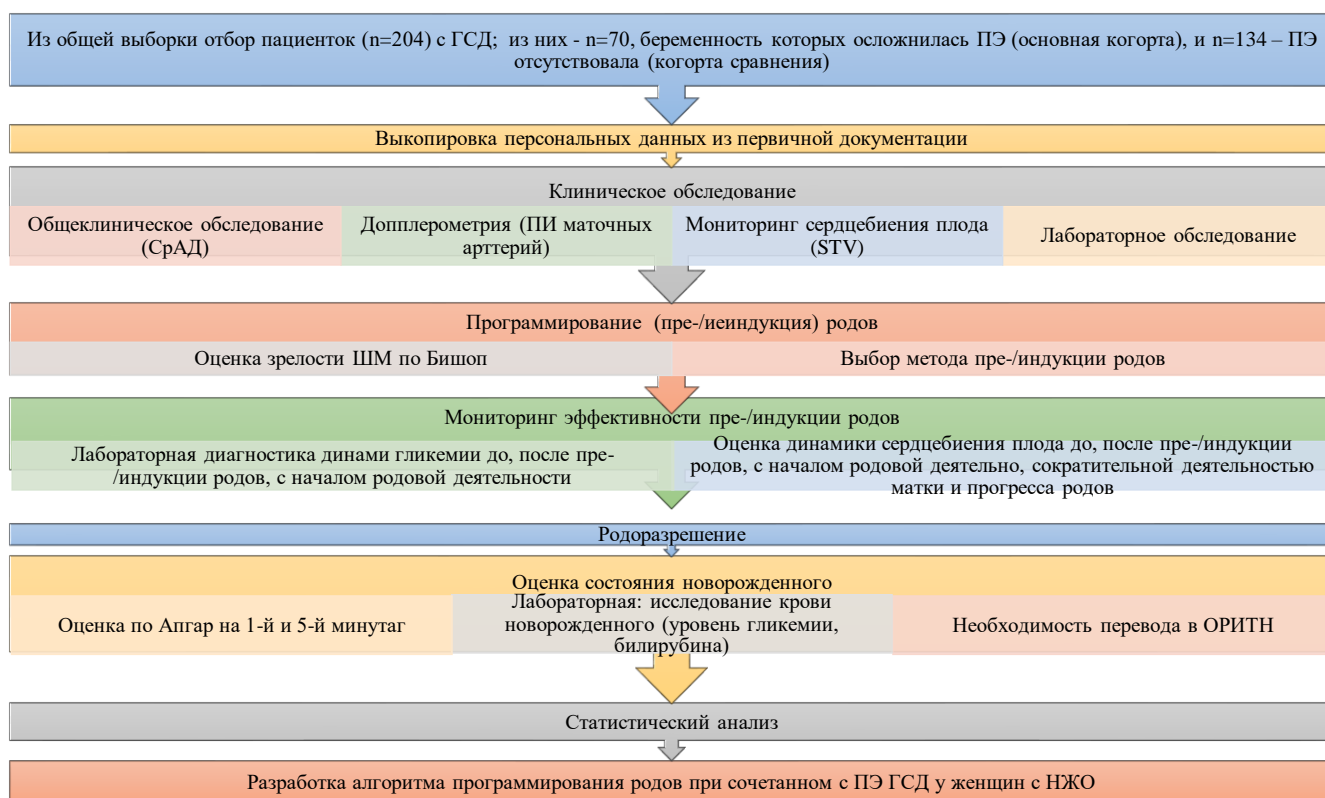


Рисунок 1 — Программа и дизайн диссертационного исследования

риск, но обладает более высоким потенциалом готовности организма к родам ($p=0,04$) при отсутствии зависимости от метода пре-/индукции родов. Нормальный жировой обмен ассоциирован с меньшей потребностью преиндукции родов катетером Фолея, в том числе с последующей амниотомией на фоне преэклампсии ($p<0,001$).

3. Развитие гестационного сахарного диабета в условиях нарушений жирового обмена, последующее осложнение ее преэклампсией, уровень биологической готовности к родам (степень зрелости шейки матки), программирование (пре/индукция) родов, степень компенсации углеводного обмена, гемодинамические характеристики матери в ответ на пре/индукцию родов (СрСАД после нее), комплексная оценка состояния плода на этапе маршрутизации и в динамике родоразрешения, сгруппированные в математических Моделях 1, 2 и 3, позволяют обучить автоматизированные нейросети и достоверно прогнозировать вероятность неблагоприятного исхода программированных родов для матери (100%), плода и новорожденного (92,86%).

Степень достоверности и апробация результатов. Статистический анализ массива полученных данных выполняли при помощи пакета программ Statistica 12.0. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Сравнение двух вариационных рядов количественных показателей при нормальном распределении основывали на t-критерии

Стьюдента, при отличном от нормального распределении – на U-критерии Манна-Уитни. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей, сравнение последних при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Значения $p < 0,05$ считали достоверными.

Различие частот двух исходов оценивали с помощью критерия χ^2 , при количестве наблюдений < 10 – с поправкой Йейтса. Для анализа сопряженности исходов с изучаемым фактором воздействия использовали отношение шансов (ОШ) и его 95%-й доверительный интервал (ДИ). Бинарную классификацию исхода (переменные отклика 0 или 1), пороговое (cut-off) значение предиктора (x) основывали на результатах логистической регрессии.

Нелинейную связь между изучаемым категориальным фактором и предиктором выявляли с помощью обучения автоматизированных нейронных сетей [(Automated Neural Networks (SANN)] двух архитектур – многослойного плоского перцептрона (MLP) и радиальной базисной функции (RBF). Значимой считали частоту правильных ответов более 80%. Оценку информативности входных данных (предикторов) на этапе синтеза нейронных сетей основывали на показателе их чувствительности. Отбирали переменные, без которых анализ терял информативность, и те, исключение которых не наносило ущерб результату.

Пороговые значения предикторов определяли при помощи модуля «Скоринговая карта» (Scorecard) → «Оценка качества построенной модели, корректировка модели» (Evaluation and Capbration) → Выбор точек отсечения (Cut-off Point Selection). Качество упорядочивания объектов двух классов оценивали площадью под ROC-кривой (AUC ROC). Значимой считали $AUC ROC \geq 0,8$.

Оценку различий двух и более групп на основании одного или множества признаков (предикторов) выполняли при помощи дискриминантного анализа. Автоматически рассчитывали компоненты уравнения функции классификации – коэффициенты регрессии (k) и константу. Более вероятными считали исход с наибольшим значением функции классификации. Как значимую принимали долю правильных ответов более 80%.

Оценивали коэффициенты корреляции (r) – линейной (Пирсона) и ранговой (Спирмена), а также ее значимость (p). Силу корреляционной связи между переменными считали очень слабой при r от 0 до 0,3, слабой – от 0,3 до 0,5, средней – от 0,5 до 0,7, высокой – от 0,7 до 0,9, очень высокой – от 0,9 до 1. Визуализацию связей подкрепляли контурными графиками (Contour plots), созданными путем адаптации функции 3D-поверхности к 3D-диаграмме рассеяния, эффективными для выявления сложных (интерактивных), нелинейных и немонотонных взаимосвязей между переменными.

Диссертация выполнена в рамках приоритетного направления научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН.

Апробация состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН 16 октября 2023 года, протокол №4.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику Филиала №1 «Родильный дом» ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» г. Москвы, а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН.

Автор лично выкопировал и проанализировал массив данных 204 амбулаторных карт и историй родов беременных с ГСД и преэклампсией, лично прокурировал и/или родоразрешил 175 женщин (85,8%). Участие в обобщении, анализе и внедрении результатов работы в практику – 100%. Все научные положения и выводы автором также сформулированы лично.

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 6 — в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и РУДН, 1 — в издании, входящем в базу Scopus.

Диссертация изложена на 193 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка сокращений, указателя литературы (всего 187 источник, из них отечественных - 40, иностранных - 147) и приложений. Иллюстрирована 62 рисунком и 55 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. В исследуемой выборке возраст женщин варьировал от 21 до 46 лет, в среднем превышая 30-летний рубеж ($31,5 \pm 5,5$ лет). Среди участниц преобладали лица 26–31 года (42,2%). При этом возраст не выступил характерным признаком сочетания ГСД с преэклампсией ($31,0 \pm 5,7$ против $31,37 \pm 5,5$ лет, $p=0,66$). Различий между когорт по медико-социальным признакам также обнаружено не было ($p>0,1$).

Менархе у пациенток с ГСД наступало в среднем в $13,2 \pm 1,5$ лет, сопоставимо в когортах с преэклампсией и без ($p=0,6$). Вместе с тем у беременных без НЖО с ГСД и преэклампсией в сравнении с отсутствием преэклампсии (вторая vs четвертая группы) чаще отмечали обильные (21,7% против 5,7%, $p=0,0006$) и болезненные менструации (26,1% против 8,6%, $p=0,0008$).

Анализ встречаемости экстрагенитальных заболеваний показал, что значимым клиничко-анамнестическим фактором риска развития преэклампсии на фоне ГСД следует считать ХАГ (соответственно 11,4% против 1,5%, $p<0,001$). Установлено, что ее наличие повышает риск осложнения ГСД преэклампсией в 8,5 раз (ОШ=8,52, 95% ДИ: 1,76-41,29). Почти такая же значимость выявлена для перенесенного ранее острого бронхита (10,0% против 1,5%, $p=0,0003$), повышающего риск преэклампсии более, чем в 7 раз (ОШ=7,33; 95% ДИ: 1,48 -36,32). Факторами риска выступили также ангина (при сочетании с преэклампсией – 15,7%, без – 4,5%, $p=0,006$) и

хронический тонзиллит (25,7% против 6,7%, $p=0,0001$). Установлено, что ангина в анамнезе повышает вероятность манифестации преэклампсии на фоне ГСД в 4 раза (ОШ=3,98; 95% ДИ: 1,40–11,27), хронический тонзиллит – в 4,8 раза (ОШ=4,81; 95% ДИ: 2,03–11,40).

Вопреки рутинным представлениям, проведенный анализ статистически не подтвердил сопряженность осложнения ГСД преэклампсией и наличия у беременной НЖО до зачатия. Межгрупповое отличие определяла лишь значимо меньшая доля женщин с избыточной массой тела при сочетании ГСД с преэклампсией (5,7% против 21,6% без нее, $p=0,0034$; ОШ=4,45; 95% ДИ: 1,46–13,54). По признаку ожирения различий обнаружено не было ($p>0,1$).

В то же время выявлена взаимосвязь НЖО с более старшим возрастом женщин, независимо от того, был ГСД осложнен преэклампсией ($32,8\pm 5,9$ против $28,5\pm 3,1$ лет, $p=0,002$) или нет ($32,2\pm 5,9$ против $27,6\pm 3,0$ лет, $p<0,001$). Установлена тесная связь НЖО и «беременности с ГСД в позднем репродуктивном периоде жизни» ($\chi^2=25,88$, $p<0,001$), как при сочетании с преэклампсией (40,4%, $\chi^2=12,8$, $p<0,001$) так и без нее (33,3%, $\chi^2=15,5$, $p<0,001$). При беременности в оптимальном репродуктивном периоде в обеих когортах эта связь отсутствовала.

Установлено, что женщины с НЖО чаще практиковали контрацепцию прерванным половым актом (общая выборка - 35,8% против 5,9% без НЖО, $p<0,001$; ОШ=3,58; 95% ДИ: 1,48–8,66) и у них чаще выявляли в анамнезе бактериальный вагиноз (19,6% против 1,5%, $p<0,001$), как при сочетании ГСД с преэклампсией (22,8% против 1,4%, $\chi^2=5,88$, $p=0,02$; ОШ=11,36; 95% ДИ: 1,4–92,07), так и без нее (17,9% против 1,5%, $\chi^2=4,55$, $p=0,03$; ОШ=5,28; 95% ДИ: 1,18–23,65).

Проведенный анализ показал, что НЖО - значимый конфаундер ($p<0,001$) большего числа беременностей и родов, как при сочетании ГСД с преэклампсией [соответственно $Me=2$ (Q1-Q3: 1-3) против $Me=1$ (Q1-Q3: 0-1) и $Me=1$ (Q1-Q3: 0-2) против $Me=0$ (Q1-Q3: 0-1)], так и без нее [$Me=1$ (Q1-Q3: 1-3) против $Me=1$ (Q1-Q3: 1-1) и $Me=1$ (Q1-Q3: 0-2) против $Me=0$ (Q1-Q3: 0-1)].

Выявлено, что беременность у 42,5% женщин осложнилась уже с I триместра ($\chi^2=0,07$, $p=0,80$). Ожидаемо характерным для когорты пациенток с ГСД и преэклампсией признаком явилась гестационная артериальная гипертензия (ГАГ), она была выявлена исключительно у этих беременных (14,3%, $\chi^2=17,18$, $p<0,001$), причем только у имеющих НЖО ($\chi^2=4,10$, $p=0,04$).

Проведенный анализ выявил различия между группами беременных с сочетанием ГСД и преэклампсией и ГСД без таковой по степени перинатального риска (Таблица 1). В общей выборке высокий риск отмечен у 74,0% беременных при II-м скрининге и у 91,7% – при III-м. В группе ГСД + преэклампсия при II-м скрининге высокий перинатальный риск имели 81,4% женщин, при III-м – 98,6% (при ГСД без преэклампсии – соответственно 70,15% и 88,1%).

Таблица 1 — Степень перинатального риска в исследуемых когортах

Когорты	Группы с учетом нарушения жирового обмена	Степень риска, баллы (Me; Q1-Q3)
II скрининг (28–32 нед.)		
ГСД+ПЭ*	Группа 1: НЖО (+)**	28; 26-30
	Группа 2: НЖО (-)	25; 24-27
	Внутригрупповая значимость различий, p	p1-2 <0,001
	Всего	28; 25-30
ГСД*	Группа 3: НЖО (+)**	26; 24-28
	Группа 4: НЖО (-)	26; 25-26
	Внутригрупповая значимость различий, p	p3-4=0,96
	Всего	26; 24-26
Межгрупповая значимость различий, p		* p<0,001, ** p<0,001
III скрининг (в конце беременности)		
ГСД+ПЭ*	Группа 1: НЖО (+)**	37; 36-39
	Группа 2: НЖО (-)***	33; 32-35
	Внутригрупповая значимость различий, p	p1-2 <0,001
	Всего	35; 33-37,5
ГСД*	Группа 3: НЖО (+)**	34; 31-36
	Группа 4: НЖО (-)***	30; 29-31
	Внутригрупповая значимость различий, p	p3-4<0,001
	Всего	31; 29-33
Межгрупповая значимость различий, p		* p=0,001, ** p<0,001, *** p=0,002

Примечание: ПЭ – преэклампсия

Значимые различия были установлены только для III-его скрининга ($\chi^2=5,35$, $p=0,02$). Как видно из данных Таблицы 1, наличие у женщин НЖО было сопряжено со значимо более высоким ($p<0,01$) перинатальным риском при обоих скринингах и в обеих когортах.

Выявлено, что для пациенток с ГСД и преэклампсией характерно значимо более высокое среднее систолическое (СрСАД) и диастолическое (СрДАД) артериальное давление ($p<0,001$). В когорте ГСД + преэклампсия СрСАД составило $134,81\pm 10,69$ мм рт.ст., СрДАД - $78,47\pm 4,74$ мм рт.ст. (без преэклампсии – соответственно $120,61\pm 4,12$ и $76,24\pm 2,74$ мм рт.ст.).

Когорту ГСД, осложненного преэклампсией, также отличал ожидаемо более низкий уровень тромбоцитов крови ($174,94\pm 2,73$ тыс. против $188,37\pm 19,03$ тыс., $p<0,001$) (Рисунок 2).

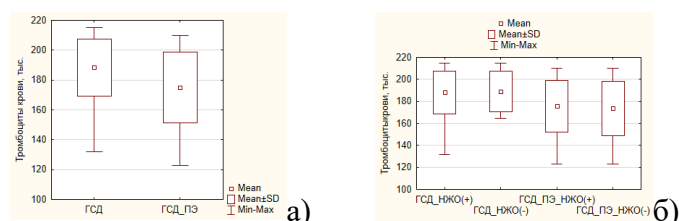


Рисунок 2 – Тромбоциты крови в когортах (а) и группах (б) сравнения

Уровень тромбоцитов крови при наличии НЖО (Рисунок 2, б) оказался сопоставимым с таковым в группе с нормальным жировым обменом ($p>0,05$), независимо от наличия

преэклампсии ($175,57 \pm 24,43$ тыс. против $173,70 \pm 24,82$ тыс. и $188,13 \pm 19,22$ тыс. против $189,03 \pm 18,29$ тыс.), однако при сравнении когорт наличие преэклампсии ассоциировалось с более выраженным ($p=0,0009$) снижением этого показателя (менее 165 тыс., $\chi^2=17,77$, $p<0,001$).

Анализ результатов ПГТТ показал сопряженность сочетанного с преэклампсией ГСД с более высоким в сравнении с отсутствием преэклампсии уровнем гликемии натощак ($Me=6,38$; Q1-Q3: 5,4-6,5 против $Me=5,1$; Q1-Q3=4,37-5,2 ммоль/л, $p<0,001$), причем как при НЖО, так и без него ($p<0,001$). Выявлена взаимосвязь риска присоединения преэклампсии и уровня гликемии натощак, с пороговым значением более 5,7 ммоль/л ($\chi^2=33,27$, $p<0,001$; ОШ=11,25) (Рисунок 3).

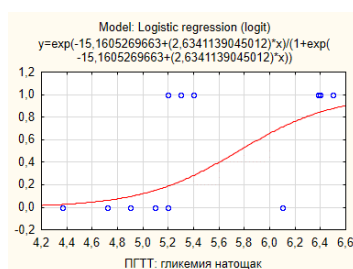


Рисунок 3 – Гликемия натощак при ПГТТ, сопряженная с ПЭ. Модель логистической регрессии. Переменные отклика: 0 – ГСД без преэклампсии, 1 – ГСД с с преэклампсией

Проведенный анализ показал (Рисунок 4), что для когорты ГСД + преэклампсия в сравнении без таковой характерен более высокий средний пульсационный индекс (ПИ) маточных артерий ($2,13 \pm 0,22$ против $2,06 \pm 0,19$, $p=0,01$). Вместе с тем средний ПИ маточных артерий при наличии НЖО в сравнении с его отсутствием (Рисунок 4, б) в обеих когортах был сопоставим (соответственно $2,11 \pm 0,21$ против $2,18 \pm 0,24$ и $2,06 \pm 0,22$ против $2,05 \pm 0,11$, $p=0,84$).

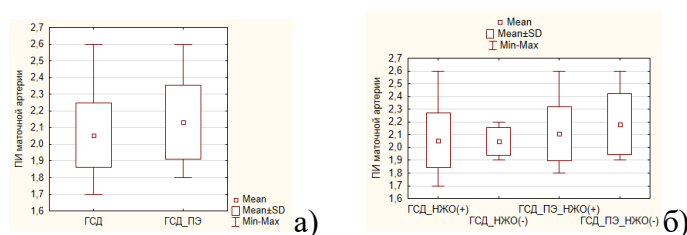


Рисунок 4 – Пульсационный индекс маточной артерии в когортах (а) и группах (б) сравнения

Как видно из данных Таблицы 2, связи НЖО со сроком дебюта ГСД установлено не было, хотя при наличии НЖО в обеих когортах он оказался более ранним. Вместе с тем признак наличия НЖО показал значимую сопряженность с более ранним дебютом преэклампсии ($p<0,01$).

Интересно, что диабетическая фетопатия (ДФ) — одно из ключевых показаний к программированным родам (нарастание ее признаков) — не выступила облигатным признаком общей выборки (ГСД и преэклампсия - 22,9%; ГСД без преэклампсии - 28,4%, $p>0,05$), не имела взаимосвязи с наличием у матери НЖО и не оказала значимого влияния на срок родоразрешения.

Таблица 2 — Срок дебюта гестационного сахарного диабета и преэклампсии в когортах

Когорты	Группы с учетом нарушения жирового обмена	Срок беременности, нед. (Me; Q1-Q3)
Срок дебюта ГСД		
ГСД+ПЭ*	Группа 1: НЖО (+)**	26; 21-28
	Группа 2: НЖО (-)***	27; 19-28
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=0,96
	Всего	26; 20-28
ГСД*	Группа 3: НЖО (+)**	24; 21-28
	Группа 4: НЖО (-)***	27; 22- 28
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=0,34
	Всего	26; 21- 28
Межгрупповая значимость различий, p		* p=0,93, ** p=0,85, *** p=0,61
Срок дебюта ПЭ		
ГСД+ПЭ	Группа 1: НЖО (+)**	35; 34-36
	Группа 2: НЖО (-)***	36; 35-37
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=0,004*
	Всего	35; 34-36

Выявлено, что срок гестации к моменту программированных родов не превышал 39 недель (Таблица 3). Это соответствовало требованиям клинического протокола и современной парадигме, гласящей, что индукция родов в 39–40 недель у женщин с ожирением сочетается со снижением частоты макросомии, кесарева сечения (КС) и улучшением перинатальных исходов (Aedla N.R. et al., 2024). При сочетании ГСД с преэклампсией минимальный срок беременности при родоразрешении достигал 37 недель, значимо отличаясь (Таблица 3) от когорты сравнения, независимо от наличия у женщин НЖО (Таблица 3).

Таблица 3 – Срок беременности при программированном родоразрешении, нед.

Когорты	Группы с учетом нарушения жирового обмена	Срок беременности, нед. (Me; Q1-Q3)
ГСД+ПЭ*	Группа 1: НЖО (+)**	38; 37-38
	Группа 2: НЖО (-)***	38; 37-38
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=0,44
	Всего	38; 37-38
ГСД*	Группа 3: НЖО (+)**	39; 39-39
	Группа 4: НЖО (-)***	39; 39-39
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=0,48
	Всего	39; 39-39
Межгрупповая значимость различий, p		* p<0,001, ** p<0,001, *** p<0,001

В соответствии с актуальным клиническим протоколом, выбор метода пре-/индукции родов определяли с учетом зрелости ШМ (Таблица 4). Как видно из данных, представленных в Таблице 4, наличие НЖО в сравнении с его отсутствием было сопряжено с выявлением более зрелой ШМ (p<0,001) внутри обеих когорт, однако пациентки с преэклампсией также отличались большей зрелостью ШМ (p=0,04), в том числе при отсутствии у них НЖО (p <0,001).

Таблица 4 – Степень «зрелости» шейки матки по Bishop к моменту начала родов

Когорты	Группы с учетом нарушения жирового обмена	Баллы (Ме; Q1-Q3)
ГСД+ПЭ*	Группа 1: НЖО (+)**	5; 4-7
	Группа 2: НЖО (-)***	4; 4-6
	Внутригрупповая значимость различий, p	p < 0,001*
	Всего	4; 4-7
ГСД*	Группа 3: НЖО (+)**	5; 4-7
	Группа 4: НЖО (-)***	3; 3-3
	Внутригрупповая значимость различий, p	p < 0,001*
	Всего	4; 3-6
Межгрупповая значимость различий, p		* p=0,04, ** p=0,52, *** p<0,001*

Структура методов преиндукции и индукции родов представлена на Рисунке 5.

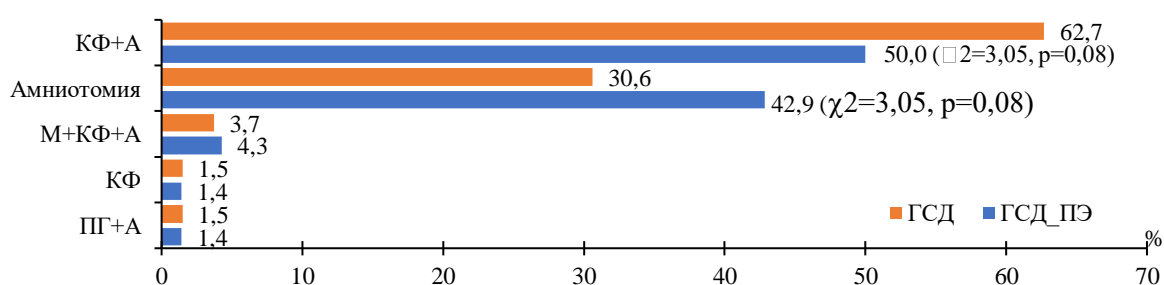


Рисунок 5 — Структура методов преиндукции и индукции родов

Примечание: КФ – катетер Фолея, КФ+Ф – катетер Фолея с последующей амниотомией; М+КФ+А – Мифепристон с последующим применением катетера Фолея и амниотомии; ПГ+А – простагландины с последующей амниотомией

Как видно из диаграммы (Рисунок 5), приоритетными методами (от 50% и выше) в общей выборке оказались катетер Фолея с последующей амниотомией (КФ+А), либо амниотомия (А) как единственный метод (более 30%). Значимость внутри- и межгрупповых различий в использовании методов преиндукции/индукции родов показана в Таблице 5.

Таблица 5 – Методы преиндукции/индукции родов

Когорты	Группы	Амниотомия	ПГ+А	КФ+А	М+КФ+А	КФ	
ГСД+ПЭ (n=70)	НЖО (+) (n=47)	абс.	22	0	21	3	1
		%	46,8	0	44,7	6,4	2,1
	НЖО (-) (n=23)	абс.	8	1	14	0	0
		%	34,8	4,4	60,9	0	0
Значимость различий, p		χ²=0,49, p=0,49	χ²=0,135, p=0,71	χ²=1,62, p=0,20	χ²=0,37, p=0,54	χ²=0,14, p=0,71	
ГСД (n=134)	НЖО (+) (n=99)	абс.	41	2	49	5	2
		%	41,4	2,0	49,5	5,1	2,0
	НЖО (-) (n=35)	абс.	0	0	35	0	0
		%	0	0	100	0	0
Значимость внутригрупповых различий, p		χ²=18,98, p<0,001	χ²=0,001, p=0,97	χ²=26,08, p<0,001	χ²=0,70, p=0,40	χ²=0,001, p=0,97	
		для НЖО: χ²-4=8,0, p=0,005*		для НЖО: χ²-4=13,36, p<0,001*			

Согласно данным Таблицы 5, можно заключить, что нормальный жировой обмен ассоциирован с меньшей потребностью использования для преиндукции родов катетера Фолея, в том числе с последующей амниотомией на фоне преэклампсии ($p < 0,001$).

Интервал времени от пре-/индукции родов до желаемого результата имел ожидаемо значимую отрицательную корреляцию со зрелостью ШМ, более сильную у женщин с преэклампсией ($r = -0,62$ против $r = -0,45$) (Рисунок 6, а). Однако эта связь в обеих когортах (Рисунок 6, б) была значимой только при наличии НЖО (соответственно $r = -0,64$, $p = 0,006$ и $r = -0,43$, $p = 0,02$).

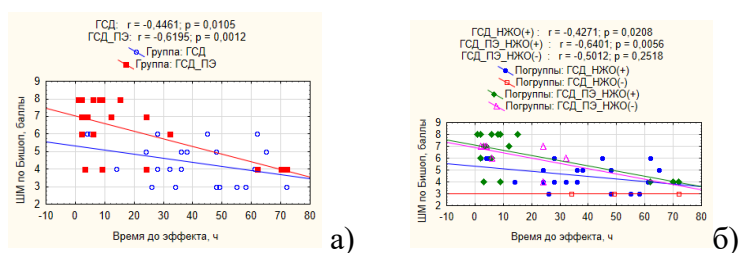


Рисунок 6 — Линейная корреляция между интервалом времени от пре-/индукции родов до развития регулярной родовой деятельности и зрелостью ШМ в когортах (а) и группах (б)

Наибольший интервал времени до развития регулярной родовой деятельности в когорте ГСД + преэклампсия отмечен для комбинированных методов пре-/индукции родов (М+КФ+А) ($M = 70$; Q1-Q3: 62-72 ч), у рожениц без преэклампсии - для КФ+А ($M = 49$; Q1-Q3: 36-65 ч).

Доминирующим методом родоразрешения в обеих когортах оказались естественные вагинальные роды (соответственно 87,1% и 89,5%), причем сопряженности выбора метода родоразрешения с преэклампсией или НЖО установлено не было. Пре-/индукция родов была эффективна у 97,6% женщин.

Основными осложнениями родов явились первичная слабость и дискоординация родовой деятельности (Рисунок 7, а). Суммарная продолжительность I-II периодов родов, а также кровопотеря в родах различий между когортами не имели ($p > 0,05$).

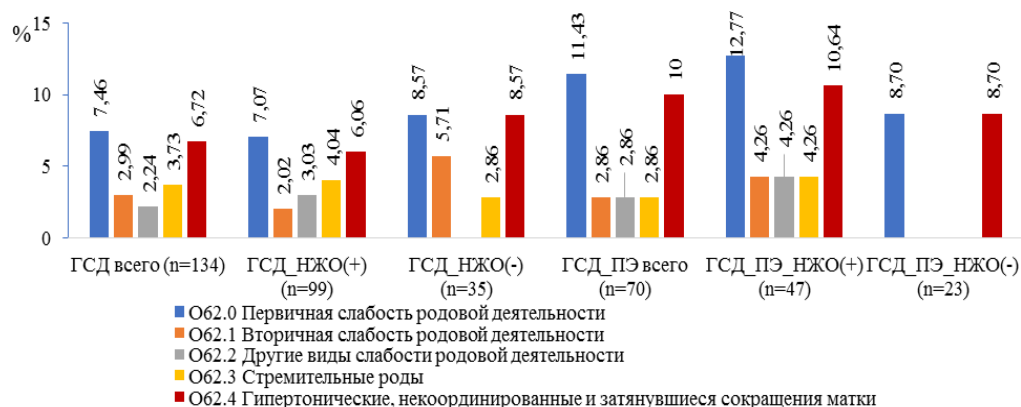


Рисунок 7 — Структура осложнений родов

Интересно, что у женщин с НЖО продолжительность I-II периодов родов в сравнении с роженицами без НЖО оказалась значимо короче только в когорте без преэклампсии ($424,01 \pm 146,0$ против $490,00 \pm 46,97$ мин., $p=0,01$).

Структура показаний к исходу программированных родов КС представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Показания к кесареву сечению как исходу программированных родов

Когорты	Группы		Первичная слабость родовой деятельности	Отсутствие эффекта от пре-/индукции родов	Острая гипоксия плода	Клинически узкий таз
ГСД+ПЭ (n=9)	НЖО (+) (n=7)	абс.	3	2	1	1
		%	42,9	28,6	14,3	14,3
	НЖО (-) (n=2)	абс.	1	0	1	0
		%	50	0	50	0
	Значимость различий, p		$\chi^2=0,39, p=0,53$	$\chi^2=0,01, p=0,92$	$\chi^2=0,01, p=0,91$	$\chi^2=0,50, p=0,48$
Всего	абс.	4	2	2	1	
	%	44,4	22,2	22,2	11,1	
ГСД (n=12)	НЖО (+) (n=7)	абс.	2	3	2	0
		%	28,6	42,9	28,6	0
	НЖО (-) (n=5)	абс.	0	0	5	0
		%	0	0	100	0
	Значимость различий, p		$\chi^2=0,24, p=0,60$	$\chi^2=1,30, p=0,31$	$\chi^2= 1,30, p=0,31$	-
Всего	абс.	2	3	7	0	
	%	16,7	25	58,3	0	
Значимость межгрупповых различий, p			$\chi^2=0,82, p=0,365$	$\chi^2=0,14, p=0,71$	$\chi^2=1,46, p=0,23$	$\chi^2=0,02, p=0,88$

Среди методов обезболивания родов доминировала эпидуральная анальгезия, крайне редко использовали спинальную анальгезию и наркотические анальгетики. Психопрофилактика (ПП) оказалась высокоэффективна исключительно у женщин с НЖО. Преэклампсия, требующая иных методов анальгезии с учетом артериальной гипертензии, ограничивала возможности ПП, но при ее отсутствии у женщин с НЖО ПП была весьма эффективна ($\chi^2=6,33, p=0,01$).

В когорте пациенток с ГСД и преэклампсией после пре-/индукции родов было отмечено значимое ($p<0,001$) снижение СрСАД (на 11,0%; со $134,81 \pm 10,69$ до $119,93 \pm 3,84$ мм рт.ст.). Снижение СрДАД не было достоверным (с $78,47 \pm 4,74$ до $76,13 \pm 1,98$ мм рт.ст., $p=0,16$). У беременных без преэклампсии и СрСАД и СрДАД оставались стабильно нормальными ($p>0,1$). Таким образом, потенциал снижения СрАД после пре-/индукции родов в когорте ГСД + преэклампсия + НЖО определяла преэклампсия ($p<0,001$). В группе рожениц с НЖО без преэклампсии уровни СрСАД и СрДАД также стабильно оставались нормальными (до пре-/индукции - $120,09 \pm 4,03$ и $76,49 \pm 2,71$ мм рт.ст.; после - $120,09 \pm 4,56$ и $76,38 \pm 2,11$ мм рт.ст., $p>0,1$).

Анализ динамики уровня гликемии до- и после пре-/индукции родов различий между когортами не выявил ($p>0,1$). Рожениц с ГСД и преэклампсией в сравнении с группой без таковой

отличал более низкий уровень гликемии с началом родовой деятельности (Me=4,55; Q1-Q3: 4,08-4,82 против Me=5,4; Q1-Q3: 4,1-6,16 ммоль/л, $p=0,03$). Особенно ярко эти различия проявились в группах женщин с НЖО (соответственно Me=4,59; Q1-Q3: 4,55-4,60 против Me=6,03; Q1-Q3: 5,4-6,16 ммоль/л, $p=0,006$). Самый высокий уровень гликемии в родах регистрировали среди рожениц с ГСД и НЖО без преэклампсии ($p<0,05$).

Проведенный анализ показал (Рисунок 8, а), что соотношение sFlt-1/PlGF у женщин основной когорты колебалось от 60 до 210 (Me=156; Q1-Q3: 135-200). В группе с НЖО показатели соотношения sFlt-1/PlGF были ниже (Рисунок 8, б), но значимых различий с группой без НЖО не установлено (Me=155; Q1-Q3: 135-200 против Me=191,5; Q1-Q3: 178-210, $p=0,07$).

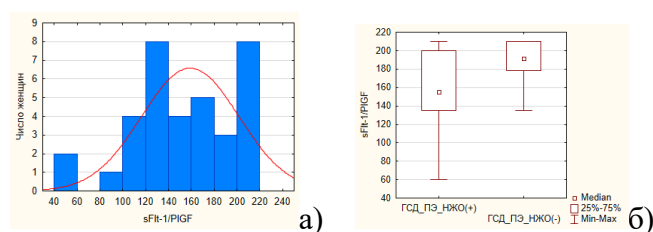


Рисунок 8 – Соотношение sFlt-1/PlGF у женщин основной когорты (а); при наличии НЖО (б)

Значение соотношения sFlt-1/PlGF > 201 , требующее родоразрешения в течение следующих 48 часов, было выявлено исключительно у женщин с НЖО (21,3%, $\chi^2=4,10$, $p=0,04$). Вместе с тем лишь в группе без НЖО установлена значимая сильная отрицательная корреляция ($r=-0,87$, $p=0,02$) между показателями sFlt-1/PlGF и СрДАД после пре-/индукции родов.

Фетальное кардиомониторирование путем анализа разности средних пульсовых интервалов (short term variation, STV) позволило установить, что для пациенток с ГСД и преэклампсией в сравнении с когортой без преэклампсии характерны более высокие показатели STV до пре-/индукции родов (Me=9,6; Q1-Q3: 8,55-10,08 против Me=8,28; Q1-Q3: 7,27-9,04, $p<0,001$) и после нее (Me=10,32; Q1-Q3: 8,76-13,32 против Me=9,67; Q1-Q3: 8,07-12,28, $p=0,005$), сопоставимые с данными в начале родовой деятельности (Me=9,39; Q1-Q3: 7,48-12,23, $p>0,1$). Анализ сопряженности динамики STV с наличием у рожениц НЖО показал, что с началом регулярной родовой деятельности уровень STV в этой группе снижается в сравнении с показателем после пре-/индукции, который имеет незначимую тенденцию к повышению ($p>0,1$). В отсутствие преэклампсии у рожениц с НЖО эта динамика более выражена и статистически значима (Me=9,67; Q1-Q3: 8,07-12,28 против Me=8,28; Q1-Q3: 7,35-14,26, $p<0,001$).

Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар не выявила значимых отличий между когортами пациенток с ГСД с преэклампсией и без нее ($p>0,1$). В то же время исключительно для рожениц с ГСД и преэклампсией выявлена значимая корреляция между интервалом времени от пре-/индукции до начала родов и оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте ($r=-0,45$, $p=0,03$), причем

только на фоне НЖО. Установлено, что оптимальным для родоразрешения плодом с оценкой по Апгар на 1-й мин не менее 8 баллов следует считать интервал времени не более 12 ч. При наличии НЖО для женщин с ГСД и преэклампсией была характерна положительная корреляция ($r=0,33$) между временем от пре-/индукции комбинацией М+КФ+А до начала родов и оценкой ребенка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах. В когорте без преэклампсии срабатывала отрицательная корреляция между комбинацией методов КФ+А и оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте.

В ходе исследования не установлено различий между когортами с преэклампсией и без таковой по признакам массы ($3445,43 \pm 328,70$ г против $3427,99 \pm 315,64$ г, $p=0,71$) и роста новорожденного ($52,44 \pm 1,86$ см против $52,03 \pm 1,94$ см, $p=0,15$). При оценке весовых характеристик новорожденного в сравниваемых когортах не установлено различий по признакам большого для гестационного возраста ($\chi^2=0,08$, $p=0,78$) и макросомии ($\chi^2=0,02$, $p=0,89$) плода (Рисунок 9, а). Макросомию выявляли исключительно при НЖО у матери, с сопоставимой частотой в обеих когортах (2,0% и 4,3%, $\chi^2=0,04$, $p=0,85$) (Рисунок 9, б).

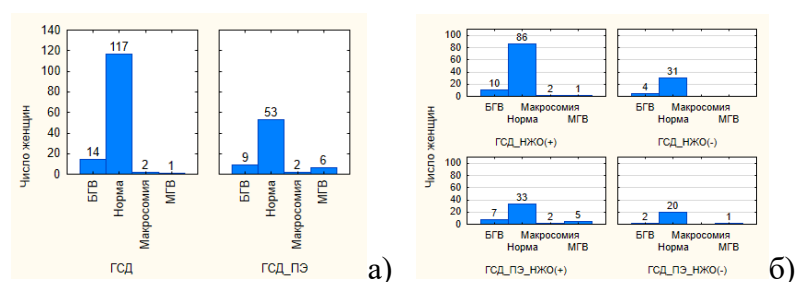


Рисунок 9 – Весовые характеристики новорожденного в когортах (а) и группах (б)

Установлено, что осложнение ГСД преэклампсией в сравнении с когортой с неосложненным ГСД повышало шансы ребенка родиться с нормальной массой более, чем вдвое (ОШ=2,21; 95% ДИ: 1,05-4,66; $\chi^2=4,45$, $p=0,04$), однако шанс родиться малым для гестационного возраста увеличивало в 12,5 раз (ОШ=12,47, 95% ДИ 1,47-105,76; $\chi^2=6,3$, $p=0,01$).

Родоразрешение позволило перевести большинство новорожденных в физиологическое отделение. Наблюдения в ОРИТН потребовали только 7,8% новорожденных общей выборки, причем это были исключительно дети женщин с НЖО ($\chi=3,3$, $p=0,07$).

Наиболее часто в раннем неонатальном периоде у новорожденных матерей с ГСД выявляли гипогликемию (в общей выборке – 30,9%; на фоне преэклампсии – 28,6%, без преэклампсии – 32,1%, $p=0,6$), гипербилирубинемию (соответственно 22,5%; 11,4% и 28,4%, $p=0,006$) и респираторный дистресс-синдром – РДС (соответственно 8,6% и 7,5%, $p=0,78$). Полученные данные свидетельствуют о большей значимости для исхода программированных родов в отношении новорожденного наличия у матери ГСД и НЖО, нежели осложнения ГСД умеренной преэклампсией.

В пользу этого свидетельствует и тот факт, что риск перевода новорожденного в ОРИТН оказался сопряжен с НЖО матери в отсутствие у нее преэклампсии ($\chi^2=7,67, p=0,006$). Связь с переводом в ОРИТН выявлена и для метода пре-/индукции родов с использованием комбинации ПГ+А ($\chi^2=7,49, p=0,007$), и тоже исключительно у детей женщин с ГСД без преэклампсии ($\chi^2=10,86, p<0,001$). Данный метод пре-/индукции родов в этой группе повышал вероятность перевода новорожденного в ОРИТН более, чем в 26,5 раз (ОШ=26,72, 95% ДИ 2,28-313,05).

Гипогликемия новорожденных также оказалась более характерной для детей женщин без НЖО, причем в когорте ГСД без осложнения преэклампсией ($\chi=7,8, p=0,005$). В то же время для РДС новорожденного (Рисунок 10, а) выявлена исключительная связь с НЖО матери, как при сочетании ГСД с преэклампсией ($\chi=5,05, p=0,03$), так и без нее ($\chi=6,34, p=0,01$). Значимые межгрупповые различия встречаемости РДС не установлены.

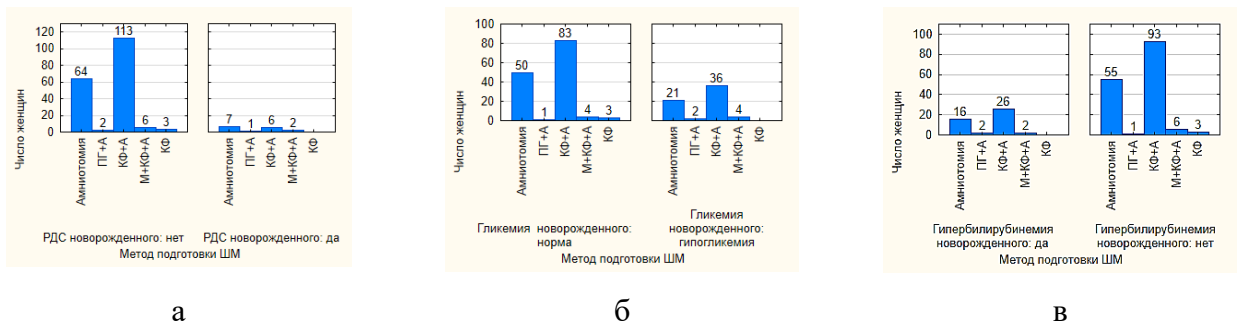


Рисунок 10 – Исход гестации для новорожденного при различном методе пре-/индукции родов: частота РДС (а), гликемии (б) и гипербилирубинемии (в)

Проведенный анализ показал, что соотношение sFlt-1/PIGF ≤ 80 является пороговым значением, ассоциированным с риском РДС новорожденного, который повышается в 5,7 раза ($\chi^2=4,39, p=0,04$; ОШ=5,75; точность: 82,76%), и также исключительно в когорте матерей с прегестационным НЖО (Рисунок 11).

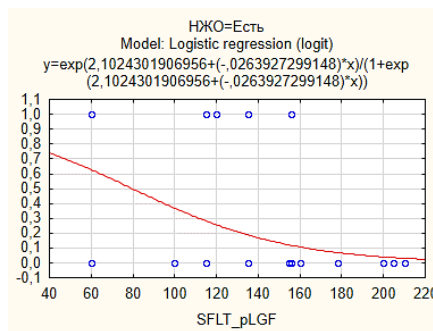


Рисунок 11 – Соотношение sFlt-1/PIGF (x): сопряженность с РДС новорожденного (переменные отклика: 0 – РДС новорожденного нет; 1 – РДС новорожденного есть. Модель логистической регрессии (logit-model)

На основании интегральной оценки полученных данных был разработан нейросетевой алгоритм, позволяющий с точностью 100% прогнозировать оптимальный выбор метода родоразрешения. Совокупность предикторов для обучения нейронных сетей составили: сочетание ГСД с преэклампсией и/или НЖО; метод пре-/индукции родов (А, КФ+А, М+КФ+А, ПГ+А); рост (см) и масса тела матери (кг); уровни СрСАД и СрДАД после пре-/индукции родов (мм рт. ст.); уровень гликемии натощак после пре-/индукции родов (ммоль/л); продолжительность I-II периодов родов (мин).

Установлены информативные предикторы перевода новорожденного в ОРИТН: возраст женщины, срок дебюта ГСД, гликемия до пре-/индукции родов, индекс амниотической жидкости при УЗИ, зрелость ШМ по Бишопп, время от пре-/индукции родов до развития регулярной родовой деятельности (до эффекта). Основанный на них алгоритм дискриминантной функции позволяет прогнозировать перевод новорожденного в ОРИТН с точностью 97,37%.

В подтверждение нелинейной связи между методом пре-/индукции родов, НЖО и осложненностью ГСД ПЭ получен нейросетевой алгоритм прогнозирования перевода новорожденного в ОРИТН с точностью обучения 91,67–92,36%. Получен нейросетевой алгоритм прогнозирования риска перевода новорожденного в ОРИТН после программирования (пре-/индукции) родов у женщин с сочетанием ГСД и преэклампсии. Совокупность предикторов составили: возраст матери, ее ИМТ, НЖО (есть/нет), принадлежность к когорте сочетания ГСД с преэклампсией и/или НЖО; срок дебюта ГСД; гликемия натощак до пре-/индукции родов; зрелость ШМ по Бишопп, индекс амниотической жидкости, средний ПИ маточных артерий; метод пре-/индукции родов; интервал времени от пре-/индукции до регулярной родовой деятельности (эффекта); метод обезболивания; метод родоразрешения; функциональное состояние плода - КТГ перед пре-/индукцией родов (STV). Точность обучения нейросети составила 92,86%, тестирования и валидации – 100%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог проведенному исследованию, следует отметить, что существуют множественные нелинейные связи между материнскими и плодовыми факторами, определяющими исход программированных родов при ГСД, сочетанном с преэклампсией и НЖО. Полученные нейросетевые алгоритмы продемонстрировали сопряженность разноплановых предикторов и вариантов сочетания ГСД, НЖО и преэклампсии (точность обучения выше 90%).

Полученные прогностические алгоритмы подтвердили изменчивость исхода беременности при ГСД для плода и матери в условиях вмешивающихся факторов (конфаундеров), в качестве которого может выступать НЖО. Развитие ГСД в условиях НЖО, последующее

осложнение ее ПЭ, уровень биологической готовности к родам (зрелость ШМ по Бишоп) при необходимости программирования (пре/индукции) родов, степень компенсации углеводного обмена (уровень гликемии матери перед пре/индукцией родов), гемодинамическая реактивность матери в ответ на пре/индукцию родов (СрСАД после нее), испытание плода родоразрешением определяют послеродовые и неонатальные риски для новорожденного, патогенетические детерминанты которых отражены в предложенных прогностических моделях.

ГСД высоко ассоциирован с осложнениями беременности и зачастую – с программированным родоразрешением. Присоединение преэклампсии, особенно у женщин с прегестационным НЖО, компрометирует адаптационные и регуляторные возможности матери и плода и формирует суммарные риски, определяющие исход родоразрешения.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы:**

1. Клинико-анамнестическими факторами риска развития преэклампсии у женщин с ГСД ($p < 0,05$) являются: хроническая артериальная гипертензия (ОШ=8,52; 95% ДИ: 1,76-41,29) и указания в анамнезе на острый бронхит (ОШ=7,33; 95% ДИ 1,48-36,32), хронический тонзиллит (ОШ=4,81; 95% ДИ: 2,03-11,40), ангину (ОШ=3,98; 95% ДИ: 1,40-11,27). Ожирение может выступать значимым конфаундером при беременности, наступившей в позднем репродуктивном периоде (40,4%, $\chi^2=12,8$, $p < 0,001$).

2. Особенности медико-социальной характеристики женщин с нарушением жирового обмена и ГСД, независимо от сочетания с преэклампсией ($p < 0,01-0,001$), следует считать: возраст старше 32 лет, бактериальный вагиноз в анамнезе (ОШ=5,28; 95% ДИ: 1,18-23,65), контрацепцию прерванным половым актом (ОШ=3,58; 95% ДИ: 1,48-8,66), большее число беременностей и родов в анамнезе.

3. Отличительными характеристиками беременных с ГСД при его сочетании с преэклампсией являются: развитие гестационной артериальной гипертензии ($\chi^2=17,18$, $p < 0,001$), более высокий перинатальный риск (III скрининг – $Me=35$; Q1-Q3: 33-37,5 балла, $\chi^2=5,35$, $p=0,02$), более высокое СрАД (соответственно $134,81 \pm 10,69$ и $78,47 \pm 4,74$ мм рт.ст., $p < 0,001$), более высокий средний пульсационный индекс маточных артерий ($2,13 \pm 0,22$, $p=0,01$), гипергликемия натощак выше 5,7 ммоль/л ($\chi^2=33,27$, $p < 0,001$), количество тромбоцитов перед пре-/индукцией родов менее 165 тыс. ($\chi^2=17,77$, $p < 0,001$). Эти параметры могут быть использованы для прогнозирования риска развития преэклампсии и ее ранней диагностики у пациенток с ГСД.

4. Наличие у беременных с ГСД прегестационного нарушения жирового обмена сопряжено с более высоким перинатальным риском при III скрининге (более 32 баллов, $p=0,001$), усугублением этого риска ($p < 0,001$) при сочетании с преэклампсией (II скрининг - более 25 баллов; III скрининг - более 35 баллов), а также более ранним дебютом преэклампсии в

сравнении с беременными с нормальным жировым обменом (Me=35; Q1-Q3: 34-36 против Me=36; Q1-Q3: 35-37, $p=0,004$).

5. Особенности программированного родоразрешения пациенток с ГСД при его сочетании с преэклампсией формируют: более ранний срок беременности (Me=38; Q1-Q3: 37-38 $p<0,001$), более зрелая шейка матки перед пре-/индукцией родов (Me=4; Q1-Q3: 4-7, $p=0,04$), более выраженное снижение СрСАД после пре-/индукции родов (на 11,0%, $p<0,001$), достижение целевой гликемии в родах менее 5,4 ммоль/л ($p<0,01$), более высокий средний показатель STV до и после пре-/индукции родов ($p<0,01$).

6. Программированные роды при ГСД у женщин с нарушением жирового обмена отличаются ($p<0,05$): более зрелой шейкой матки к моменту пре-/индукции (Me=5; Q1-Q3: 4-7 баллов), уровнем гликемии в I периоде родов более 4,5 ммоль/л, более высокой эффективностью психопрофилактического обезболивания родов, особенно в отсутствие преэклампсии ($\chi^2=6,33$), более низким средним показателем STV в начале I периода родов в сравнении с таковым после пре-/индукции родов. Резерв снижения СрСАД после пре-/индукции родов при сочетании ГСД, преэклампсии и нарушения жирового обмена определяет преэклампсия ($p<0,001$), соотношение sFlt-1/PIGF > 201 ($\chi^2=4,10$, $p=0,04$) в этой когорте следует рассматривать как сигнал для программирования родов.

7. Особенности когорты новорожденных матерей с ГСД после программированных родов ($p<0,05 - 0,001$) следует считать: высокий риск рождения малым для гестационного возраста при сочетании ГСД с преэклампсией (ОШ=12,47; 95% ДИ: 1,47-105,76), высокую частоту гипогликемии (30,9%) и гипербилирубинемии (22,5%) в раннем неонатальном периоде. Наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии требуют 7,8% детей.

8. Для исхода программированных родов в отношении новорожденного наличие у матери ГСД и/или нарушения жирового обмена до беременности более значимо, нежели осложнение гестации умеренной преэклампсией. Респираторный дистресс-синдром новорожденного имеет связь с нарушением жирового обмена матери, как при сочетании ГСД с преэклампсией ($\chi=5,05$, $p=0,03$), так и без нее ($\chi=6,34$, $p=0,01$). Соотношение sFlt-1/PIGF ≤ 80 у женщин с ГСД и нарушением жирового обмена является пороговым значением, ассоциированным со значимым повышением риска РДС у новорожденного ($\chi^2=4,39$, $p=0,04$).

9. Разработанный алгоритм дифференцированного выбора метода и мониторинга риска исходов программированных родов для матери и новорожденного при гестационном сахарном диабете, сочетанном с преэклампсией и нарушением жирового обмена должен включать инструменты своевременного формирования группы риска (точность 100%), подлежащей маршрутизации плода *in utero* для родоразрешения в перинатальный центр соответствующего уровня (Модель 1 – уравнение дискриминантной функции), выбора оптимального для матери

метода родоразрешения (Модель 2 - нейросетевой алгоритм, рассчитывающий риск исхода программированных родов в кесарево сечение, точность обучения нейронных сетей 100%) и прогноза состояния новорожденного, с учетом (Модель 3 – нейросетевой алгоритм, рассчитывающий риск потребности перевода в ОРИТН, точность 92,86%).

Полученные результаты позволяют сформулировать следующие **практические рекомендации**:

1. На этапе прегравидарной подготовки целесообразно выделение контингента риска осложнения ГСД преэклампсией с учетом выявленных клинико-анамнестических факторов риска преэклампсии и особенностей, сопряженных с наличием у матери НЖО.

2. В период беременности своевременно диагностировать ГСД, тщательно компенсировать углеводный обмен, в рамках действия актуальных клинических протоколов, с учетом рисков, ассоциированных с НЖО до беременности.

3. Своевременно формировать среди беременных с верифицированным ГСД группы риска для маршрутизации плода *in utero* для родоразрешения в перинатальный центр соответствующего уровня, для стратификации использовать Модель 1 (алгоритм дискриминантной функции).

4. При возникновении показаний для программированных родов выбор оптимального метода родоразрешения основывать на расчете риска их завершения путем операции кесарева сечения (Модель 2 – нейросетевой алгоритм, представлен в формате QR-кода).



Модель 2

5. Риск перевода новорожденного в ОРИТН после программированных родов оценивать с помощью разработанной Модели 3 (нейросетевой алгоритм, представлен в формате QR-кода).



Модель 3

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными представляются исследования, посвященные особенностям программирования родов при ГСД после ВРТ, при сочетании ГСД с другими экстрагенитальными заболеваниями, при тяжелой преэклампсии. Сохраняют актуальность вопросы патогенетической профилактики ГСД и макросомии плода, а также манифестного СД, в том числе при различных видах НЖО.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Грабовский, В.М. Программированные роды у пациенток с преэклампсией как альтернатива хирургическому вмешательству / В.М. Грабовский // Хирургическая практика. — 2018. — № 4(36). — С. 13–17.
2. Гестационный диабет: современное состояние проблемы / А.А. Епишкина-Минина, М.Б. Хамошина, В.М. Грабовский [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. — 2018. — Т. 6. — №3. — С 23–30.
3. Грабовский, В.М. Программированные роды при гестационном сахарном диабете — резерв снижения частоты оперативного родоразрешения / В.М. Грабовский, И.Н. Костин, Е.Х. Тажетдинов // Фарматека. — 2019. — Т. 26. — №6. — С. 57–60.
4. Грабовский, В.М. Маркеры преэклампсии в практике врача акушера-гинеколога / В.М. Грабовский, И.П. Осокин // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. — 2022. — №6. — С. 22–26.
5. Грабовский, В.М. Клинические особенности пациенток с гестационным сахарным диабетом в сочетании с ожирением и преэклампсией / В.М. Грабовский // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. — 2023. — Т. 11. Спецвыпуск. — С. 68–74.
6. Особенности метаболизма у женщин с преэклампсией, сочетающейся с гестационным сахарным диабетом / А.С. Анিকেев, Н.М. Старцева, В.М. Грабовский [и соавт.] // Доктор.Ру. — 2023. — Т. 22. — №1. — С. 62–67.
7. Применение моноклональных антител для лечения коронавирусной инфекции у беременных и родильниц / Поликарпова О.В., Доброхотова Ю.Э., Шевченко Н.А., Грабовский В.М., Лысенко М.А. // РМЖ. Мать и дитя. — 2023. — Т.6(3). — С.241-246.

**ПРОГРАММИРОВАННЫЕ РОДЫ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ,
СОЧЕТАННОМ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ И НАРУШЕНИЕМ ЖИРОВОГО ОБМЕНА**

Грабовский Василий Михайлович

(Россия)

Здоровье матери и ребенка остается приоритетной целью устойчивого развития мира на период до 2030 года. ГСД препятствует ее достижению, несет угрозу здоровью матери и ребенка наряду с иными неинфекционными заболеваниями - сердечно-сосудистыми, эндокринными, неврологическими и онкологическими, психическим расстройствами и др. Цель исследования — улучшить раннюю диагностику, выбор срока программированных родов и прогнозирование их исхода при гестационном сахарном диабете, сочетанном с преэклампсией и нарушением жирового обмена. В данной работе расширены представления о программированных родах и их исходах у пациенток с ГСД в сочетании с преэклампсией с наличием нарушения жирового обмена или без оно. Созданы модели математического прогнозирования (алгоритмы дискриминантной функции и нейронных сетей) метода родоразрешения, тяжелого исхода для новорожденного (необходимости перевода в ОРИТН) после программирования родов.

PROGRAMMED CHILDBIRTH IN GESTATIONAL DIABETES MELLITUS COMBINED WITH
PREECLAMPSIA AND IMPAIRED FAT METABOLISM

Grabovskiy Vasily Mikhailovich

(Russia)

Maternal and child health remains a priority goal for sustainable development of the world until 2030. GDM interferes with its achievement and poses a threat to the health of the pregnant and child along with other non-infectious diseases - cardiovascular, endocrine, neurological and oncological, mental disorders, etc. The purpose of the study is to improve early diagnosis, selection of the timing of programmed labor and prediction of their outcome in gestational diabetes mellitus diabetes combined with preeclampsia and lipid metabolism disorders. This work expands the understanding of programmed labor and its outcomes in patients with GDM in combination with preeclampsia with or without the presence of lipid metabolism disorders. Models of mathematical prediction (algorithms of discriminant function and neural networks) of the method of delivery, severe outcome for the newborn (the need for transfer to the NICU) after programming the birth were performed.