

На правах рукописи

Зокирова Нозимабону Мирзаахмедовна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММИРОВАННЫХ РОДОВ
У ЖЕНЩИН С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ:
ОЖИРЕНИЕМ И АНЕМИЕЙ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.3.3. Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2024

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.

Научные руководители:

профессор кафедры акушерства и
гинекологии с курсом перинатологии
МИ ФГАОУ ВО РУДН,
доктор медицинских наук, профессор

**Оразмурадов
Агамурад Акмамедович**

директор научно-исследовательского института
общей патологии и патофизиологии
ФГБНУ «НИИОПП», член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

**Морозов
Сергей Георгиевич**

Официальные оппоненты:

Главный научный сотрудник ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии Минздрава России»
доктор медицинских наук, профессор

**Григорян
Ольга Рафаэлевна**

директор Медицинского института, заведующая
кафедрой патофизиологии и общей патологии
БУ ВО «Сургутский государственный университет»,
доктор медицинских наук, профессор

**Коваленко
Людмила Васильевна**

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

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 года в часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.017
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева
Марина Георгиевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Одной из нерешенных проблем современности является экспоненциальный рост ожирения, в том числе среди беременных. Согласно прогнозам Всемирной организации по борьбе с ожирением (World Obesity Federation), к 2025 году глобальная распространенность ожирения достигнет 18% у мужчин и у женщин превысит 21%. В Российской Федерации в 2022 году выявлено 419 тыс. новых случаев ожирения, что на 10% больше в сравнении с 2021 годом (Росстат, 2023).

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), примерно 33% мирового населения страдает анемией, из них 32 миллиона составляют беременные. Каждая четвертая беременность в мире протекает на фоне анемии, основной причиной которой является дефицит железа (ВОЗ, 2020). Снижение уровня гемоглобина ассоциировано с такими осложнениями гестации, как анемия плода, задержка роста плода, преждевременные роды, акушерские кровотечения, послеродовая депрессия (Tang G. et al., 2019).

В России заболеваемость ожирением среди женщин составляет около 32%, а анемией - около 30% (Росстат, 2023). Ожирение во время беременности значительно увеличивает риск преэклампсии, гестационного сахарного диабета (ГСД), тромбоемболических осложнений, послеродовых кровотечений (Razaz N. et al., 2020; Orazmuradov A.A. et al., 2020; M. Morikawa et al., 2021). Частота кесарева сечения (КС) у беременных с ожирением превышает среднепопуляционные показатели в 2-4 раза.

Высокая распространенность ожирения и анемии, связанные с ними гестационные осложнения увеличивают сумму факторов перинатального риска, что создает необходимость поиска наиболее благоприятного метода родоразрешения (Радзинский В.Е. и соавт., 2021).

Степень разработанности темы. В современном акушерстве программированные роды (ПР) рассматриваются как способ родоразрешения, снижающий частоту акушерских и перинатальных осложнений у беременных с высокой степенью риска (Оленев А.С. и соавт., 2018; Липатов С.И. и соавт., 2021; Hopkins M.K. et al., 2019). Так, Palatnik A., Kominiarek M.A. (2020) выявили снижение частоты КС у беременных с ожирением при программированном родоразрешении в сроке 39,0-41,0 неделя в сравнении с самопроизвольным началом родовой деятельности в том же сроке гестации (ОШ = 0,56; 95% ДИ: 0,35-0,87). Этому созвучны данные Glazer K.B. et al. (2022), показавших, что программированное родоразрешение после 39 недель беременности ассоциировано со снижением риска КС у женщин с ожирением независимо от паритета, возраста и сопутствующих экстрагенитальных заболеваний.

Однако вопрос эффективности ПР при экстрагенитальных заболеваниях остается дискуссионным. По данным Teeffey S.P. et al. (2020), у женщин с ожирением III степени, частота

КС при программированном родоразрешении достигает 50%. Hopkins M.K. et al. (2019) также отмечают, что индукция родов завершалась абдоминальным родоразрешением у каждой четвертой беременной, страдавшей ожирением.

Контраверсионна позиция Varlas V.N. et al. (2021): по данным этих авторов, ПР у женщин с ожирением в сроке родоразрешения 38-39 недель не увеличивали частоту КС в сравнении со спонтанными родами. Доминирует точка зрения, что ПР у данного контингента женщин в доношенном сроке беременности способно значимо снижать частоту акушерских и неонатальных осложнений (Varlas V.N. et al., 2021). Согласно результатам исследования, проведенного Aedla R.L. et al. (2024), родоразрешение в сроке 39-40 недель способно также снизить риск мертворождения, особенно у пациенток со II и III степенью ожирения.

Отсутствие единого подхода к родоразрешению женщин с экстрагенитальными заболеваниями, необходимость поиска оптимального алгоритма родоразрешения беременных с такими весьма распространенными нозологиями, как ожирение и анемия, определили актуальность и выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить акушерские и перинатальные исходы у женщин с ожирением и анемией.

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

1. Выявить клинико-anamnestические факторы риска осложнений гестации при ожирении и анемии.
2. Установить особенности функционирования фето-плацентарной системы у беременных с ожирением и анемией.
3. Исследовать иммунный статус и реактивность иммунной системы пациенток с ожирением и анемией.
4. Исследовать протеомный профиль беременных с ожирением и анемией и выявить сывороточные белки, имеющие прогностическое значение для осложнений гестации.
5. Исследовать эффективность различных технологий преиндукции (цервикальный дилатационный катетер, мифепристон, комбинированный метод) перед программированными родами.
6. Сравнить акушерские и перинатальные исходы у женщин с ожирением и анемией при программированных родах с другими методами родоразрешения (спонтанные роды, кесарево сечение) и разработать алгоритм родоразрешения женщин с ожирением и анемией.

Научная новизна. Получены приоритетные данные, которые дополняют имеющиеся сведения о патогенезе гестационных осложнений при ожирении и анемии. Предложена оригинальная научная гипотеза о роли цинк- α 2-гликопротеина и кератина II типа цитоскелета

как серологических маркеров риска нарушений функций фето-плацентарной системы у беременных изучаемой когорты. Показана их взаимосвязь со смещением иммунологической реактивности в сторону гиперфункции иммунной системы ($p < 0,05$), лежащей в основе нарушений межклеточного взаимодействия.

Определены значимые клинико-анамнестические факторы, ассоциированные с осложненным течением планируемой и текущей гестации при ожирении и анемии, установлено прогностическое значение выявления у беременной гиперреактивности иммунной системы в первом триместре ($p < 0,05$).

Получены доказательства большей эффективности ПР у беременных с ожирением и анемией ($p < 0,05$), определены преимущества методики использования цервикального дилатационного катетера (ЦДК), значимо ($p < 0,05$) снижающей частоту акушерских и перинатальных осложнений [дистресс плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), разрывы мягких родовых путей, гипотоническое кровотечение].

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате проведенного исследования установлены патогенетически значимые у беременных с ожирением и анемией взаимосвязи изменений реактивности иммунной системы и протеомного профиля в первом триместре гестации с нарушениями функции фето-плацентарной системы (нарушения маточно-плацентарного кровотока, многоводие), сопряженными с акушерскими осложнениями, требующими программированного родоразрешения [преэклампсия (ПЭ), ГСД].

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных высокоинформативных методов исследования, включая масс-спектрометрию. Определены уровни сывороточных белков цинк- α 2-гликопротеина (выше 2,452) и кератина II типа цитоскелета (ниже 0,327), имеющих значение для прогноза риска ($p < 0,05$) ПЭ и железодефицитной анемии у беременных изучаемой когорты. Практическому здравоохранению предложена научно обоснованная модификация рутинного алгоритма выбора методов родоразрешения, способствующая улучшению акушерских и перинатальных исходов у женщин с ожирением и анемией, доказана ее эффективность.

Методология и методы исследования. Проспективное когортное исследование было проведено в период 2020-2023 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института (МИ) РУДН (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский) - в родильном отделении ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана» ДЗМ (зам. гл. врача по акушерству и гинекологии – Л.Н. Есипова).

Научной гипотезой, требующей подтверждения или исключения, послужило предположение, что ПР следует считать наиболее эффективным методом родоразрешения

женщин с экстрагенитальными заболеваниями (ожирением и анемией) при доношенной беременности ввиду наличия у них патогенетически значимых предпосылок к развитию акушерских осложнений и перинатальных заболеваний, связанных с изменением иммунологической реактивности и протеомного профиля уже в первом триместре гестации.

В исследование были включены 168 беременных, поступивших в акушерский стационар в сроке гестации 37,0-41,0 нед. и удовлетворявших критериям включения/исключения. В основные исследуемые группы вошли беременные с ожирением, но без анемии на момент постановки на учет по беременности в женской консультации (n=100) и с сочетанием ожирения и анемии на момент постановки на учет по беременности (n=38).

Группа с ожирением, в свою очередь, в зависимости от значения ИМТ до наступления беременности была стратифицирована на: I группу, в которую вошли беременные с ИМТ=30,0-34,9 кг/м² (соответствует I степени ожирения, n=38); II группу, куда были включены беременные с ИМТ = 35,0-39,9 кг/м² (соответствует II степени ожирения, n=41) и III группу, куда были отнесены пациентки с ИМТ \geq 40,0 кг/м² (соответствует III степени ожирения, n=21). Контрольную группу (n=30) формировали из числа нормовесных на момент постановки на учет по беременности женщин (ИМТ=18,5-24,9 кг/м²), без анемии вплоть до выписки из родильного стационара, поступивших для родоразрешения в сроке беременности 37,0-41,0 нед.

Критерии включения в основные группы: ИМТ \geq 30,0 кг/м²; уровень гемоглобина < 110 г/л на момент постановки на учет по беременности; информированное добровольное согласие пациентки; доношенный срок беременности; головное предлежание плода; одноплодная беременность. Критерии исключения: многоплодная беременность; преждевременные роды; тазовое предлежание плода; беременность, наступившая с применением вспомогательных репродуктивных технологий; онкологические заболевания; отказ от всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

Критерии включения в контрольную группу: ИМТ=18,5-24,9 кг/м²; уровень гемоглобина > 110 г/л на момент постановки на учет по беременности; информированное добровольное согласие пациентки; доношенный срок беременности; головное предлежание плода; одноплодная беременность. Критерии исключения из контрольной группы: многоплодная беременность; уровень гемоглобина менее 110 г/л на момент постановки на учет по беременности; преждевременные роды; тазовое предлежание плода; беременность, наступившая с применением вспомогательных репродуктивных технологий; онкологические заболевания; отказ от всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий.

В третьем триместре беременным выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) плода с доплерометрией для оценки состояния плода и фето-плацентарной системы. УЗИ проводилось трансабдоминальным и/или трансвагинальным доступом на аппаратах General Electric Voluson

E6/E8/S10 (General Electric Company, США) с использованием конвексного датчика C1-5-D/C-1-5-RS с частой 2-5 МГц или микроконвексного универсального внутриволнового датчика IC5-9D (частота 3,6-9,0 МГц)/IC9-RS (частота 2,9-9,7 МГц). Цветовое доплерометрическое исследование кровотока проводили в режиме направленного цветового и энергетического картирования. При проведении исследования оценивали: бипариетальный диаметр головки плода, лобно-затылочный размер, окружность головы, средний диаметр грудной клетки, окружность живота, длину бедренной и плечевой костей; рассчитывали предполагаемую массу плода, частоту сердечных сокращений; исследовали расположение и структуру плаценты, количество сосудов пуповины, прикрепление пуповины к плаценте, индекс амниотической жидкости, при доплерометрии – пульсационный индекс и индекс резистентности в маточных артериях и артериях пуповины. Расчет пульсационного индекса и индекса резистентности выполнялся аппаратом машинально.

Концентрацию интерлейкина-1 β , интерлейкина-8, фактора некроза опухолей и γ -интерферона определяли с помощью биохимического анализатора Advia1800 (Siemens, Германия), использовали набор реагентов фирмы BioSystems (Испания).

В ходе исследования был проведен анализ протеомного профиля женщин и его взаимосвязи с экстрагенитальными заболеваниями беременных. Среди пациенток с ожирением были выделены 4 идентификационных подгруппы: беременные с ожирением и ГСД (n=43); беременные с ожирением и ПЭ (n=68); женщины с ожирением и анемией (n=38); все беременные с ожирением (n=100). Контрольная группа состояла из нормовесных без анемии (n=30).

Иммунореактивность беременных оценивали в первом триместре. Определяли сывороточные уровни эмбриотропных аутоантител к основному белку миелина, белкам, участвующим в регуляции миграции нейробластов головного и спинного мозга и их функциональной дифференцировке, фракции негистоновых белков хроматина ткани мозга и фракции мембранных белков ткани головного мозга с помощью сертифицированных наборов ЭЛИ-П-Тест-1 для иммуноферментного анализа. Результаты выражали в % от интенсивности реакции сыворотки-эталона, в единицах оптической плотности (Таблица 1).

Таблица 1 – Интерпретация результатов ЭЛИ-П-Теста-1

Пределы	Результат
От – 25 до +30% (с каждым из антигенов)	Нормореактивная сыворотка
Менее – 35% (минимум с одним из антигеном) и при этом с остальными антигенами не более +30%	Гипореактивная сыворотка
Более +40% (минимум с одним из антигеном) и при этом с остальными антигенами не менее -25%	Гиперреактивная сыворотка

Хроматографию осуществляли на аппарате UltiMate 3000 (Thermo Scientific, США). Изучаемые пробы пептидов (5 мкл) наносили на обогащающую колонку (Acclaim Peptide) в течение четырех минут в изократическом потоке подвижной фазы 3,5% этаннитрила с 0,08% метановой кислотой и 0,03% этановой кислоты. Разделение пептидов проводили на аналитической колонке (Acclaim Peptide) в течение 60-70 минут в градиенте двух подвижных фаз: первая фаза – водный раствор 0,08% метановой кислоты и 0,03% этановой кислоты, вторая фаза – этаннитрил с 0,08% метановой кислоты и 0,03% этановой кислоты.

Регистрацию пептидов выполняли на масс-спектрометре Orbitrap Fusion Lumos (Thermo Scientific, США) в режиме тандемного сканирования (диапазон 50-2000 масса/заряд). Определение пептидных ионов осуществляли благодаря селекции прекурсорных ионов по модельному изотопному распределению, исключению ионов из очереди сканирования в случае трех и более сканов в течение 15 секунд на период времени не более 90 секунд. Также исключали ионы с зарядом равным 1+ и более 5+. Максимальное время интеграции ионов в тандемном режиме составляло не более 50 миллисекунд.

Фрагментацию ионов проводили в HCD-режиме (*high-energy collisional dissociation*). Полученные спектры в результате фрагментации преобразовывали в центроидные списки пиков. С помощью поискового программного обеспечения OMSSA 2.1.9. опознавали пептиды и соответствующие им белки. Идентификацию белков по полученным спектрам производили по таксономической группе Homo sapiens в базе данных UniProtKB и SearchGUI. Спектры пептидов, пептиды и белки проверяли с точностью не более 1,0% ложноположительного результата. Полуколичественный анализ проводили по алгоритму NSAF с использованием коэффициента представленности нормализованного спектра, адаптированного для обнаружения пептидов и оценки их полуколичественного вклада в идентифицированных субпротеом выборки белков.

Белок считали идентифицированным, если в его структуре выявляли не менее двух различающихся по последовательности пептидов, один из которых был протеотипным. Изоформоспецифические пептиды во внимание не принимали. Для оценки интенсивности белка служила специфичная для него нормализованная суммарная интенсивность пептидов. Полученную матрицу интенсивности использовали в дальнейшем для количественной оценки (расчет медиан интенсивности для каждого белка).

В соответствии с поставленными в исследовании задачами проводили сравнительный анализ исходов родов при использовании трех методов родоразрешения: ПР, самопроизвольные роды (роды *per vias naturales* – PVN) и КС. Методика ПР включала преиндукцию при недостаточной «зрелости» шейки матки (ШМ), оценку которой проводили по шкале Бишопа: при общей сумме баллов от 0 до 5, ШМ считали «незрелой», сумма баллов 6-7 свидетельствовала о «недостаточной зрелой» ШМ, более 8 баллов – ШМ оценивали как «зрелую». С целью

преиндукции использовали методику введения ЦДК, мифепристона и комбинированный метод, включающий последовательное использование мифепристона и ЦДК.

При «недостаточно зрелой» ШМ мифепристон применяли в дозе 200 мг 1 раз в сутки в течение 2 дней (каждые 24 ч). Через 48–72 ч. в условиях родового блока оценивали состояние родовых путей. При «зрелой» ШМ проводили родовозбуждение (амниотомия в утренние часы). При недостаточной зрелости ШМ вводили ЦДК. При положительной динамике и достижении «зрелой» ШМ выполняли амниотомию, при отсутствии эффекта – КС. После амниотомии мониторировали динамику регулярной родовой деятельности. При ее отсутствии в течение 6 часов после амниотомии производили родовозбуждение путем в/в инфузии окситоцина.

Состояние плода во время беременности и родов оценивали по показателям кардиотокографии с использованием аппарата COROMETRICS (General Electric Company).

Состояние здоровья детей в раннем неонатальном периоде (первые 7 суток жизни) оценивали с использованием таких параметров, как измерение массы и длины тела, окружности головы и груди; сумма баллов по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте жизни; выявление в раннем неонатальном периоде снижения сосательного рефлекса, транзиторного тахипноэ, гипогликемии, транзиторной гипербилирубинемии.

Для оценки эффективности различных методов родоразрешения беременных с ожирением и анемией применяли «Индекс неонатальных осложнений» (ИНО) – показатель, отражающий здоровье детей в раннем неонатальном периоде (Лаврова Н.Ю., 2010). ИНО рассчитывали для каждого новорожденного в зависимости от наличия/отсутствия осложнений раннего неонатального периода и проводимых лечебных мероприятий. Для оценки влияния пренатальных факторов риска на здоровье новорожденных от матерей с ожирением и анемией дети всех вошедших в исследование женщин были подразделены на 3 группы. В первую группу вошли здоровые новорожденные, у которых не было осложнений (ИНО - 0 баллов), во вторую – новорожденные, у которых сумма баллов была меньше среднего значения ИНО в каждой группе детей: для ожирения – $10,1 \pm 5,1$ (от 1 до 10 баллов), для ожирения и анемии – $2,8 \pm 1,4$ (от 1 до 3 баллов), для контроля – $1,5 \pm 0,5$ (от 1 до 2 баллов). В третью группу вошли новорожденные с ИНО, превышающим среднее значение в группах.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клинико-anamnestическими факторами, ассоциированными с риском осложненного течения планируемой и текущей беременности при ожирении и анемии ($p < 0,05$), являются: хроническая артериальная гипертензия (ОШ=12,4; 95% ДИ: 1,6-95,4); курение (ОШ=10,5; 95% ДИ: 2,3–46,7); аденомиоз (ОШ=9,0; 95% ДИ: 1,0-75,6), хронический пиелонефрит (ОШ=6,8; 95% ДИ: 1,5-30,7), миома матки (ОШ=5,0; 95% ДИ: 1,0-24,9), возраст старше 35 лет (ОШ=4,6; 95% ДИ: 1,2-18,2) и ранние репродуктивные потери в анамнезе (ОШ=4,1; 95% ДИ: 1,0-16,4).

2. Основными проявлениями нарушения функции фето-плацентарной системы при ожирении и анемии следует считать нарушение маточно-плацентарного кровотока (ОШ=5,7; 95% ДИ: 1,15-28,1) и многоводие (ОШ=11,8; 95% ДИ: 1,4-97,7), которые часто ассоциированы с преэклампсией (ОШ=12,3; 95% ДИ: 3,9-38,9) и гестационным сахарным диабетом (ОШ=4,2; 95% ДИ: 1,2-14,6), преимущественно определяющими необходимость программированного родоразрешения.

3. Одним из патогенетических механизмов нарушения функции фето-плацентарной системы при ожирении и анемии является нарушение межклеточного взаимодействия вследствие гиперреактивности иммунного ответа, что сопровождается увеличением концентрации в плазме крови цинк- α 2-гликопротеина (более 2,452, $p < 0,05$) и снижением уровня кератина II типа цитоскелета (менее 0,327, $p < 0,05$).

4. Наиболее благоприятным методом родоразрешения беременных с ожирением и анемией в отсутствие императивных показаний к кесареву сечению являются программированные роды, эффективность которых подтверждается значимо более низкой ($p < 0,05$) частотой гипотонического кровотечения (ожирение: 6,0% против 13,3% при спонтанных родах; ожирение и анемия: соответственно 14,5% против 19,2%), разрывов мягких родовых путей (ожирение: 9,1% против 17,4%; ожирение и анемия: соответственно 6,7% против 11,5%), субинволюции матки (6,1% против 12,2% для кесарева сечения).

5. Наиболее эффективным методом показанной преиндукции перед программированными родами у беременных с ожирением и анемией следует считать использование цервикального дилатационного катетера, способного уменьшить ($p < 0,05$) продолжительность первого периода родов (ожирение – $8,0 \pm 2,9$ ч против $10,0 \pm 2,3$ ч при использовании мифепристона и $8,4 \pm 2,7$ ч – при комбинированном методе; ожирение и анемия – соответственно $7,1 \pm 1,5$ ч против $9,2 \pm 1,2$ ч и $8,0 \pm 2,1$ ч) и снизить ($p < 0,05$) частоту акушерских осложнений: дистресса плода (6,0% против 17,5% при использовании мифепристона), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (соответственно: отсутствие против 25,0%), разрывов мягких родовых путей (соответственно 5,6% против 12,5%), а также гипотонического кровотечения (12,5% против 25,0% - для комбинированного метода).

6. Новорождённых от матерей с ожирением в раннем неонатальном периоде после программированного родоразрешения в сравнении с группой самопроизвольных родов отличают значимо более низкая ($p < 0,05$) частота угнетения сосательного рефлекса (16,0% против 38,7%) и транзиторного тахипноэ (соответственно 16,0% против 35,5%; кесарево сечение - 52,6%), а также гипогликемии (24,0% против 48,4%) и транзиторной гипербилирубинемии (20,0% против 54,8%). У детей женщин с анемией и ожирением, рожденных путем программированных родов, в сравнении со спонтанными также значимо ниже ($p < 0,05$) частота угнетения сосательного

рефлекса (соответственно 23,5% против 61,5%), транзиторного тахипноэ (11,8% против 46,1%; кесарево сечение - 62,5%) и транзиторной гипербилирубинемии (17,6% против 53,8%; кесарево сечение - 62,5%).

Степень достоверности и апробация результатов. Анализ массива полученных данных проводили с помощью программы Statistica ver. 10 (StatSoft, США) StatTech v.1.2.0 (номер регистрации 2020615715). Для оценки качественных признаков вычисляли абсолютные величины и % долю в структуре всей совокупности, применяли критерий χ^2 Пирсона. В случае, когда при анализе четырехпольных таблиц число ожидаемого признака было менее 10, использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса; при меньше 5 - применяли критерий Фишера (Р).

При нормальном распределении выборок, которое определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (при $n > 50$) или критерия Шапиро-Уилка (при $n < 50$), результаты выражали в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (σ), статистическую значимость рассчитывали с помощью критериев Стьюдента и Фишера (для маленьких выборок). В случае отсутствия нормального распределения использовали медианы с указанием межквартильного интервала [Ме (L – H)] и критерий Манна- Уитни (U).

Измеряли отношение шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ). При анализе результатов оценки иммунореактивности применяли критерий Уилкоксона ($p < 0,05$) с поправкой Бенджамини – Ходжберга. Меру содержания белка представляли как среднее значение коэффициента кратности изменений (FC) по отношению к контролю.

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены и обсуждены на IV Общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов «Оттовские чтения» (Санкт-Петербург, 2022) и X Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки и практики» (Уфа, 2023).

Апробация диссертационной работы состоялась 11 марта 2024 года, на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН с участием специалистов из ФГБНУ «НИИОПП» (член-корр. РАН, д.м.н., проф. С.Г. Морозов, д.м.н. Л.М. Кожевникова, д.м.н. М.Л. Кукушкин), протокол заседания №15.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику родильного отделения ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана» ДЗМ, а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН.

Участие автора в сборе первичного материала - более 90%, в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Автор лично курировала всех участниц исследования, проводила анкетирование, выкопировку сведений из первичной медицинской документации, статистическую обработку данных, подготовку научных статей к публикации.

Выводы и научные положения диссертации сформулированы автором лично.

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ в отечественной печати, все в журналах, рекомендованных ВАК РФ и РУДН.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ возрастной структуры контингента исследования показал, что пациентки с ожирением и анемией были старше нормовесных беременных ($31,1 \pm 6,1$ лет против $28,3 \pm 6,7$ лет, $p < 0,05$). В группе ожирения более старшую когорту составили женщины с ожирением III степени (в среднем - $34,2 \pm 5,1$ года, в сравнении с нормовесными - $p = 0,001$), на втором месте оказались пациентки с ожирением II степени (в среднем - $32,0 \pm 6,8$ года, $p = 0,025$), на третьем – общая когорта с ожирением ($31,6 \pm 6,0$ года, $p < 0,05$) и ожирением и анемией ($31,1 \pm 6,1$ года, $p < 0,05$). Беременные с ожирением I степени не отличались по возрасту от женщин контрольной группы ($p > 0,05$). Доля беременных с ожирением старше 25 лет составила 81,0% (в контроле – 63,3%, $p = 0,04$). В то же время пациентки старше 35 лет встречались в этой группе в 3,3 раза чаще (соответственно 33,0% против 10,0%, $p = 0,009$). Установлено, что при ожирении возраст старше 35 лет повышает ($p = 0,02$) шансы осложненного течения беременности в 4,4 раза (ОШ=4,4; 95% ДИ: 1,3-15,7). Полученные данные оказались созвучны результатам исследования Таһа Z. et al. (2022), выделивших возраст старше 35 лет как ведущий фактор риска ожирения у беременных (ОШ=2,15; 95% ДИ: 1,32-3,39).

Среди пациенток с ожирением и анемией доля лиц старше 25 лет была в 1,4 раза выше в сравнении с нормовесными (соответственно 89,5% против 63,3%, $p = 0,01$), а доля пациенток старше 35 лет также оказалась в 3,2 раза выше (соответственно 31,6% против 10,0%, $p = 0,03$). Проведенный анализ показал, что при сочетании ожирения и анемии возраст старше 35 лет повышает ($p = 0,02$) шансы осложнений гестации уже в 4,6 раза (ОШ=4,6; 95% ДИ: 1,2-18,2).

Для пациенток с ожирением и анемией оказались более характерными вредные привычки: в каждой подгруппе с ожирением доля курящих была значимо выше по сравнению с нормовесными ($p < 0,05$). Среди общей когорты с ожирением приверженцев табакокурению было в 6,4 раза больше, чем в контроле (43,0% против 6,7%, $p < 0,001$), в группе беременных с ожирением и анемией - в 5,1 раза больше (соответственно 34,2% против 6,7%, $p = 0,006$). Установлено, что при сочетании ожирения и анемии курение увеличивает ($p < 0,05$) шансы осложненного течения беременности более, чем в 10 раз (ОШ=10,5; 95% ДИ: 2,3–46,7).

В ходе исследования установлено, что пациентки с ожирением имели больший спектр соматических заболеваний в сравнении с нормовесными беременными. Наиболее значимые различия выявлены в частоте встречаемости хронической артериальной гипертензии (ХАГ) и

хронического пиелонефрита. Так, среди пациенток с I степенью ожирения ХАГ в сравнении с нормовесными беременными встречалась в 6,4 раза чаще (21,1% против 3,3%, $p=0,03$), доля среди лиц с ожирением II степени составила 36,6% (в контроле – 3,3%, $p<0,001$), с при III степени ожирения ХАГ имела каждая третья беременная (33,3% против 3,3%, $p=0,005$). Частота встречаемости ХАГ в общей когорте с ожирением в сравнении с нормовесными оказалась выше в 9 раз (30,0% против 3,3%, $p<0,001$); наличие этого заболевания при ожирении увеличивало шансы осложнений гестации также в 9 раз (ОШ=9,0; 95% ДИ: 1,0-75,6). Несмотря на то, что при сочетании ожирения и анемии ХАГ встречалась лишь в 7 раз чаще, чем у нормовесных (23,7%, $p=0,03$), наличие коморбидной триады увеличивало вероятность развития тяжелых гестационных осложнений, как минимум, еще в 1,4 раза (ОШ=12,4; 95% ДИ: 1,6-95,4).

Установлено, что хронический пиелонефрит в анамнезе имели 26,3% беременных с ожирением I степени (нормовесные - 6,6%, $p=0,03$; ОШ=5,0; 95% ДИ: 1,0-24,9, $p=0,04$), 39,0% беременных с ожирением II степени ($p=0,001$; ОШ=8,96; 95% ДИ: 1,9-42,9, $p=0,006$) и 33,3% пациенток с ожирением III степени ($p=0,01$; ОШ=7,0; 95% ДИ: 1,3-38,2, $p=0,02$). Выявлено, что отягощенность хроническим пиелонефритом при ожирении увеличивает риск осложнений гестации в 5,7 раза (ОШ=5,7; 95% ДИ: 1,1-28,1). В когорте беременных с ожирением и анемией доля лиц с хроническим пиелонефритом была в 4,4 раза больше в сравнении с группой нормовесных (28,9%, $p=0,02$), однако наличие диагноза «хронический пиелонефрит» повышало шансы осложненного течения беременности в 6,8 раза (ОШ=6,8; 95% ДИ: 1,5-30,7).

Анализ структуры гинекологических заболеваний показал, что у пациенток с ожирением они встречались в 4 раза чаще, чем в группе контроля (88,0% против 20,0%, $p<0,001$). Среди наиболее распространённых нозологий следует выделить синдром поликистозных яичников (38,0%, нормовесные – 10,0%, $p=0,002$) и гиперплазию эндометрия (соответственно 19,0%, в контроле – не выявлено, $p=0,004$). Обнаружено, что синдром поликистозных яичников в анамнезе повышает шансы развития осложнений гестации в 5,5 раз (ОШ=5,5; 95% ДИ: 1,5-19,4).

В группе беременных с ожирением и анемией частота встречаемости гинекологических заболеваний оказалась сопоставима с группой ожирения ($p<0,001$). Среди них преобладали аденомиоз (23,7%, $p=0,02$), миома матки малых размеров (26,3%, $p=0,03$), гиперплазия эндометрия (21,0%, $p=0,007$). При этом наличие диагноза «аденомиоз» повышало шансы осложненного течения беременности в 9 раз (ОШ=9,0; 95% ДИ: 1,0-75,6), миомы матки – в 5 раз (ОШ=5,0; 95% ДИ: 1,0-24,9), а наличие в анамнезе ранних репродуктивных потерь – в 4,1 раза (ОШ=4,1; 95% ДИ: 1,0-16,4).

Исследование репродуктивного анамнеза показало, что среди пациенток с ожирением доля женщин с ранними репродуктивными потерями в анамнезе была больше в 2,9 раза по сравнению с нормовесными беременными (29,0% против 10,0% соответственно, $p=0,02$), в

группе с ожирением и анемией – в 3,2 раза выше (31,6%, $p = 0,03$).

Анализ течения беременности показал, что в когорте с ожирением частота осложнений гестации более чем вдвое превышала таковую у нормовесных (соответственно 90,0% против 40,0%, $p < 0,001$). Доля пациенток с преэклампсией среди беременных с I степенью ожирения была в 2,6 раз выше в сравнении с нормовесными (60,5%, $p = 0,002$), среди пациенток с ожирением II степени – в 3,1 раза (73,1%, $p = 0,001$), у женщин с III степенью ожирения – в 3,1 раза (71,4%, $p < 0,001$). В общей когорте с ожирением доля беременных с преэклампсией была в 2,9 раза больше в сравнении с нормовесными женщинами (68,0%, $p < 0,001$). Помимо преэклампсии, беременность женщин с ожирением была тесно сопряжена с развитием анемии.

Среди пациенток с ожирением I степени анемией страдала почти каждая третья (36,0%, $p < 0,001$), у беременных с ожирением II степени частота заболевания была в 4 раза больше, чем в контроле (соответственно 14,6% против 3,3%, $p = 0,008$), у женщин с ожирением III степени – в 13 раз больше (42,8%, $p < 0,008$), в общей когорте с ожирением – в 11 раз больше (36,0%, $p < 0,001$).

Также у беременных с ожирением значимо чаще в сравнении с контрольной группой выявляли ГСД. Доля пациенток с ГСД среди беременных с ожирением 1 степени была в 2,6 раз выше (соответственно 34,2% против 13,3%, $p = 0,04$), среди беременных с ожирением 2 степени – в 3,3 раза выше (43,9%, $p = 0,005$), среди пациенток с ожирением 3 степени – в 4,3 раза выше (57,1%, $p = 0,001$), а в целом при ожирении ГСД развивался в 3,2 раза чаще (43,0%, $p = 0,002$).

В группе с анемией и ожирением осложненное течение беременности имели 73,7% женщин, что значимо больше в сравнении со здоровыми (40,0%, $p = 0,003$). ПЭ осложняла течение беременности у пациенток с анемией и ожирением в 3,4 раза чаще (78,9% против 23,3%, $p < 0,001$), что в сравнении с ожирением без анемии больше в 1,2 раза. Доля женщин с ГСД среди беременных с ожирением и анемией была в 2,9 раза больше в сравнении с контрольной группой (39,4% против 13,3%, $p = 0,02$). Выявлено, что тандем «ожирение и анемия» повышает шансы беременных на присоединение преэклампсии в 12,3 раза (ОШ=12,3; 95% ДИ: 3,9-38,9), ГСД – в 4,2 раза (ОШ=4,2; 95% ДИ: 1,2-14,6).

При исследовании функционального состояния фето-плацентарной системы, по данным УЗИ, в группе беременных с ожирением и ожирением в сочетании с анемией отмечена значимо большая частота нарушений маточно-плацентарного кровотока (соответственно 25,0% и 28,9% против 6,7% в контроле, $p < 0,05$), а также более высокая частота многоводия в группе с ожирением и анемией (28,9% против 3,3% в контроле, $p = 0,04$).

При исследовании состояния иммунореактивности беременных с ожирением был установлен сдвиг реактивности иммунного ответа в сторону гиперфункции. Доля пациенток с гиперреактивностью в когорте с ожирением I степени оказалась больше по сравнению с

контрольной группой в 2,6 раза (52,6% против 20,0%, $p=0,006$); в когорте с ожирением II степени – больше в 2,8 раза (56,1%, $p=0,002$), среди беременных с ожирением III степени - в 3,1 раза (61,9%, $p=0,003$). В общей когорте пациенток с ожирением встречаемость гиперреактивности была в 2,8 раза выше, чем в группе контроля (56,0%, $p<0,001$). Среди беременных с ожирением и анемией состояние гиперреактивности регистрировали чаще в 2,8 раза (55,3% против 20,0% в контроле, $p<0,001$).

Гипореактивность у беременных с ожирением обнаруживали реже, чем у нормовесных. Так, в общей когорте пациенток с ожирением доля женщин с выявленным гипореактивным иммунным ответом была в 2,5 раза ниже (16,0% против 40,0%, $p=0,007$). У беременных с ожирением и анемией гипореактивность также встречалась реже в 2,5 раза (15,8%, $p=0,04$).

В ходе исследования у беременных с ожирением была исследована концентрация про- и противовоспалительных цитокинов группы интерлейкинов в сыворотке крови. Установлено, что показатели средних концентраций интерлейкина-1б и интерлейкина-8 – были выше в группах с ожирением I (112,8±6,3 пг/мл) и III (107,4±4,3 пг/мл) степени в сравнении с пациентками со II степенью (99,3±36,4 пг/мл, различия между группами - $p<0,05$). Кроме того, отмечено максимально высокое значение интерлейкина 6 у пациенток с ожирением I степени (110,1±20,7 пг/мл, различия между группами - $p<0,05$).

При изучении концентрации других маркеров воспаления выявлены достоверно значимые различия между группами для фактора некроза опухолей (ФНО) и γ -интерферона. Наибольшее значение ФНО зарегистрировано у пациенток с ожирением 3-й степени (109,2±7,13 пг/мл), что достоверно выше в сравнении с ожирением 1-й и 2-й степеней (90,7±42,1 пг/мл и 75,3±51,3 пг/мл соответственно, $p < 0,05$). Средняя концентрация γ -интерферона оказалась достоверно выше у беременных с 3-й степенью ожирения (103,2±1,8 пг/мл), в то время как значение данного маркера воспаления для пациенток с ожирением 2-й степени составило 47,7± 46,8 пг/мл, а для беременных с ожирением 1-й степени – 80,5±45,1 пг/мл (различия статистически значимы, $p < 0,05$).

Учитывая, что по результатам, полученным на предыдущих этапах исследования, наиболее часто течение беременности при ожирении осложняли ПЭ, ГСД и анемия, в изучаемой когорте был проведен протеомный анализ, направленный на выявление возможных маркеров риска этих заболеваний. При сравнении состава белковых фракций исследуемых подгрупп с ожирением было выделено 8 молекул, концентрация которых достоверно отличалась от таковой у нормовесных беременных. Для группы ожирения и ПЭ было выделено два белка (Lumican, Immunoglobulin heavy variable 3-9), для беременных с ожирением и анемией – 4 белка (Lumican, Gelsolin, Thrombospondin-1, Apolipoprotein C-IV), в целом для группы с ожирением – 3 белка (Keratin, type II cytoskeletal-1, Immunoglobulin kappa variable 2D-28, Zinc- α 2-glycoprotein). Проведенный анализ не выявил белковых молекул, специфичных для ГСД у беременных с

ожирением, несмотря на различия в концентрациях для двух идентифицированных протеидов (Immunoglobulin kappa variable 2D-28 и Thrombospondin-1).

Вместе с тем в группе ожирения и ПЭ для 4 белковых молекул (Immunoglobulin kappa variable 2D-28, Zinc-alpha-2-glycoprotein, Lumican, Apolipoprotein C-IV) были установлены значимые коэффициенты изменения при сравнении их спектральных распространённости с таковыми у пациенток с ожирением. Однако статистически значимыми различия оказались лишь для Zinc- α 2-glycoprotein (цинк- α 2-гликопротеин, $p < 0,05$).

Данный белок относится к классу адипокинов, впервые его идентифицировали в начале XXI века в качестве продукта распада злокачественных опухолей (Hassan Md I. et al., 2008). Известно, что он синтезируется в адипоцитах и его концентрация в сыворотке крови напрямую связана с уровнем триглицеридов (Schenkelaars N. et al., 2021). Ряд исследований выявил более высокую концентрацию уровня цинк- α 2-гликопротеина у пациентов с ожирением по сравнению с нормовесными (Huang D. et al., 2019; Wang Zh. et al., 2021). Доказана роль этого белка в формировании метавоспаления при метаболическом синдроме, наряду с другими провоспалительными цитокинами: фактором некроза опухоли - α , С-реактивным белком, интерлейкином-6 (Homayouni A. et al., 2020; Wang Zh. et al., 2021; Eitmann S. et al., 2022).

В когорте беременных с ожирением и анемией значимые отличия были выявлены для белка Keratin type II cytoskeletal 1 (кератин II типа цитоскелета, $p < 0,05$). Он представляет собой промежуточные нити II типа внутрицитоплазматического цитоскелета, присутствующие в эпителиальных клетках, и, наряду с фактором некроза опухоли - α , участвует в регуляции воспалительного ответа тканей, а также регулирует пролиферацию клеток (Choi H. et al., 2021).

Анализ взаимодействия между выявленными белками показал наличие 12 рёбер взаимосвязи между ними (Рисунок 1).

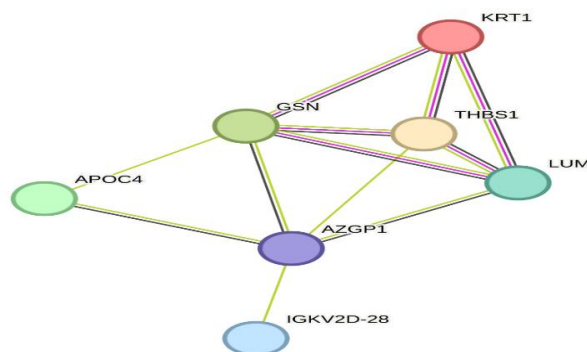


Рисунок 1 – Межмолекулярные взаимодействия между экспрессируемыми белками

Анализ распределения белков по клеточной и внеклеточной локализации показал, что идентифицированные молекулы относятся к белкам межклеточного матрикса, мембран клеточных элементов, внеклеточных везикул и саркоплазматического ретикулума.

В результате анализа эффективности ПР при попарном сравнении исходов при ПР и при родах PVN в общей когорте женщин с ожирением были обнаружены достоверные межгрупповые различия по частоте экстренного КС ($p < 0,05$). Установлено, что его частота у беременных с ожирением I степени составляла 10,0%, у пациенток с ожирением II степени она была минимальной (5,0%), а в группе женщин с ожирением III степени - максимальной (30,0%). В общей когорте с ожирением лишь 12,0% ПР завершились экстренным КС, тогда как у беременных с ожирением и анемией этот показатель составил 17,6%. Самопроизвольные роды у беременных с ожирением в большинстве наблюдений завершились PVN (67,7%), однако их доля оказалась в 1,3 раза меньше в сравнении таковой при ПР (88,0%).

Доля пациенток, родоразрешенных путем экстренного КС при самопроизвольном начале родовой деятельности в общей когорте с ожирением, оказалась в 2,7 раз больше в сравнении с ПР (32,3% против 12,0% соответственно, $p < 0,05$). Среди беременных с анемией и ожирением частота экстренного КС при самопроизвольных родах также была в 1,3 раза выше в сравнении с ПР (23,1% против 17,6%, $p < 0,05$).

При сравнении основных техник преиндукции родовой деятельности на фоне недостаточной «зрелости» ШМ (< 8 баллов по шкале Бишоп) в общей когорте с ожирением обнаружены значимые различия по продолжительности первого периода родов ($p < 0,05$). При использовании ЦДК и комбинации методов (мифепристон + ЦДК) первый период оказался короче в сравнении с таковым при преиндукции мифепристоном ($p = 0,02$). Продолжительность первого периода родов у беременных с ожирением и анемией при использовании ЦДК была значимо меньше в сравнении с другими методами (соответственно $7,1 \pm 1,5$ ч против $9,2 \pm 1,2$ ч для комбинированного метода и $8,0 \pm 2,1$ ч - для мифепристона, $p = 0,04$). Полученные результаты об эффективности использования ЦДК согласуются с данными Lauterbach R. et al. (2022), которые выявили высокую эффективность применения метода в качестве преиндукции, уменьшающего продолжительность первого периода родов у женщин с ожирением.

Однако в литературе встречается и контраверсионная позиция: по мнению Croll D.M. et al. (2024), у женщин с ожирением частота КС при использовании катетера Фолея выше по сравнению с пероральным приемом мифепристона. Некоторыми авторами мифепристон рассматривается в качестве наиболее благоприятного метода преиндукции у женщин с экстрагенитальными заболеваниями (Varlas V.N. et al., 2021). В то же время гайдлайн Национального института здравоохранения и передового опыта в клинической практике (NICE) рекомендует использовать его только в клинических испытаниях или при гибели плода.

Сравнительный анализ встречаемости осложнений родов для каждого метода преиндукции показал, что минимальная их частота среди женщин с ожирением зафиксирована при использовании ЦДК (12,3%, $p < 0,05$). Доля дистресса плода при использовании ЦДК была

достоверно ниже, чем при применении мифепристона (6,0% против 37,5%, $p=0,03$). В группе с использованием ЦДК не было зафиксировано случаев преждевременной отслойки плаценты ($p<0,05$). Анализ структуры послеродовых осложнений у женщин с ожирением и анемией при различных методах преиндукции показал, что при использовании ЦДК гипотоническое кровотечение и разрывы мягких родовых путей также встречались достоверно реже в сравнении с показателями при использовании мифепристона ($p=0,03$).

При попарном сравнении частоты осложнений послеродового периода у женщин с ожирением при ПР и самопроизвольных родах обнаружены различия в частоте гипотонических кровотечений и разрывов родовых путей. Доля пациенток с гипотоническим кровотечением в послеродовом периоде у женщин с ожирением при самопроизвольных родах была выше в 2,2 раза по сравнению с таковой при ПР (соответственно 13,3% против 6,0%, $p=0,03$), а частота разрывов мягких родовых путей соответственно в 1,9 раз выше (17,4% против 9,1%, $p=0,03$).

При попарном сравнении осложнений послеродового периода у женщин при ПР с абдоминальным родоразрешением, обнаружены достоверно значимые различия в частоте субинволюции матки. Ее распространенность была выше в когорте женщин с ожирением, родоразрешенных методом КС ($p=0,03$).

Исследование общей структуры послеродовых осложнений у женщин с ожирением и анемией показало, что при ПР в ней преобладали гипотонические кровотечения (14,5%). При родах PVN чаще встречались гипотоническое кровотечение (19,2%) и разрывы мягких родовых путей (11,5%), для абдоминального родоразрешения наиболее частым осложнением субинволюция матки (12,2%). Однако, в ходе попарного сравнения частоты осложнений послеродового периода у женщин с ожирением и анемией при ПР и родах PVN, были обнаружены значимые различия по частоте гипотонических кровотечений (соответственно 14,5% против 19,2%, $p<0,05$) и разрывов мягких родовых путей (соответственно 6,7% против 11,5%, $p<0,05$).

При попарном сравнении частоты осложнений послеродового периода после ПР и КС у беременных с ожирением и анемией были обнаружены значимые различия по частоте субинволюции матки (соответственно 6,1% против 12,2%, $p=0,02$). Полученные данные совпали с мнением Axelsson D. et al. (2023), считающих, что у женщин с ожирением при ПР осложнения в послеродовом периоде в сравнении с самопроизвольными родами и КС развиваются реже.

С целью изучения адаптивных возможностей новорожденных, появившихся на свет в результате применения различных методов родоразрешения, был проведен анализ частоты основных неонатальных осложнений. Установлено, что в общей когорте матерей с ожирением у детей в раннем неонатальном периоде наиболее часто регистрировали гипогликемию (24,0%), транзиторную гипербилирубинемию (20,0%), снижение сосательного рефлекса (16,0%) и

транзиторное тахипноэ (16,0%). У новорожденных от матерей с ожирением и анемией на первом месте по встречаемости оказались гипогликемия (23,5%) и угнетение сосательного рефлекса (23,5%). Транзиторная гипербилирубинемия отмечена у 17,6% детей, транзиторное тахипноэ – у 11,8%.

При попарном сравнении течения раннего неонатального периода выявлены значимые различия в частоте его осложнений в общей когорте новорожденных от матерей с ожирением, родоразрешенных методом ПР и самопроизвольно. Так, при родоразрешении PVN доля новорожденных с гипогликемией, зафиксированной в первые 6 ч после рождения, была в 2,0 раза выше по сравнению с таковой у детей, рожденных путем ПР (соответственно 48,4% против 24,0%, $p=0,02$). Угнетение сосательного рефлекса в первые 7 суток жизни у детей от матерей с ожирением, родивших самопроизвольно, встречалось в 2,4 раза чаще в сравнении с когортой рожденных путем ПР (соответственно 38,7% против 16,0%, $p=0,01$).

Проведенный анализ показал, что транзиторная гипербилирубинемия в 2,7 раза чаще осложняла течение раннего неонатального периода у новорожденных женщин с ожирением при самопроизвольных родах (54,8% против 20,0% при ПР, $p=0,001$). Доля младенцев с транзиторным тахипноэ в группе детей от матерей с ожирением, родивших самопроизвольно, была в 2,2 раза больше (35,5% против 16,0% при ПР, $p=0,04$).

При сравнении характеристик течения раннего неонатального периода у новорожденных матерей с ожирением и анемией было обнаружено, что после ПР в этой когорте угнетение сосательного рефлекса встречалось в 2,6 раза реже, чем при самопроизвольных (соответственно 23,5% против 61,5%, $p=0,04$), доля младенцев с транзиторной гипербилирубинемией была в 3,1 раза меньше (соответственно 17,6% против 53,8%, $p=0,04$), а транзиторное тахипноэ у детей встречалось в 3,9 раз реже (46,1% против 11,8%, $p=0,04$).

При плановом КС наиболее распространенным среди общей когорты новорожденных осложнением оказалось транзиторное тахипноэ (52,6%). У новорожденных от матерей с анемией и ожирением, родившихся путем планового КС, транзиторное тахипноэ и транзиторная гипербилирубинемия встречались у каждого второго ребенка (62,5%), угнетение сосательного рефлекса – более, чем у каждого третьего (37,5%).

При попарном сравнении характеристик течения раннего неонатального периода у детей от матерей с ожирением при плановом абдоминальном родоразрешении и при ПР значимые различия были выявлены лишь по частоте транзиторного тахипноэ (52,6% для планового КС; 35,5% - для ПР, $p<0,001$). При анализе течения раннего неонатального периода у новорожденных от женщин с анемией и ожирением, родоразрешенных путем планового КС и путем ПР, выявлено, что после абдоминального родоразрешения у детей достоверно чаще встречались транзиторная гипербилирубинемия (62,5% для КС; 17,6% - для ПР, $p=0,04$) и транзиторное

тахипноэ (соответственно - 62,5% против 11,8%, $p=0,02$).

Полученные данные подтверждает исследование Lauterbech R. et al. (2022), показавших, что ПР снижают частоту неблагоприятных неонатальных исходов у женщин с ожирением (угнетение ЦНС, гипогликемия). Дети таких матерей после ПР в сравнении с родами PVN имеют более высокие оценки по шкале Апгар.

Основываясь на полученных результатах, для оценки эффективности различных методов родоразрешения для каждого новорожденного беременных с ожирением и анемией был рассчитан ИНО (Таблицы 2, 3).

Таблица 2 – Балльная оценка осложнений в раннем неонатальном периоде

Осложнения в раннем неонатальном периоде	Баллы
Гипогликемия	0-1
Угнетение сосательного рефлекса	0-1-2
Транзиторная гипербилирубинемия	0-1
Транзиторное тахипноэ	0-1-2

Таблица 3 – Балльная оценка осложнений в раннем неонатальном периоде

Мероприятия в раннем неонатальном периоде	Баллы
Инфузионная терапия	0-1
Фототерапия	0-1
Кислородная поддержка	0-1
ИВЛ	0-1

Для оценки влияния пренатальных факторов риска на здоровье новорожденных у матерей с ожирением и анемией была проанализирована частота различных методик родоразрешения в группах ИНО (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение новорожденных по группам ИНО в зависимости от способа родоразрешения

Группы	Группы ИНО						Всего	
	I		II		III			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Роды PVN	28	65,1	12	27,9	3	7,0	43	100
Программированные роды	18	26,9	47	70,1	2	3,0	67	100
Кесарево сечение	2	7,4	8	29,6	17	63,0	27	100
Контроль	28	93,3	2	6,7	0	0	30	100
Всего	76	100	69	100	22	100	168	100

Как видно из данных, представленных в Таблице 3, дети из I группы преимущественно были рождены РВН (65,1%), матери новорожденных II группы рожали преимущественно путем ПР (70,1%), дети из III группы ИНО в основном были рождены путем планового КС (63,0%).

Далее было исследовано распределение новорожденных на группы в зависимости от экстрагенитальных заболеваний матери (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение новорожденных по группам ИНО в зависимости от экстрагенитального заболевания матери

Группы	Группы ИНО						Всего	
	I		II		III			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ожирение, всего	71	71,0	23	23,0	6	6,0	100	100,0
Ожирение + анемия	16	42,1	20	71,8	2	5,3	38	100,0
Контроль	28	93,3	2	6,7	0	0,0	30	100,0
Всего	115	68,5	45	26,8	8	4,7	168	100,0

Динамика изменений доли детей в каждой группе ИНО представлена на Рисунке 2. Как видно на диаграмме, доля здоровых (ИНО 1) максимальна в группе контроля (93,3%), при ожирении это 71,0%, а при ожирении и анемии – только 42,1%. Доля детей в группе ИНО 2, напротив, увеличивается: в контроле – 6,7%, при ожирении – 23,0%, а при ожирении + анемии – уже 52,6%. Таким образом, ПР демонстрируют благоприятное влияние не только на акушерские исходы, но и на течение раннего неонатального периода. Полученные результаты характеризуют ПР как метод выбора для родоразрешения женщин с экстрагенитальными заболеваниями (ожирением и анемией), в отсутствие императивных показаний к КС.

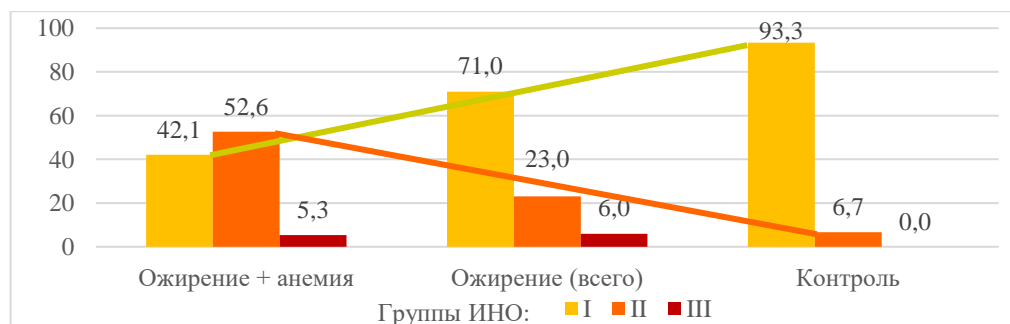


Рисунок 2 – Распределение новорожденных по группам ИНО в зависимости от экстрагенитальных заболеваний матери

На основе полученных результатов был разработан алгоритм родоразрешения женщин с

ожирением и анемией, в зависимости от степени «соматической отягощенности» (Рисунок 3).

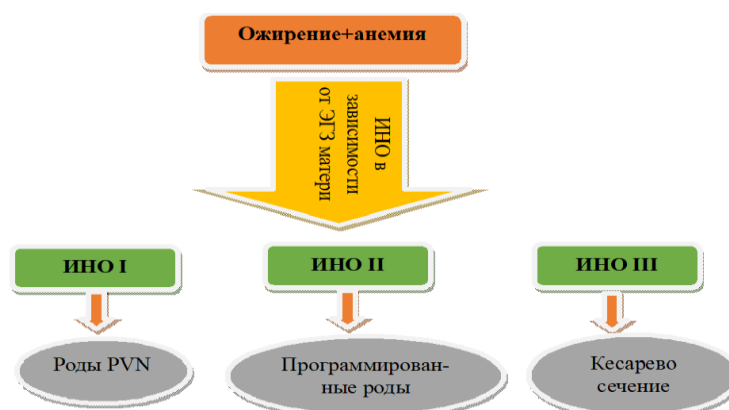


Рисунок 3 – Алгоритм родоразрешения женщин с анемией и ожирением

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение и анемия при беременности создают неблагоприятный коморбидный фон, ассоциированный со значимым повышением риска осложнений гестации, родов и раннего неонатального периода. В результате настоящего исследования установлено, что их патогенез в том числе обусловлен формированием в первом триместре гиперреактивности иммунного ответа и характерных изменений протеомного профиля, что создает предпосылки к нарушениям функции фето-плацентарной системы. Осложненное течение периода гестации, прежде всего присоединение преэклампсии и ГСД, обуславливает необходимость программированного родоразрешения, а высокая степень акушерского и перинатального рисков требует персонализированного подхода к выбору его метода.

Все вышеизложенное позволило сформулировать следующие **выводы**:

1. Клинико-anamnestическими факторами риска осложнений гестации при ожирении и анемии следует считать: хроническую артериальную гипертензию (ОШ=12,4; 95% ДИ: 1,6-95,4), курение (ОШ=10,5; 95% ДИ: 2,3–46,7), аденомиоз (ОШ=9,0; 95% ДИ: 1,0-75,6), хронический пиелонефрит (ОШ=6,8; 95% ДИ: 1,5-30,7), миому матки (ОШ=5,0; 95% ДИ: 1,0-24,9), возраст старше 35 лет (ОШ=4,6; 95% ДИ: 1,2-18,2), ранние репродуктивные потери в анамнезе (ОШ=4,1; 95% ДИ: 1,0-16,4).

2. Особенности функционирования фето-плацентарной системы у беременных с ожирением и анемией ($p < 0,05$) формируют ранние репродуктивные потери (31,6%, в контроле – 10,0%), нарушения маточно-плацентарного кровотока (28,9%, в контроле – 6,7%) и многоводие (28,9%, в контроле – 3,3%). Женщин с ожирением без анемии отличает значимо более высокая в сравнении с нормовесными частота угрозы прерывания беременности на ранних сроках

(ожирение III степени - 47,6% против 20,0%, $p=0,03$) и нарушений маточно-плацентарного кровотока (25,0% против 6,7%, $p=0,04$).

3. Иммунный статус беременных с ожирением и анемией характеризуется превалированием провоспалительных цитокинов ИЛ-16, ИЛ-8, фактора некроза опухоли, γ -интерферона, которые поддерживают функционирование иммунной системы в состоянии гиперреактивности (55,3% против 20,0% в контроле, $p<0,001$).

4. Протеомным профилем, потенциально значимым для осложненного течения беременности при ожирении и анемии, следует считать 4 белковых молекулы: свободные каппа-цепи иммуноглобулина 2D-28, цинк- α 2-гликопротеин, люмикан, аполипопротеин C-IV; в прогнозировании анемии – 6 белковых молекул: свободные каппа-цепи иммуноглобулина 2D-28, переменные цепи иммуноглобулина 3-9, кератин тип II цитоскелета 1, гелсолин, тромбоспондин-1, аполипопротеин C-IV. Предиктором преэклампсии при ожирении, а также при ожирении и анемии может служить увеличение концентрации в сыворотке крови цинк- α 2-гликопротеина (более 2,452, $p<0,05$); предиктором анемии – уменьшение сывороточной концентрации кератина II типа цитоскелета 1, пороговым уровнем для прогнозирования следует считать 0,327 ($p<0,05$).

5. Программированное родоразрешение женщин с ожирением и пациенток с ожирением и анемией ассоциировано с более низкой в сравнении с нормовесными ($p<0,05$) частотой слабости родовой деятельности (ожирение – 33,3%, ожирение и анемия – 30,0%, нормовесные – 41,2%) и дистресса плода (ожирение – 33,3%, ожирение и анемия – не зарегистрировано). У пациенток с ожирением при программированных родах частота гипотонического кровотечения ниже в 2,2 раза (6,0% против 13,3% при спонтанных), с ожирением и анемией - в 1,3 раза (соответственно 14,5% против 19,2%), частота разрывов мягких родовых путей – ниже соответственно в 1,9 и в 1,7 раза (ожирение: 9,1% против 17,4%; ожирение и анемия: 6,7% против 11,5%) и в 2 раза ниже частота субинволюции матки (6,1% против 12,2% в группе кесарева сечения).

6. Преиндукция с использованием цервикального дилатационного катетера в сравнении с применением мифепристона или комбинированного метода укорачивает ($p<0,05$) первый период родов у женщин с ожирением и анемией (соответственно $7,1\pm 1,5$ ч против $9,2\pm 1,2$ ч и $8,0\pm 2,1$ ч, $p=0,04$); снижает в 2,9 раза частоту дистресса плода (6,0% против 17,5% для мифепристона, $p=0,03$), в 2,2 раза – разрывов мягких родовых путей (соответственно 5,6% против 12,5%, $p<0,05$), в 2 раза - гипотонического кровотечения (12,5% против 25,0% - для комбинированного метода) и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (отсутствие против 25,0% для мифепристона).

7. Новорождённых от матерей с ожирением в раннем неонатальном периоде после программированных родов в сравнении с самопроизвольными достоверно отличает более низкая ($p < 0,05$) частота угнетения сосательного рефлекса (16,0% против 38,7%) и транзиторного тахипноэ (16,0% против 35,5%; кесарево сечение - 52,6%), а также гипогликемии (24,0% против 48,4%) и транзиторной гипербилирубинемии (20,0% против 54,8%). У детей женщин с ожирением и анемией, рожденных путем программированных родов, также значимо ниже ($p < 0,05$) частота угнетения сосательного рефлекса (23,5% против 61,5% при спонтанных родах), транзиторного тахипноэ (соответственно 11,8% против 46,1%; кесарево сечение - 62,5%) и транзиторной гипербилирубинемии (17,6% против 53,8%; кесарево сечение - 62,5%).

Полученные результаты дают основание сформулировать следующие **практические рекомендации**:

1. На этапе преконцепции среди женщин с ожирением целесообразно выделять когорту высокого риска акушерских осложнений, которую формируют лица старше 35 лет, курящие, страдающие ХАГ, анемией, хроническим пиелонефритом, имеющие в анамнезе аденомиоз, миому матки, синдром поликистозных яичников и ранние репродуктивные потери.

2. Пациенткам с ожирением на этапе преконцепции необходимы снижение веса на 10-12% от исходной массы тела, отказ от табакокурения.

3. На этапе преконцепции целесообразно определение уровня липидов крови, сывороточного железа, ферритина с последующей коррекцией нарушений, а также определение в сыворотке крови концентрации цинк- α 2-гликопротеина и кератина II типа цитоскелета как маркеров риска ПЭ и железодефицитной анемии с целью их ранней профилактики.

4. При отсутствии абсолютных показаний к КС у беременных с ожирением и анемией следует отдать предпочтение родоразрешению путем ПР.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными по проблематике диссертации следует считать исследования, посвященные прогнозированию риска и раннему выявлению осложнений течения беременности у пациенток с ожирением, при сочетании ожирения с другими экстрагенитальными заболеваниями, а также отдаленных его последствий, влияющих на качество жизни и здоровье женщин.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Эффективность программированных родов у женщин с экстрагенитальными заболеваниями / Н.М. Зокирова, А.А. Оразмурадов, И.В. Бекбаева [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т.9. – № 3. Приложение. – С. 98-101.

2. Клинико-анамнестические данные беременных с экстрагенитальными заболеваниями

/ Е.В. Муковникова, Н.М. Зокирова, А.А. Оразмурадов [и соавт.] //Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т.10. – № 3. – С. 31-35.

3. Клинико-anamнестические особенности беременных с ожирением / Х. Хаддад, С.И. Кыртиков, А.А. Оразмурадов [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т.10. – № 3. – С. 16-20.

4. Влияние экстрагенитальных заболеваний на акушерские и перинатальные исходы / Кыртиков С.И., Зокирова Н.М., Хаддад Х., Сулейманова Ж.Ж. // Актуальные вопросы современной науки и практики: сб. науч. статей по матер. X Международной научно-практич. конференции. В 2 частях, Уфа, 20 января 2023 года. Часть 2. – Общество с ограниченной ответственностью "Научно-издательский центр «Вестник науки». – Уфа, 2023. – С. 200-205.

5. Репродуктивный потенциал женщин с ожирением / И.В. Бекбаева, Е.В. Муковникова, С.И. Кыртиков [и соавт.] //Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2023. – Т.11. – Спецвыпуск. – С. 126–131.

6. Иммунологические особенности гомеостаза беременных с ожирением / Н.М. Зокирова, А.А. Оразмурадов, А.Н. Ахматова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2023. – Т.11. - Спецвыпуск. – С. 49-53.

7. Новые прогностические маркеры преэклампсии и анемии у беременных с ожирением / А.А. Оразмурадов, С.Г. Морозов, И.В. Бекбаева [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2024. – Т.12. Спецвыпуск. – С. 20-24.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММИРОВАННЫХ РОДОВ У ЖЕНЩИН
С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ОЖИРЕНИЕМ И АНЕМИЕЙ**

Зокирова Нозимабону Мирзаахмедовна

(РОССИЯ)

Диссертация посвящена проблеме родоразрешения женщин с наиболее распространенными экстрагенитальными заболеваниями: ожирением и анемией. В результате проведенного исследования получены новые данные, дополняющие современную концепцию о факторах риска и патогенезе осложнений беременности у женщин с ожирением и анемией. Предложена и подтверждена научная гипотеза о роли серологических маркеров в механизмах формирования преэклампсии и железодефицитной анемии у беременных с ожирением. Получены доказательства большей эффективности программированных родов у беременных с ожирением и анемией, определены преимущества методики использования цервикального дилатационного катетера, снижающей частоту акушерских и перинатальных осложнений.

**THE EFFECTIVENESS OF PROGRAMMED LABOR IN WOMEN WITH
EXTRAGENITAL DISEASES: OBESITY AND ANEMIA**

Zokirova Nozimabonu Mirzaakhmedovna

(RUSSIA)

The dissertation is devoted to the study of the problem of delivery of women with the most common extragenital diseases: anemia and obesity. As a result of the conducted research, a new scientific idea has been developed that complements the modern concept of pathogenesis and complications of pregnancy in women with extragenital diseases. Information on clinical and anamnestic risk factors for complicated pregnancy with obesity and anemia has been supplemented. A hypothesis is proposed on the role of new serological markers in the mechanisms of formation of preeclampsia and iron deficiency anemia in obese pregnant women. Evidence of the effectiveness of programmed labor in pregnant women with obesity and anemia has been obtained, and the advantages of using a cervical dilation catheter, which reduces the frequency of obstetric and perinatal complications, have been determined.