

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Оразмурад Агамурад Акмамедович

доктор медицинских наук, профессор;

Морозов Сергей Георгиевич

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. АНЕМИЯ И ОЖИРЕНИЕ В АКУШЕРСТВЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	17
1.1. Акушерские осложнения у женщин с экстрагенитальными заболеваниями (анемией и ожирением)	18
1.2. Перинатальные осложнения у беременных с экстрагенитальными заболеваниями (анемией и ожирением)	21
1.3 Особенности родоразрешения беременных с ожирением	23
Глава 2. ПРОГРАММА, БАЗА, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	26
2.1. База, контингент и дизайн исследования	26
2.2 Методы исследования	28
2.3 Определение иммунореактивности белкового профиля	38
Глава 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА ИССЛЕДОВАНИЯ	40
3.1. Медико-социальная характеристика женщин исследуемых групп	40
3.2. Экстрагенитальные заболевания у обследованных пациенток	45
3.3. Репродуктивный анамнез и гинекологическое здоровье контингента исследования	46
3.4 Анализ особенностей течения беременности у пациенток исследуемых групп	50
Глава 4. ИММУНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГОМЕОСТАЗА ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ И АНЕМИЕЙ	58
4.1. «Метаболический портрет» контингента исследования	58
4.2 Иммунологическая реактивность пациенток с ожирением	59
4.3 Особенности «протеомного статуса» беременных с ожирением	61
Глава 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММИРОВАННЫХ РОДОВ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ И АНЕМИЕЙ	66
5.1. Анализ исходов родов у женщин с ожирением и анемией при разных методах родоразрешения	66
5.2. Оценка эффективности различных технологий «подготовки» шейки матки при программированных родах	71
5.3 Осложнения послеродового периода	73
5.4 Анализ течения раннего неонатального периода у женщин с ожирением и анемией при разных методах родоразрешения	78
5.5 Обоснование рутинного алгоритма родоразрешения беременных с анемией и ожирением и оценка его эффективности	87
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	92

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105
Приложение А (справочное) Анкета.....	120

ВВЕДЕНИЕ

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), тромбоэмболических 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 программном 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.V. et al. (2022), показавших, что программное 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 программном родоразрешении достигает 50%. Hopkins M.K. et al. (2019) также отмечают, что индукция родов завершилась абдоминальным родоразрешением у каждой четвертой беременной, страдавшей ожирением.

Контраверсионная 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 значительно 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- $\alpha 2$ -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-anamnestические 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 фетоплацентарной 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 частотой 2-5 МГц или микроконвексного универсального внутриволостного 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 пациентов 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 Permap) в течение четырех минут в изократическом потоке подвижной фазы 3,5% этаннитрила с 0,08% с метановой кислотой и 0,03% этановой кислоты. Разделение пептидов проводили на аналитической колонке (Acclaim Permap) 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, исключении 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 (F).

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 (M) 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 [Me (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. Мету 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.

Глава 1. АНЕМИЯ И ОЖИРЕНИЕ В АКУШЕРСТВЕ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

По данным ВОЗ, 40% беременных страдают анемией [120]. Таким образом, каждая третья беременность в мире протекает на фоне снижения уровня гемоглобина, основной причиной которого является дефицит железа. Железодефицитные состояния признаны ВОЗ мировой пандемией [120].

В РФ 35–45% родильниц страдают железодефицитной анемией [3]. Причиной дефицита железа является истощение его депо до беременности вследствие менструальных кровопотерь, аномальных маточных кровотечений [4, 7, 24]. Анемия при беременности ассоциирована с увеличением кровопотери в родах, низкой массой плода, преждевременными родами, высокой перинатальной смертностью, нейрокогнитивными нарушениями у потомства [3, 19, 61, 74].

Ожирение называют «цунами XXI века» в связи с его широкой распространенностью среди населения [22]. Согласно прогнозам Всемирной организации по борьбе с ожирением (World Obesity Federation, WOF), к 2025 году 1 из 5 взрослых во всем мире будет страдать ожирением. По данным статистического анализа за 2016 г. WOF, Российская Федерация занимает 5-е место по распространенности ожирения среди взрослого населения (27,3 млн человек), уступая Соединенным Штатам Америки (США), где общее число людей с избыточным весом составляет 89,7 млн, Китаю (69,4 млн.), Индии (33,6 млн), Бразилии (33,0 млн) [121]. Причем во всех перечисленных странах-лидерах превалирует женское ожирение: в США – 46,8 млн, в Китае – 36,2 млн, в Индии – 21,3 млн, в Бразилии – 19,6 млн, в Российской Федерации – 17,6 млн [121].

Если раньше ожирение считалось проблемой стран с высоким уровнем дохода, то сейчас наибольший рост и самые высокие показатели заболеваемости наблюдаются в странах с низким и средним уровнем дохода. На островах Тихого океана и на Ближнем Востоке отмечаются одни из самых высоких показателей роста распространенности ожирения [9, 16, 121].

За последние 10 лет число беременных с ожирением увеличилось более чем в 2 раза, став одним из значимых факторов риска в акушерстве [22]. Оно осложняет течение беременности и родов в 45–85% случаев [22].

Высокая распространенность, экспоненциальный рост частоты ожирения и анемии среди беременных во всем мире обуславливает необходимость изучения особенностей течения периода гестации и выбора тактики родоразрешения у данного контингента женщин.

1.1. Акушерские осложнения у женщин с экстрагенитальными заболеваниями (анемией и ожирением)

Избыток жировой ткани во время беременности увеличивает риск артериальной гипертензии, преэклампсии, гестационного сахарного диабета, послеродовых кровотечений, преждевременных родов, экстренного кесарева сечения [26, 48, 50, 68, 115].

Ожирение повышает риск преэклампсии в 3 раза [11, 22]. Частота ее встречаемости может достигать 78%, вне зависимости от этнической принадлежности [12, 39]. Alston M. C. и соавт. (2022) полагают, что с ожирением ассоциированы лишь поздние формы преэклампсии, проявляющиеся клинически после 37 недель [30]. Гемодинамические нарушения, характерные для преэклампсии, у женщин с ожирением формируются в результате следующих патогенетических механизмов: нарушение инвазии трофобласта с последующей дисфункцией эндотелия сосудов и системным воспалением в условиях избытка жировой ткани [63, 92].

Еще одним возможным механизмом формирования преэклампсии при ожирении является увеличение концентрации атерогенных фракций липидов в крови. По данным Азаматова А. Р. и соавт. (2021), у беременных с преэклампсией и ожирением в разы повышены в сыворотке крови концентрации триглицеридов, липопротеидов низкой плотности в сравнении с нормовесными беременными, что свидетельствует о формировании атерогенной дисфункции сосудистого русла [1]. На фоне происходящих метаболических изменений снижается индекс резистентности кровеносных сосудов и вырабатываемого в них оксида азота (NO), обладающего

вазодилатирующим и ангиопротективным эффектами [25]. Комплекс данных нарушений при ожирении способствует манифестации клинических проявлений преэклампсии.

«Ожирение является всемирно признанным фактором риска венозной тромбоэмболии. Беременные с ожирением нередко имеют семейный анамнез тромбоэмболических осложнений» [12, 23]. «У беременных с ожирением на фоне преэклампсии протромботическое состояние на фоне эндотелиопатии и активации звеньев системы гемостаза потенцируется» [12, 18].

Состояние метавоспаления при ожирении ассоциировано с повышенной продукцией провоспалительных цитокинов: интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , которые усиливают эндотелиальную дисфункцию в сосудистом русле, способствуя гиперкоагуляции и снижению фибринолитической активности факторов свертывания [28, 75]. Указанные изменения при ожирении увеличивают риск венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности. «A. J. Butwick и соавт. (2019) выявили увеличение частоты венозных тромбоэмболических осложнений в течение беременности и в послеродовом периоде у женщин с ожирением в сравнении с нормовесными пациентками» [99].

Кроме того, «ожидаемым осложнением у пациенток с ожирением и преэклампсией является высокая частота кровотечений во время беременности (преждевременная отслойка плаценты) и в послеродовом периоде» [12]. Послеродовое кровотечение остается одной из ведущих причин материнской смертности [14]. «Частота послеродовых кровотечений при ожирении повышается в 2,0–5,2 раза по сравнению со среднепопуляционной» [12, 50]. Однако Butwick A. J. и соавт. (2018) считают, что ожирение не является значимым фактором риска послеродовых кровотечений, повышая их вероятность всего на 19,0% при вагинальных родах и на 13% при кесаревом сечении [99].

Анемия является доказанным фактором риска послеродовых кровотечений [101, 107]. По данным A. Brenner и соавт. (2022), «анемия во время беременности была ассоциирована с большим объемом кровопотери в родах (более 500 мл) в сравнении с пациентками без сниженного уровня гемоглобина» [94]. S. Safarzadeh

и соавт. (2023) получили аналогичные результаты. Женщины с железодефицитной анемией во время беременности имели более высокий риск послеродовых кровотечений (ОР = 1,54; 95%-й ДИ 0,71–2,11) и необходимости переливания крови (ОР = 6,54; 95%-й ДИ 4,72–8,15) [79].

Ожирение и анемия увеличивают риск преждевременных родов [12, 21, 79]. По данным S. Safarzadeh и соавт. (2023), беременные с железодефицитной анемией были подвержены более высокому риску преждевременных родов (ОШ = 0,98, 95%-й ДИ 0,45–1,13), чем женщины без нее [79]. K. Sobczyk и соавт. (2022) установили, что риск преждевременных родов у женщин с ожирением возрастает пропорционально увеличению ИМТ. Таким образом, вероятность досрочного родоразрешения у беременных с ожирением выше в 1,3 раза в сравнении с нормовесными пациентками [43].

Избыток жировой ткани способствует увеличенному синтезу инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), снижающего обмен и утилизацию глюкозы клетками организма [6, 40, 78]. Совокупность физиологической инсулинорезистентности, характерной для беременности, и нарушения обмена глюкозы на клеточном уровне увеличивает риск ГСД у женщин с ожирением в 2 и более раза [104, 109].

Беременность на фоне ожирения ассоциирована с высокой частотой ранних репродуктивных потерь [36]. Согласно K. Syböck и соавт. (2023), риск ранних потерь беременности увеличивается у женщин с ожирением в 1,2 раза, а у женщин с морбидным ожирением – в 1,8 раз [112].

По данным N. Potdar, C. Iyasere (2023), существует статистически значимое увеличение риска самопроизвольного выкидыша более чем на 50% и привычного невынашивания беременности – на 34% у женщин с ожирением по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ [95].

Ранние потери беременности при ожирении ассоциированы преимущественно с нарушением кариотипа [47]. Согласно J.C. Lee и соавт. (2020), частота анеуплоидий у эмбрионов при ожирении составляет 63,8%, из них 41% – трисомии, 8% – моносомии, 7% – полиплоидии [70].

Cozzolino M. и соавт. (2021) придерживаются контраверсионной позиции, утверждая, что потери беременности при ожирении не всегда ассоциированы с хромосомными aberrациями [53]. Вероятной причиной ранних эуплоидных репродуктивных потерь у женщин с ожирением является липотоксическое действие жировой ткани на эмбрион. Она снижает синтез ИФР-1 в яичниках, уменьшая поступление глюкозы в клетки эмбриона, нарушая в нем процессы деления клеток, а также снижая пролиферацию клеток синцитиотрофобласта [33].

1.2. Перинатальные осложнения у беременных с экстрагенитальными заболеваниями (анемией и ожирением)

«Доказано влияние избыточного ИМТ у беременных на показатели живорождения» [21, 60, 100]. «Беременные со II и III степенью ожирения более подвержены риску мертворождения по сравнению пациентками с ожирением I степени, по данным Ch. A. Ikedionwu и соавт.» [100]. «Согласно ретроспективному анализу A. M. Fallatah и соавт. (2019), женщины с ожирением подвержены не только более высокому риску мертворождений» [77], но и ранней неонатальной гибели, связанным с низкими показателями новорожденных по шкале Апгар, весом новорожденных, высокой потребностью в интенсивной терапии [77].

Похожие результаты получены L. Lindegren и соавт. (2022), выявившими более высокую частоту мертворождений и неонатальной гибели у женщин с ожирением, родивших в доношенном сроке гестации, в сравнении с нормовесными пациентками. У таких новорожденных достоверно чаще регистрировалась оценка по шкале Апгар менее 7 баллов [103].

По данным систематического метаанализа H. Vats и соавт. (2021), новорожденные от матерей с ожирением подвержены более высокому риску макросомии, госпитализации в отделение интенсивной терапии, низким показателям по шкале Апгар [48]. Lainez N. M. и соавт. (2019) обнаружили, что ожирение у матери ассоциировано с макросомией и более длительном нахождении детей в отделении интенсивной терапии [69].

Однако встречаются и контраверсионные данные. Так, Asemota O. и соавт. (2020) не выявили взаимосвязи между ожирением матери и весом новорожденных, а также оценкой по шкале Апгар [32].

О связи ожирения матери и тяжелом течении раннего неонатального периода свидетельствует исследование M. S. Tanner и соавт. (2022). Новорожденные от матерей с ожирением чаще страдали респираторным дистресс-синдромом (ОШ = 1,43; 95%-й ДИ 1,31–1,57), неонатальным сепсисом (ОШ = 1,42; 95%-й ДИ 1,17–1,72), в связи с чем чаще находились на лечении в отделении реанимации (ОШ = 1,37; 95%-й ДИ 1,23–1,53) [76].

Прослеживается взаимосвязь между увеличением ИМТ матери и весом и окружностью головы у новорожденных. Чем больше ИМТ у женщин с ожирением, тем вышеуказанные показатели у их детей [17, 112, 115].

Противоположной макросомии стороной проблемы при ожирении является задержка роста плода (ЗРП). Ожирение у матери ассоциировано с нарушением васкуляризации плаценты и, как следствие, ЗРП в результате недостаточного поступления микронутриентов к плоду [55, 79]. Согласно данным Y. Guo и соавт. (2023), избыточная прибавка веса за беременность увеличивает риск ЗРП у женщин с ожирением (ОШ = 1,45; 95%-й ДИ 1,30–1,60) [57].

Однако не только ожирение является доказанным фактором риска ЗРП. Современные исследования демонстрируют его связь железодефицитной анемией [55, 56]. По данным L. Yang и соавт. (2023), анемия во время беременности является фактором риска, увеличивающим вероятность ЗРП в 2 раза [122].

Анемия у матери ассоциирована с анемией новорожденных. С. Landry и соавт. (2022) установили, что при снижении уровня гемоглобина у матери распространенность анемии в раннем неонатальном периоде достигает 32% [93].

Еще одним перинатальным осложнением ожирения и сопутствующего ГСД является диабетическая фетопатия (ДФ), включающаяся макросомию, морфофункциональную незрелость, гипогликемию, перинатальное поражение центральной нервной системы. У новорожденных от матерей с ожирением и ГСД чаще, в сравнении с детьми от нормовесных матерей, встречаются пороки развития нервной

системы (кисты сосудистых сплетений, уплотнение перивентрикулярной зоны), респираторный дистресс-синдром, диабетическая кардиомиопатия, гепатоспленомегалия [5, 12, 31].

1.3 Особенности родоразрешения беременных с ожирением

В отношении родоразрешения пациенток с ожирением нет регламентированного алгоритма. Неопределенность данного вопроса связана, во-первых, с наличием доказанной связи между ИМТ матери и риском мертворождений, во-вторых, с частым сочетанием ожирения и ГСД [12, 52].

По данным исследования Eberle A. и соавт. (2022), риск мертворождений в доношенном сроке гестации у женщин с ожирением выше, чем у нормовесных и возрастает прямо пропорционально увеличению ИМТ [67]. Риск перинатальных потерь увеличивается при сочетании ожирения и сахарного диабета – в 25,3 раза по сравнению с беременными с нормальным ИМТ [12, 117]. Ожирение матери представляет опасность для перинатальных исходов «из-за раннего формирования плацентарной недостаточности, а не только по причине развития гестационных осложнений (ГСД, тромбоэмболические осложнения, высокий риск кесарева сечения)» [117].

«С высоким риском перинатальных осложнений связан сохраняющийся высокий уровень абдоминального родоразрешения у женщин с ожирением. Частота кесарева сечения у данной когорты пациенток превышает среднепопуляционные значения в 2–4 раза» [12]. «Вопрос абдоминального родоразрешения беременных с ожирением является одной из наиболее дискуссионных проблем современного акушерства. Причем увеличивается частота как планового, так и экстренного кесарева сечения» [12].

«Основной вклад в увеличение распространенности экстренного абдоминального родоразрешения у беременных с ожирением вносят аномалии родовой деятельности и неудачные попытки индукции родов» [12]. Следующей группой показаний к кесареву сечению при ожирении являются: преэклампсия, клинический узкий таз, макросомия, дистресс плода, повышающие его частоту в 1,7–2,0 раза [12].

Несмотря на очевидные преимущества абдоминального родоразрешения при ожирении в виде уменьшения частоты перинатальных осложнений, количество акушерских осложнений превышает таковые при вагинальных родах. По данным A. Słabuszewska-Jóźwiak и соавт. (2021), у женщин с ожирением выше риски воспаления послеоперационного шва, острого эндометрита по сравнению с нормовесными пациентками [27].

Резкое увеличение риска мертворождений у ожиревших пациенток при пролонгировании беременности до 41-й недели (в 13,6 раз, а в 39 недель – в 5,7 раза по отношению к нормовесным) послужило основанием для вывода о необходимости индукции родов при отсутствии спонтанной родовой деятельности до 41 недели гестации [12].

«Программированные роды рассматриваются в качестве резерва снижения частоты кесарева сечения у женщин с ожирением, способным улучшить акушерские и перинатальные исходы» [44]. Частота ПР варьирует от 7 до 33% [58, 71]. Однако единого мнения об эффективности программированного родоразрешения, особенно у женщин с ожирением, относящихся к группе высокого перинатального риска, не сформировано.

Maged A. M и соавт. (2018) установили, что индукция родов у при ожирении связана с высоким риском кесарева сечения и повышенной частотой материнских и неонатальных осложнений [49]. Такой же позиции придерживаются R. F Hamm и соавт. (2021), утверждая, что ПР у женщин с ожирением ассоциированы с большей частотой кесарева сечения в сравнении с нормовесными [108]. По данным исследования Teeffeу С. Р. и соавт. (2020), у женщин с ожирением III степени, частота кесарева сечения при программированном родоразрешении достигает 50% [105]. Основным предиктором экстренного абдоминального родоразрешения является отсутствие эффекта от родовозбуждения при недостаточной «зрелости» шейки матки [105].

Контраверсионна позиция Aedla R. L. (2024) et al, установивших, что программированное родоразрешение в сроке 39–40 недель способно снизить риск

мертворождения, особенно у пациенток со II и III степенью ожирения [38]. По данным Varlas V. N. и соавт. (2021), у 71,6% беременных с ожирением при программном родоразрешении родили через естественные родовые пути. У пациенток с ожирением, входящих в группу высокого риска, ПР снижали материнскую и неонатальную заболеваемость (респираторный дистресс, госпитализация в отделение интенсивной терапии и неонатальная смертность) при сроке родоразрешения до 41-й недели [65].

Встречаются данные о возможности ПР снижать частоту кесарева сечения у беременных с ожирением. Ряд исследований не выявили повышения частоты кесарева сечения в группе индукции родов или увеличения числа осложнений у матерей и новорожденных [54, 106].

Согласно Varlas V. N. и соавт. (2021), ПР у женщин с ожирением в сроке родоразрешения 38–39 недель не увеличивали частоту кесарева сечения в сравнении с самопроизвольными родами. Кроме того, программное родоразрешение у данного контингента женщин в доношенном сроке беременности способно снизить частоту макросомии у новорожденных и дистоции плечиков в родах [65].

Резюме: увеличение частоты анемии и ожирения в мировой популяции ассоциировано с осложненным течением беременности и родов. В настоящее время нет четких алгоритмов родоразрешения данного контингента женщин группы высокого перинатального риска. Программированные роды являются вероятным резервом, чтобы уменьшить частоту кесарева сечения у беременных с экстрагенитальными заболеваниями. Однако вопрос их эффективности в снижении материнской и перинатальной заболеваемости остается открытым.

Глава 2. ПРОГРАММА, БАЗА, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. База, контингент и дизайн исследования

Настоящее проспективное когортное исследование проведено 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 РУДН им. Патриса Лумумбы – родильном отделении ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы» (гл. врач – Бражник В. А., зам. главного врача по акушерству и гинекологии – Есипова Л. Н.) в период 2020–2023 гг.

Научной гипотезой, требующей подтверждения или исключения, стало предположение, что программированные роды являются наиболее эффективным методом родоразрешения женщин с экстрагенитальными заболеваниями (ожирением и анемией) в доношенном сроке гестации.

В исследовании приняли участие 168 беременных, удовлетворявших критериям включения, которые поступали в акушерский стационар. В исследуемые группы вошли беременные в доношенном сроке гестации (37,0–41,0 нед.):

– с ожирением, но без анемии на момент постановки на учет по беременности в женской консультации ($n = 100$);

– с сочетанием ожирения и анемии на момент постановки на учет по беременности ($n = 38$);

Группа с ожирением была стратифицирована в зависимости от значения ИМТ до наступления беременности на I группу, в которую вошли беременные с ИМТ = 30,0–34,9 кг/м² (соответствует I степени ожирения, $n = 38$); на II группу, куда были включены беременные с ИМТ = 35,0–39,9 кг/м² (соответствует II степени ожирения, $n = 41$); на III группу, куда отнесены пациентки с ИМТ $\geq 40,0$ кг/м² (соответствует III степени ожирения, $n = 21$). Контрольную группу формировали нормовесные беременные без анемии, на момент постановки на учет по беременности, в доношенном сроке гестации с ИМТ = 18,5–25,0 кг/м² ($n = 30$), поступившие в акушерский стационар (37,0–41,0 нед.).

Критериями включения в основные группы являлись:

- ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²;
- уровень гемоглобина менее 110 г/л на момент постановки на учет по беременности;
- доношенный срок беременности;
- информированное добровольное согласие пациентки;
- одноплодная беременность;
- головное предлежание плода.

Критерии исключения:

- преждевременные роды;
- многоплодная беременность;
- тазовое предлежание плода;
- беременность, наступившая с применением вспомогательных репродуктивных технологий;
- отказ от всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий;
- онкологические заболевания.

Критериями включения в контрольную группу являлись:

- ИМТ = 18,5–25,0 кг/м²;
- уровень гемоглобина выше 110 г/л на момент постановки на учет по беременности;
- информированное добровольное согласие пациентки;
- головное предлежание плода;
- доношенный срок беременности;
- одноплодная беременность.

Критерии исключения из контрольной группы:

- уровень гемоглобина менее 110 г/л на момент постановки на учет по беременности;
- многоплодная беременность;
- преждевременные роды;
- тазовое предлежание плода;

– беременность, наступившая с применением вспомогательных репродуктивных технологий;

– отказ от всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий;

– онкологические заболевания.

На следующем этапе исследования нами был проведен протеомный анализ, направленный на выявление возможных серологических маркеров наиболее распространенных заболеваний, осложняющих течение беременности с ожирением. Среди общей когорты пациенток с ожирением выделили 4 идентификационных группы: в первую вошли беременные с ожирением и ГСД ($n = 43$), во вторую – с ожирением и преэклампсией ($n = 68$), в третью – женщины с ожирением и анемией ($n = 36$), в четвертую – беременные с ожирением ($n = 100$). Контрольная группа состояла из нормовесных беременных без анемии ($n = 30$).

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

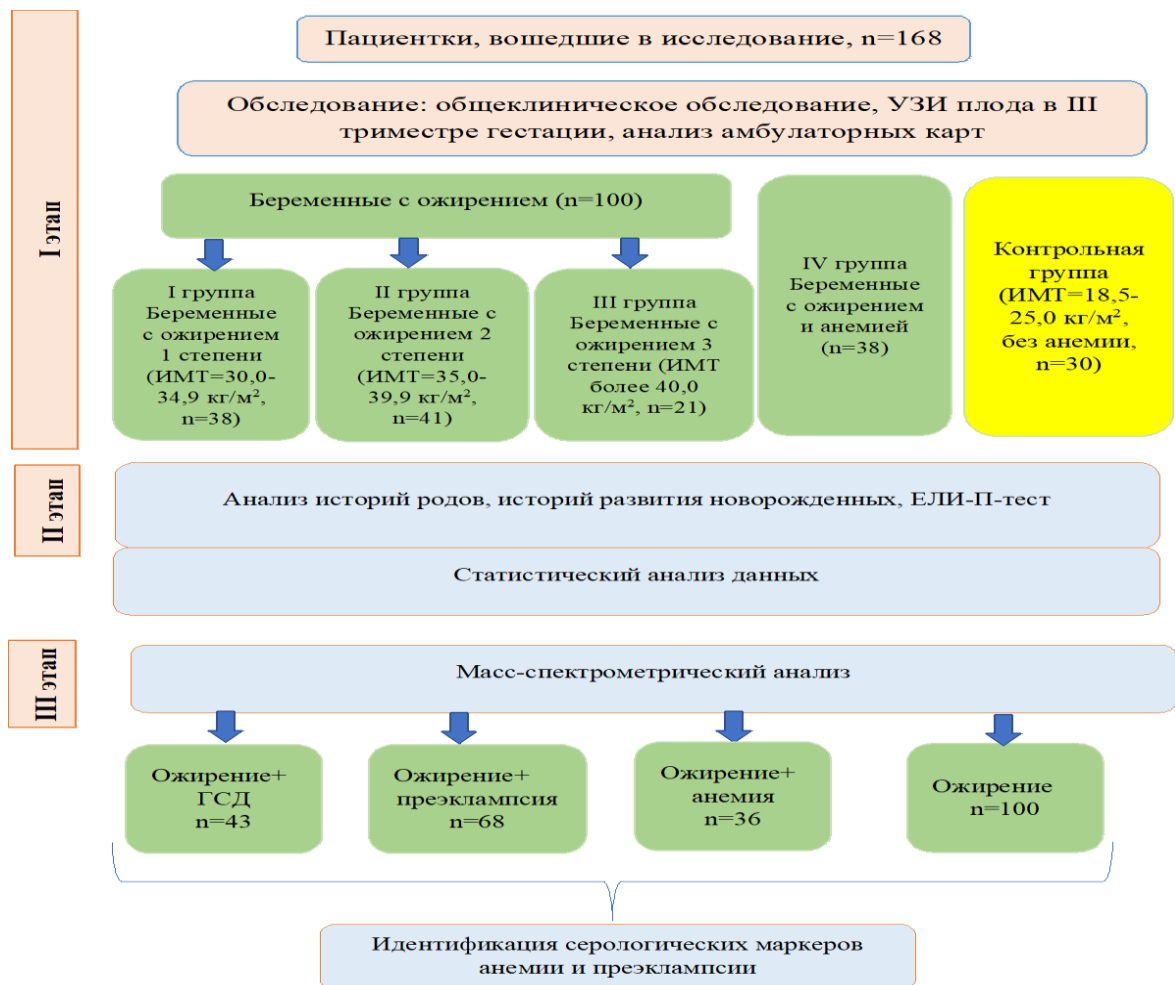


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Методы исследования

Всем беременным, поступающим в родильный дом, для определения соответствия критериям включения в исследование проводилось анкетирование (см. Приложение А), в которое входило изучение возраста пациенток, их вес при рождении, социальный статус, наличие/отсутствие вредных привычек, отягощенность семейного анамнеза по ожирению, экстрагенитальные и гинекологические заболевания, акушерский анамнез, а также течение данной гестации. Помимо этого, осуществлялся анализ обменных карт и истории родов.

При оценке социального статуса обращали внимание на уровень образования (среднее, среднее специальное, высшее), наличие и характер работы. Уточняя о наличии вредных привычек, спрашивали о курении и употреблении алкоголя во время беременности, которые могли осложнить течение беременности. Особый интерес представляло прегестационное ожирение у женщин, которое устанавливалось с помощью расчета ИМТ по антропометрическим данным до беременности (вес и рост). Экстрагенитальные заболевания определились по анамнезу, данным обменных карт, предоставленным заключениям смежных специалистов. В исследовании были включены те заболевания, которые встречались наиболее часто. Хроническая артериальная гипертензия характеризовалась повышением артериального давления до беременности или во время гестации до 20 недели выше 140/90 мм рт. ст. Варикозное расширение вен нижних конечностей определялось при визуальном осмотре. Заболевания почек, в частности хронический пиелонефрит, пищеварительного тракта и щитовидной железы были выявлены амбулаторно (женщины имели на руках заключение от врача-терапевта о наличии данных заболеваний). Все женщины с заболеваниями щитовидной железы во время беременности были дополнительно консультированы врачом-эндокринологом. Диагноз миопия устанавливался амбулаторно врачом-офтальмологом.

При оценке гинекологического анамнеза уделяли внимание на возраст коитархе и характеристику менструальной функции (возраст менархе, регулярность менструального цикла, длительность и объем менструальных кровотечений, болез-

ненность менструаций), а также на гинекологические заболевания (синдром поликистозных яичников (СПЯ), воспаление придатков матки, гиперплазия эндометрия в анамнезе, миома матки и аденомиоз). СПЯ устанавливался на основании предоставленной медицинской документации (заключение врача-гинеколога, ведущего беременность амбулаторно, о наличии данного заболевания, результаты ранее проведенных лабораторных и инструментальных методов исследования). Принимали к сведению факт о амбулаторном или стационарном лечении в анамнезе по поводу сальпингоофорита. У ряда обследуемых женщин в анамнез был поставлен диагноз гиперплазия эндометрия (пациенткам по этому поводу проводились аспирационная биопсия эндометрия или прицельная биопсия под контролем гистероскопии с последующей гистологической верификацией данного диагноза). Миома матки и аденомиоз верифицировались на основании УЗИ органов малого таза.

При сборе акушерского анамнез обращали внимание на количество родов, проведенных искусственных абортов, самопроизвольно прерванных и неразвивающихся беременностей.

Во время проведения анкетирования у всех женщин уточнялся факт прегравидарной подготовки (прием фолиевой кислоты, коррекция дефицитов витамина D и железа).

При оценке течения беременности проводили подсчет прибавки веса по триместрам и общей прибавки веса. В исследовались учитывались такие осложнения течения беременности, как угроза прерывания беременности, рвота беременных, преэклампсия, анемия, гестационный диабет.

Угрозой самопроизвольного выкидыша у обследуемых женщин во время данной гестации считали появление кровянистых выделений из половых путей и/или наличие эхографической картины по данным УЗИ отслойки хориона/плаценты в сроке беременности до 22 недель.

Рвота беременных устанавливалась на основании жалоб женщин на тошноту, ежедневную рвоту более 2-3 раз в I и II триместре беременности. У участниц исследования наблюдалась легкая и умеренная степень рвоты (до 10 раз в сутки).

Преэклампсия выявлялась после 20-й недели беременности. Данное заболевание характеризовалось повышением систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности.

Анемия диагностировалась по концентрации гемоглобина (Hb) в клиническом анализе крови. По определению ВОЗ анемией при беременности принято считать снижение Hb менее 110 г/л.

Гестационный диабет устанавливали на основании критериев диагностики, утвержденных клиническими рекомендациями «Гестационный сахарный диабет» (2016 г.).

При проведении анкетирования пациенток выполнялось также физикальное обследование. Во время выполнения данного обследования оценивались тип оволосения (по мужскому/женскому типу) и выраженность подкожно-жировой клетчатки, осматривались кожные покровы и видимые слизистые, пальпировались региональные лимфатические узлы, молочные железы и щитовидная железа.

Индекс массы тела (ИМТ) измеряли в $\text{кг}/\text{м}^2$, рассчитывали по формуле Адольфа Кетле (1869): $\text{ИМТ} = \text{масса тела, кг} / (\text{длина тела, м})^2$ [126].

«Согласно классификации ожирения по ИМТ нормой считается ИМТ = 18,5–25,0 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожирению 1-й степени соответствует ИМТ = 30,0–34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожирению 2-й степени – 35,0–39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожирению 3-й степени – ИМТ $\geq 40,0$ $\text{кг}/\text{м}^2$ » (ВОЗ, 1997).

«Среди методов родоразрешения проводился выбор между программированными родами, самопроизвольными родами и кесаревым сечением» [125].

«Методика программированных родов включала проведение преиндукции родов после определения степени «зрелости» шейки матки, оценка которой проводилась по шкале Бишопа (Таблица 2)» [2].

Таблица 2 – Оценки «зрелости» шейки матки (Bishop E. H., 1964)

Признак	Баллы		
	1	2	3
Открытие наружного зева, см	закрыт	1-2	3
Длина шейки матки, см	2 и более	1	сглажена
Расположение предлежащей части	над входом в малый таз	между верхним и нижним краем лона	на нижнем краю лона и ниже
Консистенция шейки матки	плотная	размягчена	мягкая
Положение шейки матки по отношению к крестцу	к крестцу	срединное	в проводной линии

При «недостаточно зрелой» и «незрелой» шейке матки по шкале Бишоп беременным назначался каждые 24 часа мифепристон 200 мг (не более двух доз) с последующей оценкой через 48-72 часа готовности родовых путей к родам. При «зрелой» шейке матки в условиях родильного отделения в утренние часы проводилось родовозбуждение путем амниотомии. Амниотомию проводили стерильным одноразовым пластиковым амниотомом (производитель: «Цзянсу СУЮН Медикал Материалс Ко., Лтд», Китай). Амниотомию производили во время влагалищного исследования с соблюдением всех правил асептики и антисептики вне схватки эксцентрично, медленно выводя околоплодные воды. При излитии околоплодных вод оценивали их количество, цвет, консистенцию.

При отсутствии эффекта от преиндукции мифепристоном применяли интрацервикальное введение дилатационного катетера Фолея (производитель: «Чжаньцян Стар Энтерпрайзис Ко., Лтд», Китай). По достижении «зрелой» шейки матки выполняли амниотомию [10].

После проведения амниотомии оценивалось развитие регулярной родовой деятельности в течение 6 часов. При отсутствии эффекта от родовозбуждения путем амниотомии внутривенно через инфузомат вводился раствор окситоцина. Раствор для внутривенной инфузии готовился согласно клиническому протоколу «Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение)» (2021). Для приготовления использовались 1 мл окситоцина (Окситоцин-Ферейн, Россия, регистрационный номер ЛС-001899) и 49 мл 0,9% раствора натрия хлорида (МОСФАРМ, Россия, регистрационный номер ЛСР-005263/07). Стартовая доза 3 мЕд/мин (1,8 мл/ч). Увеличивалась скорость введения окситоцина

каждые 20-30 минут на 1,8 мл до достижения 4-5 схваток за 10 минут под контролем состояния матери и кардиотографии (КТГ). По достижении необходимого количества схваток во время инфузии окситоцина фиксировались на минимальной эффективной дозе. Максимально допустимой скоростью введения считали 33 мЕд/мин (19,8 мл/час). При отсутствии эффекта от родовозбуждения окситоцином роды завершались путем проведения операции кесарево сечение.

В исследовании также проводился анализ особенностей течения родов и раннего послеродового периода, в частности оценка продолжительности периодов родов и подсчет общего объема кровопотери. Кроме того, исследовались осложнения послеродового периода, а именно: гипотоническое кровотечение, разрывы родовых путей, острый эндометрит.

Гипотоническое кровотечение отмечалось на фоне резкого снижения тонуса и сократительной способности матки в раннем послеродовом периоде. Данное состояние у женщин проявлялось патологической кровопотерей и заставляло врачей использовать дополнительные мероприятия по остановке кровотечения помимо применения утеротонических препаратов, такие как наружный массаж матки, ручное обследование стенок полости матки с удалением остатков плацентарной ткани и сгустков крови, бимануальная компрессия матки, баллонная тампонада матки.

Послеродовые травмы влагалища, шейки матки и промежности обнаруживались при визуальной оценке наружных половых органов и осмотре родовых путей с помощью зеркал.

Послеродовый эндометрит возникал на 2-5-й день послеродового периода и проявлялся повышением температуры тела до 38,0 С, болезненностью матки при пальпации и её субинволюцией, изменением характера лохий. Вспомогательным методом исследования при данном заболевании служил лабораторный (появление лейкоцитоза со сдвигом лейкоформулы влево в клиническом анализе крови, повышение фибриногена и С-реактивного белка).

Всем беременным, поступившим в родильный дом, с целью оценки состояния плода проводилось КТГ. Исследование проводилось на аппарате COROMETRICS (General Electric Company, США). Кроме того, КТГ записывалось

всем женщинам во время первого и второго периода родов. Во время проведения КТГ проводился анализ базальной ЧСС плода, variability базального ритма, акцелераций, децелераций. Кардиотокографические кривые оценивались по классификации FIGO (2015, Таблица 3).

Таблица 3 – Оценка КТГ по классификации FIGO, 2015

Нормальный тип (плод без гипоксии/ацидоза)	КТГ характеризуется базальным ритмом 110-160 уд/мин, variability 5-25 уд/мин, отсутствием повторных децелераций; наличие акцелераций указывает на отсутствие у плода гипоксии и ацидоза.
Сомнительный тип (низкая вероятность гипоксии/ацидоза)	КТГ характеризуется отсутствием хотя бы одной из характеристик нормального типа кривой, но также отсутствием патологических.
Патологический тип (высокая вероятность гипоксии/ацидоза)	КТГ характеризуется базальным ритмом <100 уд/мин; снижением variability >50 мин. или повышением variability >30 мин. или синусоидальным ритмом >30 мин.; повторными поздними или пролонгированными децелерациями >30 мин. или >20 мин., если снижена variability; или наличием одной пролонгированной децелерации >5 мин.; децелерации считают повторными, когда они сочетаются более чем с 50% маточных сокращений.

Здоровье детей в раннем неонатальном периоде (первые 7 суток жизни) изучали на основе измерения антропометрических показателей (рост, вес, окружности головы и груди), оценки состояния по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни, а также и адаптационных механизмов (активность сосательного рефлекса, транзиторное тахипноэ). Оценка состояния здоровья новорожденных по шкале Апгар включала определение следующих параметров: сердцебиения, дыхания, окраски кожных покровов, мышечного тонуса, рефлекторной возбудимости. Всем

детям также проводили исследования по выявлению гипогликемии и гипербилирубинемии.

Для выявления гипогликемии у новорожденных использовали глюкометр «Contour Plus» (Ascensia Diabetes Care Holdings, Швейцария) и тест-полоски этого же производителя. Гипогликемия определялась, если показатель глюкозы был ниже 2,6 ммоль/л.

С целью выявления гипербилирубинемии у новорожденных использовался неинвазивный портативный автоматический транскутанный двухканальный анализатор «БИЛИТЕСТ 2000» (НПП «ТЕХНОМЕДИКА», Россия). Измерение билирубина проводилось на лбу над переносицей или на верхней части груди новорожденного. Результат исследования выдавался в единицах транскутанного билирубинового индекса (ТБИ), имеющего высокую степени корреляции с концентрацией сывороточного билирубина. Полученный результат, выдаваемый анализатором «БИЛИТЕСТ 200», умножался на 10 с целью оценки концентрации общего билирубина в сыворотке крови. Гипербилирубинемией считалось числовое значение, превышающее 256 (что соответствует концентрации общего билирубина в сыворотке крови более 256 мкмоль/л).

У всех женщин исследовалась концентрация в сыворотке крови общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), а также уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), билирубина и его фракций. «Биохимический анализ проводился на аппарате Advia 1800 (Siemens, Германия) с использованием наборов реагентов компании «BioSystems» (Испания)» [127].

В третьем триместре беременным выполнялось УЗИ плода с доплерометрией для выявления пороков развития, ДФ, ЗРП, маловодия/многоводия, нарушений кровотока в маточных артериях и сосудах пуповины. 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 частотой 2-5 МГц или микроконвексного уни-

версального внутриволостного 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 УЗИ: измерялись бипаритальный диаметр головки плода, лобно-затылочный размер, окружность головы, средний диаметр грудной клетки, окружность живота, длина бедренной и плечевой костей, длина сомкнутой части цервикального канала; оценивались предполагаемая масса, ЧСС, положение и анатомическое строение плода, расположение и структура 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.

2.3 Определение иммунореактивности и белкового профиля

Иммунореактивность участниц исследования оценивалась с помощью «Эли-П-теста». «Данный тест основан на иммуноферментном анализе (ИФА) сывороточного уровня эмбриотропных аутоантител: к основному белку миелина (ОБМ), белкам, участвующим в регуляции миграции нейробластов головного и спинного мозга и их функциональной дифференцировке (S100), фракции негистоновых белков хроматина ткани мозга (АСВР-14/18) и фракции мембранных белков ткани головного мозга (МР-65)» [127].

Определение аутоантител класса IgG к ОБМ, S100, АСВР-С и МР-С проводили с помощью наборов ЭЛИ-П-Тест-1 для иммуноферментного анализа. Полученные методом ИФА результаты определения выражались в процентах от интенсивности реакции контрольной сыворотки (эталона), выраженной в единицах оптической плотности, и интерпретировались следующим образом (Таблица 4).

Таблица 4 – 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 Permap) в течение четырех минут в изократическом потоке подвижной фазы 3,5% этаннитрила с 0,08% с метановой кислотой и 0,03% этановой кислоты. Разделение пептидов проводили на аналитической колонке (Acclaim Permap) 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» [127].

«Регистрацию пептидов проводили на масс-спектрометре Orbitrap Fusion Lumos (Thermo Scientific, США) в режиме тандемного сканирования (диапазон сканирования 50-2000 масса/заряд). Определение пептидных ионов осуществлялась 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 исключались ионы с зарядом равным 1+ и более 5+. Максимальное время интеграции ионов в тандемном режиме не более 50 миллисекунд. Фрагментация ионов проводилась в HCD-режиме (high-energy collisional dissociation). Полученные спектры в результате фрагментации были преобразованы в центроидные списки пиков. С использованием поискового программного обеспечения OMSSA 2.1.9. опознавались пептиды и соответствующие им белки. Идентификация белков по полученным спектрам

проводилась по таксономической группе *Homo sapiens* в базе данных UniProtKB и SearchGUI. Спектры пептидов, пептиды и белки были проверены с точностью не более 1,0% ложноположительного результата» [127].

«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» [127].

«Критериями приемлемости для определения белков служило руководство по интерпретации данных масс-спектрометрии «Human Proteome Project 3.0», предложенное организацией «Протеом человека» (The Human Proteome Organization's). Идентифицированным белком считался, если в его структуре имелись не менее двух различающихся по последовательности пептидов, один из которых был протеотипным. Во внимание не принимались изоформоспецифические пептиды. Нормализованная суммарная интенсивность пептидов, принадлежащих к определенному белку, служила для оценки интенсивность белка. Полученную матрицу интенсивности белков использовали в дальнейшем для количественной оценки (рассчитывались медианы интенсивности для каждого белка)» [127].

«При статистической обработке результатов «к исследуемым группам применяли критерий Уилкоксона ($p < 0,05$) с поправкой Бенджамини – Ходжберга для проверки множественных гипотез для выявления выбросов и достоверных различий. Мера содержания белка была представлена как среднее значение коэффициента кратности изменений (FC) по отношению к контрольной группе» [127].

2.4 Методы статистической обработки

Для статистической обработки данных была выбрана компьютерная программа StatTech версии 1.2.0 (регистрационный номер 29 2020615715, Россия).

Все количественные признаки были исследованы на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данный критерий позволяет оценить значимость различий изучаемого распределения с нормальным распределением. Результат применения критерия – уровень значимости этих различий p , который

сопоставлялся с 0,05. Если p меньше 0,05, то распределение считалось ненормальным (так как отличия распределения и нормального распределения статистически значимы). Если p было больше 0,05 – распределение оценивалось как нормальное (так как отличия изучаемого распределения и нормального распределения несущественны).

При нормальном распределении количественных признаков указывались среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (STD), статистическая значимость оценивалась с помощью однофакторного дисперсионного анализа ($ANOVA$). При «ненормальном» распределении указывались медиана (Me) и межквартильный размах (IQR), а статистически значимые различия определялись с помощью критерия Краскела-Уоллиса.

При сравнении бинарных признаков с целью определения статистической значимости различий использовали точный критерий χ^2 Пирсона.

Для всех показателей статистически значимым различиями считался уровень $p < 0,05$.

Глава 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОНТИНГЕНТА ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Медико-социальная характеристика женщин исследуемых групп

Анализ возрастной структуры контингента исследования показал, что пациентки с ожирением и ожирением и анемией были старше нормовесных беременных ($p < 0,05$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Возрастная характеристика сравниваемых групп

Группы		N	Min	Max	M±SD (года)
Степени ожирения	Ожирение 1	38	21,0	42,0	29,7±4,9
	Ожирение 2	41	19,0	43,0	32,0±6,8*
	Ожирение 3	21	24,0	41,0	34,2±5,1*
Ожирение всего		100	19,0	43,0	31,6±6,0*
Ожирение+анемия		38	19,0	42,0	31,1±6,1*
Контроль		30	18,0	43,0	28,3±6,7
Примечание – * – различия между контрольной группой и остальными статистически значимы ($p < 0,05$).					

Старшую возрастную группу составили беременные с ожирением 3-й степени, средним возрастом 34,2±5,1 года (в контроле – 28,3±6,7 года, $p = 0,001$), на втором месте находились пациентки с ожирением 2-й степени, возраст которых составил 32,0±6,8 года (в контроле – 28,3±6,7 года, $p = 0,025$). Беременные с ожирением 1-й степени, а также пациентки из группы ожирения и анемии статистически не отличались по возрасту от беременных контрольной группы.

Следует отметить, что средний возраст общей когорты с ожирением был достоверно выше в сравнении с нормовесными беременными (31,6±6,0 года против 28,3±6,7 в контроле, $p < 0,05$). Пациентки с анемией и ожирением были старше в сравнении с контрольной группой (31,1±6,1 лет против 28,3±6,7 в контроле, $p < 0,05$).

Распределение беременных исследуемых групп по возрасту представлено на Рисунке 2.

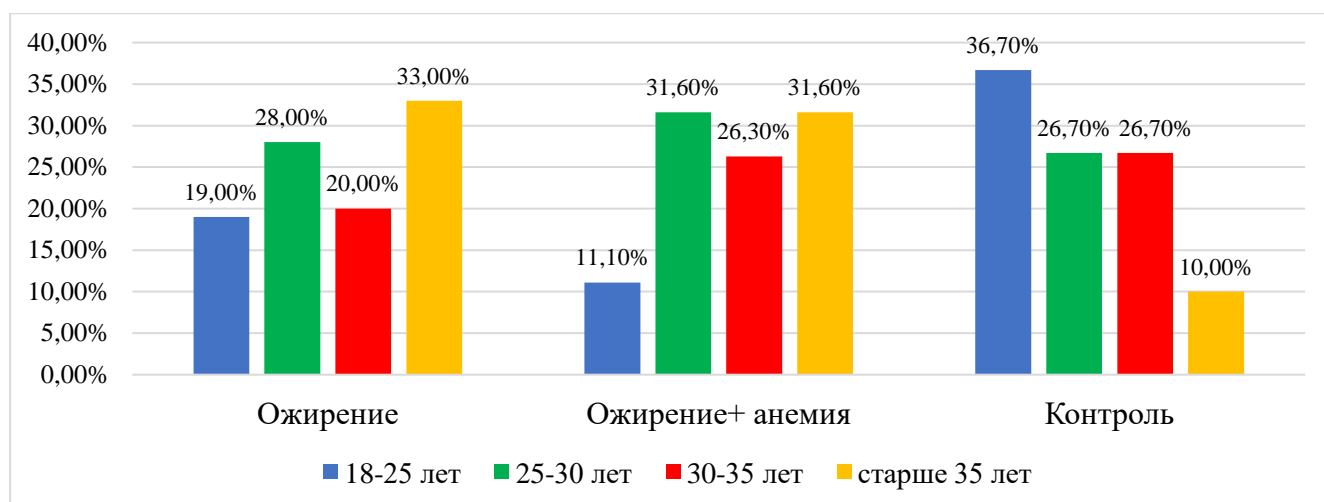


Рисунок 2 – Распределение пациенток исследуемых групп по возрасту

Доля пациенток старше 25 лет среди женщин с ожирением составила 81,0%, в группе контроля – 63,3% ($p = 0,04$). Кроме того, беременные старшей возрастной группы, старше 35 лет, встречались чаще в исследуемой группе в сравнении с контрольной (33,0% против 10,0% соответственно, $p = 0,009$; ОШ = 4,43; 95%-й ДИ 1,25–15,68; $p = 0,02$).

Среди беременных с ожирением и анемией доля беременных старше 25 лет была в 1,4 раза выше в сравнении с контрольной группой (89,5% против 63,3% соответственно, $p = 0,01$; ОШ = 4,92; 95%-й ДИ 1,37–17,60; $p = 0,01$). Доля беременных старше 35 лет среди беременных с ожирением и анемией была в 3,1 раза выше в сравнении с нормовесными пациентками (31,6% против 10,0% соответственно, $p = 0,03$; ОШ = 4,61; 95%-й ДИ 1,17–18,16; $p = 0,02$).

Распределение пациенток по уровню образования представлено в Таблице 6. Как видно из полученных данных, доля женщин с высшим образованием в группах с ожирением была достоверно ниже по сравнению с респондентками контрольной группы.

Следует отметить, что в общей когорте с ожирением беременные с высшим образованием встречались в 1,8 раз реже в сравнении с контрольной группой ($p = 0,002$).

Среднее специальное образование превалировало у женщин с ожирением по сравнению с нормовесными пациентками ($p = 0,001$).

Кроме того, доля женщин со средним образованием была достоверно выше у беременных с ожирением по сравнению с контрольной группой ($p = 0,03$).

Таблица 6 – Распределение пациенток сравниваемых групп по уровню образования, n (%)

Группы			Высшее		Среднее специальное		Среднее	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
Степени ожирения	Ожирение 1 (n = 38)	1	19	50,0*	13	34,2	6	15,8
	Ожирение 2 (n = 41)	2	16	39,0*	20	48,8*	5	12,2
	Ожирение 3 (n = 21)	3	6	28,6*	8	38,1	7	33,3
Ожирение всего (n = 100)		4	41	41,0*	41	41,0*	18	18,0*
Ожирение + анемия (n = 38)		5	15	39,5*	13	34,2	10	26,3*
Контроль (n = 30)		6	22	73,3	7	23,3	1	3,3
p-value			1–6 = 0,04		1–6 = 0,2		1–6 = 0,09	
			2–6 = 0,004		2–6 = 0,02		2–6 = 0,18	
			3–6 = 0,001		3–6 = 0,2		3–6 = 0,008	
			4–6 = 0,001		4–6 = 0,001		4–6 = 0,03	
			5–6 = 0,003		5–6 = 0,2		5–6 = 0,01	

Примечание – * – различия между контрольной группой и остальными статистически значимы ($p < 0,05$).

Среди респонденток с анемией и ожирением доля женщин с высшим образованием была в 1,9 раза меньше в сравнении с контрольной группой ($p = 0,006$). Однако среднее образование в группе женщин с анемией и ожирением встречалось достоверно чаще в сравнении с нормовесными пациентками ($p = 0,03$).

Анализ социального статуса обследованных пациенток представлен в Таблице 7. Проведенный анализ показал, что большинство беременных с ожирением были домохозяйками, доля в общей когорте респонденток составила 40,0% против 13,4% в контрольной группе ($p = 0,004$; ОШ = 4,33; 95%-й ДИ 1,40–13,36; $p = 0,01$). Доля работниц умственного труда среди женщин с ожирением была в 1,5 раза ниже по сравнению с нормовесными (38,0% против 83,3% соответственно, $p < 0,001$).

Отличительной особенностью беременных с анемией и ожирением было превалирование работниц физического труда в сравнении пациентками контрольной группы (28,9% против 3,3% соответственно, $p = 0,005$; ОШ = 12,76; 95%-й ДИ 1,53–105,86; $p = 0,02$).

Таблица 7 – Распределение пациенток по социальному статусу, n (%)

Группы			Домохозяйка		Работница ум- ственного труда		Работница физического труда	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
Степени ожирения	Ожирение 1 (n = 38)	1	14	36,8*	17	44,7*	7	18,4
	Ожирение 2 (n = 41)	2	16	39,0*	15	36,6*	10	24,4*
	Ожирение 3 (n = 21)	3	10	47,6*	6	28,6*	5	23,8*
Ожирение всего (n = 100)		4	40	40,0*	38	38,0*	22	22,0*
Ожирение + анемия (n = 36)		5	15	39,5*	12	31,6*	11	28,9*
Контроль (n = 30)		6	4	13,4	25	83,3	1	3,3
p-value			1-6 = 0,02 2-6 = 0,01 3-6 = 0,008 4-6 = 0,004 5-6 = 0,02		1-6 = 0,001 2-6 < 0,001 3-6 < 0,001 4-6 < 0,001 5-6 < 0,001		1-6 = 0,05 2-6 = 0,01 3-6 = 0,03 4-6 = 0,01 5-6 = 0,005	
Примечание – * – различия между группами статистически значимы (p < 0,05).								

Беременные всех исследуемых групп были сопоставимы по среднему росту (Таблица 8). Вес и ИМТ возрастали в соответствии с увеличением степени ожирения.

Таблица 8 – Росто-весовые показатели обследованного контингента женщин (M±SD)

Группы		N	Рост, см	Вес, кг	ИМТ, кг/м ²
Степени ожирения	Ожирение 1	38	165,5±5,9	83,9±5,8	30,6±4,7
	Ожирение 2	41	164,1±6,1	95,4±7,9	35,5±6,9
	Ожирение 3	21	163,4±4,8	108,5±15,7	40,7±9,1
Ожирение + анемия		38	164,7±5,8	87±10,1	37,8±5,1
Контроль		30	165,1±3,5	63,9±6,5	23,5±4,5
Примечание – ИМТ – индекс массы тела.					

Результаты исследования семейной наследственности по ожирению представлены в Таблице 9. Как видно из полученных данных, доля пациенток с семейным характером заболевания среди исследуемых групп была выше по сравнению с контрольной. Особого внимания заслуживает когорта беременных с ожирением 3-й степени, где доля женщин с отягощенной наследственностью у родителей составила 57,1% (в контрольной группе – 23,3%, p = 0,01; ОШ = 4,38; 95%-й ДИ 1,30–

14,68; $p = 0,01$), у родственников второй линии – 42,9% (в контрольной группе – 16,7, $p = 0,003$; ОШ = 3,75; 95%-й ДИ 1,03–13,64; $p = 0,04$).

Таблица 9 – Отягощенный семейный анамнез по ожирению, n (%)

Группы		Родители		Родственники 2-й линии	
		абс.	%	абс.	%
Ожирение 1 (n = 38)	1	13	34,2	9	23,7
Ожирение 2 (n = 41)	2	15	36,6	8	19,5
Ожирение 3 (n = 21)	3	12	57,1*	9	42,9*
Ожирение всего (n = 100)	4	40	40,0	26	26,0
Ожирение + анемия (n = 38)	5	18	47,4*	6	15,8
Контроль (n = 30)	6	7	23,3	5	16,7
p-value		1–6 = 0,2 2–6 = 0,1 3–6 = 0,01 4–6 > 0,05 5–6 = 0,04		1–6 = 0,3 2–6 = 0,5 3–6 = 0,003 4–6 > 0,05 5–6 = 0,6	
Примечание – * – различия между контрольной группой и остальными статистически значимы ($p < 0,05$)					

Среди беременных с ожирением и анемией доля беременных с отягощенной наследственностью у родственников 1 линии была выше в сравнении с частотой встречаемости признака у респонденток контрольной группы (47,4% против 23,3% соответственно, $p = 0,04$; ОШ = 2,95; 95%-й ДИ 1,02–8,52; $p = 0,04$).

Анализ данных, полученных при анкетировании, показал, что для пациенток с ожирением более характерны вредные привычки (Таблица 10). Обнаружены межгрупповые различия по табакокурению: в каждой исследуемой группе с ожирением частота женщин с никотиновой зависимостью была достоверно выше по сравнению с контрольной ($p < 0,05$).

При том, что пациентки исследуемых групп употребляли алкоголь в низком проценте случаев, курящих среди женщин с ожирением было в 6,4 раза больше ($p < 0,001$). Доля курящих женщин среди беременных с ожирением и анемией была в 5,1 раза больше в сравнении с таковой в контрольной группе ($p = 0,006$).

Таблица 10 – Вредные привычки, n (%)

Группы		Курение		Употребление алкоголя	
		абс.	%	абс.	%
Ожирение 1 (n = 38)	1	15	39,5*	4	10,5
Ожирение 2 (n = 41)	2	18	43,9*	5	12,1
Ожирение 3 (n = 21)	3	10	47,6*	3	14,3
Ожирение всего (n = 100)	4	43	43,0*	12	12,0*
Ожирение + анемия (n = 38)	5	13	34,2*	6	15,8*
Контроль (n = 30)	6	2	6,7	–	–
p-value		1–6 = 0,001 2–6 < 0,001 3–6 = 0,001 4–6 < 0,001 5–6 = 0,006		1–5 = 0,09 2–5 = 0,05 3–5 = 0,06 4–5 = 0,03 5–6 = 0,03	

Примечание – * – различия между контрольной группой и остальными статистически значимы (p < 0,05)

3.2. Экстрагенитальные заболевания у обследованных пациенток

Анализ структуры экстрагенитальных заболеваний (Таблица 11) показал, что пациентки с ожирением имели больший спектр соматических нозологий в сравнении с беременными контрольной группы.

Таблица 11 – Встречаемость экстрагенитальных заболеваний у женщин сравниваемых групп, n (%)

Группы	N	Артериальная гипертензия		Варикозная болезнь вен нижних конечностей		Миопия		Гипотиреоз		Хронический пиелонефрит		Хронический панкреатит	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ожирение 1	38	8	21,1*	6	15,8	7	18,4	6	15,8	10	26,3*	1	2,6
Ожирение 2	41	15	36,6*	3	7,3	4	9,7	3	7,3	16	39,0*	–	–
Ожирение 3	21	7	33,3*	–	–	1	4,8	3	23,8	7	33,3*	3	14,3
Ожирение всего	100	30	30,0*	9	9,0	12	12,0	12	12,0	33	33,0*	4	4,0
Ожирение+ анемия	38	9	23,7*	5	13,1	4	10,5	7	18,4	11	28,9*	3	7,9
Контроль	30	1	3,3	7	23,3	7	23,3	6	20,0	2	6,6	2	6,6

Примечание – * – различия между контрольной группой и остальными статистически значимы (p < 0,05)

Наиболее значимые различия между группами выявлены в частоте встречаемости артериальной гипертензии и хронического пиелонефрита у групп с ожирением в отличии от контрольной.

Так, среди пациенток с 1-й степенью ожирения артериальная гипертензия встречалась в 6,4 раза чаще в сравнении с нормовесными беременными ($p = 0,03$), доля артериальной гипертензии среди пациенток второй группы составила 36,6%, что достоверно выше в сравнении с контрольной ($p < 0,001$), каждая третья беременная с 3-й степенью ожирения имела артериальную гипертензию ($p = 0,005$). Доля пациенток с артериальной гипертензией в общей когорте с ожирением была выше в 9,0 раза в сравнении с нормовесными пациентками ($0,001$).

Частота встречаемости хронического пиелонефрита среди исследуемых групп также была достоверно выше в сравнении с контрольной ($p = 0,002$). У беременных с ожирением 1-й степени распространенность заболевания составила 26,3% (в контрольной группе 6,6%, $p = 0,03$; ОШ = 5,00; 95%-й ДИ 1,01–24,91; $p = 0,04$), у беременных с ожирением 2-й степени – 39,0% (в контрольной группе 6,6%, $p = 0,001$; ОШ = 8,96; 95%-й ДИ 1,87–42,88; $p = 0,006$), у пациенток с 3-й степенью ожирения – 33,3% (в контрольной группе 6,6%, $p = 0,01$; ОШ = 7,00; 95%-й ДИ 1,28–38,21; $p = 0,02$).

Для беременных с анемией и ожирением была характерна в 7 раз большая частота артериальной гипертензии в сравнении с пациентками контрольной группы ($p = 0,03$). Кроме того, доля пациенток с хроническим пиелонефритом в группе ожирения и анемии была в 4,4 раза больше в сравнении с таковой у нормовесных беременных ($p = 0,02$).

3.3. Репродуктивный анамнез и гинекологическое здоровье контингента исследования

Как видно из данных, представленных в Таблице 12, у большинства пациенток во всех группах исследования менструальный цикл был регулярным. Длительность менструального цикла между контрольной группой и пациентками с ожирением статистически не различались.

Выявлены достоверные различия в среднем возрасте наступления менархе: у пациенток контрольной группы менструации начинались раньше, чем у беременных с ожирением.

Таблица 12 – Характеристика менструального цикла

Группы	N	Менархе, лет	Регулярность (да)		Длительность, дни	Продолжительность менструации, дни
		М ± SD	абс.	%	М ± SD	М ± SD
Ожирение 1-й степени	38	13,3±1,2*	34	89,5	34,4±3,1	5,5±3,2*
Ожирение 2-й степени	41	13,2±1,6	38	90,5	33,3±8,4	5,5±1,3*
Ожирение 3-й степени	21	12,9±0,9	18	90,0	37,5±5,1	5,3±1,2*
Ожирение всего	100	13,2±1,3*	90	90,0	34,5±1,5	5,5±2,2*
Ожирение + анемия	38	13,2±1,4*	33	91,7	33,2±9,6	5,5±2,3*
Контроль	30	12,8±1,0	27	90,0	29,7±3,6	4,4±0,7

Примечание – * – различия между контрольной группой и остальными статистически значимы (p < 0,05)

Продолжительность менструации у беременных с ожирением была больше в сравнении с контрольной группой. Структура гинекологических заболеваний у пациенток исследуемых групп представлена в Таблице 13.

Таблица 13 – Гинекологические заболевания в анамнезе у женщин сравниваемых групп, n (%)

Группы	n	Наличие заболевания		СПЯ		Гиперплазия эндометрия		Миома матки малых размеров		Аденомиоз		Хронический сальпингоофорит	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ожирение 1-й степени	38	28	73,7*	12	31,6*	6	15,8*	4	2,6	3	7,9	3	7,9
Ожирение 2-й степени	41	40	97,6*	16	39,0*	8	19,5*	6	14,6	7	17,1	3	7,7
Ожирение 3-й степени	21	20	95,2*	10	47,6*	5	23,8*	–	–	5	23,8*	–	–
Ожирение всего	100	88	88,0*	38	38,0*	19	19,0*	10	10,0	15	15,0	6	6,0
Ожирение + анемия	38	33	86,8*	5	13,2	8	21,0*	10	26,3*	9	23,7*	1	2,6
Контроль	30	6	20,0	3	10,0	–	–	2	6,7	1	3,3	–	–

Примечание – * – различия между контрольной группой и остальными статистически значимы (p < 0,05). СПЯ – синдром поликистозных яичников

У пациенток с ожирением гинекологические заболевания встречались в 4 раза чаще, чем в группе контроля (88,0% против 20,0%, $p < 0,001$).

Среди гинекологических заболеваний у женщин с ожирением следует выделить СПЯ. В общей когорте с ожирением заболевание встречалось в 3,8 раза чаще, чем у нормовесных беременных ($p = 0,002$).

Гиперплазия эндометрия в анамнезе встречалась чаще у беременных с ожирением по сравнению с нормовесными пациентками ($p = 0,004$). Аденомиоз встречался в 7 раз чаще среди пациенток с ожирением 3 ($p = 0,01$).

У беременных с анемией и ожирением гинекологические заболевания встречались в 4 раза чаще, чем в группе контроля ($p < 0,001$). В их структуре преобладали такие нозологии, как аденомиоз, миома матки малых размеров, гиперплазия эндометрия.

Доля женщин с аденомиозом в изучаемой когорте была в 7,1 раза больше в сравнении с контрольной группой ($p = 0,02$). Частота встречаемости миомы матки малых размеров в анамнезе у беременных с анемией и ожирением была в 3,9 раза выше в сравнении с нормовесными пациентками ($p = 0,03$). Гиперплазия эндометрия встречалась в анамнезе у 21,0% пациенток с анемией и ожирением (в контроле – не зарегистрировано, $p = 0,007$).

Анализ возраста начала половой жизни (Таблица 14) показал более поздний дебют у пациенток с ожирением.

Таблица 14 – Возраст начала половой жизни у женщин сравниваемых групп, n (лет)

Группы	n	min	max	Mean \pm SD
Ожирение 1	38	15	27	19,5 \pm 3,0*
Ожирение 2	41	14	27	18,3 \pm 2,5
Ожирение 3	21	13	26	18,4 \pm 2,9
Ожирение всего	100	14	28	18,8 \pm 2,8
Ожирение + анемия	38	14	27	18,7 \pm 2,8
Контроль	30	15	21	17,5 1,6

Примечание – * – различия между контрольной группой и остальными статистически значимы ($p < 0,05$)

Распределение обследованных женщин по паритету (Таблица 15) показало, что большая часть пациенток из группы контроля и групп с ожирением оказались повторнородящими. Однако беременные из группы анемии и ожирения оказались преимущественно первородящими (52,6% против 23,3% в контроле, $p = 0,01$).

Таблица 15 – Распределение обследованных женщин по паритету

Группы	Первородящие		Повторнородящие	
	абс.	%	абс.	%
Ожирение 1 (n = 38)	17	44,7	21	55,3
Ожирение 2 (n = 41)	15	36,6	26	63,4
Ожирение 3 (n = 21)	6	28,6	15	71,4
Ожирение всего (n = 100)	38	38,0	62	62,0
Ожирение + анемия (n = 38)	20	52,6*	18	47,4*
Контроль (n = 30)	7	23,3	23	76,7

Примечание – * – различия между контрольной группой и остальными статистически значимы ($p < 0,05$)

Исследование репродуктивного анамнеза (Таблица 16) показало, что у большинства пациенток и контрольной, и исследуемых групп были роды.

Таблица 16 – Репродуктивный анамнез обследуемого контингента женщин

Группа	Роды		Ранние потери беременности		Артифициальные аборты	
	абс	%	абс	%	абс	%
Ожирение 1 (n = 38)	21	55,3	12	31,5*	5	13,1
Ожирение 2 (n = 41)	26	63,4	13	31,7*	2	4,9
Ожирение 3 (n = 21)	15	71,4	4	19,0	3	14,2
Ожирение всего (n = 100)	61	61,0	29	29,0*	10	10,0
Ожирение + анемия (n = 38)	18	47,4*	12	31,6*	8	21,0
Контроль (n = 30)	27	90,0	3	10,0	10	33,3

Примечание – * – различия между контрольной группой и остальными статистически значимы ($p < 0,05$).

Среди пациенток с ожирением доля женщин с ранними репродуктивными потерями (самопроизвольные выкидыши, неразвивающиеся беременности в 1 триместре гестации) в анамнезе была больше в 2,9 раза по сравнению с нормовесными беременными ($p = 0,02$). Достоверно значимых различий в частоте абортс между группами выявлено не было.

В группе с ожирением и анемией доля женщин с родами в анамнезе была в 1,9 раз меньше в сравнении с контрольной группой ($p < 0,001$). Доля респонденток с ранними репродуктивными потерями в анамнезе среди изучаемой когорты была в 3,2 раза выше в сравнении с нормовесными пациентками ($p = 0,03$).

3.4 Анализ особенностей течения беременности у пациенток исследуемых групп

Пациентки с ожирением реже нормовесных беременных проходили прегравидарную подготовку (Таблица 17).

Таблица 17 – Прегравидарная подготовка, n (%)

Группы		Да		Нет	
		абс.	%	абс.	%
Ожирение 1 (n = 38)	1	15	39,5*	23	60,5*
Ожирение 2 (n = 41)	2	8	19,5*	33	80,5*
Ожирение 3 (n = 21)	3	5	23,8*	16	76,2*
Ожирение всего (n = 100)	4	28	28,0*	72	72,0*
Ожирение + анемия (n = 38)	5	9	23,7*	29	76,3*
Контроль (n = 30)	6	19	63,3	11	36,7
p-value		1–6 = 0,04 2–6 < 0,001 3–6 = 0,005 4–6 < 0,001 5–6 = 0,001			
Примечание – * – различия между контрольной группой и остальными статистически значимы ($p < 0,05$)					

Согласно результатам исследования, беременные с ожирением в 2,3 раза реже проходили прегравидарную подготовку в сравнении с пациентками контрольной группы ($p < 0,001$).

В группе с анемией и ожирением доля пациенток, проходивших подготовку к беременности, была в 2,7 раза меньше в сравнении с нормовесными пациентками ($p = 0,001$).

Как видно из данных, представленных в Таблице 18, общая прибавка и набор веса по триместрам у беременных с 1-й и 2-й степенями ожирения, ожирением и анемией были сопоставимы.

В целом для исследуемых групп была характерна следующая закономерность: чем больше прегестационный ИМТ, тем меньше прибавка веса за беременность. Пациентки с ожирением 3-й степени прибавляли в весе достоверно меньше по сравнению с другими группами с ожирением и группой контроля.

Таблица 18 – Прибавка массы тела за беременность, кг

Группа	ОПВ	ПВ 1-й три- местр	ПВ 2-й три- местр	ПВ 3-й три- местр
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD
Ожирение 1-й степени (n = 38)	15,1 \pm 4,6*	3,9 \pm 2,1*	4,8 \pm 1,6*	5,2 \pm 2,7*
Ожирение 2-й степени (n = 41)	13,9 \pm 7,1*	3,0 \pm 2,0*	5,3 \pm 4,2*	6,6 \pm 2,8*
Ожирение 3-й степени (n = 21)	8,1 \pm 6,9	0,6 \pm 3,0	2,7 \pm 0,9	2,9 \pm 0,9
Ожирение всего (n = 100)	13,9 \pm 6,7	2,9 \pm 2,5	4,5 \pm 3,0	5,2 \pm 3,0
Ожирение + анемия (n = 38)	13,8 \pm 6,5	3,0 \pm 2,5	4,7 \pm 2,9	5,4 \pm 2,9
Контроль (n = 30)	13,7 \pm 3,5*	3,5 \pm 1,7*	4,0 \pm 2,8*	5,1 \pm 1,9*
Примечание – ОПВ – общая прибавка в весе, ПВ – прибавка в весе; * – различия статистически значимы между группой «ожирение 3-й степени» и остальными ($p < 0,05$)				

Нами проведена оценка функционирования фето-плацентарной системы у беременных с анемией и ожирением по данным УЗИ (Таблица 19).

Из представленных данных видно, что пациенток с ожирением и анемией достоверно ($p < 0,05$) отличало от контрольной группы большая частота нарушений маточно-плацентарного кровотока (28,9% против 6,7% соответственно) и многоводия (28,9% против 3,3% соответственно). Для беременных с ожирением характерна достоверно большая частота ($p < 0,05$) нарушений маточно-плацентарного кровотока (25,0% против 6,7% соответственно).

Таблица 19 – Ультразвуковые критерии нарушения функционирования фето-плацентарного комплекса

Группы	Нарушение маточно-плацентарного кровотока	Нарушение плодово-плацентарного кровотока	Многоводие	Маловодие
Ожирение (n=100)	25 (25,0%)*	7 (7,0%)	8 (8,0%)	6 (6,0%)
Ожирение+анемия (n=38)	11 (28,9%)*	4 (10,5%)	11 (28,9%)*	5 (13,2%)
Контроль (n=30)	2 (6,7%)	-	1 (3,3%)	-

Примечание: * – различия между контрольной группой и остальными статистически значимы (p<0,05).

Анализ течения беременности (Таблица 20) показал, что для когорты с ожирением характерно более чем в 2 раза большее количество осложнений гестации (p < 0,001). Так, доля пациенток с преэклампсией среди беременных с 1 степенью ожирения была в 2,6 раз выше (p = 0,002), среди пациенток с ожирением 2-й степени – в 3,1 раза (p = 0,001), у женщин с 3 степенью ожирения – в 3,1 раза больше по сравнению с респондентками группы контроля (p < 0,001). В общей когорте с ожирением доля беременных с преэклампсией была в 2,9 раза больше в сравнении с нормовесными пациентками (p < 0,001).

Таблица 20 – Осложнения течения беременности

	Наличие осложнений беременности		Угроза прерывания в 1-м или 2-м триместре		Рвота беременных		Преэклампсия		Гестационный сахарный диабет		Анемия	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Ожирение 1 (n = 38)	34	89,5*	3	7,9	8	21,0	23	60,5*	13	34,2*	16	28,9*
Ожирение 2 (n = 41)	37	90,2*	2	4,9	11	26,2	30	73,1*	18	43,9*	11	14,6*
Ожирение 3 (n = 21)	19	90,4*	10	47,6*	5	23,8	15	71,4*	12	57,1*	9	42,8*
Ожирение всего (n = 100)	90	90,0*	15	15,0	24	24,0	68	68,0*	43	43,0*	36	36,0*
Ожирение + анемия (n = 38)	28	73,7*	7	18,4	5	13,2	30	78,9*	15	39,4*	-	-
Контроль (n = 30)	11	40,0	6	20,0	4	13,3	7	23,3	4	13,3	1	3,3

Помимо преэклампсии, течение беременности с ожирением было ассоциировано с развитием анемии. У пациенток 1 степенью ожирения страдала почти каждая третья (p < 0,001), у беременных 2-й группы частота заболевания была в 4 раза больше,

чем в контроле ($p = 0,008$), у женщин 3-й группы исследования – в 13 раз ($p < 0,008$), в общей когорте с ожирением – в 11 раз ($p < 0,001$).

У беременных с ожирением достоверно чаще в сравнении с контрольной группой встречалась заболеваемость гестационным диабетом. Доля пациенток с ГСД среди беременных с ожирением 1-й степени была в 2,6 раз выше ($p = 0,04$), среди беременных с ожирением 2-й степени – в 3,3 раза выше ($p = 0,005$), среди пациенток с ожирением 3-й степени – в 4,3 раза выше ($p = 0,001$), в общей группе с ожирением – в 3,2 раза выше в сравнении с нормовесными беременными ($p = 0,002$).

Течение беременности у пациенток с ожирением 3-й степени достоверно чаще осложнялось угрозой прерывания беременности (47,6%, в контрольной группе – не выявлено, $p < 0,001$).

Среди беременных с анемией и ожирением осложненное течение беременности имели 73,7% респонденток, что достоверно больше в сравнении с контрольной группой, где осложнения гестации встречались в 40,0% случаев ($p = 0,003$). Преэклампсия в 3,4 раза чаще осложняла течение беременности у пациенток с анемией и ожирением ($p < 0,001$). Доля женщин с гестационным диабетом у беременных исследуемой когорты была в 2,9 раза больше в сравнении с контрольной группой ($p = 0,02$).

Частота встречаемости типов ГСД среди исследуемого контингента представлен на Рисунке 3. Как видно из представленных данных, у беременных с ожирением превалировал ГСД на инсулинотерапии, в то время как у пациенток контрольной группы встречался лишь ГСД на диетотерапии.

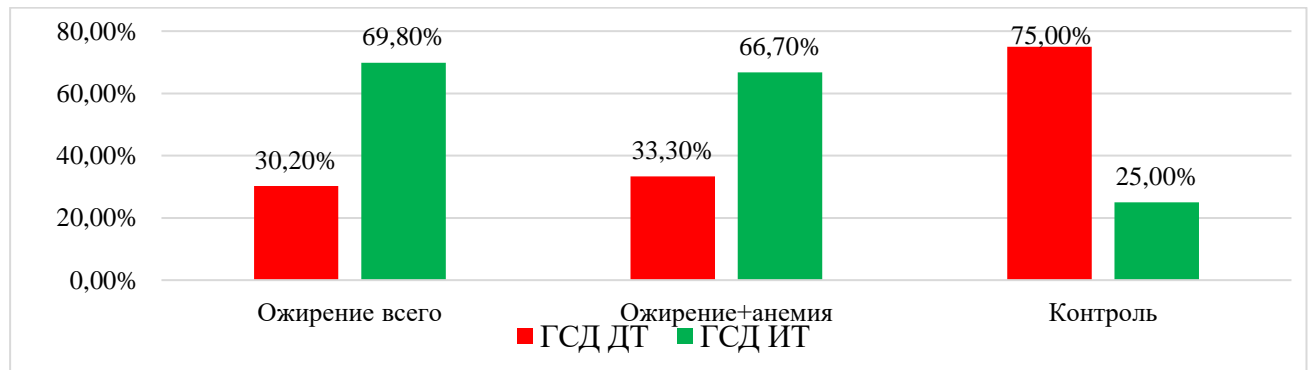


Рисунок 3 – Типы ГСД у беременных исследуемых групп (ДТ – диетотерапия, ИТ – инсулинотерапия)

Нами была проанализирована структура степени анемии, развившейся во время беременности, у женщин с ожирением (Таблица 21). Следует отметить, что в большинстве случаев встречалась легкая степень заболевания. Средняя степень анемии зарегистрирована у 18,8% пациенток с ожирением 1-й степени, у 9,1% женщин с ожирением 2-й степени, у пациенток с ожирением 3-й степени – не зарегистрировано. В общей когорте с ожирением анемия легкой степени осложняла течение беременности в 88,9% случаев, анемия средней степени тяжести – в 11,1%. Случаев анемии тяжелой степени ни в исследуемых, ни в контрольной группе выявлено не было.

Таблица 21 – Распределение анемии по степени тяжести среди беременных с ожирением

Группы	Анемия легкой степени		Анемия средней степени	
	абс.	%	абс.	%
Ожирение 1-й степени (n = 16)	13	81,2	3	18,8
Ожирение 2-й степени (n = 11)	10	90,9	1	9,1
Ожирение 3-й степени (n = 9)	9	100	–	–
Ожирение всего (n = 38)	32	88,9	4	11,1
Контроль (n = 1)	1	100	–	–

Исследование уровня гемоглобина у беременных с ожирением и анемией, развившейся во время беременности (Таблица 22), выявило снижение его среднего уровня до $96,2 \pm 9,2$ г/л в первой группе, до $97,0 \pm 10,2$ г/л во второй группе, до $97,6 \pm 11,4$ г/л в третьей группе.

Таблица 22 – Уровень гемоглобина в крови у женщин с анемией и ожирением, г/л

Группы	N	Min	Max	M ± SD
Ожирение 1-й степени	16	78,0	143,0	$96,2 \pm 9,2$
Ожирение 2-й степени	11	83,0	107,0	$97,0 \pm 10,2$
Ожирение 3-й степени	9	90,0	110,0	$97,6 \pm 11,4$
p-value	> 0,05			

Анализ концентрации сывороточного железа у пациенток с анемией и ожирением (Таблица 23) выявил значимое ее снижение во всех группах.

Таблица 23 – Уровень сывороточного железа у женщин с анемией и ожирением, мкмоль/л

Группы	N	Min	Max	M ± SD
Ожирение 1-й степени	16	4,1	9,5	5,8±1,6*
Ожирение 2-й степени	11	6,6	9,2	7,1±1,7*
Ожирение 3-й степени	9	4,2	8,5	6,3±1,5*
p-value	< 0,05			

Так, у беременных с ожирением 1-й степени средний уровень показателя составил 5,8±1,6 мкмоль/л, у пациенток с ожирением 2-й степени – 7,1±1,7 мкмоль/л, у женщин с ожирением 3-й степени – 6,3±1,5 мкмоль/л.

Таким образом, течение беременности с ожирением было ассоциировано с развитием железодефицитной анемии преимущественно легкой степени тяжести.

Оценив объем кровопотери в родах у пациенток с ожирением без анемии (Таблица 24), не выявлено достоверных различий между контрольной группой и исследуемыми. Объем кровопотери в родах у женщин всех групп не выходил за пределы физиологической нормы. Распространенность нарушений плодово-плацентарного кровотока и маловодия среди групп статистически не различалась.

Таблица 24 – Объем кровопотери в родах у женщин с ожирением без анемии, мл

Группы	N	M ± SD
Ожирение 1-й степени	22	293,1±83,8
Ожирение 2-й степени	30	313,6±97,7
Ожирение 3-й степени	12	311,1±141,7
Контроль	30	269,0±50,9
p-value	>0,05	

При исследовании объема кровопотери в родах у женщин с анемией и ожирением (Таблица 25), обнаружены достоверно значимые различия в сравнении с контрольной группой.

Беременные с ожирением и анемией теряли в родах больше крови в отличии от нормовесных пациенток контрольной группы.

Таблица 25 – Объем кровопотери в родах у женщин с ожирением и анемией, мл

Группы	N	M ± SD
Ожирение 1-й степени	16	315,5±102,9*
Ожирение 2-й степени	11	376,4±148,4*
Ожирение 3-й степени	9	351,0±135,0*
Ожирение всего	36	347,6±128,8*
Ожирение + анемия	38	343,8±128,9*
Контроль	30	269,0±50,9
p-value		1-6 = 0,02 2-6 < 0,001 3-6 = 0,002 4-6 < 0,001 5-6 = 0,003
Примечание – * – различия между контрольной группой и остальными статистически значимы (p < 0,05)		

Кровопотеря в родах в общей когорте с ожирением и у пациенток с ожирением, вступивших в беременность с анемией, не различалась, но была достоверно больше в сравнении с таковой у нормовесных женщин (347,6±128,8 мл – для ожирения, 269,0±50,9 мл – в контроле, p < 0,001; 343,8±128,9 мл – для анемии и ожирения, 269,0±50,9 мл – в контроле, p = 0,003). Таким образом, анемия, развившаяся до или в течение беременности, увеличивает объем кровопотери в родах у женщин с ожирением.

Резюме. Клинико-анамнестическими особенностями пациенток с ожирением и анемией являлись: возраст старше 25 лет; высокая доля беременных старше 35 лет; преобладание социального статуса домохозяек и работниц физического труда; среднее образование; курение; употребление алкоголя; отсутствие прегравидарной

подготовки; высокая частота артериальной гипертензии, хронического пиелонефрита; поздний возраст менархе; длительные менструации; СПКЯ, аденомиоза и гиперплазии эндометрия в анамнезе; ранние потери беременности; большой объем кровопотери в родах.

Глава 4. ИММУНО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГОМЕОСТАЗА ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ И АНЕМИЕЙ

4.1. «Метаболический портрет» контингента исследования

При сравнении липидного профиля беременных с ожирением (Таблица 26) выявлены достоверно значимые различия в концентрации холестерина и липопротеинов низкой плотности между группами.

Таблица 26 – Липидный профиль женщин с ожирением

	Холестерин	ЛПВП	ЛПНП	Триглицериды
Ожирение 1 (n = 38)	6,5±0,9*	1,9±1,3	3,0±0,6*	3,8±1,9
Ожирение 2 (n = 41)	5,9±0,9*	1,5±0,4	2,3±0,7*	2,6±0,9
Ожирение 3 (n = 21)	6,1±0,8	1,8±0,3	3,7±0,9*	2,9±0,5
Ожирение + анемия (n = 38)	6,2±0,9	1,7±0,8	2,7±0,7	3,1±1,5

Примечание – * – различия статистически значимы ($p < 0,05$); ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

Согласно полученным результатам, когорту пациенток с ожирением 2-й степени отличали более низкие показатели липидограммы в сравнении с беременными из 1-й и 3-й исследуемых групп. Так, средний уровень холестерина у беременных с ожирением 2-й степени был достоверно ниже в сравнении пациентками из 1-й группы ($p = 0,03$). Содержание в сыворотке крови ЛПНП у женщин с ожирением 3-й степени было выше по сравнению с таковым во 2-й группе ($p = 0,01$), а также у беременных с ожирением 1-й степени данный показатель был выше, чем у пациенток со 2-й степенью ожирения ($p = 0,04$). При анализе биохимических показателей (Таблица 27), достоверно значимых различий между группами выявлено не было.

Таблица 27 – Биохимические показатели у женщин с ожирением

	АЛТ	АСТ	Общий билирубин	Непрямой билирубин	Прямой билирубин
Ожирение 1 (n = 38)	17,0±9,3	19,1±9,2	8,0±3,2	5,9±2,7	2,8±2,1
Ожирение 2 (n = 41)	18,8±9,9	21,4±4,3	7,7±3,2	5,2±2,2	2,7±2,2
Ожирение 3 (n = 21)	15,5±7,5	17,6±7,9	8,0±4,8	5,9±3,9	2,9±2,2
Ожирение + анемия (n = 38)	17,4±9,3	19,7±11,5	7,8±3,6	5,7±2,8	2,7±2,1

Примечание – АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

4.2 Иммунологическая реактивность пациенток с ожирением

Проведенный анализ показал, что для беременных с ожирением была характерна гиперреактивность иммунного ответа (Таблица 28).

Таблица 28 – Распределение обследованных женщин по иммунологической реактивности

Группа	Нормо-реактивность		Гипер-реактивность		Гипо-реактивность	
	абс	%	абс	%	абс	%
Ожирение 1-й степени (n = 38)	12	31,6	20	52,6*	6	15,8*
Ожирение 2-й степени (n = 41)	10	24,4	23	56,1*	8	19,5
Ожирение 3-й степени (n = 21)	6	28,6	13	61,9*	2	9,5*
Ожирение всего (n = 100)	28	28,0	56	56,0*	16	16,0*
Ожирение+анемия (n = 38)	11	28,9	21	55,3*	6	15,8*
Контроль (n = 30)	19	40,0	6	20,0	12	40,0

Примечание – * – различия статистически значимы между контрольной группой и остальными (p < 0,05)

Доля пациенток с гиперреактивностью в когорте с ожирением 1-й степени оказалась больше по сравнению с контрольной группой в 2,6 раза (p = 0,006); доля женщин с гиперреактивностью в когорте с ожирением 2-й степени – больше в 2,8 раза (p = 0,002), среди беременных с ожирением 3-й степени частота гиперреактивности иммунного ответа была выше в 3,1 раза (p = 0,003). В общей когорте пациенток с ожирением встречаемость гиперреактивности была в 2,8 раза выше, чем в группе контроля (p < 0,001). Доля гиперреактивности среди группы с ожирением и анемией была в 2,8 раза выше в сравнении с контрольной (p = 0,003).

Гипореактивность сыворотки беременных с ожирением встречалась достоверно реже в сравнении с контрольной группой. Так, в общей когорте пациенток с ожирением частота гипореактивности иммунного ответа была в 2,5 раза ниже, чем у нормовесных пациенток (p = 0,007). Среди беременных с анемией и ожирением гипореактивность встречалась в 2,2 раза реже (p = 0,04).

Нами была изучена концентрация про- и противовоспалительных цитокинов группы интерлейкинов в сыворотке крови у беременных с ожирением (Таблица 29).

Как видно из представленных результатов, показатели средних концентраций провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1б и интерлейкина-8 – были выше в группах с ожирением 1-й и 3-й степеней в сравнении с пациентками со 2-й степенью ожирения (различия между группами статистически значимы, $p < 0,05$). Кроме того, отмечено наиболее высокое значение провоспалительного цитокина, интерлейкина 6, у пациенток с ожирением 1-й степени (различия между группами статистически значимы, $p < 0,05$).

Таблица 29 – Средние значения интерлейкинов у беременных с ожирением (пг/мл)

	ИЛ 1 б	ИЛ 4	ИЛ 6	ИЛ 8	ИЛ 10
Ожирение 1 (n = 38)	112,8±6,3*	106,2±27,7	110,1±20,7	114,0±7,5*	106,2±25,8
Ожирение 2 (n = 41)	99,3±36,4	100,3±36,4	91,4±42,6**	90,2±44,9	84,4±42,1
Ожирение 3 (n = 21)	107,4±4,3*	85,5±55,0	86,0±54,8 **	113,5±9,8*	94,5±37,3

Примечание – ИЛ-интерлейкин; * – различия между группой «ожирение 2-й степени» и остальными статистически значимы ($p < 0,05$), ** – различия между группой «ожирение 1-й степени» и остальными статистически значимы ($p < 0,05$).

При изучении концентрации других маркеров воспаления (Таблица 30), выявлены достоверно значимые различия между группами для фактора некроза опухоли и гамма-интерферона.

Таблица 30 – Средние значения маркеров воспаления у беременных с ожирением

	Лептин, нг/мл	ФНО, пг/мл	Гамма-интерферона, пг/мл
Ожирение 1 (n = 38)	116,1±8,4	90,7±42,1*	80,5±4,1*
Ожирение 2 (n = 41)	112,3±8,4	75,3±51,3*	47,7±46,8*
Ожирение 3 (n = 21)	113,7±10,2	109,2±7,13	103,2±1,8

Примечание – ФНО-фактор некроза опухолей; * – различия между группой «ожирение 3-й степени» и остальными статистически значимы ($p < 0,05$)

Как видно из полученных данных, наибольшее значение ФНО зарегистрировано у пациенток с ожирением 3-й степени, составившее 109,2±7,13 пг/мл, что достоверно выше по сравнению со значениями данного маркера у беременных с ожирением 1-й и 2-й степеней (90,7±42,1 пг/мл и 75,3±51,3 пг/мл соответственно,

$p < 0,05$). Следует отметить, что уровни ФНО между пациентками с ожирением 1 и 2-й степени статистически не различались.

Средняя концентрация гамма-интерферона оказалась достоверно выше у беременных с 3-й степенью ожирения – $103,2 \pm 1,8$ пг/мл, в то время как значение данного маркера воспаления для пациенток с ожирением 2-й степени составило $47,7 \pm 46,8$ пг/мл, а для беременных с ожирением 1-й степени – $80,5 \pm 45,1$ пг/мл (различия статистически значимы, $p < 0,05$).

Превалирование гиперреактивности иммунного ответа, высокая концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-16, ИЛ-8, ФНО, гамма-интерферона) у беременных с ожирением свидетельствует о способности жировой ткани инициировать и поддерживать процесс метавоспаления.

4.3 Особенности «протеомного статуса» беременных с ожирением

Учитывая, что по результатам исследования наиболее распространенными осложнениями течения беременности при ожирении являлись ГСД, преэклампсия и анемия, нами был проведен протеомный анализ, направленный на выявление возможных маркеров прогнозирования указанных заболеваний.

Среди общей когорты пациенток с ожирением выделили 4 идентификационных группы: в первую вошли беременные с ожирением и ГСД ($n = 43$), во вторую – с ожирением и преэклампсией ($n = 68$), в третью – женщины с ожирением и анемией ($n = 36$), в четвертую – беременные с ожирением ($n = 100$). Контрольная группа состояла из нормовесных беременных без анемии ($n = 30$).

По результатам масс-спектрометрического анализа, размер выборки общего для всех групп исследования протеома составил 119 уникальных белков. Для количественного определения белка при масс-спектрометрии рассчитывали нормализованный коэффициент спектральной распространенности (NSAF) для каждого идентифицированного протеида.

Для описания количественной разницы между NSAF белка в контрольной и исследуемой группах применяли коэффициент изменения (Fold change, FC). Значимым считалось двухкратное и более отличие FC ($FC > 2.0$ или $FC < 0,5$).

При использовании однофакторного дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса выявлен ряд белков, различия в спектральной распространенности которых в сравнении с контрольной группой были значимыми (Таблица 31).

Как видно из представленных данных, при сравнении состава белковых фракций исследуемых групп с ожирением выделено 8 молекул, концентрация которых достоверно отличалась от таковой у нормовесных беременных. Для группы ожирения и преэклампсии выделено 2 белка (Lumican, Immunoglobulin heavy variable 3-9), для беременных с анемией и ожирением – 4 белка (Lumican, Gelsolin, Thrombospondin-1, Apolipoprotein C-IV), для группы с ожирением – 3 белка (Keratin, type II cytoskeletal-1, Immunoglobulin kappa variable 2D-28, Zinc-alpha-2-glycoprotein). Протеиды, дифференциально экспрессируемые в группах исследования, выделены цветом.

Таблица 31 – Список дифференциально экспрессируемых белков в группах исследования с расчетом коэффициентов кратности изменения по отношению к контрольной группе

Группа	Keratin type II cytoskeletal 1	Lumican	Immunoglobulin heavy variable 3-9	Gelsolin	Immunoglobulin kappa variable 2D-28	Thrombospondin-1	Zinc-alpha-2-glycoprotein	Apolipoprotein C-IV
Ожирение + ГСД (n = 43)	0,575	0,704	0,819	0,838	0,882	0,966	0,991	1,126
Ожирение+ ПЭ (n = 68)	1,364	2,118*	2,149*	1,669	0,804	1,562	1,217	1,300
Ожирение+ анемия (n = 36)	0,927	0,475*	1,702	0,388*	1,451	0,488*	1,249	0,404*
Ожирение (n = 100)	2,046*	0,946	0,688	1,185	0,450*	0,637	0,463*	0,883
Примечание – * – различия между контрольной и исследуемыми группами по идентифицированным белкам статистически значимы (p < 0,05)								

Для более детального анализа и выявления белков, ассоциированных с ГСД, анемией и ПЭ у беременных с ожирением было решено определить концентрацию 8 выявленных молекул в сыворотках пациенток 1,2,3 групп относительно женщин

с ожирением, рассчитав коэффициент кратности изменения для каждой группы (Таблица 32).

Таблица 32 – Дифференциально экспрессируемые белки в группах сравнения относительно группы с ожирением

Группа	Immunoglobulin kappa variable 2D-28	Immunoglobulin heavy variable 3-9	Keratin type II cytoskeletal 1	Gelsolin	Thrombospondin-1	Zinc-alpha-2-glycoprotein	Lumican	Apolipoprotein C-IV
Ожирение + ГСД (n = 43)	2,140	1,961	0,707	1,276	0,281	1,515	0,744	1,190
Ожирение+ ПЭ (n = 68)	2,630	1,786	1,409	1,472	0,667	2,452*	2,239	3,124
Ожирение+ анемия (n = 36)	2,699	3,226	0,327*	0,458	0,453	0,766	0,502	2,474

Примечание – * – различия между группой с ожирением и исследуемыми группами по идентифицированным белкам статистически значимы ($p < 0,05$)

Проведенный анализ показал отсутствие специфичных белковых молекул для ГСД у беременных с ожирением, несмотря на наличие разницы в концентрациях для 2 идентифицированных протеидов (Immunoglobulin kappa variable 2D-28 и Thrombospondin-1).

В группе ожирения и ПЭ у 4 белковых молекул выявлены значимые коэффициенты изменения при сравнении их спектральных распространённостей с таковыми у пациенток с ожирением: Immunoglobulin kappa variable 2D-28, Zinc-alpha-2-glycoprotein, Lumican, Apolipoprotein C-IV. Однако статистически достоверным оказались различия лишь для Zinc-alpha-2-glycoprotein (цинк- α 2-гликопротеин, $p < 0,05$). Для когорты беременных с анемией и ожирением достоверно значимым оказался белок Keratin type II cytoskeletal 1 (кератин II типа цитоскелета, $p < 0,05$). Анализ взаимодействия между выявленными протеидами (Рисунок 4) показал наличие 12 рёбер связи между ними.

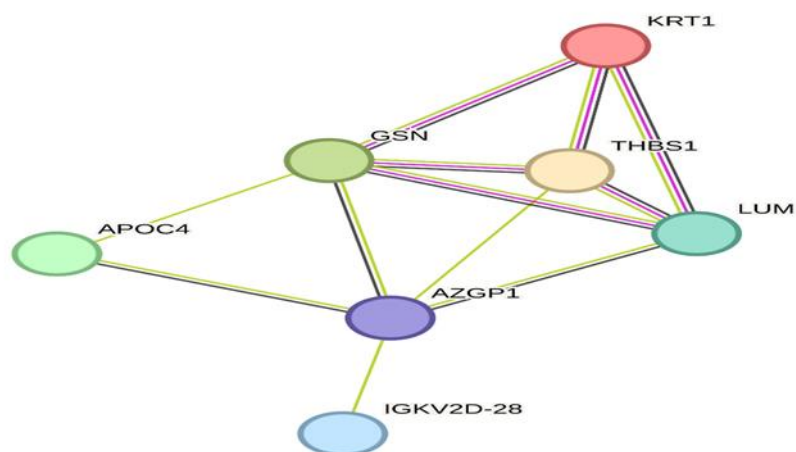


Рисунок 4 – Межмолекулярные взаимодействия между экспрессируемыми белками

Анализ распределения белков по клеточной и внеклеточной локализации представлен в Таблице 33.

Таблица 33 – Распределение белков по клеточной и внеклеточной локализации

Локализация	Число членов (белков) локализации	Геномное число членов локализации	FDR	Идентификаторы белков (генов)
Внеклеточное пространство	7	1027	2,47e-06	KRT1, THBS1, LUM, AZGP1, GSN, IGKV2D-28, APOC4
Микрочастицы крови	3	118	0,006	KRT1, GSN, IGKV2D-28
Органеллы за пределами клеточной мембраны	4	473	0,0064	THBS1, LUM, AZGP1, GSN
Внеклеточные везикулы	4	500	0,0064	THBS1, LUM, AZGP1, GSN
Коллагенсодержащий внеклеточный матрикс	3	198	0,0117	KRT1, THBS1, LUM
Внешняя инкапсулирующая структура	3	259	0,0225	KRT1, THBS1, LUM
Цитоплазма	2	57	0,0422	THBS1, GSN

Примечание – Нижнее пороговое значение FDR < 0,05; FDR (False Discovery Rates) – частота ложного обнаружения белка; KRT1 – Keratin type II cytoskeletal 1, THBS1 – Thrombospondin-1, LUM – Lumican, AZGP – Zinc-alpha-2-glycoprotein, GSN – Gelsolin, IGKV2D-28 – Immunoglobulin kappa variable 2D-28, APOC4 – Apolipoprotein C-IV

Большинство протеидов относится к белкам межклеточного матрикса, мембран клеточных элементов, внеклеточных везикул и саркоплазматического ретикулума. Отношение идентифицированных белков к элементам клеточного и внеклеточного матрикса свидетельствует о начале патогенетических изменений при ожирении на молекулярно-клеточном уровне.

Резюме:

- беременные с ожирением 2-й степени имели более благоприятный липидный профиль в сравнении с пациентками с ожирением 1-й и 3-й степеней;
- функционирование иммунной системы у беременных с ожирением характеризуется состоянием гиперреактивности;
- иммунный статус беременных с ожирением 1-й степени характеризуется более высокой концентрацией провоспалительных цитокинов: ИЛ-1б, ИЛ-8;
- иммунный статус беременных с ожирением 2-й степени характеризуется низким содержанием провоспалительных цитокинов: ИЛ-1б, ИЛ-8, ФНО, гамма-интерферона;
- иммунный статус беременных с ожирением 3-й степени характеризуется высокой концентрацией провоспалительных цитокинов: ИЛ-1б, ИЛ-8, ФНО, гамма-интерферона;
- специфичным серологическим маркером преэклампсии у беременных с ожирением является цинк-альфа 2-гликопротеин (его высокая концентрация в сыворотке крови, $FC = 2,452, p < 0,05$);
- специфичным серологическим маркером анемии у беременных с ожирением является кератин II типа цитоскелета (его низкая концентрация в сыворотке, $FC = 0,327, p < 0,05$).

Глава 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММИРОВАННЫХ РОДОВ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ И АНЕМИЕЙ

5.1. Анализ исходов родов у женщин с ожирением и анемией при разных методах родоразрешения

Среди исследуемых групп проводили оценку эффективности ПР путем сравнения акушерских и перинатальных исходов в зависимости от метода родоразрешения: спонтанные роды, программированные роды, кесарево сечение.

Как видно из Таблицы 34, во всех исследуемых группах превалировало родоразрешение путем ПР. На втором месте по распространенности находилось самопроизвольное начало родовой деятельности, на третьем – плановое кесарево сечение.

Таблица 34 – Методы родоразрешения женщин с ожирением

	Самопроизвольные роды		Программированные роды		Плановое кесарево сечение	
	абс	%	абс	%	абс	%
Ожирение 1-й степени (n = 38)	12	31,5	20	52,6	6	15,8
Ожирение 2-й степени (n = 41)	13	31,7	20	48,8	8	19,5
Ожирение 3-й степени (n = 21)	6	28,6	10	47,6	5	9,5
Ожирение всего (n = 100)	31	31,0	50	50,0	19	19,0
Ожирение +анемия (n = 38)	13	34,2	17	44,7	8	21,0

При оценке исходов ПР, установлено, что большинство пациенток родили через естественные родовые пути (Таблица 35) – 90,0% беременных первой группы, 95,0% пациенток второй группы, 70,0% женщин третьей группы, 88,0% всех пациенток с ожирением.

Частота экстренного абдоминального родоразрешения у беременных с ожирением 1-й степени составляла 10,0%, у пациенток с ожирением 2-й степени – 5,0%. Распространенность экстренного кесарева сечения оказалась наибольшей в группе женщин с ожирением 3-й степени – 30,0%. В общей когорте с ожирением лишь 12,0% ПР завершились экстренным абдоминальным родоразрешением, у беременных с ожирением и анемией – 17,6%.

Таблица 35 – Исходы программированных родов у беременных с ожирением

	Вагинальные роды		Экстренное кесарево сечение	
	абс	%	абс	%
Ожирение 1-й степени (n = 20)	18	90,0	2	10,0
Ожирение 2-й степени (n = 20)	19	95,0	1	5,0
Ожирение 3-й степени (n = 10)	7	70,0	3	30,0
Ожирение всего (n = 50)	44	88,0	6	12,0
Ожирение + анемия (n = 17)	14	82,4	3	17,6

Как видно из данных Таблицы 36, самопроизвольные роды у беременных с ожирением в большинстве случаев завершились через естественные родовые пути (67,7%), однако их доля оказалась в 0,7 раза меньше в сравнении таковой при программированных родах (88,0%).

Таблица 36 – Исходы самопроизвольных родов у беременных с ожирением

	Вагинальные роды		Экстренное кесарево сечение	
	абс	%	абс	%
Ожирение 1-й степени (n = 12)	8	66,7	4	33,3
Ожирение 2-й степени (n = 13)	9	69,2	4	30,8
Ожирение 3-й степени (n = 6)	4	66,7	2	33,3
Ожирение всего (n = 31)	21	67,7	10	32,3
Ожирение + анемия (n = 13)	10	76,9	3	23,1

Доля пациенток, родоразрешенных путем экстренного кесарева сечения при самопроизвольном начале родовой деятельности в общей когорте с ожирением, оказалась в 2,7 раз больше в сравнении с ПР. Среди беременных с анемией и ожирением частота экстренного кесарева сечения при самопроизвольных родах была в 1,3 раза выше в сравнении с программированными родами.

При попарном сравнении исходов программированных и самопроизвольных родов у общей когорты женщин с ожирением с использованием хи-квадрата Пирсона и критерия Фишера обнаружены достоверно значимые различия в частоте экстренного кесарева сечения между группами (Таблица 37).

Таблица 37 – Оценка значимости различий частот экстренного кесарева сечения при программированных и самопроизвольных родах у женщин с ожирением

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости / сила связи
Ожирение (n = 81)		
Хи-квадрат	4,954	0,027
Критерий Фишера	0,0274	p < 0,05
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,240	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,340	средняя
Ожирение + анемия (n = 30)		
Хи-квадрат	0,136	0,713
Критерий Фишера	0,531	>0,05
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,067	несущественная
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,095	несущественная

Достоверных различий в частоте экстренного абдоминального родоразрешения у женщин с ожирением и анемией при программированном и самопроизвольном родоразрешении выявлено не было.

Анализ причин экстренного КС у пациенток с ожирением, вступивших в роды самопроизвольно, представлен на Рисунке 5.

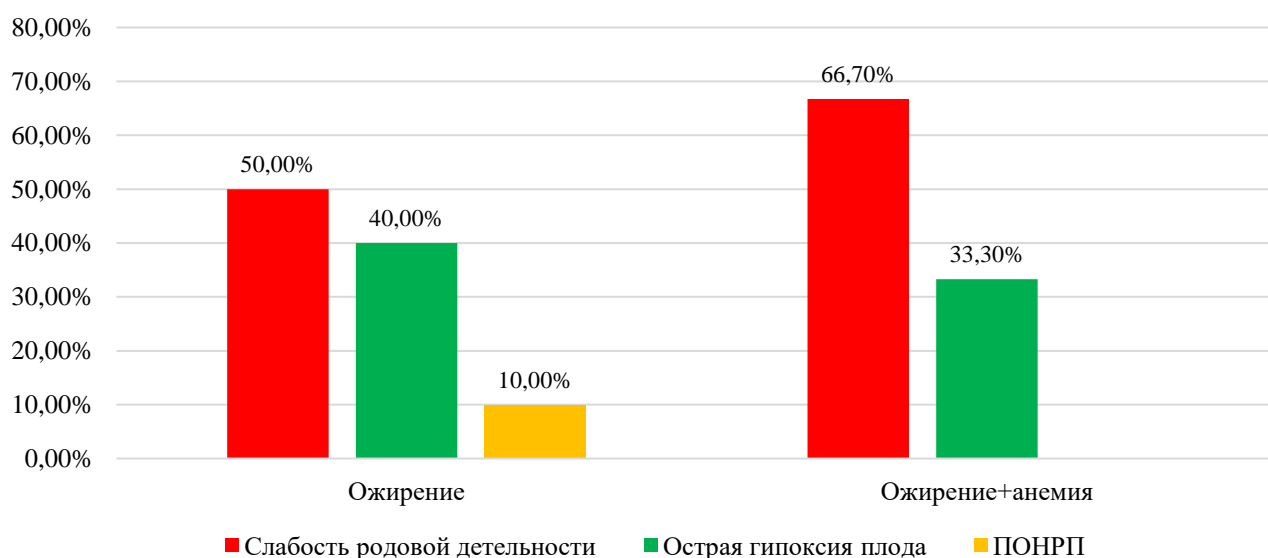


Рисунок 5 – Причины экстренного кесарева сечения при самопроизвольных родах

Превалирующим осложнением при самопроизвольном родоразрешении у беременных с ожирением была слабость родовой деятельности, частота которой составила 50,0%, на втором месте по распространённости находилась острая гипоксия плода – 40,0%, на третьем – преждевременная отслойка плаценты, встречающаяся в 10,0% случаев.

У пациенток с анемией и ожирением основной причиной при самопроизвольном родоразрешении была слабость родовой деятельности (66,7%), на втором месте – острая гипоксия плода (33,3%).

Структура причин экстренного кесарева сечения у женщин с ожирением при ПР представлена на Рисунке 6. У беременных с ожирением среди причин экстренного абдоминального родоразрешения с одинаковой частотой встречались слабость родовой деятельности и дистресс плода (33,3% для каждого осложнения), реже течение программированных родов осложнялось преждевременной отслойкой плаценты (16,7%) и отсутствием эффекта от родовозбуждения (16,7%).

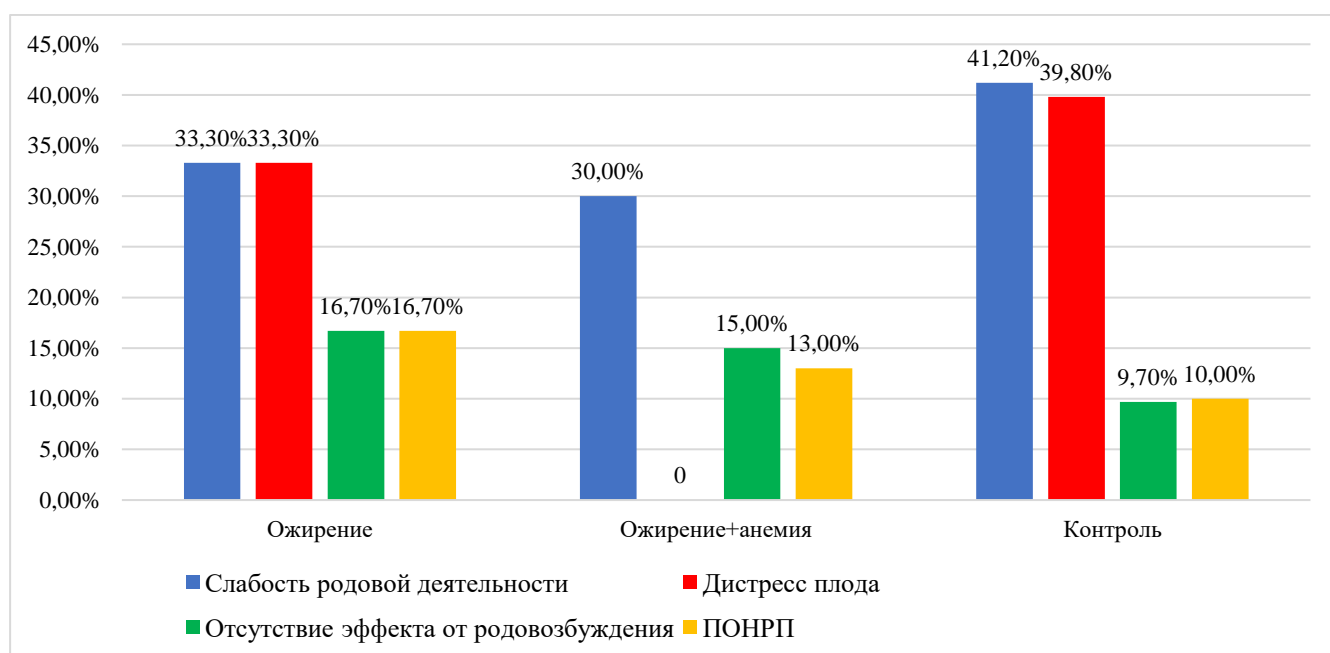


Рисунок 6 – Причины экстренного кесарева сечения при программированных родах

У беременных с анемией и ожирением основной причиной экстренного абдоминального родоразрешения являлась слабость родовой деятельности (30,0%),

на втором месте по частоте встречаемости было отсутствие эффекта от родовозбуждения (15,0%), на третьем – ПОНРП (13,0%). Дистресс плода у когорты с анемией и ожирением при родоразрешении путем ПР не встречался.

Следует отметить, что в целом структура ургентного абдоминального родоразрешения при программированных и самопроизвольных родах у была сопоставима.

Нами была оценена продолжительность самопроизвольных и программированных родов у женщин с ожирением (Таблица 38).

Таблица 38 – Продолжительность периодов родов у женщин с ожирением

Метод	I период, ч	II период, мин	III период, мин
Ожирение, M ± SD			
Самопроизвольные роды (n = 31)	9,2±2,9	25,8±5,7	10,5±4,3
Программированные роды (n = 50)	7,8±2,9*	24,6±6,7	10,5±3,9
p-value	< 0,001	>0,05	>0,05
Ожирение + анемия, M ± SD			
Самопроизвольные роды (n = 13)	10,4±3,1	24,0±5,9	13,1±7,9
Программированные роды (n = 17)	7,1±2,6*	22,5±6,3	9,4±1,6
p-value	< 0,05	>0,05	>0,05
Примечание – * – различия между группами статистически значимы (p < 0,05).			

Как видно из представленных данных, продолжительность I периода при программированных родах была достоверно меньше по сравнению с самопроизвольными (p < 0,001). Длительность II и III периодов между группами не различались.

При оценке продолжительности периодов родов у женщин с анемией и ожирением выявлены достоверно значимые различия в длительности первого периода родов. Так первый период родов длился дольше у пациенток, вступивших в роды самопроизвольно по сравнению с программированным родоразрешением (10,4±3,1 ч. против 7,1±2,6 ч., p < 0,05).

5.2. Оценка эффективности различных технологий «подготовки» шейки матки при программированных родах

Нами были рассмотрены основные техники преиндукции родовой деятельности (Таблица 39) при недостаточной зрелости шейки матки (менее 8 баллов по шкале Бишоп).

Таблица 39 – Виды методов «подготовки» шейки матки у женщин с ожирением при программированных родах

Метод	абс.	%
Ожирение (n = 50)		
Мифепристон	16	32,0
Цервикальный дилатационный катетер	18	36,0
Цервикальный дилатационный катетер +Мифепристон	16	32,0
Ожирение + анемия (n = 17)		
Мифепристон	5	29,4
Цервикальный дилатационный катетер	7	41,2
Цервикальный дилатационный катетер +Мифепристон	5	29,4

Как видно из представленных данных, в клинической практике применялись 3 вида преиндукции: применение мифепристона, использование цервикального дилатационного катетера и комбинация двух методов.

Нами была оценена продолжительность родов при каждом из методов преиндукции (Таблица 40).

У общей когорты с ожирением обнаружены достоверно значимые различия в продолжительности I периода родов.

При использовании цервикального катетера и комбинации методов (цервикальный катетер + мифепристон) I период был короче в сравнении с таковым при преиндукции мифепристоном ($p = 0,02$).

Продолжительность I периода родов у беременных с ожирением и анемией при использовании цервикального катетера была меньше в сравнении с двумя другими методами преиндукции родовой деятельности ($p = 0,04$).

Таблица 40 – Продолжительность родов при разных методах преиндукции

Метод	I период, ч	II период, мин	III период, мин
Ожирение (n = 50), M±SD			
Цервикальный дилатационный катетер (n = 18)	8,0±2,9*	24,7±6,9	10,5±3,8
Мифепристон (n = 16)	10,0±2,3	26,0±5,5	14,0±8,9
Цервикальный дилатационный катетер+ Мифепристон (n = 16)	8,4±2,7*	21,3±4,8	7,5±2,9
p-value	0,02	> 0,05	> 0,05
Ожирение + анемия (n = 17), M±SD			
Цервикальный дилатационный катетер (n = 7)	7,6±1,5*	20,0±4,5	9,2±1,2
Мифепристон (n = 5)	9,2±1,2	21,0±4,9	10,0±1,5
Цервикальный дилатационный катетер+ Мифепристон (n = 5)	8,0±2,1	22,3±3,9	9,5±2,0
p-value	0,04	> 0,05	> 0,05
Примечание – * – различия между группами статистически значимы (p < 0,05).			

На Рисунке 7 представлена структура осложнений в родах для каждого метода преиндукции у женщин с ожирением. Анализ данных показал, что меньшее количество осложнений зафиксировано при использовании цервикального дилатационного катетера.

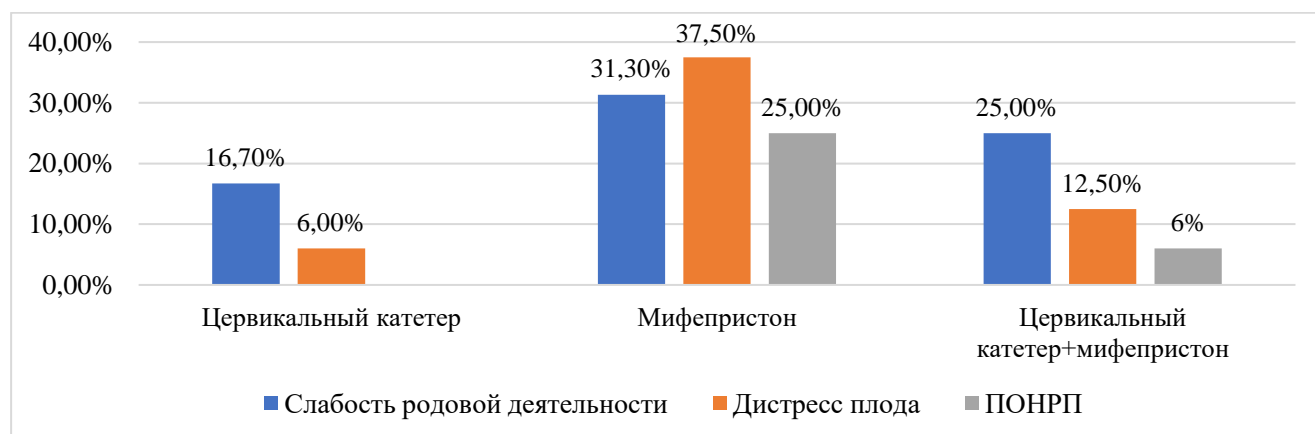


Рисунок 7 – Осложнения в родах у женщин с ожирением при разных методах преиндукции

Частота дистресса плода при использовании цервикального катетера была достоверно ниже, чем при применении мифепристона ($p = 0,03$). В группе с использованием цервикального катетера не было зафиксировано случаев преждевременной отслойки плаценты ($p = 0,04$).

На Рисунке 8 представлена структура осложнений в родах для каждого метода преиндукции у женщин с ожирением и анемией.

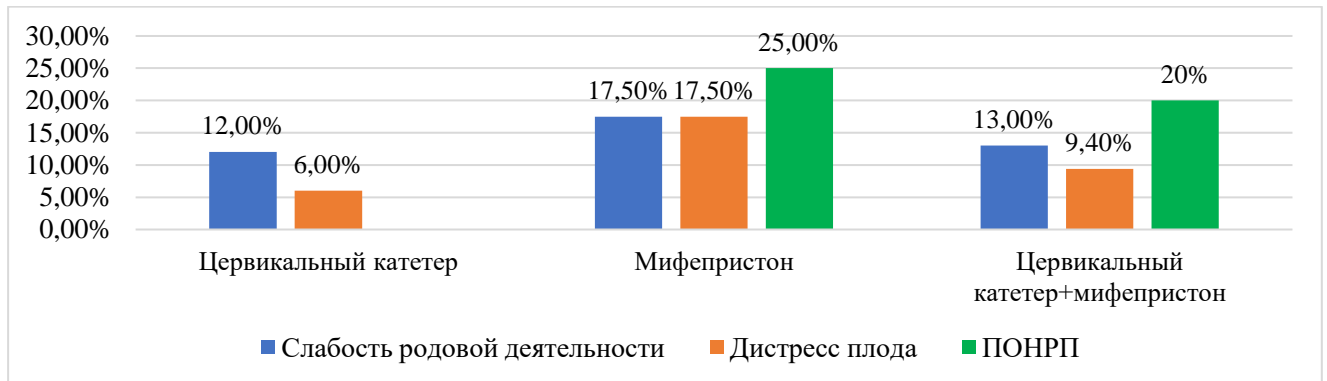


Рисунок 8 – Осложнения в родах у женщин с ожирением и анемией при разных методах преиндукции

Как видно из представленных данных, наименьшая частота осложнений родов у женщин с ожирением и анемией отмечена при использовании цервикального дилатационного катетера. Причем достоверно значимые различия обнаружены в распространенности дистресса плода: использование дилатационного катетера снижает в 2,9 раза его частоту (6,0% против 17,5% для мифепристона, $p=0,03$). Кроме того, выявлены статистически значимые различия в частоте ПОНРП между использованием цервикального катетера и мифепристона (отсутствие против 25,0% для мифепристона, $p<0,05$).

5.3 Осложнения послеродового периода

Исследование общей структуры послеродовых осложнений (Рисунок 9) у женщин с ожирением показало, что для программированных родов в структуре преобладали разрывы родовых путей.

При самопроизвольных родах чаще всего встречались разрывы родовых путей (17,4%), гипотоническое кровотечение (13,3%), для абдоминального родоразрешения наиболее частым осложнением являлась субинволюция матки, встречающаяся в 12,2% случаев.

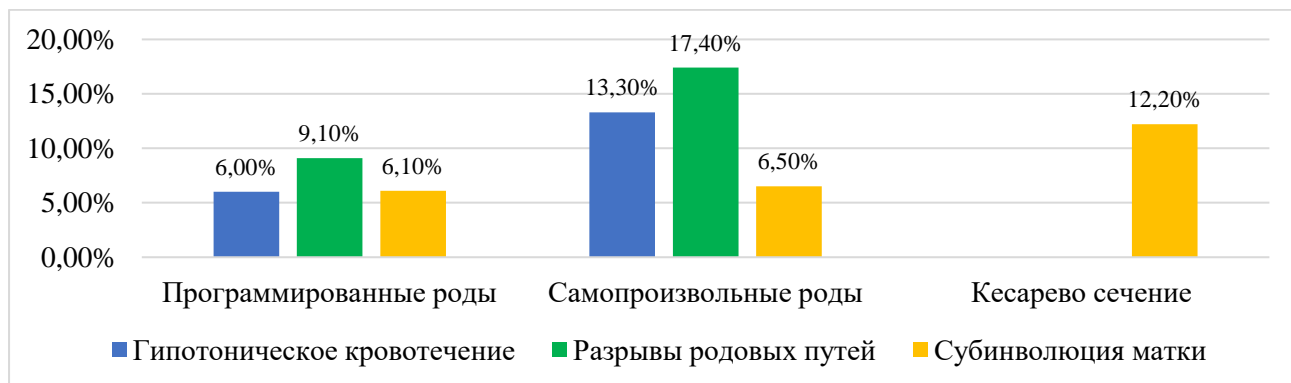


Рисунок 9 – Структура послеродовых осложнений у женщин с ожирением при различных методах родоразрешения

При попарном сравнении частоты осложнений послеродового периода у женщин с ожирением при ПР с самопроизвольным родоразрешением, обнаружены достоверно значимые различия в распространенности гипотонических кровотечений, разрывов родовых путей (Таблица 41).

Таблица 41 – Оценка значимости различий в частоте послеродовых осложнений при программированных и самопроизвольных родах у женщин с ожирением

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости/сила связи
Гипотоническое кровотечение		
Хи-квадрат	4,86	0,03
Критерий Фишера	0,03	$p < 0,05$
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,238	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,337	средняя
Разрывы родовых путей		
Хи-квадрат	6,11	0,014
Критерий Фишера	0,01	$p < 0,05$
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,275	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,375	средняя

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 (13,3% против 6,0% соответственно, $p = 0,03$), а частота разрывов родовых путей при самопроизвольном родоразрешении – в 1,9 раза выше, чем при ПР (17,4% против 9,1% соответственно, $p = 0,03$).

При попарном сравнении частоты осложнений послеродового периода у женщин при ПР с абдоминальным родоразрешением, обнаружены достоверно значимые различия в острого эндометрита (Таблица 42).

Таблица 42 – Оценка значимости различий в частоте послеродовых осложнений при программированных родах и кесаревом сечении у женщин с ожирением

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости/сила связи
Субинволюция матки		
Хи-квадрат	5,54	0,02
Критерий Фишера	0,03	$p < 0,05$
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,273	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,386	средняя

Таким образом, частота субинволюции матки была выше в когорте женщин с ожирением, родоразрешенных методом кесарева сечения ($p = 0,03$).

Исследование общей структуры послеродовых осложнений (Рисунок 10) у женщин с ожирением и анемией показало, что для программированных родов в структуре превалировало гипотоническое кровотечение (14,5%).

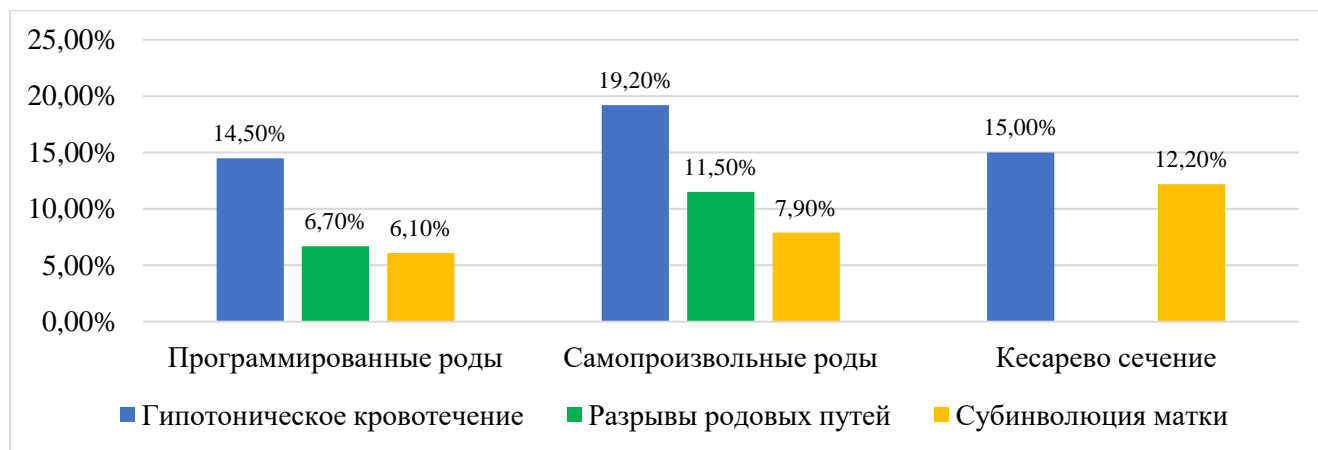


Рисунок 10 – Структура послеродовых осложнений у женщин с ожирением и анемией при различных методах родоразрешения

При самопроизвольных родах чаще всего встречались разрывы родовых путей (11,5%), гипотоническое кровотечение (19,2%), при абдоминальном родоразрешении основными осложнениями были гипотоническое кровотечение (15,0%) и субинволюция матки (12,2%).

При попарном сравнении частоты осложнений послеродового периода у женщин с ожирением и анемией при программированных и самопроизвольных родах, обнаружены достоверно значимые различия в распространенности гипотонических кровотечений, разрывов родовых путей (Таблица 43).

Таблица 43 – Оценка значимости различий в частоте послеродовых осложнений при программированных и самопроизвольных родах у женщин с ожирением и анемией

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости/сила связи
Гипотоническое кровотечение		
Хи-квадрат	4,43	0,036
Критерий Фишера	0,04	$p < 0,05$
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,238	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,507	относительно сильная
Разрывы родовых путей		
Хи-квадрат	6,21	0,013
Критерий Фишера	0,02	$p < 0,05$
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,414	относительно сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,586	относительно сильная

Доля пациенток с гипотоническим кровотечением в послеродовом периоде у женщин с ожирением при самопроизвольных родах была выше в 1,3 раза по сравнению с таковой при ПР (19,2% против 14,5% соответственно, $p = 0,04$), а частота разрывов родовых путей при самопроизвольном родоразрешении – в 1,7 раза выше, чем при ПР (11,5% против 6,3% соответственно, $p = 0,02$).

При попарном сравнении частоты осложнений послеродового периода у беременных с ожирением и анемией при ПР с абдоминальным родоразрешением, обнаружены достоверно значимые различия во встречаемости субинволюции матки (Таблица 44). Распространенность данного осложнения среди пациенток после кесарева сечения была выше в 2 раза сравнении с таковой при программированных родах (12,2% против 6,1% соответственно, $p = 0,02$).

По результатам анализа частоты акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ожирением и ожирением с анемией при родоразрешении тремя возможными методами (программированные, самопроизвольные роды, кесарево сечение), выявлено наименьшее количество неблагоприятных исходов при программированных родах.

Таблица 44 – Оценка значимости различий в частоте послеродовых осложнений при программированных родах и кесаревом сечении у женщин с анемией и ожирением

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости/сила связи
Субинволюция матки		
Хи-квадрат	6,62	0,01
Критерий Фишера	0,02	$p < 0,05$
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,457	относительно сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,647	сильная

Анализ структуры послеродовых осложнений у женщин с ожирением и анемией при различных методах преиндукции (Рисунок 11) показал, что при использовании цервикального дилатационного катетера частота разрывов родовых путей встречалась в 2,2 раза реже в сравнении с таковой при использовании мифепристона (5,6% против

12,5%, $p = 0,03$), а при использовании комбинированного метода частота гипотонического кровотечения была в 2 раза выше (12,5% против 25,0% - для комбинированного метода, $p < 0,05$).

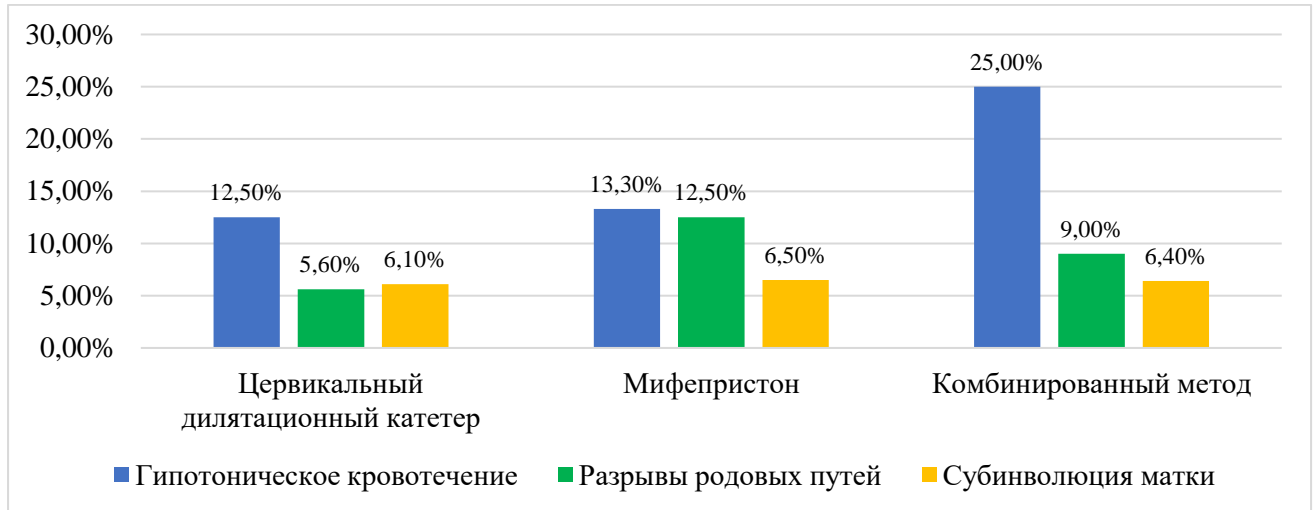


Рисунок 11 – Структура послеродовых осложнений у женщин с ожирением при различных методах преиндукции

Как видно из полученных результатов, при использовании цервикального дилатационного катетера разрывы родовых путей, гипотоническое кровотечение встречались реже в сравнении с двумя другими методами.

5.4 Анализ течения раннего неонатального периода у женщин с ожирением и анемией при разных методах родоразрешения

При оценке антропометрических данных у детей матерей с ожирением (Таблица 45), родоразрешенных тремя методами (самопроизвольные роды, программированные роды, кесарево сечение), достоверных различий не выявлено.

Все дети были сопоставимы по весу при рождении, окружности головы, груди. Однако следует отметить, что наибольший вес выявлен у детей от матерей с ожирением 1-й степени ($4051,4 \pm 420$ г), которые прибавили в весе за беременность достоверно больше пациенток других групп.

Таблица 45 – Антропометрические показатели новорожденных от матерей с ожирением

	Самопроизвольные роды	Программированные роды	Кесарево сечение
Масса тела при рождении, г (M±SD)			
Ожирение 1-й степени (n = 38)	4051,4±420	3516,2±404	3387,5±561
Ожирение 1-й степени (n = 41)	3476,3±328	3638,1±477	3641,1±557
Ожирение 1-й степени (n = 21)	3533,4±316	3524,2±499	3915,0±142
Ожирение всего (n = 100)	3574,2±439	3519,7±406	3614,4±416
Ожирение + анемия (n = 38)	3707,5±288	3549,7±417	3863,3±237
Окружность головы, см (M ± SD)			
Ожирение 1-й степени (n = 38)	36,4±0,8	35,3±1,1	34,5±0,6
Ожирение 1-й степени (n = 41)	35,7±0,9	35,8±1,3	35,6±1,6
Ожирение 1-й степени (n = 21)	35,3±0,6	35,8±1,4	36,3±0,9
Ожирение всего (n = 100)	35,7±1,1	35,7±1,1	35,7±1,1
Ожирение + анемия (n = 38)	35,7±1,0	34,3±1,0	37,3±1,2
Окружность груди, см (M±SD)			
Ожирение 1-й степени (n = 38)	36,1±1,1	34,6±1,1	33,8±0,5
Ожирение 1-й степени (n = 41)	34,6±0,8	35,1±1,0	35,1±1,2
Ожирение 1-й степени (n = 21)	35,0±1,0	35,1±1,7	35,7±1,3
Ожирение всего (n = 100)	35,0±1,2	34,8±1,1	34,8±1,1
Ожирение + анемия (n = 38)	35,3±1,2	33,5±1,6	37,0±1,0

Была проведена оценка показателей по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни у детей от женщин с ожирением (Таблица 46). Оценки новорожденных на 1-й минуте жизни от матерей с ожирением, родоразрешенных тремя представленными методами, достоверно не различались между группами. Однако показатели по шкале Апгар на 1-й минуте у детей от матерей с анемией и ожирением были достоверно выше при самопроизвольных и программированных родах в сравнении с кесаревым сечением.

У новорожденных от матерей с ожирением при родоразрешении путем кесарева сечения на 5-й минуте жизни выявлены более низкие показатели по шкале Апгар по сравнению с самопроизвольными и программированными родами, что

может являться свидетельством более медленной адаптации младенцев после абдоминального родоразрешения.

Таблица 46 – Оценка по шкале Апгар новорожденных от матерей с ожирением

	Самопроизвольные роды	Программированные роды	Кесарево сечение
Апгар на 1-й минуте, Ме, 5%, 95%			
Ожирение 1-й степени (n = 38)	9,0 (9,0; 10,0)	9,0 (8,0; 9,0)	9,0 (8,0; 9,0)
Ожирение 1-й степени (n = 41)	9,0 (7,0; 9,0)	9,0 (8,0; 9,0)	9,0 (8,0; 9,0)
Ожирение 1-й степени (n = 21)	9,0 (8,0; 10,0)	9,0 (7,0; 9,0)	9,0 (8,0; 10,0)
Ожирение всего (n = 100)	9,0 (8,0; 9,0)	9,0 (8,0; 9,0)	9,0 (8,0; 9,0)
Ожирение + анемия (n = 38)	8,7 (8,0; 9,0)*	8,4 (7,0; 9,0)*	8,0 (8,0; 9,0)
Апгар на 5-й минуте, Ме, 5%, 95%			
Ожирение 1-й степени (n = 38)	10,0 (9,0; 10,0)	10,0 (9,0; 10,0)	9,0 (9,0; 10,0)
Ожирение 1-й степени (n = 41)	9,0 (9,0; 10,0)	10,0 (9,0; 10,0)	9,0 (8,0; 10,0)
Ожирение 1-й степени (n = 21)	10 (8,0; 10,0)	10,0 (8,0; 10,0)	9,0 (8,0; 9,0)
Ожирение всего (n = 100)	10 (9,0; 10,0)*	10,0 (9,0; 10,0)*	9 (8,0; 10,0)
Ожирение + анемия (n = 38)	9,1 (9,0; 10,0)	9,3 (8,0; 10,0)	8,7 (8,0; 9,0)
Примечание – * – различия между группой «кесарево сечение» и остальными статистически значимы ($p < 0,05$)			

С целью изучения адаптивных возможностей новорожденных после различных методов родоразрешения, нами была исследована частота основных неонатальных осложнений. В Таблице 47 представлены данные о течении раннего неонатального периода у новорожденных от матерей с ожирением, родоразрешенных методом программированных родов.

Наиболее часто встречалась гипогликемия (24,0% у общей когорты с ожирением), на 2-м месте – транзиторная гипербилирубинемия (20,0%), на третьем – снижение сосательного рефлекса (16,0%) и транзиторное тахипноэ (16,0%).

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

Таблица 47 – Осложнения течения раннего неонатального периода у новорожденных от матерей с ожирением, родоразрешенных методом программированных родов

Группы	Гипогликемия		Угнетение сосательного рефлекса		Транзиторная ГБЭ		ТТН	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ожирение 1-й степени (n = 20)	3	15,0	2	10,0	5	20,0	3	15,0
Ожирение 2-й степени (n = 20)	6	30,0	4	2,0	4	20,0	3	15,0
Ожирение 3-й степени (n = 10)	3	30,0	2	20,0	1	10,0	2	20,0
Ожирение всего (n = 50)	12	24,0	8	16,0	10	20,0	8	16,0
Ожирение + анемия (n = 17)	4	23,5	4	23,5	3	17,6	2	11,8
Примечание – ГБЭ – гипербилирубинемия, ТТН – транзиторное тахипноэ								

В Таблице 48 представлена частота ранних неонатальных осложнений у детей от матерей, вступивших в роды самопроизвольно. Самым распространенным оказалось транзиторное тахипноэ (54,8% в общей когорте с ожирением), на втором месте по распространенности находилась гипогликемия (48,4%), на третьем – угнетение сосательного рефлекса (38,7%).

Таблица 48 – Осложнения течения раннего неонатального периода у новорожденных от матерей с ожирением, родивших самопроизвольно

Группы	Гипогликемия		Угнетение сосательного рефлекса		Транзиторная ГБЭ		ТТН	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ожирение 1-й степени (n = 12)	7	58,3	5	41,7	5	50,0	4	33,0
Ожирение 2-й степени (n = 13)	6	46,2	5	38,4	8	61,5	6	46,2
Ожирение 3-й степени (n = 16)	2	33,3	2	33,3	3	50,0	1	16,7
Ожирение всего (n = 31)	15	48,4	12	38,7	17	54,8	11	35,5
Ожирение + анемия (n = 13)	3	23,0	8	61,5	7	53,8	6	46,1
Примечание – ГБЭ – гипербилирубинемия, ТТН – транзиторное тахипноэ								

У новорожденных от матерей с анемией и ожирением, вступивших в роды самопроизвольно, ведущее место в структуре осложнений раннего неонатального периода занимало угнетение сосательного рефлекса (61,5%), на втором месте – транзиторная гипербилирубинемия (53,8%), на третьем – транзиторное тахипноэ

(46,1%).

Таблица 49 – Оценка значимости различий в частоте ранних неонатальных осложнений у женщин с ожирением при программированных и самопроизвольных родах

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости/сила связи
Гипогликемия		
Хи-квадрат	5,121	0,024
Критерий Фишера	0,02	p < 0,05
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,244	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,345	средняя
Угнетение сосательного рефлекса		
Хи-квадрат	6,724	0,01
Критерий Фишера	0,01	p < 0,05
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,268	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,379	средняя
Транзиторная гипербилирубинемия		
Хи-квадрат	10,452	0,002
Критерий Фишера	0,001	p < 0,05
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,338	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,478	относительно сильная
Транзиторное тахипноэ		
Хи-квадрат	3,85	0,04
Критерий Фишера	0,04	p < 0,05
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,193	слабая
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,273	средняя

При попарном сравнении течения раннего неонатального периода (Таблица 49), выявлены достоверно значимые различия в частоте его осложнений в общей когорте новорожденных от матерей с ожирением, родоразрешенных методом программированных родов и самопроизвольно.

Таблица 50 – Оценка значимости различий в частоте ранних неонатальных осложнений у женщин с ожирением и анемией при программированных и самопроизвольных родах

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости/сила связи
Гипогликемия		
Хи-квадрат	0,001	0,977
Критерий Фишера	0,611	p>0,05
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,05	несущественная
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,007	несущественная
Угнетение сосательного рефлекса		
Хи-квадрат	4,347	0,036
Критерий Фишера	0,04	p < 0,05
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,359	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,507	средняя
Транзиторная гипербилирубинемия		
Хи-квадрат	4,344	0,038
Критерий Фишера	0,04	p < 0,05
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,356	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,503	относительно сильная
Транзиторное тахипноэ		
Хи-квадрат	4,451	0,035
Критерий Фишера	0,04	p < 0,05
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,363	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,509	Относительно сильная

Так, при самопроизвольном родоразрешении 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 программированных родов (48,4% против 24,0% соответственно, 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 новорожденных путем ПР (38,7% против 16,0% соответственно, $p = 0,01$).

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

При сравнении течения раннего неонатального периода у новорожденных от матерей с анемией и ожирением при самопроизвольных и программированных родах (Таблица 50) обнаружено, что угнетение сосательного рефлекса у детей после самопроизвольных родов встречалось в 2,6 раза чаще, чем при программированных родах (61,5% против 31,5% соответственно, $p = 0,04$). Доля младенцев с транзиторной гипербилирубинемией в когорте самопроизвольных родов была в 3,1 раза выше в сравнении с таковой при программированных (53,8% против 17,6% соответственно, $p = 0,04$). Транзиторное тахипноэ встречалось чаще у детей от матерей с анемией и ожирением при самопроизвольных родах в 3,9 раз чаще в сравнении с ПР (46,1% против 11,8% соответственно, $p = 0,04$).

В Таблице 51 представлена частота ранних неонатальных осложнений у новорожденных от матерей, родоразрешенных путем планового кесарева сечения.

Таблица 51 – Осложнения течения раннего неонатального периода у новорожденных от матерей с ожирением, родоразрешенных методом планового кесарева сечения

Группы	Гипогликемия		Угнетение сосательного рефлекса		Транзиторная ГБЭ		ТТН	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Ожирение 1-й степени (n = 6)	2	33,3	1	16,7	3	50,0	3	50,0
Ожирение 2-й степени (n = 8)	2	25,0	2	25,0	3	37,5	4	50,0
Ожирение 3-й степени (n = 5)	1	20,0	1	20,0	2	40,0	3	60,0
Ожирение всего (n = 19)	5	26,3	4	21,0	8	42,1	10	52,6
Ожирение + анемия (n = 8)	2	25,0	3	37,5	5	62,5	5	62,5

Примечание – ГБЭ – гипербилирубинемия, ТТН – транзиторное тахипноэ

Наиболее распространено среди общей когорты новорожденных оказалось

транзиторное тахипноэ (52,6%). У новорожденных от матерей с анемией и ожирением, родившихся путем планового кесарева сечения, транзиторное тахипноэ и транзиторная гипербилирубинемия встречались у каждого второго ребенка (62,5%), угнетение сосательного рефлекса – у каждого третьего (37,5%).

Таблица 52 – Оценка значимости различий частоты ранних неонатальных осложнений при программированных родах и кесаревом сечении у женщин с ожирением

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости/сила связи
Гипогликемия		
Хи-квадрат	0,40	0,842
Критерий Фишера	0,535	$p > 0,05$
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,024	слабая
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,034	слабая
Угнетение сосательного рефлекса		
Хи-квадрат	0,245	0,621
Критерий Фишера	0,431	$p > 0,05$
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,059	слабая
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,084	слабая
Транзиторная гипербилирубинемия		
Хи-квадрат	3,489	0,062
Критерий Фишера	0,06	$p > 0,05$
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,219	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,310	средняя
Транзиторное тахипноэ		
Хи-квадрат	11,436	$< 0,001$
Критерий Фишера	0,001	$p < 0,05$
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,364	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,514	относительно сильная

При попарном сравнении течения раннего неонатального периода (Таблица

52) у детей с от матерей с ожирением при плановом абдоминальном родоразрешении и ПР выявлены достоверно значимые различия лишь в частоте транзиторного тахипноэ (52,6% при плановом кесаревом сечении, 35,5% при ПР, $p < 0,001$).

Таблица 53 – Оценка значимости различий частоте ранних неонатальных осложнений при программированных родах и кесаревом сечении у женщин с анемией и ожирением

<i>Наименование критерия</i>	<i>Значение критерия</i>	<i>Уровень значимости/сила связи</i>
Гипогликемия		
Хи-квадрат	0,006	0,936
Критерий Фишера	0,65	$p > 0,05$

Продолжение таблицы 53

<i>Наименование критерия</i>	<i>Значение критерия</i>	<i>Уровень значимости/сила связи</i>
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,469	несущественная
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,023	несущественная
Угнетение сосательного рефлекса		
Хи-квадрат	0,527	0,469
Критерий Фишера	0,39	$p > 0,05$
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,144	слабая
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,203	слабая
Транзиторная гипербилирубинемия		
Хи-квадрат	5,029	0,025
Критерий Фишера	0,04	$p < 0,05$
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,409	сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,579	сильная
Транзиторное тахипноэ		
Хи-квадрат	6,946	0,009
Критерий Фишера	0,02	$p < 0,05$
Коэффициент сопряженности Пирсона	0,466	сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона	0,659	сильная

При анализе течения раннего неонатального периода у новорожденных от женщин с анемией и ожирением (Таблица 53), родоразрешенных путем ПР и планового кесарева сечения, выявлено, что у детей после планового абдоминального родоразрешения достоверно чаще встречались транзиторная гипербилирубинемия (62,5% для кесарева сечения против 17,6% для программированных родов, $p = 0,04$) и транзиторное тахипноэ (62,5% для кесарева сечения против 11,8% для программированных родов, $p = 0,02$).

5.5 Обоснование рутинного алгоритма родоразрешения беременных с анемией и ожирением и оценка его эффективности

Основываясь на полученных результатах, для оценки эффективности различных методов родоразрешения у беременных с ожирением и анемией был введен термин «Индекс неонатальных осложнений» (ИНО) – показатель, отражающий здоровье детей в раннем неонатальном периоде.

ИНО рассчитывался для каждого новорожденного в зависимости от наличия/отсутствия осложнений раннего неонатального периода и проводимых лечебных мероприятий (Таблицы 54, 55).

Таблица 54– 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 55– 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, дети от всех женщин, вошедших в исследование, были разделены на 3 группы.

В первую группу ИНО вошли новорожденные, у которых в раннем неонатальном периоде не было осложнений (ИНО=0 баллов). Во вторую группу были включены новорожденные, у которых сумма баллов была меньше, чем среднее значение ИНО в каждой группе детей. В третью группу вошли новорожденные с ИНО, превышающим среднее значение в каждой группе (Таблица 56).

Таблица 56 – Средний ИНО новорожденных от матерей с ожирением и анемией

Группы	Средний ИНО, M±SD
Ожирение I	2,2±1,1
Ожирение II	1,7±0,9
Ожирение III	0,5±0,2
Ожирение всего	10,1±5,1
Ожирение + анемия	2,8±1,4
Контроль	1,5±0,5

Таким образом, 1-ю группу ИНО с благоприятным течением раннего неонатального периода составляли дети от матерей с ожирением (61,7%), вторую – новорожденные от матерей с анемией и ожирением (44,5%) и ожирением (51,1%).

Основной вклад в формирование III группы ИНО внесли пациентки с ожирением в связи с отягощенным соматическим анамнезом (Таблица 57).

Таблица 57 – 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	61,7	23	51,1	6	75,0	100	59,5
Ожирение + анемия	16	13,9	20	44,5	2	25,0	38	22,6
Контроль	28	24,3	2	4,4	0	0,0	30	17,9
Всего	115	100,0	45	100,0	8	100,0	168	100,0

Для выбора оптимального способа родоразрешения женщин изучаемых когорт, нами проанализирована частота различных методик родоразрешения в группах ИНО (Таблица 58).

Таблица 58– Распределение новорожденных по группам ИНО в зависимости от способа родоразрешения

Группы	Группы ИНО						Всего	
	I		II		III			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Роды PVN	28	36,8	12	17,4	3	13,6	43	25,7
Программированные роды	18	23,7	47	68,1	2	9,1	67	39,9
Кесарево сечение	2	2,6	8	11,6	17	77,3	27	16,2
Контроль	28	36,8	2	2,9	0	0,0	30	17,9
Всего	76	100,0	69	100,0	22	100,0	168	100,0

Как видно из представленных данных, дети из I группы преимущественно были рождены через естественные родовые пути (36,8%), матери новорожденных из II группы рожали преимущественно путем ПР (68,1%), дети из III группы ИНО в основном были рождены путем кесарева сечения (77,3%).

Динамика изменений количества детей в каждой группе ИНО представлена на Рисунке 11. Количество здоровых детей (ИНО 1) наибольшее в группе контроля – 93,3%, при ожирении – 71,0%, а при ожирении и анемии – только 42,1% (количество здоровых детей уменьшается). Число детей в группе ИНО 2 наоборот увеличивается: в контроле – только 6,7%, при ожирении – 23,0%, а при ожирении + анемии – уже 52,6%.

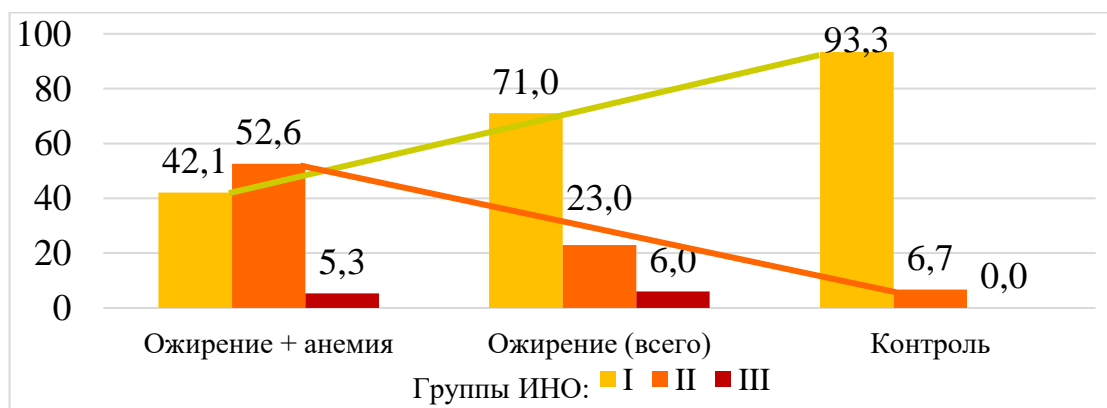


Рисунок 11 – Распределение новорожденных по группам ИНО в зависимости от экстрагени- тального заболевания матери

ПР демонстрируют благоприятное влияние не только на количество акушерских исходов, но и на течение раннего неонатального периода. Полученные результаты характеризуют ПР как метод выбора для родоразрешения женщин,отягощенных экстрагенитальными заболеваниями (ожирением и анемией), в отсутствии императивных показаний к кесареву сечению.

На основе полученных результатов ИНО нами разработан алгоритм родоразрешения женщин с ожирением и анемией (Рисунок 12).

Представленный алгоритм демонстрирует подход к родоразрешению женщин с ожирением и анемией в зависимости от степени «соматической отягощенности».

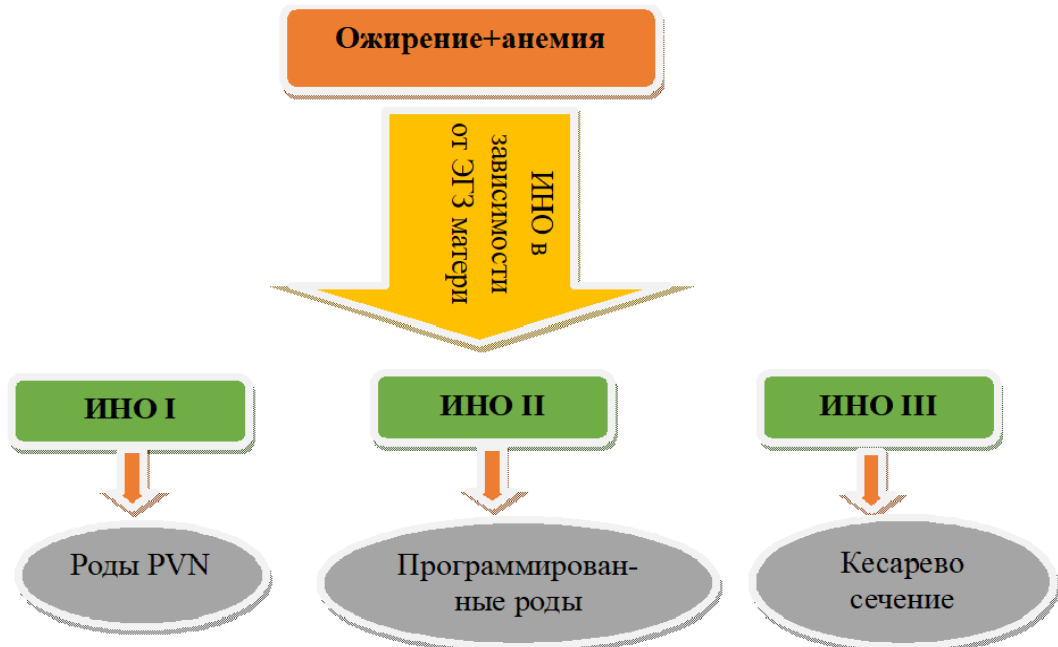


Рисунок 12 – Алгоритм родоразрешения женщин с анемией и ожирением

Резюме

1. Программированные роды снижают частоту кесарева сечения у женщин с ожирением и анемией.

2. Использование цервикального дилатационного катетера является наиболее эффективным методом преиндукции у беременных с ожирением и анемией в сравнении с использованием мифепристона и комбинированного метода ввиду меньшей продолжительности 1 периода родов, низкой частоты акушерских осложнений

(слабости родовой деятельности и разрывов мягких родовых путей, гипотонического кровотечения).

3. Программированные роды у женщин с ожирением и анемией в сравнении с самопроизвольными снижают частоту послеродовых осложнений: у женщин с ожирением – гипотонического кровотечения, разрывов родовых путей; в сравнении с кесаревым сечением – снижают частоту субинволюции матки.

4. Программированные роды в сравнении с самопроизвольными и абдоминальным родоразрешением у женщин с ожирением снижают частоту ранних неонатальных осложнений: гипогликемии в 2,0 раза ($p = 0,02$), угнетения сосательного рефлекса в 2,4 раза ($p = 0,01$), транзиторной гипербилирубинемии в 2,7 раза ($p = 0,001$), транзиторного тахипноэ – в 2,2 раза ($p = 0,04$).

5. Программированные роды в сравнении с самопроизвольными и абдоминальным родоразрешением женщин с ожирением и анемией снижают частоту ранних неонатальных осложнений: угнетения сосательного рефлекса в 2,6 раза ($p = 0,04$), транзиторной гипербилирубинемии в 3,1 раза ($p = 0,0$), транзиторного тахипноэ – в 2,2 раза ($p = 0,04$); в сравнении с кесаревым сечением снижают частоту транзиторного тахипноэ в 1,5 раза ($p = 0,02$).

6. Рутинный алгоритм родоразрешения беременных с анемией и ожирением основывается на определении индекса неонатальных осложнений. Для пациенток из группы низкого риска предпочтительным являются самопроизвольные роды, для группы среднего риска – программированные роды, для группы высокого риска – абдоминальное родоразрешение.

7. Иммунологический статус беременных с ожирением характеризуется превалированием провоспалительных цитокинов ИЛ-1б, ИЛ-8, фактора некроза опухолей, гамма-интерферона, которые поддерживают функционирование иммунной системы в состоянии гиперреактивности (56,0% против 20,0% в контроле, $p < 0,001$).

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с отсутствием положительного прогноза в снижении распространенности ожирения и анемии в мировой популяции, прогнозирование осложнений периода гестации, тактика родоразрешения беременных с данными экстрагенитальными заболеваниями остается крайне актуальной проблемой акушерства и гинекологии. Учитывая все вышеперечисленное, целью настоящего исследования явилось повышение эффективности родоразрешения беременных с ожирением и анемией.

Для решения поставленной цели нами были выявлены клиничко-анамнестические факторы риска осложненного течения беременности с ожирением и анемией, выявлены новые серологические маркеры главных осложнений беременности, ассоциированных с ожирением (преэклампсии и железодефицитной анемии), оценена эффективность трех возможных методов родоразрешения беременных с исследуемыми экстрагенитальными заболеваниями (самопроизвольных родов, программированных родов, планового кесарева сечения).

Согласно намеченному плану исследования были обследованы 138 женщин с ожирением и 30 нормовесных беременных. Общая когорта с ожирением была разделена на 4 группы, в первую вошли пациентки с 1-й степенью ожирения ($n = 38$), во вторую – со 2-й степенью ожирения ($n = 38$), в третью – с 3-й степенью ожирения ($n = 21$), в четвертую – пациентки с анемией и ожирением ($n = 38$).

Согласно полученным результатам, наиболее значимыми для ожирения социальными факторами риска оказались: возраст старше 35 лет (ОШ = 4,43; 95%-й ДИ 1,25–15,68; $p = 0,02$), социальный статус домохозяйки (ОШ = 4,33; 95%-й ДИ 1,40–13,36; $p = 0,01$); курение (ОШ = 10,56; 95%-й ДИ 2,38–46,77, $p = 0,001$); отсутствие прегравидарной подготовки (ОШ = 4,44; 95%-й ДИ 1,87–10,51; $p < 0,001$).

Полученные нами данные находят отклик в исследовании Таһа Z. и соавт. (2022), выделяющих возраст старше 35 как ведущий фактор риска ожирения у беременных (ОШ = 2,15; 95%-й ДИ 1,32–3,39, $p \leq 0,001$). Кроме того, в ходе того же исследования выявлено, что матери с более низким семейным доходом (социальный статус домохозяйек) чаще страдали ожирением (OR = 2,72; 95%-й ДИ 1,44–5,93, $p = 0,002$) [113].

Пациентки с ожирением, как правило, отличаются низкой комплаентностью и не уделяют должного внимания прегравидарной подготовке. Однако шансы на успешное зачатие и вынашивание у данного контингента значительно повышаются при отказе от курения и снижения ИМТ [20]. Своевременно скорректировав массу тела и устранив обменные нарушения, можно снизить риск преждевременных родов, ГСД, ранних потерь беременности, тромбоэмболии, ПЭ и эклампсии, макросомии, ЗРП, родовых травм, асфиксии и перинатальной гибели плода/ребёнка [20].

Особого внимания заслуживает анализ структуры гинекологических заболеваний у исследуемой когорты пациенток. Для беременных с ожирением были характерны такие нозологии, как синдром поликистозных яичников (38,0%, в контроле – 10,0%, $p = 0,002$), гиперплазия эндометрия (19,0%, в контроле – не зарегистрировано, $p = 0,004$); для пациенток с ожирением и анемией – гиперплазия эндометрия (21,0%, в контроле – не зарегистрировано, $p = 0,007$), миома матки малых размеров (26,3%, в контроле – 6,7%, $p = 0,03$), аденомиоз (23,7%, в контроле – 3,3%, $p = 0,02$).

Ожирение, особенно висцеральное, ухудшает метаболические и репродуктивные исходы у пациенток с СПКЯ [91]. Избыток жировой ткани повышает резистентность к инсулину, что, в свою очередь, усиливает адипогенез и уменьшает липолиз. За счет усиления выработки андрогенов яичниками развивается гиперандрогения. Указанные патогенетические механизмы ассоциированы с ановуляцией, бесплодием, невынашиванием беременности, а также высоким риском преэклампсии и ГСД у женщин с ожирением и СПКЯ [58]. Однако снижение ИМТ на 5–10% у таких пациенток способно улучшить акушерские исходы у большинства пациенток [58].

Ожирение является ведущим фактором риска гиперплазии эндометрия [86, 87]. Являясь дополнительным источником эстрогенов, жировая ткань запускает гиперпролиферацию железистого эпителия. Кроме того, длительная гиперэстрогения на фоне ожирения может привести к формированию в железистом эпителии метапластических изменений [15].

Еще одной важной особенностью пациенток с ожирением являлась высокая частота ранних репродуктивных потерь (29,0% против 10,0% соответственно,

$p = 0,02$; $ОШ = 3,67$; 95%-й ДИ 1,04–13,07; $p = 0,04$). Полученные нами данные созвучны с мнением большинства литературных источников – обнаружена прямая корреляционная связь между высоким ИМТ и неудачами имплантации [47,53,70].

Результаты нашего исследования демонстрируют высокую эффективность ПР в родоразрешении женщин с анемией и ожирением. Частота экстренного абдоминального родоразрешения при программном родоразрешении в когорте с ожирением была в 2,7 раза ниже в сравнении с таковой при самопроизвольном начале родовой деятельности (12,0% против 32,3% соответственно, $p = 0,03$). Однако в литературных данных встречается неоднозначная позиция в отношении частоты абдоминального родоразрешения при ПР. Ряд работ выявил в 3 раза меньшую эффективность программного родоразрешения у женщин с ожирением в сравнении с нормовесными беременными и, как результат, увеличение частоты экстренного кесарева сечения в связи с отсутствием эффекта от родовозбуждения [42, 82, 106].

В нашем исследовании для ПР в сравнении с самопроизвольными характерно меньшее количество акушерских осложнений: в когорте с ожирением доля пациенток с гипотоническим кровотечением была в 3,7 раза ниже (6,0% против 22,3% для самопроизвольных родов, $p = 0,03$), разрывы родовых путей встречались в 2,2 раза реже (22,0% против 48,4% для самопроизвольных родов, $p = 0,01$). В сравнении с плановым кесаревым сечением частота острого эндометрита была в 4,3 раза ниже при ПР (6,1% против 26,3% для кесарева сечения, $p = 0,03$).

ПР у пациенток с ожирением и анемией снижали в 2,6 раза частоту гипотонических кровотечений (23,5% против 61,5% для самопроизвольных родов, $p = 0,04$), в 3,8 раза – частоту разрывов родовых путей (14,3% против 53,8% для самопроизвольных родов, $p = 0,02$), в 8,5 раз – частоту острого эндометрита (5,9% против 50,0% для кесарева сечения, $p = 0,02$).

О благоприятном влиянии ПР на частоту послеродовых осложнений свидетельствует исследование Axelsson D. и соавт. (2023). По данным авторов, «для жен-

щин с ожирением при программированном родоразрешении, в сравнении с самопроизвольными родами и кесаревым сечением, характерна достоверно меньшая частота острого эндометрита и мастита» [34].

Наиболее благоприятно протекал ранний неонатальный период у детей от матерей с ожирением и анемией, родоразрешенных методом ПР. У новорожденных от женщин с ожирением зарегистрирована меньшая частота гипогликемии (24,0%, при самопроизвольных родах – 48,4%, $p < 0,05$), угнетения сосательного рефлекса (16,0%, при самопроизвольных родах – 38,7%, $p < 0,05$), транзиторного тахипноэ (16,0%, при самопроизвольных родах – 35,5%, при кесаревом сечении – 52,6%, $p < 0,05$), транзиторной гипербилирубинемии (20,0%, при самопроизвольных родах – 54,8%, $p < 0,05$).

ПР у детей от матерей с ожирением и анемией снижали в раннем неонатальном периоде частоту угнетения сосательного рефлекса (23,5%, при самопроизвольных родах – 61,5%, $p < 0,05$), транзиторной гипербилирубинемии (17,6%, при самопроизвольных родах – 53,8%, при кесаревом сечении – 62,5%, $p < 0,05$), транзиторного тахипноэ (11,8%, при самопроизвольных родах – 46,1%, кесаревом сечении – 62,5%, $p < 0,05$).

Исследование Lauterbech R. и соавт. (2022) подтверждает наши данные. ПР у женщин с ожирением способны снизить частоту неблагоприятных неонатальных исходов (угнетение ЦНС, гипогликемии). Дети от матерей, рожденных методом ПР, имели более высокие оценки по шкале Апгар в сравнении с самопроизвольным родоразрешением [119].

В нашем исследовании мы выявили достоверные различия в продолжительности I периода родов между разными методами преиндукции. Так, у беременных с ожирением наименьшая продолжительность I периода родов зарегистрирована при использовании цервикального дилатационного катетера ($8,0 \pm 2,9$ ч против $10,0 \pm 2,3$ при использовании мифепристона и $8,4 \pm 2,7$ ч – при комбинированном методе, $p = 0,02$). У пациенток с анемией и ожирением наименьшая продолжительность родов также зарегистрирована при применении цервикального катетера

($7,6 \pm 1,5$ ч против $9,2 \pm 1,2$ ч при использовании мифепристона и $8,0 \pm 2,1$ ч – при комбинированном методе, $p = 0,04$).

Полученные результаты об эффективности использования цервикального катетера согласуются с данными Lauterbach R. и соавт. (2022). Авторы выявили высокую эффективность применения данного метода в качестве преиндукции, уменьшающего продолжительно I периода родов у женщин с ожирением родоразрешением [119].

Однако в литературных источниках встречается и контраверсионная позиция. По данным Croll D. M. и соавт. (2024), у женщин с ожирением частота кесарева сечения при использовании катетера Фолея выше по сравнению с пероральным приемом мизопростол [85]. Мизопростол рассматривается Varlas V.N. и соавт. (2021) в качестве наиболее благоприятного метода преиндукции у женщин с экстрагенитальными заболеваниями [72]. По данным авторов, использование данного препарата при ПР у беременных с ожирением и артериальной гипертензией ассоциировано с более низкой частотой кесарева сечения, респираторного дистресс-синдрома у новорожденных, более высокой оценкой по шкале Апгар в сравнении с использованием цервикального катетера [72].

Следует отметить, что мнение ведущих международных медицинских организаций в вопросе использования мизопростол в качестве метода преиндукции у женщин с ожирением неоднозначны. Практический бюллетень Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG), руководство по клинической практике Общества акушеров и гинекологов Канады (SOGC) и рекомендации ВОЗ указывают на использование мизопростол в качестве оптимального метода «подготовки» шейки матки при ПР [37, 59, 64]. В то время как клинические рекомендации Национального института усовершенствования здравоохранения (NICE) рекомендуют использовать его только в клинических испытаниях или при гибели плода [84, 118].

В условиях пандемии ожирения актуальным является вопрос прогнозирования ассоциированных с ним осложнений течения беременности. Особенно важна проблема ранней диагностики преэклампсии у данного контингента пациенток.

Нами был идентифицирован потенциальный серологический маркер, ассоциированный с развитием преэклампсии у женщин с ожирением – цинк-альфа 2- гликопротеин, в равновесной концентрации в сыворотке крови выше 2,452 ($p < 0,05$). Данный белок относится к классу адипокинов. Был идентифицирован впервые в начале XXI века в качестве продукта распада злокачественных опухолей [123].

В настоящее время установлено, что данный белок синтезируется в адипоцитах и его концентрация в сыворотке крови напрямую связана с уровнем триглицеридов [81, 96]. Ряд исследований выявил более высокую концентрацию уровня цинк-альфа 2- гликопротеина у людей с ожирением по сравнению с нормовесными [110]. «Доказана его роль в формировании метавоспаления при метаболическом синдроме наряду с другими провоспалительными цитокинами: фактор некроза опухолей – α , с-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-62 [83, 88, 102].

По данным M.Banaszak и соавт. (2021), избыток жировой ткани снижает концентрацию цинка и цинк-альфа 2- гликопротеина в крови, что приводит к повышению уровня ЛПНП, триглицеридов с формированием в последующем атеросклероза артерий – механизмов, участвующих в патогенезе гипертонической болезни [35]. Исследование Huang D. и соавт. (2019) выявило, что адренорецепторы данного белка находятся в богатых липидами областях атеросклеротических бляшек [110]. При добавлении в рацион цинка у людей с избыточным весом значительно снижается уровень общего холестерина в крови, холестерина ЛПНП и триглицеридов, потенциально снижая сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Кроме того, цинк-альфа 2- гликопротеин в физиологически значимых концентрациях увеличивает высвобождение адипонектина из адипоцитов человека, ингибирует выработку лептина *in vitro* [35].

В качестве прогностического маркера анемии при ожирении нами выявлен протеин – кератин II типа цитоскелета в средней равновесной концентрации в плазме крови ниже 0,327 ($p < 0,05$). Он «представляет собой промежуточные нити II типа внутрицитоплазматического цитоскелета, присутствующие в эпителиальных клетках. Наряду с фактором некроза опухолей- α , участвует в регуляции воспалительного ответа тканей, регулирует пролиферацию клеток» [111].

Именно с хроническим воспалением связан патогенез анемии при ожирении. В его основе – повышенная продукция провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, СРБ), стимулирующих выработку гепсидина в печени [8]. Полученные нами результаты подтверждают литературные данные. Иммунологический статус беременных с ожирением в нашем исследовании характеризовался превалированием провоспалительных цитокинов: ИЛ-16, ИЛ-8, фактора некроза опухолей, гамма-интерферона, которые поддерживают функционирование иммунной системы в состоянии гиперреактивности (56,0% против 20,0% в контроле, $p < 0,001$).

Следует отметить, что в результате протеомного анализа и сравнения равновесных концентраций 119 белковых молекул между нормовесными беременными и пациентками с ожирением и сопутствующими осложнениями гестации (ГСД, анемией, преэклампсией) выделено 8 белковых молекул, различия в спектральной распространенности которых были достоверно значимы. К таковым относились: Immunoglobulin kappa variable 2D-28, Immunoglobulin heavy variable 3-9, Keratin type II cytoskeletal 1, Gelsolin, Thrombospondin-1, Zinc-alpha-2-glycoprotein, Lumican, Apolipoprotein C-IV.

Анализ межмолекулярных взаимодействий между идентифицированными протеидами показал наличие 12 ребер связи между ними. Все выявленные белки относились к компонентам межклеточного матрикса, мембран клеточных элементов, внеклеточных везикул и саркоплазматического ретикулула. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что патогенетические механизмы осложнений гестации при ожирении начинаются с молекулярно-клеточного уровня.

Полученные данные о факторах риска ожирения и его предикторах соответствуют современной парадигме, которая гласит, что в основе патогенеза и многогранной проблематики осложнений гестации лежит нарушение межмолекулярного взаимодействия между белками клеточного матрикса и внеклеточных элементов в условиях хронического воспаления с превалированием провоспалительных цитокинов (ИЛ-16, ИЛ-8, фактора некроза опухолей, гамма-интерферона), которые поддерживают функционирование иммунной системы в состоянии гиперреактивности.

Основными осложнениями гестации при ожирении и анемии, включающих

беременных в группу высокого перинатального риска являются преэклампсия и ГСД.

Совокупность отягощенного акушерского анамнеза (невынашивание беременности), соматических заболеваний, осложненного течения гестации создает неблагоприятный фон, повышающий риски мертворождения, ЗРП, осложненного течения раннего неонатального периода у новорожденных от женщин с ожирением и анемией. В этой связи актуальным является выбор метода родоразрешения, способного снизить риски акушерских и перинатальных осложнений.

В ходе проведенного анализа программированные роды показали свою эффективность в родоразрешении у женщин с экстрагенитальными заболеваниями (ожирением и анемией) в сравнении с самопроизвольными родами и плановым кесаревым сечением.

Результаты, полученные в ходе структурирования на всех этапах проведенного исследования, позволили разработать и предложить модификацию алгоритма рутинного дифференцированного выбора тактики родоразрешения пациенток с наиболее распространенными экстрагенитальными заболеваниями (ожирением и анемией). Выявлены маркеры риска осложненного течения беременности с ожирением на основе масс-спектрометрического анализа протеома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение и анемия при беременности создают неблагоприятный коморбидный фон, ассоциированный с высокой частотой осложнений гестации, родов, раннего неонатального периода. Программированные роды у женщин с экстрагенитальными заболеваниями (ожирением и анемией) демонстрируют более низкую частоту акушерских и перинатальных осложнений в сравнении с самопроизвольными родами и кесаревым сечением.

В результате проведенного исследования выявлены потенциальные серологические маркеры анемии и преэклампсии у женщин с ожирением, способные прогнозировать вероятность данных осложнений на этапе преконцепции и ранних сроках гестации.

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-1б, 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- $\alpha 2$ -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- $\alpha 2$ - 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 (отсутствии 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБЭ – гипербилирубинемия

ГСД – гестационный сахарный диабет

ЗРП – задержка роста плода

ИЛ – интерлейкины

ИМТ – индекс массы тела

ИНО – индекс неонатальных осложнений

ИФА – иммуно-ферментный анализ

КТГ – кардиотокография

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ОПВ – общая прибавка массы тела

ПВ – прибавка веса

ПР – программированные роды

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

СПЯ – синдром поликистозных яичников

СРБ – с-реактивный белок

ТТН – транзиторное тахипноэ

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО- α – фактор некроза опухолей- α

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

NSAF – нормализованный коэффициент спектральной распространенности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азаматов, А. Р. Патогенетическое обоснование ранних диагностических критериев тяжелой преэклампсии / А. Р. Азаматов, Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 2. – С. 5–13.
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 1080 с.
3. Анемии и репродуктивное здоровье / А. В. Соловьева, В. Г. Стуров [и др.] ; под ред. В.Е. Радзинского. – М. : StatusPraesens, 2019. – 200 с.
4. Аномальные маточные кровотечения. Клинические рекомендации. 2021. Российское общество акушеров-гинекологов.
5. Бекбаева, И. В. Дифференциальный выбор сроков и методов родоразрешения женщин с гестационным сахарным диабетом : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Бекбаева Ирина Викторовна. – М., 2022. – 116 с.
6. Беременность – естественная модель метаболического синдрома: результаты динамического исследования физиологической гестации / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков, Р. Г. Шмаков [и др.]. – DOI 10.18565/aig.2020,9.88-96 // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 9. – С. 88–96.
7. Беременность и роды у женщин с железодефицитной анемией легкой степени, выявленной в I триместре / В. Е. Радзинский, А. В. Соловьева, Е. Ю. Алейникова [и др.]. – DOI 10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-6-13 // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 3, приложение. – С. 6–13.
8. Гетерогенность анемического синдрома при ожирении и гестационном сахарном диабете / Н. М. Старцева, М. И. Свиридова, В. А. Учамприна [и др.] // Женское здоровье и репродукция. – 2021. – № 2 (49). – С. 39–52.
9. Клинико-anamнестические особенности беременных с ожирением / Х. Хаддад, С. И. Кыртиков, А. А. Оразмурадов. – DOI 10.33029/2303-9698-2022-10-3-16-20 // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 16–20,

10. Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение). Клинические рекомендации. 2021 / Российское общество акушеров-гинекологов. – Москва, 2021.

11. Общность клинических проявлений преэклампсии и метаболического синдрома: поиск обоснования / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков, А. Р. Азаматов [и др.]. – DOI 10.18565/aig.2021.3.81-89 // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 3. – С. 81–89.

12. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики. Перспективы / В. Е. Радзинский, Т. Л. Боташева, О. В. Папышева [и др.] ; под ред. В. Е. Радзинского. Т. Л. Боташевой, Г. А. Котайш (отв. ред.). – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 528 с.

13. Ожирение у женщин / Е. А. Трошина, В. Н. Покусаева, Е. Н. Андреева [и др.]. – М. : Медицинское информационное агентство, 2017. – 272 с.

14. Оленев, А. С. Мировые концептуальные подходы к снижению материнской смертности / А. С. Оленев, В. А. Новикова, В. Е. Радзинский. – DOI 10.24411/2303-9698-2018-13901 // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 3, приложение. – С. 5–17.

15. Оразов, М. Р. Гиперплазия эндометрия: современный взгляд на проблему / М. Р. Оразов, Л. М. Михалева, И. А. Муллина // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 62–67.

16. Осложнения беременности у женщин с метаболическим синдромом / О. В. Папышева, Г. А. Котайш, А. А. Оразмурадов [и др.]. – DOI 10.24411/2303-9698-2018-13902 // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 3, приложение. – С. 18–22.

17. Оценка факторов риска развития синдрома дезадаптации у новорожденных от матерей с ожирением и избыточной массой тела / В. А. Прилуцкая, А. В. Сукало, Ю. А. Шишко [и др.] // Педиатрия. Восточная Европа. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 445–452.

18. Петров, Ю. А. Особенности течения беременности у женщин с метаболическим синдромом, осложненным тромбофилией / Ю. А. Петров, Н. С. Калинина // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2020. – № 1. – С. 25–29.
19. Предииктивное акушерство / под ред. В. Е. Радзинского, С. А. Князева, И. Н. Костина. – М. : StatusPraesens, 2021. – 520 с.
20. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0 / [Коллектив авторов]. – М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2020, – 128 с.
21. Репродуктивный потенциал женщин с ожирением / И. В. Бекбаева, Е. В. Муковникова, С. И. Кыртиков [и др.]. – DOI 10.33029/2303-9698-2023-11-suppl-126-131 // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11. Спецвыпуск. – С. 126–131.
22. Серегина, Д. С. Ожирение – ведущее патогенетическое звено патологического течения беременности и родов / Д. С. Серегина, И. П. Николаенков, Т. У. Кузьминых. – DOI 10.17816/JOWD69273-82 // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020, – Т. 69, № 2. – С. 73–82.
23. Состояние гемостаза у женщин с ожирением и метаболическим синдромом / И. А. Кузина, Е. В. Гончарова, Н. С. Мартиросян [и др.]. – DOI 10.32364/2587-6821-2021-5-9-598-604 // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – Т. 5, № 9. – С. 598–604.
24. Шайтор В. М. Неотложная неонатология. Краткое руководство для врачей / В. М. Шайтор. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 56 с.
25. Этапная стратификация беременных по риску преэклампсии / Ю. В. Тезиков, И. С. Липатов, А. Р. Азаматов [и др.]. – DOI 10.21518/2079-701X-2021-4-174-184 // Медицинский совет. – 2021. – № 4. – С. 174–184.
26. Эффективность программированных родов у женщин с экстрагенитальными заболеваниями / Н. М. Зокирова, А. А. Оразмурадов, И. В. Бекбаева [и др.]. – DOI 10.33029/2303-9698-2021-9-3suppl-98-101 // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 3, приложение. – С. 98–101.

27. A Systematic Review and Meta-Analysis of Wound Complications after a Caesarean Section in Obese Women / A. Słabuszewska-Jóźwiak, J. Krzysztof Szymański, Ł. Jóźwiak. – DOI 10.3390/jcm10040675 // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 4 (10). – P. 675.

28. A Swedish register-based study exploring primary postpartum hemorrhage in 405 936 full term vaginal births between 2005 and 2015 / L. Thies-Lagergren, L. J. Kvist, K. Gottvall [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejogrb.2020,12.018 // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2021. – Vol. 258. – P. 184–188.

29. Adwani, N. Assessing the Impact of Obesity on Pregnancy and Neonatal Outcomes among Saudi Women / N. Adwani, H. Fouly, T. Omer. – DOI 10.3390/nurs-rep11020027 // *Nursing Reports.* – 2021 – Vol. 2 (11). – P. 279–290.

30. Alston, M. C. An overview of obesity, cholesterol, and systemic inflammation in preeclampsia / M. C. Alston, L. M. Redman, J. L. Sones // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, N 10. – P. 2087.

31. Alwash, S. M. The association of general obesity, central obesity and visceral body fat with the risk of gestational diabetes mellitus: evidence from a systematic review and meta-analysis / S. M. Alwash, H. D. McIntyre, A. Mamun // *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2021. – Vol. 15, N 5. – P. 425–430,

32. Asemota, O. Neonatal outcomes in obese pregnant women who develop preeclampsia / O. Asemota, L. Bryson, J. Fogel. – DOI 10.1016/j.preghy.2020,05.016 // *Pregnancy Hypertens.* – 2020. – Vol. 21. – P. 191–196.

33. Association between blood lipid level and embryo quality during in vitro fertilization / S. Wang, J. Wang, Y. Jiang [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99, N 13. – Article ID e19665.

34. Axelsson, D. Maternal obesity and the risk of postpartum infections according to mode of delivery / D. Axelsson, J. Brynhildsen, M. Blomberg // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2023. – Vol. 2 (36). – Article ID 2245102.

35. Banaszak, M. Zinc and the Innovative Zinc- α 2-Glycoprotein Adipokine Play an Important Role in Lipid Metabolism: A Critical Review / M. Banaszak, I. Górna, J. Przysławski. – DOI 10.3390/nu13062023 // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 6 (13). – P. 2023.

36. Bellver, J. BMI and miscarriage after IVF / J. Bellver // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. – 2022. – Vol. 3 (34). – P. 114–121.

37. Bjorklund, J. Is there an increased risk of cesarean section in obese women after induction of labor? A retrospective cohort study / J. Bjorklund, E. Wiberg-Itzel, T. Wahlstrom. – DOI 10.1371/journal.pone.0263685 // *PLoS One*. – 2022 Feb 25. – Vol. 2 (172). – Article ID e0263685.

38. Challenges in timing and mode of delivery in morbidly obese women / N. R. Aedla, M. Tahir, A. Badreldeen [et al.]. – DOI 10.1016/j.bpobgyn.2023.102425 // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2024. – Vol. 92. – P. 102425.

39. Characteristics associated with uncomplicated pregnancies in women with obesity: a population-based cohort study / S. Relph, Y. Guo, A. L. J. Harvey [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2021. – Vol. 21, N 1. – P. 182.

40. Class III obesity is an independent risk factor for unsuccessful induction of labor / R. Drummond, M. Patel, M. Myers [et al.]. – DOI 10.1016/j.xagr.2022.100109 // *AJOG Glob. Rep.* – 2022. – Vol. 2, N 4. – Article ID 100109.

41. Cluster analysis to estimate the risk of preeclampsia in the high-risk Prediction and Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction (PREDO) study / P. M. Villa, P. Marttinen, J. Gillberg [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0174399 // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 3 (12). – Article ID e0174399.

42. Cohort study of high maternal body mass index and the risk of adverse pregnancy and delivery outcomes in Scotland / L. Doi, A. J. Williams, L. Marryat [et al.] // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10, N 2. – Article ID e026168.

43. Does Maternal Obesity Affect Preterm Birth? Documentary Cohort Study of Preterm in Firstborns-Silesia (Poland) / K. Sobczyk, T. Holecki, J. Woźniak-Holecka. – DOI 10.3390/children9071007. // *Children (Basel)*. – 2022 Jul 6. – Vol. 7 (9). – P. 1007.

44. Eberle, A. Timing of delivery in obese women and risk of stillbirth / A. Eberle, N. Czuzoj-Shulman, H. A. Abenhaim. – DOI 10.1080/14767058.2021.1937107. // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2022. – Vol. 25 (35). – P. 7771–7777.

45. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on maternal and infant complications/ Yin Sun, Zhongzhou Shen, Yongle Zhan [et al.] – DOI

10.1186/s12884-020-03071-y // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – Vol. 1 (20). – P. 390.

46. Effect of maternal BMI on labor outcomes in primigravida pregnant women / E. Khalifa, A. El-Satex, M. Zeeneldin [et al.]. – DOI 10.1186/s12884-021-04236-z // BMC Pregnancy Childbirth. – 2021. – 21(1). – P. 753.

47. IGF2 reduces meiotic defects in oocytes from obese mice and improves embryonic developmental competency / Y. Wan, T. Muhammad, T. Huang [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2022. – Vol. 20, N 1. – P. 101.

48. Impact of maternal pre-pregnancy body mass index on maternal, fetal and neonatal adverse outcomes in the worldwide populations: A systematic review and meta-analysis / H. Vats, R. Saxena, M. P. Sachdeva. – DOI 10.1016/j.orcp.2021.10,005// *Obes. Res. Clin. Pract.* – 2021. – Vol. 6 (15). – P. 536–545.

49. Effect of maternal obesity on labor induction in postdate pregnancy /, A. M. Maged, A. M. El-Semary, H. M. Marie [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 298. – P. 45–50.

50. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on maternal and infant complications / Yin Sun, Zhongzhou Shen, Yongle Zhan [et al.]. – DOI 10.1186/s12884-020-03071-y // BMC Pregnancy Childbirth. – 2020. – Vol. 1 (20). – P. 90.

51. Effect of treatment of Mild Gestational Diabetes on Long-Term Maternal Outcomes / B. M. Casey, M. M. Rice, M. B. Landon [et al.] // *American Journal of Perinatology.* – 2020. – Vol. 37, № 5. – P. 475–482.

52. Etiology and evaluation of stillbirth in patients with obesity / K. H. Bligard, J. M. Dicke, M. J. Stout. – DOI 10.1080/14767058.2022.2122797// *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2022. – Vol. 25 (35). – P. 10181–10186.

53. Female obesity increases the risk of miscarriage of euploid embryos / M. Cozzolino, J. A. García-Velasco, M. Meseguer [et al.]. – DOI 10.1016/j.fertnstert.2020,09.139 // *Fertil. Steril.* – 2021. – Vol. 115, N 6. – P. 1495–1502.

54. Frazer, D. M. Ironing Out the Effects of Overweight and Obesity on Hepcidin Production during Pregnancy / D. M. Frazer, Gr. J. Anderson. – DOI 10.1093/jn/nxab200 // *The Journal of nutrition*. – 2021. – Vol. 8 (151). – P. 2087–2088.

55. Georgieff, M. K. Iron deficiency in pregnancy / M. K. Georgieff. – DOI 10.1016/j.ajog.2020.03.006 // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 4 (223). – P. 516–524.

56. Gestational iron deficiency anemia is associated with preterm birth, fetal growth restriction, and postpartum infections / L. Kemppinen, M. Mattila, E. Ekholm. – DOI 10.1515/jpm-2020-0379 // *J. Perinat. Med.* – 2020. – Vol. 4 (49). – P. 431–438.

57. Gestational weight loss and fetal growth in uncomplicated pregnancies among women with obesity: a population-based retrospective cohort study / Y. Guo, S. C. Souza, L. Bruce. – DOI 10.1038/s41366-023-01382-6 // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2023. – Vol. 12 (47). – P. 1269–1277.

58. Glueck, Ch. J. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics // Ch. J. Glueck, N. Goldenberg. – DOI 10.1016/j.metabol.2018.11.002 // *Metabolism*. – 2019 Mar. – Vol. 92. – P. 108–120.

59. Impact of maternal obesity on placental transcriptome and morphology associated with fetal growth restriction in mice / D. de B. Mucci, L. C Kusinski, Ph. Wilsmore [et al.]. – DOI 10.1038/s41366-020-0561-3 // *Int. J. Obes. (Lond)*. – 2020. – Vol. 5 (44). – P. 1087–1096.

60. Induction of labor at 39 weeks and risk of cesarean delivery among obese women: a retrospective propensity score matched study / A. Eberle, N. Czuzoj-Shulman, L. Azoulay [et al.]. – DOI 10.1515/jpm-2021-0043 // *J. Perinat. Med.* – 2021. – Vol. 7 (49). – P. 791–796.

61. Induction of labor at 39 weeks of gestation versus expectant management for low-risk nulliparous women: A cost-effectiveness analysis / A. R. Hersh, A. E. Skeith, J. A. Sargent [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 220. – P. 590.

62. Induction of labor versus scheduled cesarean in morbidly obese women: a cost-effectiveness analysis / M. K. Hopkins, C. A. Grotegut, G. K. Swamy [et al.] // *Am. J. Perinatol.* – 2019. – Vol. 4 (36). – P. 399–405.

63. Influence of Gestational Weight Gain on the Development of Complications of Gestational Diabetes Mellitus: A Literature Review / A. A. Orazmuradov, A. N. Akhmatova, I. V. Savenkova [et al.] // *Systematic Reviews in Pharmacy*. – 2020. – Vol. 11, № 7. – С. 462–464.

64. Influence of Maternal Obesity on Labor Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. A. Ellis, C. M. Brown, Br. Barger [et al.]. – DOI 10.1111/jmwh.12935 // *J. Midwifery Womens Health*. – 2019. – Vol. 1 (64). – P. 55–67.

65. Is Misoprostol Vaginal Insert Safe for the Induction of Labor in High-Risk Pregnancy Obese Women? / V. N. Varlas, G. Bostan, B. A. Nasui [et al.]. – DOI 10.3390/healthcare9040464 // *Healthcare (Basel)*. – 2021 Apr 14. – 4 (9). – P. 464.

66. Kapoor, E. Obesity Update in Women / E. Kapoor, S. S. Faubion, J. M. Kling. – DOI 10.1089/jwh.2019.8041 // *Obesity Update in Women. Journal of Women's Health (Larchmt.)*. – 2019. – Vol. 12 (28). – P.1601–1605.

67. Kelly, A. C. Placental function in maternal obesity / A. C. Kelly, Th. L. Powell, Th. Jansson. – DOI 10.1042/CS20190266 // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2020. – Vol. 134, N 8. – P. 961–984.

68. Kutchi, I. Maternal obesity and pregnancy outcome: in perspective of new Asian Indian guidelines / I. Kutchi, P. Chellammal, A. Akila. – DOI 10.1007/s13224-019-01301-8. // *J. Obstet. Gynecol. India*. – 2020. – Vol. 70, N 2. – P. 138–144.

69. Lainez, N. M. Obesity, Neuroinflammation, and Reproductive Function / N. M. Lainez, Dj. Coss. – DOI 10.1210/en.2019-00487 // *Endocrinology*. – 2019 Nov 1. – Vol. 11 (160). – P. 2719–2736.

70. Lee, J. C. The association of euploid miscarriage with obesity / J. C. Lee, L. A. Bernardi, C. E. Boots. – DOI 10.1016/j.xfre.2020,05.011. // *F. S. Rep.* – 2020. – Vol. 1, N 2. – P. 142–148.

71. Levine, L. D. Cervical ripening: Why we do what we do / L. D. Levine // *Semin. Perinatol.* – 2020. – Vol. 44. – P. 151216.

72. Longitudinal Metabolic Profiling of Maternal Obesity, Gestational Diabetes, and Hypertensive Pregnancy Disorders / J. Kivelä, H. Sormunen-Harju, P. V. Girchenko [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2021. – Vol. 11 (106). – P. 4372–e4388.

73. Low-carbohydrate diet and maternal glucose metabolism in Chinese pregnant women / Q. Chen, Y. Chen, W. Wu [et al.] // *The British journal of nutrition*. – 2021. – Vol. 126, № 3. – P. 392–400.

74. Malinowski, A. K. Iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnancy / A. K. Malinowski, A. Murji. – DOI 10.1503/cmaj.210007. // *CMAJ*. – 2021. – Vol. 193, N 29. – P. E1137–E1138.

75. Maternal body mass index and risk of obstetric, maternal and neonatal outcomes: a cohort study of nulliparous women with spontaneous onset of labor / R. Dalbye, N. Gunnes, E. Blix [et al.]. – DOI 10.1111/aogs.14017 // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2021. – Vol. 100, N 3. – P. 521–530.

76. Maternal and neonatal complications in women with medical comorbidities and preeclampsia / M. S. Tanner, A. Malhotra, M.-A. Davey [et al.]. – DOI 10.1016/j.preghy.2021.12.006 // *Pregnancy Hypertens.* – 2022. – Vol. 27. – P. 62–68.

77. Maternal and Neonatal Outcomes among Obese Pregnant Women in King Abdulaziz University Hospital: A Retrospective Single-Center Medical Record Review / A. M. Fallatah, H. M. Babatin, Kh. M. Nassibi [et al.]. – DOI 10.5455/medarh.2019.73.425-432 // *Med. Arch.* – 2019. – Vol. 6 (73). – P. 425–432.

78. Maternal cytokine profiles during pregnancy predict asthma in children of mothers without asthma / J. Rothers, D. A. Stern, I. C. Lohman [et al.]. – DOI 10.1165/rcmb.2017-0410OC // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2018. – Vol. 59, N 5. – P. 592–600.

79. Maternal and Neonatal Outcomes of Iron Deficiency Anemia: A Retrospective Cohort Study / S. Safarzadeh, F. Banihashemi, F. Montazeri [et al.]. – DOI 10.7759/cureus.51365 // *Cureus*. – 2023. – Vol. 12 (15). – P. e51365.

80. Maternal obesity and risk of cardiovascular diseases in offspring: a population-based cohort and sibling-controlled study / N. Razaz, E. Villamor, G. M. Muraca [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8, N 7. – P. 572–581.

81. Maternal obesity and the risk of early-onset and late-onset hypertensive disorders of pregnancy / M. J. Bicocca, H. Mendez-Figueroa, S. P. Chauhan [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 136, N 1. – P. 118–127.

82. Maternal obesity in prolonged pregnancy: Labor, mode of delivery, maternal and fetal outcomes / C. Lauth, J. Huet, P. Dolley [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* – 2021. – Vol. 50, N 1. – Article ID 101909.

83. Maternal overnutrition elevates offspring's blood pressure – a systematic review and meta-analysis / S. Eitmann, P. Mátrai, D. Németh [et al.] // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* – 2022. – Vol. 36, N 2. – P. 276–287.

84. Mathyk, B. A. Obesity and IVF: weighing in on the evidence / B. A. Mathyk, A. M. Quaas. – DOI 10.1007/s10815-021-02068-6 // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* – 2021 Feb. – Vol. 2 (38). – P. 343–345.

85. Methods of induction of labor in women with obesity: A secondary analysis of two multicenter randomized controlled trials. / D. M. R. Croll, M. D. T. De Vaan, Sh. L. Moes [et al.]. – DOI 10.1111/aogs.1473 // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2024 Mar. – Vol. 3 (103). – P. 470–478.

86. Mooney, S. S. Does weight loss in women with obesity induce regression of endometrial hyperplasia? A systematic review / S. S. Mooney, Pr. Sumithran // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2023. – Vol. 288. – P. 49–55.

87. Obesity as disruptor of the female fertility / E. Silvestris, G. De Pergola, R. Rosania [et al.]. – DOI 10.1186/s12958-018-0336-z // *Reproductive biology and endocrinology.* – 2018. – Vol. 16. – P. 22.

88. Overview of extracellular vesicles in the pathogenesis of preeclampsia / Zh. Wang, G. Zhao, M. Zeng [et al.]. – DOI 10.1093/biolre/ioab060 // *Biology of Reproduction.* – 2021. – Vol. 1 (105). – P. 32–39.

89. Palatnik, A. Outcomes of Elective Induction of Labor versus Expectant Management among Obese Women at ≥ 39 Weeks / A. Palatnik, M. A. Kominiarek. – DOI 10.1055/s-0039-1688471 // *Am. J. Perinatol.* – 2020. – Vol. 7 (37). – P. 695–707.

90. Peculiar Properties of Metabolism Women with Gestational Diabetes Mellitus / A. A. Orazmuradov, I. V. Savenkova, G. A. Arakelyan [et al.] // *Systematic Reviews in Pharmacy.* – 2020. – Vol. 11, № 2. – C. 237–241.

91. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity / X. Zeng, Y. J. Xie, Y. T. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.cca.2019.11.003// Clin. Chim. Acta. – 2020. – Vol. 502. –P. 214–221.

92. Poniedziałek-Czajkowska E. Preeclampsia and Obesity – The Preventive Role of Exercise / E. Poniedziałek-Czajkowska, R. Mierzyński, B. Leszczyńska-Gorzelałak. – DOI 10.3390/ijerph20021267 // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2023. – Vol. 2 (20). – P. 1267.

93. Postdischarge Iron Status in Very Preterm Infants Receiving Prophylactic Iron Supplementation after Birth / C. Landry, J. Dorling, K. Kulkarni [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2022.04.050 // J. Pediatr. –2022. – Vol. 74. – P. 80.

94. Postpartum haemorrhage in anaemic women: assessing outcome measures for clinical trials / A. Brenner, I. Roberts, E. Balogun [et al.]. – DOI 10.1186/s13063-022-06140-z // Trials. – 2022. – Vol. 1 (23).– P. 220.

95. Potdar, N. Early pregnancy complications including recurrent pregnancy loss and obesity / N. Potdar, C. Iyasere. – DOI 10.1016/j.bpobgyn // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. – 2023 Aug. – Vol. 90. – P. 102372.

96. Preconceptional maternal weight loss and hypertensive disorders in pregnancy: a systematic review and meta-analysis / N. Schenkelaars, M. Rousian, J. Hoek [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 2021. – Vol. 75, N 12. – P. 1684–1697.

97. Prevalence of iron deficiency and iron deficiency anemia during pregnancy: a Single Centre Canadian Study / G. Tang, A. Lausman, J. Abdulrehman [et al.]. – DOI 10.1182/ blood-2019-127602 // Blood. – 2019. – Vol. 134, suppl. 1. – P. 3389.

98. Predictors of recurrent gestational diabetes mellitus: A Japanese multicenter cohort study and literature review / M. Morikawa, T. Yamada, Y. Satio [et al.] // The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2021. – Vol. 47, № 4. – P. 1292–1304.

99. Prepregnancy maternal body mass index and venous thromboembolism: a population-based cohort study / A. J. Butwick, J. Bentley, S. A. Leonard [et al.]. – DOI 10.1111/1471-0528.15567 // BJOG. – 2019. – Vol. 126, N 5. – P. 581–588.

100. Pre-pregnancy maternal obesity, macrosomia, and risk of stillbirth: A population-based study / Ch. A. Ikedionwu, D. Dongarwar, K. K. Yusuf [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejogrb.2020.06.004. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2020. – Vol. 252. – P. 1–6.

101. Prevalence and risk factors of severe postpartum hemorrhage: a retrospective cohort study / Ch.-N. Liu, F.-B. Yu, Y.-Zh. Xu [et al.]. – DOI 10.1186/s12884-021-03818-1 // BMC Pregnancy Childbirth. – 2021. – Vol. 1 (21). – P. 332.

102. Prevention of Gestational Diabetes Mellitus and Probiotics: Mechanism of Action: A Review / A. Homayouni, N. Bagheri, M.-A.-C. Sakineh [et al.] // Current Diabetes Reviews. – 2020. – Vol. 16, № 6. – P. 538–545.

103. Relation between perinatal outcome and gestational duration in term primiparous pregnancies stratified by body mass index / L. Lindegren, A. Stuart, A. Herbst [et al.]. – DOI 10.1111/aogs.14465 // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2022. – Vol. 12 (101). – P. 1414–1421.

104. Relationship between maternal central obesity and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies / D. Yao, Q. Chang, Q. J. Wu [et al.]. – DOI 10.1155/2020/6303820 // Diabetes Res. – 2020. – Vol. 2020. – Article ID 6303820.

105. Risk Factors Associated With Cesarean Delivery After Induction of Labor in Women With Class III Obesity / Ch. P. Teefey, L. Reforma, N. C. Koelper // Obstet Gynecol. – 2020. – Vol. 3 (135). – P. 542–549.

106. Risk factors for failed induction of labor among pregnant women with Class III obesity / Y. Kerbage, M. V. Senat, E. Drumez // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2020 May. – Vol. 5 (99). – P. 637–643.

107. Risk factors for iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnant women from plateau region and their impact on pregnancy outcome / D. Zhao, C. Zhang, J. Ma [et al.] // Am. J. Transl. Res. – 2022. – Vol. 6 (14). – P. 4146–4153.

108. Risk of Cesarean Delivery for Women with Obesity Using a Standardized Labor Induction Protocol // R. F. Hamm, C. P. Teefey, C. D. Dolin [et al.]. – DOI 10.1055/s-0041-1732459. // Am. J. Perinatol. – 2021. – Vol. 14 (38). – P. 1453–1458.

109. Risk of gestational diabetes mellitus by pre-pregnancy body mass index: a systematic review and meta-analysis / F. Najafi, J. Hasani, N. Izadi [et al.]. – DOI 10.1016/j.dsx.2021.06.018 // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2021. – Vol. 15, N 4. – Article ID 102181.

110. Role of adipokine zinc- α 2-glycoprotein in coronary heart disease. *American Journal of Physiology* / D. Huang, X. Mao, J. Peng [et al.] // *Endocrinology and Metabolism.* – 2019. – Vol. 6 (317). – P. E1055–E1062.

111. Serum proteomic analysis of major depressive disorder patients and their remission status: Novel biomarker set of zinc-alpha-2-glycoprotein and keratin type II cytoskeletal 1 / H. Choi, S. Mun, E.-J. Joo [et al.] // *The International Journal of Biological Macromolecules.* – 2021. – Vol. 183. – P. 2001–2008.

112. Syböck, K. Maternal Prepregnancy Obesity Affects Fetal Growth, Birth Outcome, Mode of Delivery, and Miscarriage Rate in Austrian Women / K. Syböck, B. Hartmann, S. Kirchengast // *Int. J. Environ Res. Public Health.* – 2023. – Vol. 5 (20). – P. 4139.

113. Taha, Z. Epidemiology of pre-pregnancy body mass index (BMI) among mothers in Abu Dhabi, the United Arab Emirates /Taha Z., Hassan A. A., Papandreou D. – DOI 10.3389/fgwh.2022.893808 // *Front Glob. Womens Health.* –2022. – Vol. 3 (13). – P. 893808.

114. Term Labor Induction and Cesarean Delivery Risk among Obese Women with and without Comorbidities / K. B. Glazer, V. A. Danilack, A. E. Field [et al.] – DOI 10.1055/s-0040-1714422 // *Am. J. Perinatol.* – 2022. – Vol. 2 (39). – P. 154–164.

115. The influence of obesity and diet quality on fetal growth and perinatal outcome / M. C. Rovira, A. M. Baró, N. B. Guiu [et al.]. – DOI 10.20960/nh.04076 // *Nutr. Hosp.* – 2022 Dec 20. – Vol. 6 (39). – P. 1205–1211.

116. The effect of maternal body mass index on postpartum hemorrhage / A. J., Butwick, A. Abreo, B. T. Bateman [et al] // *Anesthesiology.* – 2018. – Vol. 128, N 4. – P. 774–783.

117. The joint effects of obesity and pregestational diabetes on the risk of stillbirth / K. Browne, B. Y. Park, K. R. Goetzinger [et al.]. – DOI

10.1080/14767058.2019.1607287 // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. – 2021.– Vol. 3 (34). – P. 332–338.

118. The influence of obesity and diet quality on fetal growth and perinatal outcome / M. C. Rovira, A. M. Baró, N. B. Guiu [et al.]. – DOI 10.20960/nh.04076.// Nutr. Hosp. – 2022. – Vol. 6 (9). – P. 1205–1211.

119. Vaginal Dinoprostone Insert versus Cervical Ripening Balloon for Term Induction of Labor in Obese Nulliparas – A Randomized Controlled Trial / R. Lauterbech, D. B. Zvi, H. Dbaja. – DOI 10.3390/jcm11082138 // J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 8 (11). – P. 2138.

120. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. 2020. – URL: www.who.int/publications-detail/9789240000124.

121. World Obesity Federation. Obesity: missing the 2025 global targets Trends. – Costs and Country Reports. – March 2020. – URL: www.worldobesity.org.

122. Yang, L. Maternal Factors for Intrauterine Growth Retardation: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / L. Yang, L. Feng, L. Huang. – DOI 10.1007/s43032-021-00756-3 // Reprod. Sci. – 2023. – Vol. 6 (30). – P. 1737–1745.

123. Zinc alpha 2-glycoprotein: a multidisciplinary protein / I. Hassan, A. Waheed, S. Yadav [et al.]. – DOI 10.1158/1541-7786.MCR-07-2195 // Molecular Cancer Research. – 2008. – Vol. 6 (6). – P. 892–906.

124. Аракелян, Г. А. Резервы улучшения здоровья женщин с гестационным сахарным диабетом и их младенцев : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.4 / Аракелян Гаянэ Альбертовна. – Москва 2023. – 101 с.

125. Бекбаева, И. В. Дифференцированный выбор сроков и методов родоразрешения женщин с гестационным сахарным диабетом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Бекбаева Ирина Викторовна. – Москва, 2022.

126. Рамазанова, Ф. У. Профилактика повторных репродуктивных потерь после неразвивающейся беременности: дис. ... канд. мед. наук : 3.1.4 / Рамазанова Фатима Умаровна. – Москва 2022. – 101 с.

127. Хаддад, Х. Прогнозирование и ранняя диагностика неразвивающейся беременности : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.4, 3.3.3 / Хаддад Халид. – Москва, 2023. – 110 с.

Приложение А
(справочное)
Анкета

Таблица А.1 – Анкета пациентки с анемией и НЖО № ИБ. ГКБ № 29

Ф.И.О.	
Возраст	
Рост/вес до беременности	
Изменение веса до беременности в разные возраста	
Прегравидарную подготовку проходили (готовились к беременности: снижение веса, сдача анализов, принимали фолиевую кислоту?)	
Ожирение с какого возраста?	
+ вес I триместр II триместр III триместр	
Физическая активность во время беременности	
Прописка	
Семейное положение	
Образование, место работы	
Каким весом родилась	
Своевременные или преждевременные роды	
Анемия у родственников	
Ожирение у родственников	
Соматические заболевания	
Заболевания щитовидной железы	
Гинекологические заболел	
Менархе, характеристика цикла	
Половая жизнь	
Паритет (сколько родов)	
Беременности, чем закончились, аборт или выкидыши, сколько?	
Вес плода в предыд родах?	
Уровень гемоглобина до беременности?	
Уровень ферритина до беременности?	

Продолжение таблицы А.1

Уровень гемоглобина во время беременности?	
Уровень ферритина во время беременности?	
Развитие детей: –ожирение – анемия –неврологические проблемы	
Была ли анемия до беременности? Принимали ли какие-то препараты с целью лечения?	
Был ли в прошлых беременностях ГСД на диетотерапии или на инсулинотерапии?	
Было ли повышение АД до или во время беременности?	
Госпитализации во время беременности, кол-во	
I явка в ЖК	
I триместр	
II триместр	
III триместр	