

Кыртиков Сергей Игоревич

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО  
ДИАБЕТА ПРИ ОЖИРЕНИИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.3.3. Патологическая физиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

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

**Научные руководители:**

профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН им. П. Лумумбы, доктор медицинских наук, профессор

**Оразмурадов  
Агамурад Акмамедович**

директор ФГБНУ «НИИОПП», член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

**Морозов  
Сергей Георгиевич**

**Официальные оппоненты:**

главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

**Григорян  
Ольга Рафаэлевна**

директор медицинского института, заведующий кафедрой патофизиологии и общей патологии БУ ВО «СурГУ», доктор медицинских наук, профессор

**Коваленко  
Людмила Васильевна**

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

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

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <https://www.rudn.ru/science/dissovvet/dissertacionnye-sovety/pds-0300017>.

Автореферат разослан «25» ноября 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета ПДС 0300.017  
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева  
Марина Георгиевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Ожирение определяют как сложное хроническое заболевание, характеризующееся чрезмерным жировым отложением и наносящее вред здоровью. В 2022 году в России зафиксировано свыше 419 тыс. новых случаев ожирения, что на 9,4% больше, чем в 2021 году (Росстат, 2023). По прогнозам, к 2035 году встречаемость ожирения среди россиянок достигнет 32% (World Obesity Atlas, 2023). Следовательно, с каждым годом растет число беременных с избыточной массой тела и ожирением, которое признано значимым фактором риска развития осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде (Grünebaum A., Dudenhausen J.W., 2023).

По данным диабетического атласа International Diabetes Federation (2021), встречаемость гипергликемии у беременных составила около 16,7%, у 80,3% она была ассоциирована с гестационным сахарным диабетом (ГСД). Рост ГСД в настоящее время обусловлен пандемией ожирения, связанной с ней прегестационной инсулинорезистентностью (ИР) и появлением единых глобальных критериев диагностики (Magliano D.J. et al., 2021). Однако рутинные методы выявления гипергликемии на ранних сроках беременности зачастую оказываются ложноотрицательными, что в дальнейшем приводит к развитию акушерских осложнений.

Установлено, что неадекватная компенсация сахарного диабета (СД) во время беременности сопровождается избыточным трансплацентарным переносом глюкозы, что повышает риск формирования пороков развития спинного мозга, позвоночника, сердца и желудочно-кишечного тракта. Хроническая гипергликемия у плода в более поздние сроки вызывает макросомию и диабетическую фетопатию (ДФ), у новорожденных высок риск развития неонатальной желтухи, гипогликемии и перевода в отделение интенсивной терапии (Sweeting A. et al., 2022).

При осложненном течении СД морфологические изменения в плаценте сопровождаются формированием ангиопатии плацентарных сосудов. Нарушение микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе приводят к плацентарной недостаточности (ПН) и хронической гипоксии плода (Капустин Р.В. и соавт., 2021; Schraw J.M., Langlois P.H., Lupo P.J., 2021; Malaza N. et al., 2022). Известно, что ожирение и СД связаны с повышением риска гестационной артериальной гипертензии (АГ) и преэклампсии (ПЭ), которые отягощают беременность и роды (Zehravi M., Maqbool M., Ara I., 2021). Поддержание у женщины нормального уровня глюкозы крови во время беременности, адекватная компенсация СД являются одними из важнейших условий благоприятного течения гестации.

В современных реалиях роста частоты ГСД на фоне нарушения жирового обмена и связанных с ним осложнений все еще отсутствуют эффективные методы прогнозирования, позволяющие осуществлять раннюю диагностику и профилактику данного заболевания.

**Степень разработанности темы.** Несмотря на наличие разноплановых исследований по проблематике ГСД, практически отсутствуют доказанно эффективные методики прогнозирования этого заболевания при ожирении в первом триместре беременности. Так, по данным Gao S. et al. (2020), низкий рост является значимым прогностическим фактором ГСД. Этот показатель включен ими в предложенную прогностическую модель риска ГСД. Однако Babu G.R. et al. (2018) отмечают, что связь между низким ростом и повышением риска ГСД значима лишь среди монголоидной расы и не может гарантировать ни причинно-следственной связи, ни достоверности для использования в качестве предиктора ГСД.

В исследовании, проведенном Lu L. et al. (2023), установлено, что раннее менархе ассоциировано с ГСД. Похожие результаты были получены Wang L. et al. (2019) и Ergin A. et al. (2022). В то же время в исследовании Qiu C. et al. (2013) связи между ранним началом менструаций и ГСД установлено не было.

Многие ученые выявили, что АГ до беременности или на ранних сроках ассоциирована с развитием ГСД (Gao S. et al., 2020; White S.L. et al., 2022; Jin M. et al., 2024). Однако Shen L et al. (2022) в своем исследовании показали, что включение среднего артериального давления в математическую модель, включающую персональные данные пациентки, не повышает эффективность прогноза ГСД. Qiu J. et al. (2022) предлагают рассматривать в качестве фактора риска ГСД частоту сердечных сокращений (ЧСС) у беременных в первом триместре. Ученые установили, что женщины с ЧСС > 90 уд/мин имели в 1,81 раз выше риск возникновения ГСД, по сравнению с участницами, которые имели ЧСС < 74 уд/мин. Однако, в исследовании не учитывали влияние образа жизни и питания испытуемых, а ЧСС измеряли однократно. Поэтому необходимо дальнейшее изучение роли ЧСС в прогнозе ГСД.

В ряде исследований выявлена взаимосвязь развития ГСД и изменений липидного профиля на ранних сроках беременности (Mokkala K. et al., 2020; Rahnamaei F.A. et al., 2021). Однако оценка свободных жирных кислот у женщин с избыточной массой тела и ожирением не показала значимости в прогнозировании ГСД (Wahab R.J., 2021).

В проспективном исследовании Епишкиной-Мининой А.А. и соавт. (2019) установлено, что железодефицитная анемия у беременных, вставших на учет в срок до 12 недель, связана с риском развития ГСД. Предикторами развития ГСД, по мнению авторов, являются снижение в эти сроки в плазме крови гемоглобина < 110 г/л и уровень сывороточного железа < 10,7 нг/мл.

Не существует единого мнения о роли диагностически значимого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), включенного в стандарты обследования пациенток с ГСД. По мнению Pezeshki V. et al. (2019), определение данного маркера на ранних сроках беременности может стать альтернативным подходом в прогнозировании ГСД и связанных с ним осложнений. Их точку зрения разделяют Doi L. et al. (2020), Bender W. (2022) и др. авторы. Вместе с тем нет точной нижней границы HbA1c, благодаря которой можно было предсказывать данное заболевание в первом триместре.

Жировая ткань, являясь источником адипокинов, оказывает местное и системное действие, приводя к развитию ИР. Определение уровня некоторых биоактивных молекул из этой группы может помочь в раннем прогнозировании ГСД. По данным Deischinger C. et al. (2020), белок-1, связанный с фактором некроза опухоли C1q, напрямую ассоциирован с нарушениями углеводного обмена у женщин с ожирением и может являться маркером ГСД. Alamolhoda S. et al. (2020) выявили взаимосвязь между повышением сывороточной концентрации С-реактивного белка в первом триместре беременности и риском развития ГСД. Однако в исследовании Kianpour M. et al. (2019) данной закономерности выявлено не было.

Масс-спектрометрическая оценка «метаболического портрета» женщин с ГСД позволила выявить ряд значимых биомаркеров заболевания. Систематический обзор Sriboonvorakul N. et al. (2022) показал, что концентрации 24 белков различались между группами женщин с ГСД и без нарушений углеводного обмена. Уровень 11 биомаркеров (IGFBP-5, F9, F10, F12, APOA5, APOE, C1S, PON1, PRG4, SAP и FGA) был значимо выше у пациенток с ГСД, а концентрация 13 других белков (C6, C7, C8B, C8G, C9, C4BPA, SPP24, GSN, IGHM, F5, CFH, P и EPN) была ниже. По мнению авторов, наиболее информативным в раннем прогнозе ГСД оказался апополипротеин E

(АРОЕ). Однако, по данным Li M. et al. (2022), концентрация АРОЕ в сыворотке крови женщин с ГСД и ожирением не отличается от таковой у нормовесных.

Таким образом, прогнозирование ГСД на ранних сроках беременности у женщин с ожирением является актуальной проблемой в современной медицине, еще не получившей своего решения. Изобилие известных клинико-анамнестических, лабораторных предикторов ГСД не обеспечивает должной информативности в прогнозе заболевания на ранних сроках гестации. Все вышеизложенное обусловило выбор темы и определило цель исследования.

**Цель исследования:** улучшить прогнозирование и раннюю диагностику гестационного сахарного диабета, ассоциированного с ожирением.

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

1. Установить распространенность и структуру сахарного диабета в популяции беременных Московского мегаполиса по материалам ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы».

2. Выявить факторы риска возникновения гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением при явке на учет в первом триместре беременности.

3. Установить особенности течения беременности и родов у пациенток с ожирением и гестационным сахарным диабетом в сравнении с нормовесными беременными без гестационного сахарного диабета.

4. Определить у женщин с ожирением и гестационным сахарным диабетом в первом триместре беременности содержание в сыворотке крови спектра аутоантител, являющихся информативными индикаторами нарушения развития эмбриона/плода с помощью ЭЛИ-П-Теста-1.

5. Исследовать протеомный профиль женщин с ожирением и гестационным сахарным диабетом на ранних сроках беременности с помощью масс-спектрометрического анализа и установить его отличия от пациенток с ожирением без гестационного сахарного диабета.

6. Выявить предикторы риска и разработать математическую модель раннего прогноза возникновения гестационного сахарного диабета при ожирении.

7. Разработать алгоритм ведения женщин с ожирением на этапе прекоцепции и в первом триместре беременности с целью минимизации осложнений, связанных с гестацией.

**Научная новизна.** Получены принципиально новые данные, дополняющие существующие представления о патогенетической роли ожирения в развитии ГСД. Расширены представления об основных звеньях патогенеза, ответственных за осложнения беременности у женщин с ожирением и ГСД: снижение содержания аутоантител (аАТ), определяемых с помощью ЭЛИ-П-Теста-1, изменение протеомного профиля.

Впервые описаны отличия концентраций сывороточных белков – регуляторов метаболизма у женщин с ожирением и ГСД ( $\alpha$ -1-антихимотрипсин, ангиотензиноген (АТГ), легкие цепи иммуноглобулина к 3-11, ингибитор плазменной протеазы С1, ретинол-связывающий белок 4, транстиретин), показана их роль в инициации осложнений гестации (ПЭ, многоводие).

Принципиально обновлены имеющиеся сведения о факторах риска, установлены предикторы риска возникновения ГСД при ожирении (уровень гликемии натощак, систолическое артериальное давление, окружность талии). На основании полученных данных разработана математическая модель для раннего прогноза риска ГСД в когорте женщин с ожирением.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В результате исследования расширены и углублены современные представления о патогенезе ГСД и его течении у женщин с ожирением. Доказана взаимосвязь сывороточных белков ( $\alpha$ -1-антихимотрипсин, АТГ, легкие цепи иммуноглобулина к 3-11, ингибитор плазменной протеазы С1, ретинол-связывающий белок 4, транстиретин) с осложнениями гестации у женщин изучаемой когорты. Выявлены изменения в содержании аАТ, определяемых с помощью ЭЛИ-П-Теста-1 у беременных с ожирением и развившимся впоследствии ГСД.

Научно обоснован комплексный алгоритмированный подход к ведению пациенток с ожирением, который предполагает на этапе планирования беременности выявление факторов риска осложненного течения гестации, в первом триместре – формирование контингента риска возникновения ГСД. Практическому здравоохранению предложен алгоритм ведения женщин с ожирением с использованием математической модели прогноза, позволяющей своевременно выделять группу риска и целенаправленно профилактировать ГСД. Для удобства использования в клинической практике модель представлена в виде формулы на сайте. Значения предикторов вводятся вручную, онлайн-калькулятор определяет риск развития ГСД.

**Методология и методы исследования.** Исследование проведено на клинических базах 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 женской консультации №7 и родильном доме при ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» (гл. врач – к.м.н. В.А. Бражник, зам. гл. врача по акушерству и гинекологии – к.м.н. Л.Н. Есипова., зав. филиалом «Женская консультация» – к.м.н. Л.Д. Оразмурадова) в период с 2022–2024 гг. Исследование одобрено Комитетом по этике МИ РУДН (протокол №7 от 21 апреля 2022 г.).

В ходе включения женщин в проспективное исследование определяли индекс массы тела (ИМТ) до беременности, который вычисляли по формуле Кетле. Критериями включения в исследование явились: подтвержденная по данным УЗИ прогрессирующая самопроизвольная маточная беременность одним плодным яйцом (эмбрион и сердцебиение визуализируются), срок гестации до 13 недель 6 дней, нормальная масса тела ( $ИМТ \geq 18,5 \text{ кг/м}^2$ , но  $< 25 \text{ кг/м}^2$ ) или ожирение ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ), отсутствие ГСД при предыдущих беременностях, полученное информированное согласие. Критериями исключения послужили: биохимическая беременность, неразвивающаяся беременность по данным УЗИ, многоплодие, срок беременности  $> 14$  недель, пациентки с недостаточной ( $ИМТ < 18,5 \text{ кг/м}^2$ ) и избыточной массой тела ( $ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$ , но  $< 30 \text{ кг/м}^2$ ), расстройства углеводного обмена до беременности (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, СД 1 и 2 типа) и наличие ГСД в анамнезе.

Дизайн и программа исследования представлены на Рисунке 1.

Распространенность и структуру СД в популяции беременных Московского мегаполиса определяли по материалам отчетной документации женских консультаций ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ». Число беременных с диагнозами СД 1 типа/2 типа, ГСД соотносили с общим числом женщин, вставших на учет и закончивших беременность в течение отчетного года, анализировали структуру гипергликемии во время беременности. В ходе исследования беременных обследовали согласно приказу МЗ РФ от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» и клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2020). Диагноз ГСД устанавливали на основании критериев, утвержденных клиническим протоколом «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» (2014).

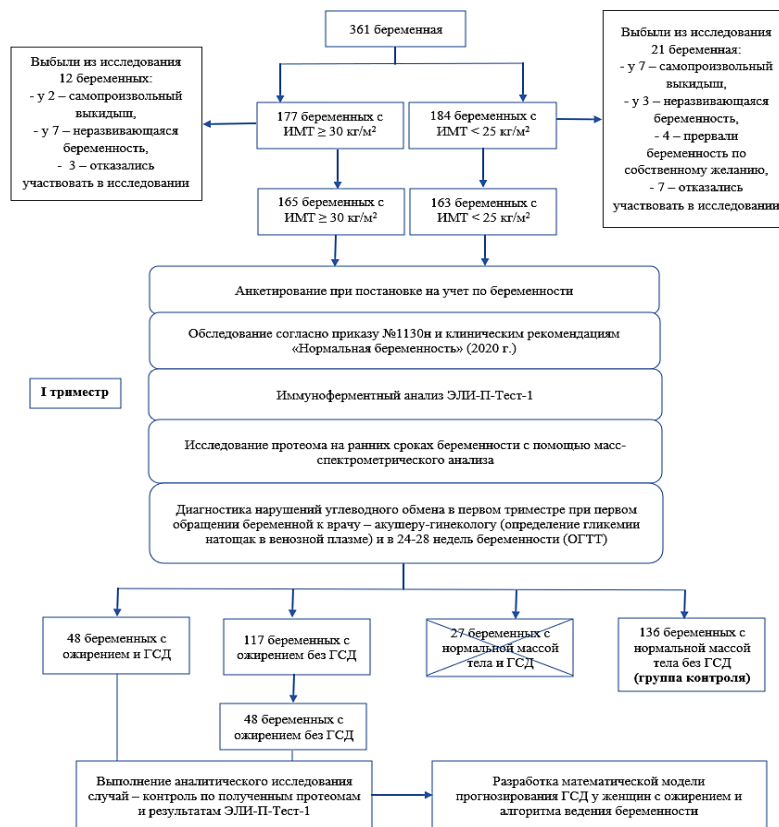


Рисунок 1 – Дизайн и программа исследования

При анализе клинических данных учитывали: национальность, возраст обследованных женщин и их супругов/партнеров, антропометрические показатели (вес, рост, ИМТ), окружность талии (ОТ), цифры систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) при первой явке в женскую консультацию, уровень образования, профессиональную принадлежность и условия труда, физическую активность, курение, наследственность по СД, возраст менархе и начала половой жизни, характеристики менструальной функции, акушерский и репродуктивный анамнез, соматические и гинекологические заболевания, прием лекарственных препаратов, прегравидарную подготовку.

Во всех исследуемых группах фиксировали срок первой явки беременных в женскую консультацию, а также отмечали особенности течения гестации. В исследовании анализировали срок выявления ГСД, проведение программированных родов, способ родоразрешения [естественные роды, кесарево сечение (КС)], акушерские осложнения и кровопотерю после родов. Всем женщинам рассчитывали прибавку массы тела по триместрам беременности, общую прибавку массы тела, а также проводили подсчет баллов по шкале перинатального риска (Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н., 2018).

Биохимические исследования выполняли в клиничко-диагностической лаборатории ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» (зав. лабораторией – к.б.н. С.В. Широкова). Цельную венозную кровь беременных собирали в вакуумные пластиковые пробирки Acti-Fine (M. Schilling GmbH Medical Products, Германия) с активатором свертывания и гелем 9 мл, центрифугировали на аппарате SL16R (Thermo Scientific, США) до 15200 об/мин в течение 5 минут. Анализ сыворотки проводили на аппарате Advia 1800 (Siemens, Германия) с использованием наборов реагентов компании BioSystems (Испания). Исследовали концентрации в сыворотке крови

альбумина, общего белка, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), общего, прямого и непрямого билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, а также оценивали липидный профиль [липопротеины низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), общие триглицериды (ТГ) и холестерин].

Иммуноферментный анализ (ИФА) ЭЛИ-П-Тест-1 и масс-спектрометрию выполняли в лаборатории ФГБНУ «НИИОПП» (директор – член-корр. РАН, проф. С.Г. Морозов). Тест-система «ЭЛИ-П-Тест-1» (ООО «Биофарм-тест», рег. удост. №ФСР 2011/11091 от 19.04.2017) направлена на выявление риска патологии эмбриона/плода. ИФА основан на полуколичественном определении аАТ к основному белку миелину (ОБМ), белку S100, определенным фракциям анионных негистоновых белков хроматина (АСВР-С) и мембранных белков (МР-С).

У беременных без сопутствующих заболеваний уровни аАТ в сыворотке крови к ОБМ, белку S100, фракциям белков АСВР-С и МР-С поддерживаются в довольно узких физиологических пределах. Изменение их уровней у беременных, как в сторону повышения, так и снижения, свидетельствует о неблагоприятных условиях для развития эмбриона/плода. С помощью тест-системы «ЭЛИ-П-Тест-1» изучали особенности иммунореактивности у беременных с ожирением на ранних сроках гестации. Для анализа использовали свежую сыворотку крови. С помощью стандартного твердофазного ИФА проводили сравнение интенсивности реакции сывороток основной и контрольной групп с сорбированными на планшетах антигенами – ОБМ, S100, АСВР-С и МР-С.

Результаты определения выражали в % от интенсивности реакции контрольной сыворотки (эталона), выраженной в единицах оптической плотности, и интерпретировали следующим образом: в пределах от –25 до +30% (с каждым из антигенов) по отношению к реакции эталонной сыворотки результат оценивали как нормореактивность; при менее –35% (минимум с одним из антигенов) и при этом с остальными антигенами не более +30%, исследуемую сыворотку относили к гипореактивной; в ситуациях более +40% (минимум с одним из антигенов) и при этом с остальными антигенами не менее –25% исследуемую сыворотку относили к гиперреактивной.

Хроматографию осуществляли на аппарате UltiMate 3000 (Thermo Scientific, США). Регистрацию пептидов проводили на масс-спектрометре Orbitrap Fusion Lumos (Thermo Scientific, США) в режиме тандемного сканирования (диапазон сканирования 50-2000 масса/заряд). С использованием поискового программного обеспечения OMSSA 2.1.9. опознавали пептиды и соответствующие им белки. Идентификацию белков по полученным спектрам осуществляли 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 с расчетом нормализованного коэффициента спектральной распространенности (Normalised Spectral Abundance Factor, NSAF), адаптированного для обнаружения пептидов и оценки их полуколичественного вклада в идентифицированных субпротеомах выборки белков.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Распространенность сахарного диабета среди беременных в Московском мегаполисе достигает 11,4%. В его структуре абсолютно преобладает гестационный сахарный диабет (94,7%), доля прегестационного сахарного диабета суммарно составляет 5,3%.

2. Предикторами риска возникновения гестационного сахарного диабета при ожирении могут служить показатели, измеренные при первой явке в женскую консультацию: окружность талии  $\geq 93,5$  см (ОШ=1,1; 95% ДИ: 1,0-1,3), систолическое артериальное давление  $\geq 117,5$  мм рт.



ст. (ОШ=1,2; 95% ДИ: 1,0-1,4), уровень глюкозы венозной плазмы натощак  $\geq 4,42$  ммоль/л (ОШ=7,2; 95% ДИ: 1,1-49,2).

3. В основе патогенеза осложнений беременности у женщин с ожирением и развившимся гестационным сахарным диабетом лежит снижение содержания аутоантител, являющихся индикаторами нарушения развития эмбриона/плода (ЭЛИ-П-Тест-1), что сопровождается повышением сывороточных концентраций ангиотензиногена,  $\alpha$ -1-антихимотрипсина, легких цепей иммуноглобулина к 3-11 и снижением транстретина, ретинол-связывающего белка, ингибитора плазменной протеазы С1.

4. Предложенный алгоритм с использованием математической прогностической модели (чувствительность – 80,0%, специфичность – 89,5%) позволяет выделить контингент риска развития гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением уже при первой явке в женскую консультацию и персонализировать тактику ведения беременной с целью минимизации осложнений.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Для статистической обработки данных использовали компьютерную программу IBM SPSS Statistics 26 компании International Business Machines (IBM), США. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные показатели при нормальном распределении указывали в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), а при отличном от нормального – в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (O1-Q3).

При нормальном распределении количественных показателей для выявления достоверности различий между параметрами случайных величин двух групп использовали t-критерий Стьюдента или t-критерий Стьюдента в модификации Уэлча. Выбор варианта t-критерия зависел от равенства дисперсий сравниваемых выборок, оцениваемого с помощью критерия Ливиня. При сравнении нескольких групп (больше двух) применяли F-критерий Фишера (при однородных дисперсиях) или F-критерий Уэлча (при разнородных дисперсиях). Если выявляли статистически значимые различия, выполняли post-hoc анализ (апостериорные сравнения групп попарно). Выбор апостериорного критерия зависел от равенства дисперсий сравниваемых выборок: при однородных дисперсиях применяли критерий Шеффе, при разнородных – критерий Геймса – Хауэлла. При распределении количественных показателей, отличном от нормального, для выявления достоверности различий между параметрами двух групп прибегали к критерию Манна – Уитни, более двух групп – критерию Краскела – Уоллиса.

Для всех качественных признаков указывали абсолютные и относительные частоты (%). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности при значениях ожидаемого явления менее 10 выполняли с помощью точного критерия Фишера, при значениях ожидаемого явления  $> 10$  – с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Для оценки количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали параметр отношения шансов с 95%-м доверительным интервалом (ОШ; 95%-й ДИ).

Сравнение группы «случай – контроль» проводили методом matched casecontrol study или псевдорандомизацией по методу PSM (сопоставление оценок склонности).

Для всех показателей статистически значимым различием считали уровень  $p < 0,05$ .

Для оценки диагностической значимости количественных переменных при прогнозировании бинарного исхода использовали ROC-анализ. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

Для построения прогностической модели риска возникновения ГСД у женщин с ожирением применяли метод дискриминантного анализа. Пороговое значение дискриминантной функции (константу дискриминации), бинарно разделяющую исследуемых на группы по риску развития ГСД, определяли как значение функции, равноудаленное от центроидов (средние значения  $y$  в группах). Статистическую значимость различий центроидов доказывали при помощи коэффициента  $\lambda$  Уилкса. Оценка прогностической значимости модели была основана на определении чувствительности и специфичности.

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены, обсуждены и одобрены на: X Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки и практики» (Уфа, 2023); XVII Общероссийской научно-практической семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии – 2023» (Сочи, 2023).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН 27 июня 2024 г., протокол №16.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу женских консультаций при 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 составило более 90%, в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Автор участвовал в курации всех беременных, включенных в исследование, проводил анкетирование женщин, осуществлял выкопировку данных из первичной медицинской документации, лично выполнил статистическую обработку данных и подготовку научных статей к публикации. Выводы и научные положения, выносимые на защиту, сформулированы автором самостоятельно.

По материалам и проблематике диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 11 статей – в журналах, рекомендованных ВАК РФ и РУДН, 5 – в изданиях, цитируемых в базах Scopus и Web of Science. Индекс Хирша автора составляет 3.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Результаты исследования и их обсуждение.** Установлено, что распространенность СД среди беременных в Московском мегаполисе за период 2021–2023 гг. составляет 11,4%. В его структуре преобладает ГСД (94,7%), СД 1 типа составляет 4,4%, СД 2 типа – 0,9%. Полученные результаты сопоставимы с данными Росстата, согласно которым частота СД среди женщин, закончивших беременность в 2022 г., составила 10,4%.

Проведенный анализ показал, что средний возраст обследованных женщин не имел статистически значимых различий ( $p = 0,099$ ). Многочисленные исследования демонстрируют, что возраст беременных старше 35 лет является фактором риска развития ГСД (Sweeting A. et al., 2022; Sun M. et al., 2023), однако ряд ученых считают, что этот риск возрастает уже с 30 лет (Петросян Г.Т. и соавт., 2021; Paulo M.S. et al., 2021; Elçi G. et al., 2022). В проведенном исследовании средний возраст в группе женщин с ожирением и ГСД составил  $30,4 \pm 7,0$  года, а большинство пациенток входили в возрастную группу 25-29 лет (43,8%).

Среди участниц исследования только 33,8% нормовесных женщин имели высокую приверженность к физической активности (с ожирением и ГСД – 2,1%; без ГСД – 7,7%,  $p_{1-3} = 0,041$ ,  $p_{2-3} = 0,006$ ). Положительное влияние физической активности на снижение частоты

ожирения и ГСД подтверждено множеством исследований (Ribeiro M.M., Andrade A., Nunes I., 2021; Rute-Larrieta C. et al., 2024). Кроме того, при развившемся ГСД умеренная физическая активность позволяет контролировать уровни глюкозы и HbA1c, удерживая их в пределах целевых значений (Gao S. et al., 2020; Rute-Larrieta C. et al., 2024). Проведенное исследование позволило установить, что низкая физическая активность повышает риск развития ГСД в 9,3 раза (ОШ=9,3; 95% ДИ: 1,2-74,5). Таким образом, умеренная аэробная физическая активность должна быть рекомендована всем женщинам на этапе прегравидарной подготовки и беременным в рамках профилактики и лечения ГСД.

Частота курения не имела значимых межгрупповых различий ( $p = 0,546$ ). Ряд исследователей утверждают, что активное и пассивное курение являются достоверным фактором риска ГСД, обосновывая это тем, что вдыхаемые продукты горения табака снижают секрецию инсулина и повышают риск ИР (Gao S. et al., 2020; Na J. et al., 2023; Zhang H. et al., 2023). В то же время Athanasiadou K.I. et al. (2023) утверждают, что активное курение во время беременности не оказывает влияния на риск ГСД. К аналогичному заключению пришли Wang J.W. et al. (2020) в своем мета-анализе. Однако, согласно современным представлениям, всем женщинам при планировании беременности и во время нее следует рекомендовать отказ от курения в связи с увеличением риска невынашивания беременности, ПЭ, ПН, задержки роста, врожденных пороков и гипоксии плода (Hamadneh S., Hamadneh J., 2021; Wang T. et al., 2022).

По возрасту менархе различий между группами обнаружено не было ( $p = 0,186$ ). Многие исследования демонстрируют, что высокий риск ГСД ассоциирован с первой менструацией до 11 лет включительно (Ergin A. et al., 2022; Lu L., Wan B., Sun M., 2023; Angelopoulou A. et al., 2024). Вместе с тем Qiu C. et al. (2013) не выявили подобной связи. По регулярности менструального цикла, продолжительности, умеренности и болезненности менструации значимых межгрупповых различий также выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Анализируя исходы предыдущих беременностей, было установлено, что пациентки с ГСД и ожирением преимущественно оказались повторнородящими (68,7%), тогда как нормовесные беременные в большинстве были первородящими (61,8%,  $p = 0,040$ ). Достоверных различий в частоте искусственных абортов, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся и внематочных беременностей обнаружено не было ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем повторные предстоящие роды были определены как предиктор риска ГСД, повышающий его вероятность в 3,6 раза (ОШ=3,6; 95% ДИ: 1,1-11,4). Схожие результаты получены в исследованиях Петросян Г.Т. и соавт. (2021), а также Грабовского В.М. (2023), которые тоже определили повторные роды как фактор риска развития ГСД.

При сравнении частоты родов крупным плодом в анамнезе среди рожавших женщин значимых межгрупповых различий выявлено не было ( $p = 0,108$ ). Однако крупные дети у женщин с ожирением и ГСД рождались в 2,4 раза чаще (9,1%), а с ожирением без ГСД – в 4,2 раза чаще (16,0%) по сравнению с нормовесными (3,8%). Damhuis S.E. et al. (2021) объясняют данную тенденцию нерациональным питанием женщин с ожирением и наличием у них исходной гиперинсулинемии, при которой формируется нефизиологический трансплацентарный перенос глюкозы. Помимо этого, авторы связывают чрезмерную массу плода в данной когорте с низкой физической активностью матери, расовой принадлежностью, особенностями маточно-плацентарного кровотока и транспортных систем плаценты.

Интересно, что в исследуемых группах статистически значимо различался анамнез по СД ( $p = 0,030$ ). Так, 31,3% женщин с ожирением и ГСД имели отягощенный анамнез по диабету, в то

время как среди беременных с нормальной массой тела и без ГСД семейный анамнез был отягощен только у 5,9% ( $p = 0,019$ ). Таким образом, прослеживается прямая связь в отношении наследования предрасположенности к нарушениям углеводного обмена у пациенток с ожирением. Проведенный анализ показал, что отягощенный семейный анамнез по СД связан с увеличением риска развития у беременной ГСД в 7,3 раза (ОШ=7,3; 95% ДИ: 1,7-31,4). Полученные результаты подтверждают современные представления о том, что СД у родственников 1-й линии является фактором риска ГСД (Петросян Г.Т., Прищеп М.В., Смирнова Т.И., 2021; Lewandowska M., 2021; Monod C. et al., 2023).

Установлено, что уровни САД и ДАД обследованных женщин при первой явке в женскую консультацию между группами различались ( $p < 0,05$ ). Женщины с ожирением и ГСД имели достоверно более высокие цифры артериального давления, чем нормовесные без ГСД [для САД – 120,0 мм рт. ст. ( $Q_1$ - $Q_3$ : 117,5-122,5) против 111,5 мм рт. ст. ( $Q_1$ - $Q_3$ : 105,5-116,0),  $p_{1-3} < 0,001$ ; для ДАД – 80,0 мм рт. ст. ( $Q_1$ - $Q_3$ : 70,0-81,5) против 70,0 мм рт. ст. ( $Q_1$ - $Q_3$ : 66,5-77,0),  $p_{1-3} = 0,013$ ]. Это согласуется с данными Virukov A. et al. (2022), установивших взаимосвязь ГСД у женщин с избыточной массой тела с повышением САД и ДАД, тогда как у нормовесных женщин такой закономерности выявлено не было. White S.L. et al. (2022) в своем исследовании включили САД, наряду с возрастом женщины и наличием в анамнезе ГСД, в модель прогноза ГСД при ожирении. Установлено, что САД  $\geq 117,5$  мм рт. ст., определенное при измерении в первом триместре беременности, повышает риск ГСД в 1,2 раза (ОШ=1,2; 95% ДИ: 1,0-1,4).

При сравнении беременных с нормальной массой тела и ожирением по размерам ОТ при первой явке в женскую консультацию были установлены статистически значимые различия. Беременные с ожирением и ГСД имели размеры ОТ больше, чем нормовесные [97,5 см ( $Q_1$ - $Q_3$ : 93,5-111,0) против 80,0 см ( $Q_1$ - $Q_3$ : 76,0-84,0),  $p_{1-3} < 0,001$ ]. По данным Song Z. et al. (2022), ОТ  $> 80,3$  см, определенная в первом триместре беременности, является предиктором возникновения ГСД, так как абдоминальное ожирение в большинстве случаев ассоциировано с развитием ИР и гиперинсулинемии. Однако в настоящем исследовании в качестве параметра риска ГСД выступила ОТ  $\geq 93,5$  см (ОШ=1,1; 95% ДИ: 1,0-1,3).

По частоте прегравидарной подготовки значимых различий между группами выявлено не было ( $p = 0,212$ ). Sampathkumar S. et al. (2023) подчеркивали в своем исследовании необходимость модификации образа жизни до беременности с целью профилактики развития ГСД. По мнению авторов, женщинам необходимо соблюдать диету с низким содержанием углеводов и достаточным потреблением овощей и фруктов, а также поддерживать достаточный уровень физической активности. Многочисленные исследования также подтверждают, что дефицит фолиевой кислоты и витамина D являются факторами риска ГСД (Бао W. et al., 2018; Aljanahi A. et al., 2020). Таким образом, всем женщинам изучаемой когорты на этапе прекоцепции необходимо выявлять и восполнять дефициты фолиевой кислоты и витамина D, а после восполнения назначать профилактические суточные дозы данных витаминов.

Анализ распространенности гинекологических заболеваний среди беременных с ожирением и ГСД продемонстрировал более высокую частоту в анамнезе аномальных маточных кровотечений (АМК) и аденомиоза в сравнении с распространенностью данных нозологий у нормовесных без ГСД. АМК отмечены у 25,0% женщин с ожирением и ГСД (у нормовесных без ГСД – 4,4%,  $p_{1-3} = 0,044$ ), аденомиоз соответственно у 37,5% против 10,3% ( $p_{1-3} = 0,043$ ). Ряд авторов указывают на наличие у эндометриоза и ГСД общего патогенетического звена – хронического воспаления, которое характеризуется несбалансированной регуляцией иммунных

реакций и выработкой провоспалительных цитокинов (Kobayashi H. et al., 2020; Abu-Zaid A. et al., 2024), что позволяет при ожирении поддерживать на локальном уровне активность очагов эндометриоза, а на системном – потенцировать состояние ИР в тканях, способствующее ГСД. В ходе исследования установлено, что аденомиоз сопряжен с увеличением риска ГСД в 5,2 раза (ОШ=5,2; 95% ДИ: 1,5-18,8), а наличие АМК в анамнезе – в 2,5 раза (ОШ=2,5; 95% ДИ: 1,1-9,7).

Анализ встречаемости экстрагенитальных заболеваний показал, что распространенность хронического панкреатита (ХП) у женщин с ожирением и ГСД достоверно выше, чем у беременных с нормальной массой тела без ГСД (соответственно 37,5% против 5,9%,  $p_{1-3} < 0,001$ ). Выявленная закономерность подтверждает данные Niu C. et al. (2023). На фоне ИР тканей у женщин с ожирением и ХП нарушается выработка инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, что создает предпосылки к возникновению ГСД. В ходе исследования установлено, что наличие у беременной ХП сопряжено с увеличением риска ГСД в 9,6 раза (ОШ=9,6; 95% ДИ: 2,3-40,1).

Помимо ХП, у женщин с ожирением (как с ГСД, так и без него), достоверно чаще, чем в контрольной группе встречались хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) и остеохондроз позвоночника ( $p < 0,05$ ). ХАГ и остеохондроз позвоночника в группе беременных с ожирением были соответственно у 25,0% и 50,0%, с ожирением без ГСД – 23,1% и 43,6%, в группе контроля – 5,9% и 20,6%. Дисфункция адипоцитов висцеральной жировой ткани приводит к гиперсекреции различных вазоконстрикторных и провоспалительных медиаторов, способствующих активации звеньев, отвечающих за повышение артериального давления (Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., 2023). Проведенный анализ показал, что ХАГ в анамнезе повышает риск ГСД в 5,3 раза (ОШ=5,3; 95% ДИ: 1,2-24,3). Помимо ХАГ, ожирение повышает нагрузку на позвоночник, что является одной из причин развития остеохондроза (Sheng B. et al., 2017).

Степень перинатального риска, оцененная по шкале Радзинского В.Е., Князева С.А., Костина И.Н. (2018) в сравниваемых группах значимо различалась ( $p = 0,024$ ). Женщины с ожирением, независимо от наличия ГСД, имели более высокую сумму баллов [с ГСД – Ме=13,5 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 9,0-18,5), без ГСД – Ме=13,0 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 9,0-16,0)], нежели нормовесные беременные без ГСД [Ме=9,0 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 5,0-14,0),  $p_{1-3} = 0,025$ ,  $p_{2-3} = 0,014$ ]. Это объясняется тем, что для данной когорты женщин, наряду с ожирением, более характерны сопутствующие экстрагенитальные заболевания и отягощённый акушерский анамнез.

При анализе динамики прибавки массы тела по триместрам обнаружено, что данный показатель у пациенток с ожирением и ГСД возрастал значимо меньше в сравнении с беременными контрольной группы. Достоверные различия между группами были выявлены по прибавке веса во втором триместре гестации [Ме=5 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 3,0-6,5) против Ме=7 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 6,0-8,0) кг,  $p_{1-3} = 0,032$ ] и по общей прибавке [Ме=10,3 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 6,0-13,3) против Ме=13,5 (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>: 11,0-16,3) кг,  $p_{1-3} = 0,012$ ]. Полученные данные косвенно свидетельствуют о качестве эндокринологического контроля за беременными с ожирением и ГСД.

При анализе особенностей ведения пациенток с ГСД и ожирением было выявлено, что в данной когорте превалировал ГСД на инсулинотерапии (54,2%). Схожие результаты были получены Linder T. et al. (2022).

В ходе проведенного исследования установлено, что у пациенток с ожирением и ГСД значимо чаще развивались внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) и многоводие (соответственно 25,0% и 37,5%; в контрольной группе – 2,9% и 4,4%,  $p_{1-3} = 0,012$ ,  $p_{1-3} = 0,001$ ). На основании имеющихся сведений можно утверждать, что ВХБ может предрасполагать к более позднему началу ГСД. Эта связь обусловлена влиянием сывороточных желчных кислот на

гомеостаз глюкозы и липидов (Liu C. et al., 2020; Ozsvári-Vidákovich M., Somogyi A., Rosta K., 2023). По данным Бурумкуловой Ф.Ф. и Петрухина В.А. (2014), многоводие осложняет течение беременности при ГСД у 20-60% женщин. В его патогенезе основную роль играют полиурия плода, изменение функции амниотического эпителия в ответ на повышенное содержание глюкозы в околоплодных водах. Многоводие у беременных с СД также связывают с нарушением глотательных движений плода в условиях хронической гипоксии.

Установлено, что для женщин с ожирением, независимо от наличия ГСД, характерно развитие ПЭ. Так, ПЭ встречалась в группе с ожирением и ГСД у 45,8%, в группе с ожирением без ГСД – у 51,3%, в группе контроля – у 17,6% (соответственно  $p_{1-3} = 0,019$  и  $p_{2-3} = 0,002$ ). Многочисленными исследованиями доказано, что избыточная масса тела и ожирение повышают риск ПЭ в 2-3 раза, причем, чем выше ИМТ, тем ПЭ наблюдается чаще (Серегина Д.С. и соавт., 2020; Zehravi M., Maqbool M., Ara I., 2021). Развитие ПЭ у беременных с ожирением связано с метаболическими изменениями: дисфункцией эндотелия и системным воспалением, особенно выраженными у женщин, имевших абдоминальный тип ожирения до беременности (Poniedziałek-Czajkowska E., Mierzyński R., Leszczyńska-Gorzela B., 2023).

Значимых различий в частоте встречаемости анемии, угрозы самопроизвольного выкидыша, рвоты беременных, угрожающих преждевременных родов, задержки роста, дистресса плода и маловодия между группами выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При сравнении сроков родов исследуемые группы достоверно не различались ( $p = 0,836$ ). Однако частота программированных родов у беременных с ожирением, независимо от наличия ГСД, была выше (в группе с ГСД – 39,6%, без ГСД – 41,0%) по сравнению с женщинами контрольной группы, где этот показатель составил 14,7% ( $p_{1-3} = 0,028$  и  $p_{2-3} = 0,013$ ). Полученные результаты согласуются с данными Akgol S. et al. (2020).

При анализе частоты оперативного родоразрешения в группах были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,047$ ). Установлено, что КС беременным с ожирением и ГСД выполняли достоверно чаще, чем нормовесным женщинам без ГСД (соответственно 43,8% против 14,7%,  $p_{1-3} = 0,012$ ). У женщин с ожирением, независимо от наличия ГСД, превалировало запланированное КС после программированных родов, а более частым показанием к абдоминальному родоразрешению в этих группах была слабость родовой деятельности, тогда как в группе нормовесных женщин показанием для КС служил дистресс плода (Рисунки 2-3). По данным литературы, у женщин с ожирением индукция родов имеет в 3 раза меньшую эффективность, чем у нормовесных, в результате чего данная когорта пациенток чаще нуждается в абдоминальном родоразрешении (Kerbage Y. et al., 2020; Lauth C. et al., 2021).

По частоте встречаемости гипотонического кровотечения, разрыва влагалища, субинволюции матки значимых межгрупповых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ), однако по частоте разрывов шейки матки эти различия были обнаружены ( $p = 0,001$ ). Разрывы шейки матки встречались чаще у женщин с ожирением и ГСД (29,6%). В группе пациенток с ожирением без ГСД их частота составила 3,6%, у нормовесных беременных – 3,4% ( $p_{1-2} = 0,019$  и  $p_{1-3} = 0,05$ ). Схожие результаты были получены Ушановой Ф.О., Лобановой К.Г. и Переходовым С.Н. (2021), показавшими, что самопроизвольные роды у 26,1% женщин с ГСД осложнялись разрывами шейки матки. В настоящем исследовании женщины с ожирением и ГСД имели самую большую частоту разрывов промежности (33,3%) в сравнении с другими группами, однако различия не имели статистической значимости ( $p = 0,700$ ). Разрывы шейки матки у женщин с ожирением и ГСД после естественных самопроизвольных родов логично связывать с размерами плода и его

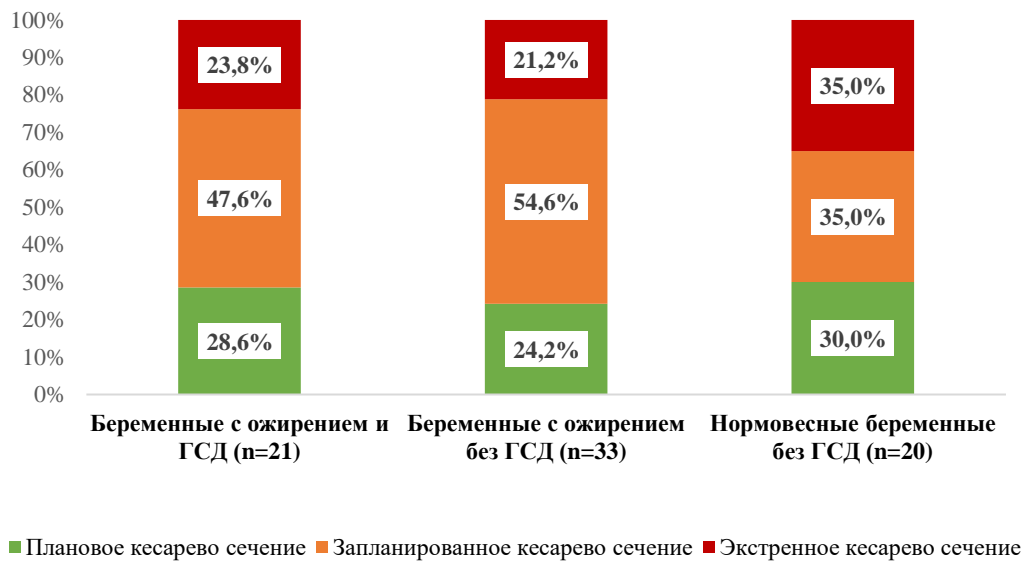


Рисунок 2 – Распределение абдоминального родоразрешения в исследуемых группах по неотложности выполнения

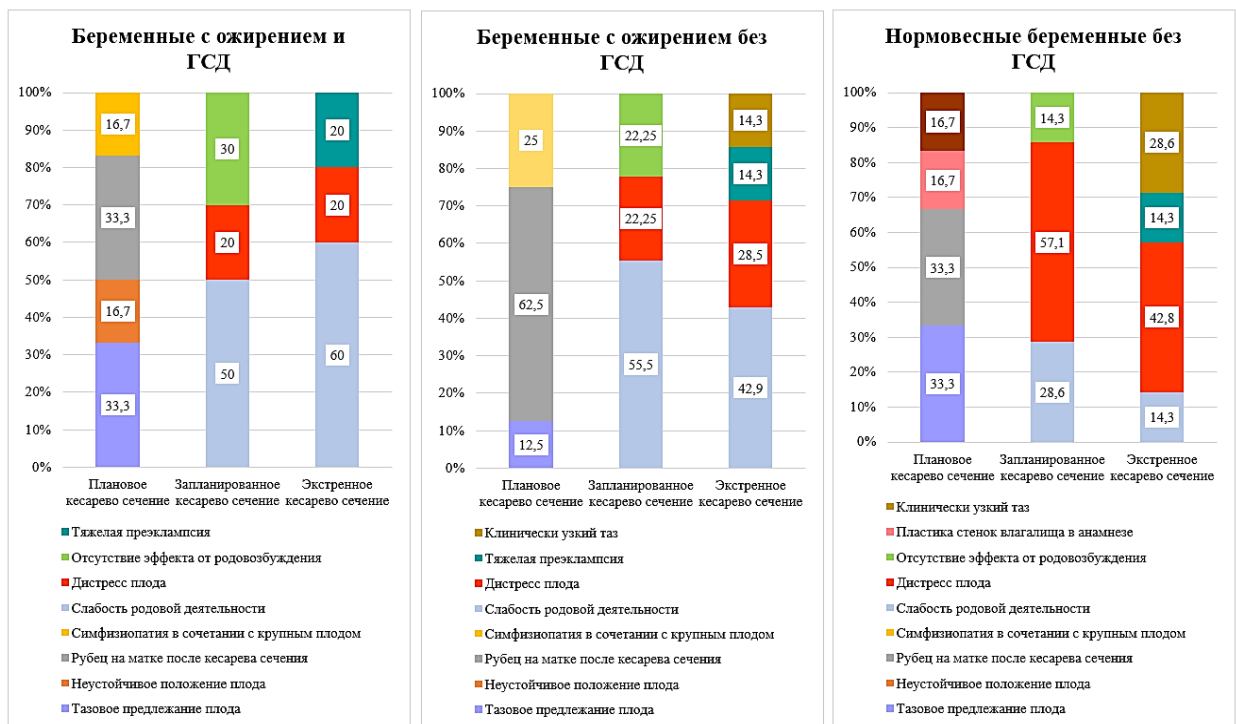


Рисунок 3 – Структура показаний к абдоминальному родоразрешению

диспропорциональным телосложением. Однако существуют и контраргонные данные: в исследовании Strand-Holm K.M. et al. (2018) частота разрывов мягких родовых путей у женщин с СД, родивших в срок, не отличалась от таковой в группе без нарушений углеводного обмена.

В соответствии с программой исследования в каждой из сравниваемых групп проводили оценку антропометрических характеристик новорожденных. Установлено, что масса и длина тела новорожденных от матерей с ожирением и ГСД были значительно больше, чем у нормовесных

женщин без ГСД (соответственно  $3682,2 \pm 508,7$  г против  $3210,3 \pm 508,0$  г,  $p_{1-3} = 0,047$ ; и  $52,8 \pm 1,4$  см против  $50,5 \pm 3,1$  см,  $p_{1-3} = 0,005$ ). Полученные результаты закономерны и связаны с тем, что со второго триместра беременности в ответ на гипергликемию развиваются гиперплазия и гиперфункция клеток фетальной поджелудочной железы с последующей гиперинсулинемией у плода, которая приводит к быстрому росту и делению клеток вследствие избыточного потребления тканями глюкозы (Серегина Д.С. и соавт., 2020; Sweeting A. et al., 2022). Вместе с тем состояние новорожденных по шкале Апгар в сравниваемых группах значимо не различалось ( $p > 0,05$ ).

После рождения детей оценивали наличие врожденных пороков развития. У новорожденных матерей с ожирением и ГСД пороков выявлено не было. В группе пациенток с нарушением жирового обмена, но без ГСД у одного ребенка диагностирован порок развития центральной нервной системы – порэнцефалическая киста теменно-затылочной области слева. В группе нормовесных матерей без ГСД у одного ребенка выявлена добавочная левая верхняя полая вена, у двух детей – пиелокаликотазия. Частота ДФ в группе женщин с ожирением и ГСД составила 12,5%. Были оставлены на дообследование, лечение и раннюю реабилитацию в отделении патологии новорожденных и недоношенных в группе женщин с ожирением и ГСД – 18,7% детей, с ожирением без ГСД – 7,7%, в контрольной группе – 14,7%.

Выписку родильниц из родильного дома осуществляли в среднем на третьи сутки после родов ( $3,0 \pm 1,0$ ), различий между группами по данному показателю выявлено не было ( $p = 0,428$ ).

Проведенный с целью выявления ранних прогностических маркеров ГСД при ожирении в первом триместре беременности биохимический анализ показал, что уровень АЛТ в группе пациенток с ожирением и ГСД был выше, чем в контрольной группе [ $23,2$  ЕД/л ( $Q_1$ - $Q_3$ :  $17,0$ - $33,0$ ) против  $15,0$  ЕД/л ( $Q_1$ - $Q_3$ :  $12,0$ - $18,0$ ),  $p_{1-3} = 0,003$ ]. Кроме того, выявлены различия в уровне прямого билирубина, который был значимо выше в группе беременных с ожирением и ГСД, по сравнению с женщинами с ожирением без ГСД [ $6,4$  мкмоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ :  $4,0$ - $8,9$ ) против  $1,8$  мкмоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ :  $1,5$ - $2,3$ ),  $p_{1-2} = 0,037$ ]. Достоверное повышение АЛТ и прямого билирубина в первом триместре беременности в группе женщин с ожирением и ГСД можно связать с развитием ВХБ в данной когорте. В исследовании Zhang X. et al. (2022) АЛТ была включена в модель раннего прогноза ВХБ, а в работе Lifshitz I. et al. (2021) данный показатель совместно с общим билирубином вошли в лабораторную шкалу, позволяющую диагностировать ВХБ без определения уровня желчных кислот. Однако Zhang F. et al. (2024) не выявили в первом триместре беременности у женщин с развившимся ВХБ достоверного повышения сывороточных аминотрансфераз и билирубина.

Помимо АЛТ и прямого билирубина, у женщин с ожирением и ГСД был выявлен достоверно более высокий по сравнению с группой контроля уровень мочевого кислоты [ $243,0$  мкмоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ :  $206,5$ - $265,5$ ) против  $179,0$  мкмоль/л ( $Q_1$ - $Q_3$ :  $156,0$ - $197,5$ ),  $p_{1-3} = 0,048$ ]. Мочевая кислота рассматривается как показатель метаболического синдрома (Su S. et al., 2023), так как гиперурикемия вызывает эндотелиальную дисфункцию и снижает чувствительность тканей к инсулину. Подтверждено, что повышение мочевого кислоты в сыворотке крови является фактором риска ГСД и может рассматриваться в качестве прогностического маркера данного заболевания до 20-й недели беременности (Zhao Y. et al., 2022; Nikparast A. et al., 2023).

Уровни щелочной фосфатазы, АСТ, общего и непрямого билирубина, общего белка, альбумина, креатинина, мочевины между группами статистически не различались ( $p > 0,05$ ).

При сравнении показателей липидного профиля выявлены статистически значимые различия между группами по уровням общего холестерина и ЛПНП (соответственно  $p = 0,009$  и



$p=0,011$ ). Общий холестерин и ЛПНП были достоверно выше в группе женщин с ожирением и ГСД [5,3 ммоль/л ( $Q_1-Q_3$ : 4,7-6,0) и 2,9 ммоль/л ( $Q_1-Q_3$ : 2,8-3,1)] в сравнении с нормовесными беременными без ГСД [4,1 ммоль/л ( $Q_1-Q_3$ : 3,5-4,7) и 2,4 ммоль/л ( $Q_1-Q_3$ : 1,6-2,7)];  $p_{1-3}=0,019$  и  $p_{1-3}=0,028$  соответственно). В мета-анализе Rahnemaei F.A. et al. (2021) установлено, что для беременных с ГСД характерны высокие уровни ТГ, общего холестерина, ЛПНП и низкий уровень ЛПВП. Однако в данном исследовании концентрации ТГ и ЛПВП в сыворотке крови между группами не имели достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

В ходе первой фазы скрининга на выявление углеводных нарушений были выявлены статистически значимые межгрупповые различия ( $p=0,001$ ). Уровни глюкозы венозной плазмы при первой явке в женскую консультацию в группах с выявленным ГСД, как на фоне ожирения [4,72 ммоль/л ( $Q_1-Q_3$ : 4,12-4,92)], так при нормальной массе тела [4,87 ммоль/л ( $Q_1-Q_3$ : 3,99-5,34)], были достоверно выше, чем у нормовесных беременных без нарушений углеводного обмена [4,02 ммоль/л ( $Q_1-Q_3$ : 3,75-4,19)];  $p_{1-4}=0,004$  и  $p_{3-4}=0,030$  соответственно]. Первый этап скрининга позволил выявить в группе пациенток с ожирением и ГСД 9 случаев данного заболевания (20,0%), а в группе нормовесных женщин с ГСД – 12 (44,4%). Различия между этими группами выявлено не было ( $p=0,208$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что первая фаза скрининга оказалась гораздо эффективнее в когорте беременных с нормальной массой тела (практически половина случаев), что говорит о потенциально низкой выявляемости ГСД на ранних сроках беременности среди женщин с ожирением при рутинном подходе. Проведенный анализ показал, что уровень гликемии натощак  $\geq 4,42$  ммоль/л, определенный при первой явке, сопряжен с повышением впоследствии риска ГСД в 7,2 раза (ОШ=7,2; 95% ДИ: 1,1-49,2).

В ходе второй фазы скрининга на ГСД различия между группами по уровню глюкозы венозной плазмы были выявлены до проведения ОГТТ и через 1 час после теста ( $p < 0,001$ ). При сравнении групп попарно было установлено, что у пациенток с ГСД до проведения нагрузочного теста и через 1 час после него показатели глюкозы были выше [в группе женщин с ожирением и ГСД – 4,70 ммоль/л ( $Q_1-Q_3$ : 4,60-5,20) и 9,70 ммоль/л ( $Q_1-Q_3$ : 7,50-10,50); в группе нормовесных женщин с ГСД – 4,80 ммоль/л ( $Q_1-Q_3$ : 4,60-5,05) и 9,60 ммоль/л ( $Q_1-Q_3$ : 7,95-11,20)], по сравнению с женщинами контрольной группы [4,30 ммоль/л ( $Q_1-Q_3$ : 4,00-4,50) и 6,30 ммоль/л ( $Q_1-Q_3$ : 5,80-7,95)];  $p < 0,05$ ]. В группах беременных с ГСД до проведения нагрузочного теста глюкозой было выявлено 18 случаев заболевания у женщин с ожирением (46,2%) и 3 случая (20,0%) у нормовесных; через час после ОГТТ – у пациенток с ожирением выставлено 12 диагнозов (30,8%), у нормовесных беременных – 9 (60,0%); через два часа после ОГТТ – диагноз ГСД был выставлен 9 беременным с ожирением (23,0%) и 3 с нормальной массой тела (20,0%). Значимых различий между группами пациенток с ГСД по каждому этапу второй фазы скрининга не установлено ( $p > 0,05$ ). Следует отметить, что практически у половины пациенток с ожирением ГСД был выявлен перед проведением ОГТТ, тогда как большей половине нормовесных женщин этот диагноз был установлен при исследовании глюкозы венозной плазмы через час после нагрузочного теста. Таким образом, определение глюкозы натощак для выявления ГСД при ожирении на практике оказалось более информативно в сроках 24-28 недель.

Анализируя результаты ЭЛИ-П-Теста-1, были обнаружены различия ( $p < 0,001$ ) в уровнях аАТ к ОБМ. Значения аАТ к ОБМ среди беременных с ожирением и ГСД были ниже [Ме=-61,5 у.е. ( $Q_1-Q_3$ : -64,5-53,0)], чем у женщин с ожирением без ГСД [Ме=-35,0 у.е. ( $Q_1-Q_3$ : -58,0--30,0)].

По остальным показателям ЭЛИ-П-Теста-1 различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

В то же время по результатам ЭЛИ-П-Теста-1 была выявлена более высокая частота гипореактивности у женщин с ожирением и ГСД в сравнении с группой с ожирением без ГСД (87,5% против 28,0%,  $p=0,009$ ). В настоящее время участие иммунной системы, в том числе аАТ класса IgG, в регуляции течения беременности и развитии связанных с ней осложнений не вызывает сомнений (Чепанов С.В. и соавт., 2019; Игнатко И.В. и соавт., 2022). Изменения функциональных показателей иммунной системы вследствие влияния эндогенных или экзогенных факторов могут служить ранними маркерами неблагоприятных изменений в организме женщины, от которых зависит течение беременности. Продукция некоторых материнских аАТ с различной эпитопной направленностью, проходящих через трансплацентарный барьер, является важным условием нормального развития эмбриона и плода. Гипореактивность по ЭЛИ-П-Тесту-1 может наблюдаться при выраженных нарушениях питания: снижении потребления животных белков, витаминов, микроэлементов (Радзинский В.Е. и соавт., 2023). В данном исследовании у женщин с ожирением и ГСД по данным протеомного анализа был выявлен дефицит витамина А, что приводит к снижению пролиферативной активности лимфоцитов и гипореактивности иммунного ответа (Dowling J.E., 2020). Таким образом, уровни аАТ, определяемые методом ЭЛИ-П-Тест-1 в первом триместре, могут служить ранним информативным показателем прогноза риска неблагоприятного течения гестации, а их отклонения как в сторону снижения, так и повышения, требует более детального обследования женщин для выявления причин этих изменений.

По результатам масс-спектрометрического анализа, между группами женщин с ожирением и ГСД и пациенток с ожирением без нарушений углеводного обмена было обнаружено 56 общих белков. При сравнении коэффициента изменения белковых фракций NSAF протеомный профиль женщин с ожирением и ГСД достоверно отличался от такового при ожирении без ГСД по 7 белкам (Рисунок 4), а именно: повышением ( $p < 0,01$ ) уровня  $\alpha$ -1-антихимотрипсина – в 1,3 раза, АТГ – в 1,2 раза,  $\alpha$ -субъединицы гемоглобина – в 2,4 раза, легких цепей иммуноглобулина к 3-11 – в 1,7 раза, а также снижением ( $p < 0,001$ ) ингибитора плазменной протеазы С1 на 57,3%, ретинол-связывающего белка 4 – на 63,2%, транстиретина – на 67,1%.

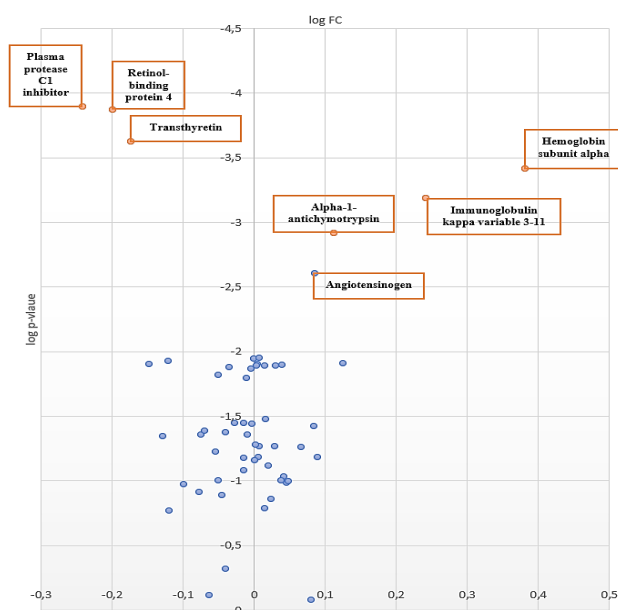


Рисунок 4 – Белки, значительно отличающиеся по уровням между группами ( $p < 0,01$ )

Согласно современным представлениям, изучаемые белки связаны друг с другом функционально. АТГ – сывороточный  $\alpha$ -глобулин, вырабатываемый в основном клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин 1. В группе женщин с ожирением и ГСД его уровень значимо повышен. На ранних сроках беременности это может инициировать нарушения процессов инвазии цитотрофобласта, а впоследствии – привести к таким осложнениям гестации, как ПЭ, эклампсия и ПН. Полученные данные патофизиологически обосновывают высокую частоту ПЭ у женщин с ожирением и ГСД. В то же время, на фоне высокого АТГ отмечается повышение такого фермента, как  $\alpha$ -1-антихимотрипсина. Последний обладает ингибирующей активностью по отношению к химазе, которая участвует в превращении ангиотензина 1 в ангиотензин 2 (по альтернативному пути). Таким образом,  $\alpha$ -1-антихимотрипсин выступает в роли антагониста АТГ, пытаясь компенсировать избыточный его синтез (Рисунок 5).

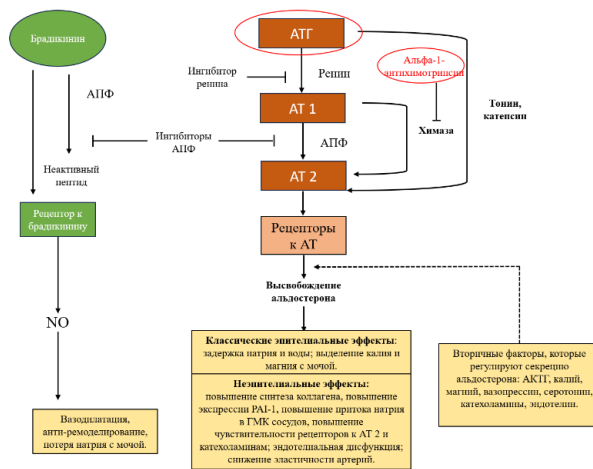


Рисунок 5 – Ренин-ангиотензин-альдостероновая и калликреин-кининовая системы

Транстретин – белок, синтезируемый в печени, который обеспечивает транспорт тироксина и ретинола. Транспорт ретинола происходит при соединении транстретина с ретинол-связывающим белком (Рисунок 6).

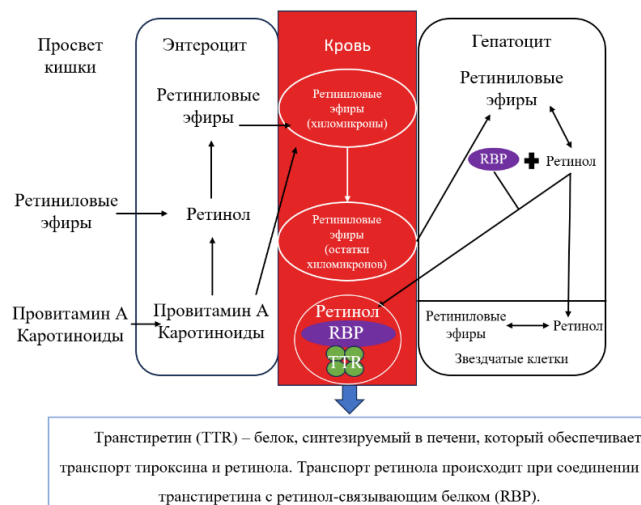


Рисунок 6 – Усвоение, транспортировка и хранение витамина А

Обращает на себя выявленная особенность – в группе женщин с ожирением и ГСД имеет место значимое снижение как транстретина, так и ретинол-связывающего белка 4, что, в свою очередь, говорит о дефиците ретинола (витамина А) в данной когорте.

Система комплемента – это комплекс термолabileльных сывороточных белков, обладающих каскадной ферментативной активностью и участвующих в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета. Система регуляции активности комплемента в норме не дает накапливаться активным компонентам этой системы. Одним из ее механизмов выступает ингибитор плазменной протеазы C1 – фермент, снижающий активность расщепления C1 фактора и образования C1r/C1s субъединиц комплемента. У пациенток с ожирением и ГСД отмечается достоверное снижение уровня ингибитора плазменной протеазы C1 и повышение – легких цепей иммуноглобулина к 3-11. Таким образом, повышается активность системы комплемента по классическому пути и, как следствие, повышается концентрация легких цепей иммуноглобулина к 3-11 в виде побочного продукта (Рисунок 7).

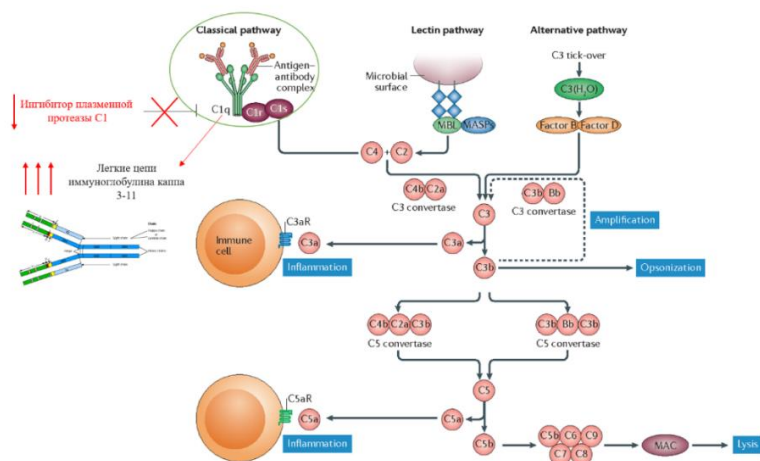


Рисунок 7 – Система комплемента у женщин с ожирением и ГСД

Следует подчеркнуть, что ингибитор плазменной протеазы C1 принимает участие в регуляции работы калликреин-кининовой системы. При снижении активности этого фермента происходит избыточное превращение прекалликреина в калликреин, под воздействием которого расщепляется высокомолекулярный кининоген с образованием брадикинина. Взаимодействие брадикинина с брадикининовыми рецепторами 2 типа приводит к вазодилатации, повышению проницаемости сосудистой стенки с экстравазацией жидкости, обуславливающей развитие отека различной локализации (Рисунок 8). Также в группе беременных с ожирением и ГСД отмечен значимо более высокий уровень  $\alpha$ -субъединицы гемоглобина. Полученный результат согласуется с описательным анализом клинического анализа крови в исследуемых группах – в данной когорте отмечалась наибольшая медиана уровня гемоглобина (136 г/л).

Проведенный анализ показал, что персональными параметрами, обладающими наибольшей прогностической способностью (предикторами риска), являются показатели, которые могут быть определены при первой явке в женскую консультацию (подтверждены с помощью ROC-анализа): ОТ  $\geq 93,5$  см (ОШ=1,125; 95% ДИ: 0,97-1,31), САД  $\geq 117,5$  мм рт. ст. (ОШ=1,205; 95% ДИ: 1,02-1,43) и уровень гликемии  $\geq 4,42$  ммоль/л (ОШ=7,226; 95% ДИ: 1,06-49,20).

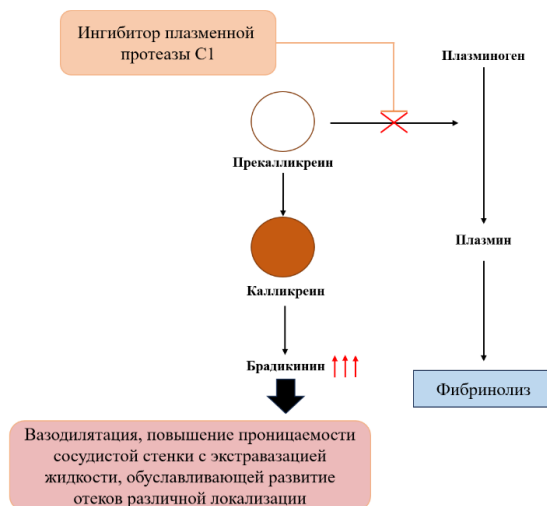


Рисунок 8 – Калликреин-кининовая система у женщин с ожирением и ГСД

Для расчета вероятности наступления ГСД у женщин с ожирением, исходя из полученных результатов настоящего исследования, методом дискриминантного анализа была разработана прогностическая модель с чувствительностью и специфичностью соответственно 80,0% и 89,5%. Математическая модель выражалась уравнением:

$$Y_{\text{ГСД}} = -17,042 + 0,931 \times X_{\text{ГЛ}} + 0,080 \times X_{\text{САД}} + 0,038 \times X_{\text{ОТ}},$$

где  $Y_{\text{ГСД}}$  – дискриминантная функция, характеризующая вероятность развития ГСД у женщин с ожирением,  $X_{\text{ГЛ}}$  – глюкоза венозной плазмы натощак при первой явке беременной (ммоль/л),  $X_{\text{САД}}$  – САД при первой явке (мм рт. ст.),  $X_{\text{ОТ}}$  – ОТ при первой явке (см).

Систематизация результатов, полученных на всех этапах исследования, позволила создать и предложить модифицированный алгоритм тактики ведения женщин с ожирением на этапе прекоцепции и первого триместра беременности с целью минимизации осложнений, связанных с гестацией (Рисунок 9).

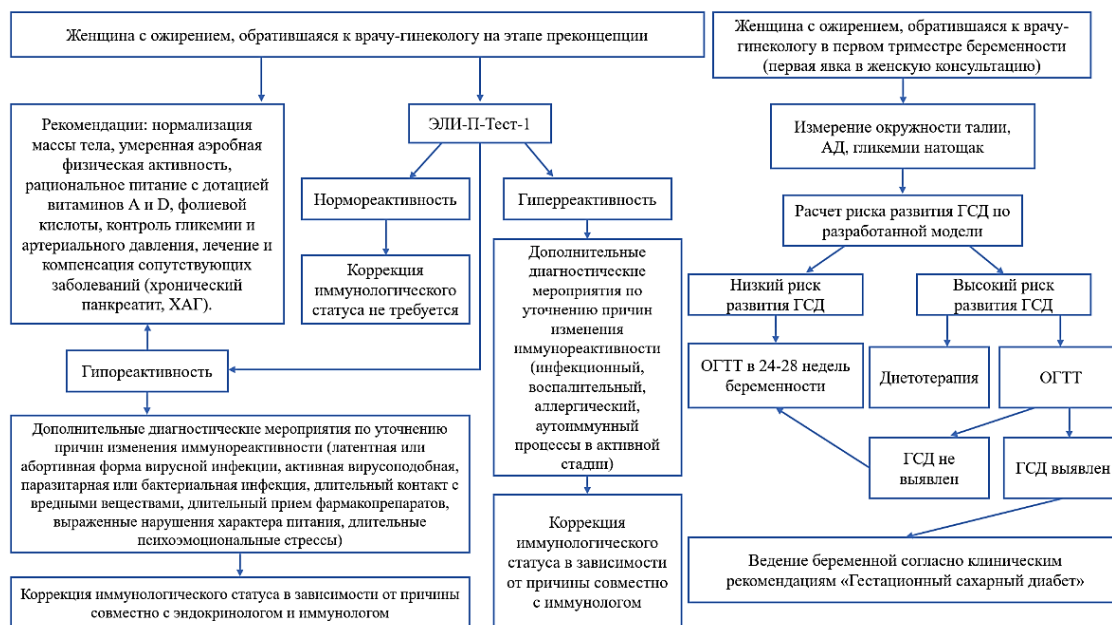


Рисунок 9 – Алгоритм ведения женщин с ожирением на этапе прекоцепции и первого триместра беременности

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение у беременных создает неблагоприятный коморбидный фон, способствующий повышению риска осложнений гестации. Их патогенез в том числе обусловлен формированием в первом триместре гипореактивности по ЭЛИ-П-Тесту-1 и характерных изменений протеомного профиля, что создает предпосылки к нарушениям функции фето-плацентарной системы. Осложненное течение периода гестации, прежде всего присоединение ГСД, ПЭ и ВХБ, требует персонализированного подхода к ведению женщин с ожирением на этапе прекоцепции и первого триместра беременности с целью минимизации этих осложнений.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Распространенность сахарного диабета среди беременных в Московском мегаполисе за период 2021–2023 гг. составляет 11,4%. В его структуре преобладает гестационный сахарный диабет (94,7%), сахарный диабет 1 типа составляет 4,4%, сахарный диабет 2 типа – 0,9%.

2. Факторами риска возникновения гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением при явке на учет в первом триместре беременности являются ( $p < 0,05$ ): хронический панкреатит (ОШ=9,6; 95% ДИ: 2,3-40,1), низкая физическая активность (ОШ=9,3; 95% ДИ: 1,2-74,5), отягощенный семейный анамнез по сахарному диабету (ОШ=7,3; 95% ДИ: 1,7-31,4), уровень гликемии натощак  $\geq 4,42$  ммоль/л (ОШ=7,2; 95% ДИ: 1,1-49,2), хроническая артериальная гипертензия (ОШ=5,3; 95% ДИ: 1,2-24,3), аденомиоз (ОШ=5,2; 95% ДИ: 1,5-18,8), повторные предстоящие роды (ОШ=3,6; 95% ДИ: 1,1-11,4), аномальные маточные кровотечения в анамнезе (ОШ=2,5; 95% ДИ: 1,1-9,7), уровень систолического артериального давления  $\geq 117,5$  мм рт. ст. (ОШ=1,2; 95% ДИ: 1,0-1,4), окружность талии  $\geq 93,5$  см (ОШ=1,1; 95% ДИ: 1,0-1,3).

3. Особенности течения беременности и родов у пациенток с ожирением и гестационным сахарным диабетом в сравнении с нормовесными беременными без гестационного сахарного диабета являются ( $p < 0,05$ ): прибавка веса во втором триместре беременности  $\leq 4,3$  кг, общая прибавка веса за беременность  $\leq 10,3$  кг, преэклампсия (45,8% против 17,6%), внутripеченочный холестаз (25,0% против 2,9%), многоводие (37,5% против 4,4%), программированные роды (39,6% против 14,7%), родоразрешение путем операции кесарева сечения (43,8% против 14,7%); более высокая частота разрывов шейки матки при родах через естественные родовые пути (29,6% против 3,4%).

4. В первом триместре беременности у женщин с ожирением и развившимся впоследствии гестационным сахарным диабетом наблюдается снижение сывороточного содержания аутоантител к основному белку миелина (ОШ=7,6; 95% ДИ: 1,4-40,3).

5. Протеомный профиль женщин с ожирением и гестационным сахарным диабетом достоверно отличается от такового у пациенток с ожирением без гестационного сахарного диабета ( $p < 0,01$ ) за счет повышения концентрации  $\alpha$ -1-антихимотрипсина (в 1,3 раза), ангиотензиногена (в 1,2 раза),  $\alpha$ -субъединицы гемоглобина (в 2,4 раза), легких цепей иммуноглобулина к 3-11 (в 1,7 раза), а также за счет снижения уровней ингибитора плазменной протеазы С1 (на 57,3%), ретинол-связывающего белка 4 (на 63,2%), транстиретина (на 67,1%).

6. Разработанная на основании выявленных предикторов (уровень гликемии натощак, систолическое артериальное давление, окружность талии) математическая модель позволяет с высокой точностью прогнозировать риск возникновения гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением уже в первом триместре беременности (чувствительность – 80,0%, специфичность – 89,5%).

7. Предложенный алгоритм ведения женщин с ожирением с целью минимизации осложнений, связанных с гестацией, должен предусматривать: на этапе преконцепции – выполнение ЭЛИ-П-Теста-1, восполнение дефицитных состояний (витамина А, фолиевой кислоты, витамина D), а также целенаправленную модификацию образа жизни в целях снижения массы тела; в первом триместре беременности – выделение контингента риска возникновения гестационного сахарного диабета с помощью прогностической модели.

Полученные результаты позволили сформулировать **практические рекомендации:**

1. Прегравидарная подготовка женщин с ожирением должна включать: информирование о необходимости мер по профилактике осложнений гестации, включая ГСД (нормализация массы тела, умеренная аэробная физическая активность, рациональное питание, обогащенное витамином А, дотация фолиевой кислоты и витамина D, контроль гликемии и артериального давления, лечение и компенсация сопутствующих заболеваний, прежде всего ХП и ХАГ), проведение ЭЛИ-П-Теста-1 с целью оценки иммунологической реактивности и выработки оптимальной тактики дальнейших диагностических и лечебно-профилактических мероприятий совместно с эндокринологом и иммунологом.

2. При первой явке в женскую консультацию у женщин с ожирением необходимо использовать предложенную математическую модель прогноза персонального риска ГСД. Для упрощения расчетов и быстроты интерпретации данных следует использовать разработанный онлайн-калькулятор (QR код). При выявлении риска развития ГСД при первом посещении врача – акушера-гинеколога беременной следует рекомендовать ОГТТ с 75 г глюкозы, не дожидаясь 24-28 недель, с последующим переводом на диету (стол №9).



**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Перспективными по проблематике диссертации являются исследования, посвященные прогнозированию различных акушерских осложнений у беременных с ожирением и/или нарушениями углеводного обмена, а также расширению представлений о патогенезе ГСД в популяции беременных с исходно низким его риском.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Диагностика гестационного сахарного диабета в ранние сроки беременности / С.И. Кыртиков, А.А. Оразмурадов, И.В. Бекбаева [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 9, № S3(33). – С. 74-79. **(перечень РУДН)**
2. Эффективность программированных родов у женщин с экстрагенитальными заболеваниями / Н.М. Зокирова, А.А. Оразмурадов, И.В. Бекбаева [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 9, № S3(33). – С. 98-101. **(перечень РУДН)**
3. Клинико-anamнестические особенности беременных с ожирением / Х. Хаддад, С.И. Кыртиков, А.А. Оразмурадов [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 10, № 3(37). – С. 16-20. **(перечень РУДН)**
4. Клинико-anamнестические данные беременных с экстрагенитальными заболеваниями / Е.В. Муковникова, Н.М. Зокирова, А.А. Оразмурадов [и соавт.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 10, № 3(37). – С. 31-35. **(перечень РУДН)**

5. Диетотерапия в оздоровлении женщин с гестационным сахарным диабетом / С.И. Кыртиков, А.А. Оразмурадов, И.В. Бекбаева [и соавт.] // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* – 2022. – Т. 10, № 3(37). – С. 48-55. **(перечень РУДН)**
6. Современные возможности прогнозирования диабетической фетопатии / С.И. Кыртиков, А.А. Оразмурадов, С.Г. Морозов, И.В. Бекбаева // *Отговские чтения: тезисы IV Общеросс. научно-практич. конференции акушеров-гинекологов.* Санкт-Петербург, 10–11 ноября 2022 года. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 21-23.
7. Современный взгляд на лечение и профилактику гестационного сахарного диабета / С.И. Кыртиков, И.В. Бекбаева, А.Н. Ахматова [и соавт.] // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* – 2023. – Т. 11, № 5. – С. 115-121. **(перечень РУДН)**
8. Репродуктивный потенциал женщин с ожирением / И.В. Бекбаева, Е.В. Муковникова, С.И. Кыртиков [и соавт.] // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* – 2023. – Т. 11, № 5. – С. 126-131. **(перечень РУДН)**
9. Риск неблагоприятных исходов при гестационном сахарном диабете / Л.Г. Газарян, И.М. Ордиянц, Н.М. Старцева [и соавт.] // *Мать и дитя в Кузбассе.* – 2023. – № 4(95). – С. 35-39. **(перечень РУДН)**
10. Влияние экстрагенитальных заболеваний на акушерские и перинатальные исходы / С.И. Кыртиков, Н.М. Зокирова, Х. Хаддад, Ж.Ж. Сулейманова // *Актуальные вопросы современной науки и практики: сб. науч. статей по матер. X Международной научно-практич. конференции.* В 2 частях, Уфа, 20 января 2023 года. Том Часть 2. – Уфа: Общество с ограниченной ответственностью "Научно-издательский центр "Вестник науки", 2023. – С. 200-205.
11. Новые прогностические маркеры преэклампсии и анемии у беременных с ожирением / А.А. Оразмурадов, С.Г. Морозов, И.В. Бекбаева [и соавт.] // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* – 2024. – Т. 12, № 5. – С. 20-24. **(перечень РУДН)**
12. Особенности ранних репродуктивных потерь у женщин с ожирением / Е.А. Кузьмина, С.И. Кыртиков, И.В. Бекбаева [и соавт.] // *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* – 2024. – Т. 12, № 5. – С. 124-127. **(перечень РУДН)**
13. Прогнозирование гестационного сахарного диабета на ранних сроках беременности у женщин с ожирением / С.И. Кыртиков, А.А. Оразмурадов, И.В. Бекбаева [и соавт.] // *Доктор.Ру.* – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 33-37. **(перечень РУДН)**
14. Peculiar properties of pregnancy and childbirth in women with gestational diabetes mellitus depending on body weight / A.A. Orazmuradov, M.A. Soyunov, I.V. Bekbaeva [et al.] // *Systematic Reviews in Pharmacy.* – 2020. – Vol. 11, No. 11. – P. 1338-1340. **(МЦБ)**
15. Association of Polymorphisms in PPARPGC1A, ACE, and DRD2 Genes with Gestational Diabetes Mellitus / A. A. Orazmuradov, I. V. Bekbaeva, G. A. Arakelyan [et al.] // *International Journal of Biomedicine.* – 2021. – Vol. 11, No. 1. – P. 42-45. **(МЦБ)**
16. Programmed Labor in Gestational Diabetes Mellitus as a Reserve for Reducing the Frequency of Cesarean Section / A.A. Orazmuradov, M.B. Khamoshina, A.N. Akhmatova [et al.] // *International Journal of Biomedicine.* – 2021. – Vol. 11, No. 2. – P. 156-159. **(МЦБ)**
17. Complications of the Early Neonatal Period in Children from Mothers with Gestational Diabetes Mellitus / A.A. Orazmuradov, I.V. Bekbaeva, G.A. Arakelyan [et al.] // *International Journal of Biomedicine.* – 2021. – Vol. 11, No. 4. – P. 414-417. **(МЦБ)**
18. Dyslipidemia as Predictor of Missed Miscarriage / A.A. Orazmuradov, S.G. Morozov, A.N. Akhmatova [et al.] // *International J. of Biomedicine.* – 2021. – Vol. 11, No. 4. – P. 418-421. **(МЦБ)**



## **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА ПРИ ОЖИРЕНИИ**

Кыртиков Сергей Игоревич  
(РОССИЯ)

Диссертационное исследование посвящено проблематике прогнозирования и профилактики гестационного сахарного диабета (ГСД) при ожирении. Определены основные звенья патогенеза, ответственные за осложнения беременности у женщин с ожирением и ГСД: гипореактивность иммунной системы в первом триместре беременности, изменение протеомного профиля. Получены приоритетные данные о взаимосвязи  $\alpha$ -1-антихимотрипсина, ангиотензиногена, легких цепей иммуноглобулина  $\kappa$  3-11, ингибитора плазменной протеазы C1, ретинол-связывающего белка 4, транстиретина и инициации типичных осложнений гестации (преэклампсия, многоводие) у женщин с ожирением и ГСД. Установлены предикторы риска и разработана математическая модель раннего прогноза риска ГСД при ожирении с учетом персональных клинико-anamnestических и лабораторных параметров. Практическому здравоохранению предложен алгоритм ведения женщин с ожирением во время прегравидарной подготовки и первого триместра беременности с использованием прогностической модели, позволяющий своевременно выявлять и профилактировать ГСД и его осложнения.

## **PREDICTION OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS IN OBESITY**

Kyrtikov Sergey Igorevich  
(RUSSIA)

The dissertation research is devoted to the problems of forecasting and prevention of gestational diabetes mellitus (GDM) in obesity. The main links of pathogenesis responsible for pregnancy complications in obese and GDM women have been identified: hyporeactivity of the immune system in the first trimester of pregnancy, changes in the proteomic profile. Priority data were obtained on the relationship of  $\alpha$ -1-antichymotrypsin, angiotensinogen, light chains of immunoglobulin  $\kappa$  3-11, plasma protease C1 inhibitor, retinol-binding protein 4, transthyretin and the initiation of gestational complications (preeclampsia, polyhydramnios) in obese women and GDM. Risk predictors have been established and a mathematical model for early predicting the risk of GDM in obesity has been developed, considering personal clinical, anamnestic and laboratory parameters. An algorithm for managing obese women during pre-pregnancy preparation and the first trimester of pregnancy is proposed for practical healthcare, and a predictive mathematical model is recommended for use that allows timely detection and prevention of GDM and its complications.