

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Макарова Елена Леонидовна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА
АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ОЖИРЕНИЕМ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,

профессор **Падруль Михаил Михайлович**

доктор медицинских наук,

профессор **Терехина Наталья Александровна**

Пермь – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
-----------------------	---

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ОЖИРЕНИИ И ВЛИЯНИЕ ЕГО НА АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ (обзор литературы)	
1.1 Общие данные об ожирении	18
1.2 Ожирение и соматическая патология	23
1.3 Роль лептина, адипонектина, резистина при ожирении	26
1.4 Обмен железа и меди при ожирении	33
1.5 Особенности метаболизма витамина D при ожирении	38
1.6 Гинекологическая патология, акушерские и перинатальные осложнения у женщин с ожирением	42
1.7 Методы прогнозирования акушерских осложнений у женщин с ожирением	52
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Материалы и программа научного исследования	59
2.2 Методы научного исследования	68
2.2.1 Клинические методы	68
2.2.2 Биохимические методы	74
2.2.3 Статистические методы	78
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ	
3.1 Характеристика анамнестических данных	81
3.2 Анализ гестации и родов	89
3.3 Анализ перинатальных исходов	100

ГЛАВА 4. АДИПОКИНЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ	110
4.1 Лептин, растворимый receptor лептина	110
4.2 Адипонектин	116
4.3 Резистин	120
4.4 Прогнозирование плацентарной недостаточности	121
4.5 Прогнозирование макросомии плода	125
ГЛАВА 5. ВИТАМИН D В ПРОГНОЗИРОВАНИИ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ	128
5.1 Витамин D	128
5.2 Прогнозирование гестационного сахарного диабета	135
5.3 Прогнозирование послеродовой депрессии	138
ГЛАВА 6. ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА И МЕДИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ	143
6.1 Показатели обмена железа	143
6.2 Показатели обмена меди	148
6.3 Прогнозирование задержки роста плода	153
6.4 Активность гамма-глутамилтранспептидазы в прогнозировании заболеваний печени у беременных	156
ГЛАВА 7. ПРОГРАММА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ НА ЭТАПАХ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ	159
7.1 Оценка ведения женщин с ожирением на этапе прегравидарной подготовки	159
7.2 Оценка ведения женщин с ожирением на этапе беременности	172

ГЛАВА 8. ПРОГРАММА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ В РОДАХ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ, ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ ..	181
8.1 Оценка ведения женщин с ожирением в родах	181
8.2 Оценка ведения женщин с ожирением в послеродовом периоде	190
ГЛАВА 9. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	198
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	209
ВЫВОДЫ	210
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	213
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	214
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	217
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	264
ПРИЛОЖЕНИЯ	272
Приложение А:	
Программа прегравидарной подготовки женщин с ожирением	272
Программа ведения беременности у женщин с ожирением	273
Программа ведения родов у женщин с ожирением	274
Программа послеродовой реабилитации женщин с ожирением	275
Приложение Б:	
Патенты на изобретение	276
Акты внедрения в учебный и лечебный процесс	279

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема ожирения в современном мире приобретает масштабы эпидемии. Увеличение запасов жировой ткани опасно для человека в любом возрасте [2, 101, 114, 178, 211]. В настоящее время демографические показатели нашей страны меняются не в лучшую сторону – уменьшается количество молодого трудоспособного населения, увеличивается возраст женщин с первыми родами, вернулся отрицательный прирост. В таких условиях здоровье каждой молодой пациентки репродуктивного возраста важно для сохранения воспроизводства населения страны. Будущие матери, имея лишний вес, провоцируют генетическую трансформацию генов, ответственных за обменные процессы в адипоцитах, формируя у потомства так называемую «защищенную жировую ткань» [3, 257]. Период внутриутробного развития является критическим периодом, когда количество адипоцитов может увеличиваться путем деления, формируя у новорожденного ребенка генетически обусловленное ожирение, резистентное к терапии. Около 30 % женщин детородного возраста страдают ожирением и еще около 25 % имеют избыточную массу тела [6, 115]. Ожирение, являясь патологическим состоянием, выходит на лидирующие позиции в экстрагенитальной патологии, уступая лишь анемиям, провоцирует и усугубляет развитие акушерских и перинатальных осложнений [50, 178, 188, 211, 289, 330, 394].

Степень разработанности темы исследования

Факторы развития ожирения многочисленны и могут воздействовать как совместно, так и обособленно. Наиболее распространенными из них являются: особенности образа жизни (переедание, гиподинамия), нарушения функций эндокринной системы, генетическая предрасположенность [99, 111, 270, 273]. Изменение содержания жира в организме, безусловно, приводит к серьезным метаболическим сдвигам во всех обменных процессах. Существует риск формирования метаболического синдрома: при висцеральном ожирении часто

развивается гипергликемия, триглицеридемия, инсулинерезистентность, тогда как клинически это проявляется гипертензией, сахарным диабетом [8, 11, 147, 168, 180, 303, 364]. Репродуктивное здоровье пациентов неразрывно связано с somатическим. Ожирение ассоциировано со снижением fertильности, а при наступлении зачатия высоки риски таких осложнений, как гестационный сахарный диабет, преэклампсия, преждевременные роды, плацентарная недостаточность, а также макросомия, дистресс и задержка развития плода [99, 113, 145, 204, 286, 332, 408].

Даже при физиологически протекающей беременности меняется цитокиновый профиль крови у пациенток [163]. Роль провоспалительных адипоцитокинов при ожирении интенсивно изучается. Они участвуют в регуляции потребления пищи, в обмене веществ в тканях, обеспечивая чувствительность к инсулину, соматотропину и другим энзимам. Действуя ауто-, пара- или эндокринно, адипоцитокины контролируют большинство метаболических процессов, вносят вклад в развитие низкоактивного хронического воспаления. Изменение соотношения про- и противовоспалительных цитокинов играет ключевую роль в патогенезе ассоциированных с ожирением заболеваний [11, 138, 150, 213, 247, 254, 303, 364]. Беременность и ожирение являются взаимозависимыми факторами, повышающими риск развития нарушений липидного и углеводного обмена, формируя акушерские, перинатальные и somатические осложнения. Дисбаланс адипокинов ассоциирован с развитием оксидативного стресса, запуском проангидиогенных процессов, усиливающих активность сосудисто-эндотелиального фактора роста и формирующих эндотелиальную дисфункцию [314, 392]. Это является основой патогенеза формирования «больших акушерских синдромов» [338, 388]. Адипоцитокины подавляют клеточное дыхание, в том числе и в плаценте, что способствует развитию гипоксии, сопровождается усилением транспорта свободных жирных кислот через плацентарный барьер, оказывая негативное влияние на рост и развитие плода [48, 99, 101, 134, 286, 308, 409]. Адипокины могут быть использованы в качестве биомаркеров метаболических расстройств и связанных с ними заболеваний [13, 15, 125, 159, 180, 392].

Последние несколько лет большой интерес многих исследователей разных специальностей, в том числе акушеров-гинекологов, вызывает жирорастворимый витамин D и его влияние на репродуктивное здоровье женщины, в том числе в условиях ожирения [36, 50]. Особенности метаболизма витамина D и наличие тканевых ядерных рецепторов к 1-альфа,25-дигидроксивитамину D₃, называемых рецепторами к витамину D (vitamin D receptors – VDR), позволяют рассматривать витамин D как активный гормон, работающий в рамках эндокринной системы D-гормона. Функции этой системы заключаются в способности генерировать и модулировать биологические реакции более чем в 40 тканях-мишенях путем регуляции транскрипции генов (медленный геномный механизм) и быстрых негеномных молекулярно-клеточных реакций [17, 30]. При этом возможности действия этого вещества в условиях дисбаланса адипокинов, вызванных ожирением, меняются. С одной стороны, обсуждается негативное влияние избытка жира на повышение катаболизма и образование неактивных форм витамина D, избыточное депонирование его в жировой ткани, снижение активности альфа-гидроксилаз в инфильтрированной жиром печени. С другой стороны, широкая представленность и возможность экспрессии рецепторов витамина D в жировой ткани, участвующих в липогенезе, липолизе и адипогенезе, повышение содержания паратгормона, отмечающееся при дефиците витамина D и активирующее липогенез, позволяют рассматривать витамин D в качестве самостоятельного фактора риска накопления жировой ткани [203, 255, 298]. В литературе широко обсуждается вопрос корреляции дефицита витамина D и осложнений беременности: невынашивание, плацентарная недостаточность, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, низкая масса тела при рождении и др. [19, 315, 339, 372, 381, 406].

При избытке сахара и жира в организме зачастую женщина с ожирением находится в дефицитном состоянии по белку, минералам и витаминам. Роль металлов, железа и меди в метаболизме женщин с ожирением мало изучена и требует внимания с целью поиска их значения в диагностике, а возможно, и прогнозирования гестационных осложнений.

К настоящему времени накапливаются данные о связи ожирения с изменениями метаболизма металлов с переменной валентностью [174, 284, 333, 345, 358, 370]. Обсуждаются причины развития дефицита железа при ожирении: абсолютная недостаточность поступления металла с пищей или повышенный его расход, и относительный дефицит железа (при увеличении ОЦК из-за интенсивного развития жировой ткани) и перераспределение его в организме при развитии хронического системного воспаления при ожирении («анемия хронического инфекционного заболевания») [333]. Интересна роль меди как металла-сингергиста, участвующего в кроветворении. Медь способствует депонированию в печени железа, использованию его для синтеза гемоглобина и, таким образом, стимулирует кроветворную функцию костного мозга [171]. Обмен меди в условиях ожирения, связь с гестационными осложнениями почти не изучена. Учитывая роль дисфункции жировой ткани в качестве звена патогенеза ожирения, важным представляется реализация биологических эффектов металлов на уровне адипоцита [138, 230].

Для успешного материнства крайне важен поиск предикторов акушерских осложнений у женщин с лишним весом на основе изучения у них углеводного, липидного и минерального обменов. Важным является выявление факторов и групп риска с целью предикции акушерских и перинатальных осложнений с помощью создания и внедрения программ ведения женщин с ожирением в прегравидарном периоде при активном участии пациентки. Второй важный момент – персонифицированный и партисипативный подход к женщине с ожирением со стороны врача акушера-гинеколога для улучшения исходов материнства. Пациентку необходимо вовлечь в процесс взаимодействия и возложить на нее меру ответственности за свое здоровье и здоровье ее будущего ребенка.

Цель исследования

Улучшение акушерских исходов у женщин с ожирением на основании поиска и выявления предикторов гестационных осложнений, разработки способов их прогнозирования и создания программ прегравидарной подготовки, ведения беременности, родов, послеродовой реабилитации.

Задачи исследования

1. Определить влияние ожирения беременной и его типа на частоту акушерских осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов.
2. Оценить и определить прогностическую значимость содержания адипокинов в сыворотке крови женщин во время беременности в зависимости от степени и типа ожирения.
3. Проанализировать содержание 25-гидроксихолекальциферола в сыворотке крови женщин с ожирением до беременности, во время беременности, в послеродовом периоде в зависимости от степени и типа ожирения.
4. Выявить предикторы гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением в первом триместре беременности и разработать способ его прогнозирования.
5. Оценить содержание показателей железа и меди, активности гамма-глутамилтранспептидазы у беременных женщин с ожирением в зависимости от степени и типа ожирения.
6. Разработать способы прогнозирования макросомии и задержки роста плода в первом триместре беременности у женщин с ожирением на основании изучения биохимических показателей.
7. Выявить предикторы плацентарной недостаточности у женщин с ожирением в первом триместре беременности и разработать способ ее прогнозирования.
8. Оценить эффективность разработанной программы прегравидарной подготовки у женщин с ожирением.
9. Оценить эффективность применения разработанных программ ведения беременности, родов и послеродовой реабилитации у женщин с ожирением, используя показатели адипокинового статуса, содержания 25-гидроксихолекальциферола, показатели обмена железа и меди.

Научная новизна исследования

В настоящем исследовании:

1. Диссертант провела поиск новых предикторов и маркеров акушерских осложнений у женщин с ожирением. Автором предложены способы

прогнозирования акушерских осложнений в первом триместре беременности. Новизна исследования подтверждена четырьмя патентами на изобретение.

2. Впервые в первом триместре в сыворотке крови беременных с ожирением определены уровни содержания адипокинов, холекальциферола, использованы расчетные коэффициенты отношения лептина к адипонектину, отношения лептина к растворимым рецепторам лептина, индекс свободной фракции меди. При ожирении в сыворотке крови беременных выявлен дисбаланс адипокинов: повышение содержания лептина, резистина, снижение адипонектина и растворимых рецепторов лептина. Предложен предиктор плацентарной недостаточности: индекс отношения лептина к адипонектину (ИЛА) равный или больше 5, рассчитанный в первом триместре беременности у пациенток с андроидным типом ожирения. Разработан способ прогнозирования плацентарной недостаточности (патент № 2738708 RU).

3. Впервые разработан способ прогнозирования макросомии плода в первом триместре беременности у пациенток с андроидным типом ожирения путем определения в сыворотке крови содержания лептина, растворимых рецепторов лептина и расчета прогностического индекса свободного лептина (ИСЛ), характеризующего лептинерезистентность. О высоком риске формирования макросомии свидетельствует ИСЛ ≥ 500 (патент № 2779994 RU).

4. Впервые показано, что риск возникновения гестационного сахарного диабета при андроидном типе ожирения прогнозируется при снижении 25-гидроксихолекальциферола менее 20 нг/мл и адипонектина менее 10 мкг/мл. Разработан способ прогнозирования гестационного сахарного диабета в первом триместре беременности (патент № 2686069 RU).

5. Установлены изменения показателей обмена железа и меди в сыворотке крови беременных с ожирением: увеличение содержания трансферрина, ферритина, церулоплазмина, общей меди. Показано, что повышение ферритина и церулоплазмина коррелирует с индексом массы тела. Предложен способ прогнозирования задержки развития плода в первом триместре беременности у пациенток с ожирением. Для этого автором

определялось содержание общей меди и церулоплазмина, рассчитывали процент свободной фракции меди и при его значении более 25 % прогнозировали задержку развития плода (патент № 2785904 RU).

6. Разработаны и внедрены программы прегравидарной подготовки, ведения беременности и родов, послеродовой реабилитации у пациенток с ожирением. Проведена клиническая и биохимическая оценка эффективности программ: снизилась масса тела, уменьшилось количество акушерских и перинатальных осложнений, при этом нормализовалось содержание адипокинов сыворотки (снизился уровень лептина, повысилось содержание растворимых рецепторов лептина и адипонектина), содержания 25-гидроксихолекальциферола, существенно снизилась активность гамма-глутамилтранспептидазы после программ прегравидарной подготовки и реабилитации после родов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Произведен поиск и выявлены новые предикторы акушерских осложнений, предложены способы их прогнозирования. Обоснована целесообразность определения типа ожирения у пациенток в первом триместре беременности для прогнозирования риска осложнений течения беременности. Доказана прогностическая роль дефицита 25-гидроксихолекальциферола в развитии гестационного сахарного диабета, что определяет медикаментозную коррекцию гиповитаминоза D у беременных с ожирением I-II степени холекальциферолом в дозировке не менее 2000 МЕ в сутки, при ожирении III степени требуется подбор дозы холекальциферола в зависимости от уровня 25(OH)D₃. При андроидном типе ожирения дисбаланс адипокинов, определяемый в первом триместре в сыворотке крови беременных, выраженный индексом отношения лептина к адипонектину равному 5 или более, является предиктором формирования плацентарной недостаточности.

Выявлена прогностическая роль лептинорезистентности в развитии макросомии плода и влияние избыточного содержания свободной меди на формирование задержки развития плода у пациенток с ожирением, предложены способы прогнозирования недостаточного и избыточного роста плода с первого триместра беременности. Предложенные способы предикции просты в

исполнении, эффективны и доступны для применения в системе охраны материнства и детства в России. Разработаны и внедрены программы ведения пациенток с ожирением с этапа прегравидарной подготовки до послеродовой реабилитации. Эффективность этих программ подтверждена с помощью клинических и биохимических показателей. Программы прегравидарной подготовки, ведения беременности, родов и послеродовой реабилитации позволяют улучшить материнские и перинатальные исходы у пациенток с ожирением, оптимизировать работу акушеров-гинекологов. Изданы и внедрены в работу врачей акушеров-гинекологов методические рекомендации.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в 2014–2025 гг. (2014–2021 гг. клиническая часть работы, 2014–2025 гг. – публикация результатов) в рамках комплексных тем научных исследований кафедры акушерства и гинекологии № 1 (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Падруль М.М.) «Профилактика заболеваний репродуктивной системы и связанных с ней систем в различные периоды жизни женщины» № 121040500255-5, и кафедры биологической химии (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Терехина Н.А.) «Поиск и использование новых метаболических предикторов и маркеров для совершенствования прижизненной и постмортальной диагностики заболеваний» № 121040600128-1, в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. В исследовательской работе использована научная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов. Объект исследования – беременные и небеременные пациентки с нормальной массой тела, избыtkом массы тела, ожирением различной степени (I, II, III) и типа ожирения (андроидный, гиноидный). Предмет исследования – содержание адипокинов (лептин, растворимый рецептор лептина, адипонектин, резистин), 25-гидроксихолекальциферола, показателей обмена железа (сывороточное железо, трансферрин, ферритин, растворимый рецептор трансферрина) и меди (общая медь, церулоплазмин), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявлен дисбаланс адипокинов в первом триместре беременности у пациенток с ожирением, что позволило прогнозировать акушерские осложнения (гестационный сахарный диабет, плацентарная недостаточность, макросомия плода). При андроидном типе ожирения дисбаланс адипокинов, определяемый в первом триместре в сыворотке крови беременных, выраженный индексом отношения лептина к адипонектину равному 5 или более является предиктором формирования плацентарной недостаточности.

2. При андроидном типе ожирения формирование макросомии встречается в 4,2 раза чаще, чем у женщин с нормальной массой тела. Разработан способ прогнозирования макросомии у беременных с андроидным типом ожирения путем расчета прогностического индекса свободного лептина, характеризующего лептинорезистентность. При индексе свободного лептина более 500 прогнозируется макросомия плода с раннего срока беременности.

3. Гиповитаминос D ассоциирован с ожирением у беременных в 94 % случаев. Недостаток 25-гидроксихолекальциферола (менее 20 нг/мл) и низкий уровень адипонектина (менее 10 мкг/мл) у беременных с андроидным ожирением являются предикторами гестационного сахарного диабета, что позволяет прогнозировать его уже с первого триместра беременности.

4. Установлено изменение показателей обмена железа и меди в сыворотке крови беременных с ожирением: увеличение трансферрина, ферритина, меди, церулоплазмина и уменьшение содержания железа. Разработан способ прогнозирования синдрома недостаточного роста плода у беременных с ожирением, где расчетный показатель процента свободной меди более 25 % является ранним предиктором.

5. Внедрение программ прегравидарной подготовки, ведения беременности, родов и послеродовой реабилитации у пациенток с ожирением, приводящих к снижению веса в среднем на 8 % от исходного, нормализации содержания адипокинов, восполнению дефицита витамина D и железа, позволяет сократить количество акушерских осложнений: гестационный

сахарный диабет в 4,1 раза, плацентарную недостаточность в 2,6 раза, недостаточный рост плода в 5,6 раз, макросомию плода в 2,1 раза и улучшить состояние здоровья матери и плода.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов работы, обоснованность положений, выводов и практических рекомендаций базируется на достаточном объеме исследования, использовании современных биохимических и статистических методов. Диссертация выполнена на достаточном клиническом материале (327 пациенток с ожирением и 180 пациенток группы сравнения (с нормальной массой тела при беременности) и 80 человек контрольной группы вне беременности с нормальной массой тела).

Основные положения научного исследования были доложены на XI и XVI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 09–12.09.2017, 06–9.09.2024, 05–08.09.2025), I и IV Национальном конгрессе с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (Москва, 22–23.04.2019, 24–25.09.2025), всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицинская биохимия – от фундаментальных исследований к клинической практике. Традиции и перспективы» (Тюмень, 24–26.10.2019), VI Съезде биохимиков России (Дагомыс, 01–06.10.2019), региональных школах Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) (Пермь, 05–06.12.2019, 24–25.05.2021, 13.04.2022, 25.05.2023, 22.05.2024; Екатеринбург 23.10.2024), краевой научно-практической конференции «Беременность высокого риска. Проблемы и пути решения» (Пермь, 11.09.2020), XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 29.10.2020), XII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 29.09–01.10.2021), VIII и XI Российском конгрессе по лабораторной медицине (Москва, 06–08.09.2022, 01–03.10.2025), XV Региональном научно-образовательном Форуме «Мать и Дитя» (Санкт-Петербург, 28–30.06.2022), научно-практической конференции

«Здравоохранение-2023. Мужское и женское здоровье» (Казань, 15.03.2023), всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты клинико-лабораторного консилиума» (Омск, 14.04.2023), Всероссийской научной конференции с международным участием «Биохимия человека 2024» (Москва, 17–19.10.2024).

Диссертационная работа апробирована 05.02.2025 года (протокол № 1) на заседании кафедр акушерства и гинекологии № 1 и № 2, кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (Пермь, 2025).

Диссертационное исследование соответствует п. 2. Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины; п. 4. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний; п. 5. Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику; п.6. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных паспорту специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику службы родовспоможения г. Перми и Пермского края, акушерской службы ГБУЗ ПК «Пермский краевой клинический перинатальный центр», ГБУЗ ПК «ГКБ им. М.А. Тверье», женской консультации ГБУЗ ПК «Краснокамская ЦРБ», клинического многопрофильного медицинского центра ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера, отделение охраны здоровья семьи и репродукции. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии № 1 и № 2, кафедре биологической химии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, что подтверждено соответствующими актами внедрения в учебный процесс и лечебно-диагностический процесс в медицинские организации практического здравоохранения.

Личный вклад автора

Диссертант непосредственно участвовал во всех этапах научной работы: формулирование цели и задач исследования, определении объема и анализе результатов биохимических исследований, написании статей, разработке способов прогнозирования акушерских осложнений у пациенток с ожирением, внедрении результатов в учебный процесс на кафедрах проводилось совместно с научным консультантом, заведующим кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», профессором, д.м.н. Терехиной Н.А. Определение объема клинических исследований, разработка программы профилактики акушерских осложнений, обсуждение полученных результатов и представление их к публикации, внедрение результатов исследования в учебный процесс на кафедрах акушерства и гинекологии № 1, 2 проводилось совместно с научным консультантом заведующим кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера», профессором, д.м.н. Падрулем М.М. Автор консультировал и наблюдал женщин на прегравидарном этапе, при беременности, лично участвовал в родоразрешении пациенток и послеродовой реабилитации. Диссертантом лично производился забор и подготовка к исследованию биохимического материала, оформлялись протоколы информированного согласия, проводилась обработка полученных результатов, обобщение и статистический анализ, интерпретация результатов, анализ литературных источников, подготовка и публикация научных работ, оформление патентов. Автором сформулированы положения, выводы и практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

Результаты, полученные при проведении диссертационного исследования опубликованы в 46 печатных работах, из них 14 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования или рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для

опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним, в том числе 9 – в журналах, индексируемых в международной библиографической и реферативной базе данных SCOPUS; 4 патента на изобретения; 25 научных работ в материалах международных, российских и региональных конгрессов и конференций, учебное пособие – 1. Объем публикаций по теме диссертации 17,8 печатных листов, авторский вклад 68 %.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 288 страницах машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материала и методов исследования, 6 глав с результатами собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Список литературы представлен 415 источниками, из которых 231 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 60 таблиц и 52 рисунков.

ГЛАВА 1.

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ОЖИРЕНИИ И ВЛИЯНИЕ ЕГО НА АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ (обзор литературы)

1.1 Общие данные об ожирении

По данным ВОЗ к настоящему времени на Земле почти 2 млрд взрослых имеют избыточную массу тела, из них 650 млн страдают от ожирения [408]. От коморбидных состояний, связанных с избыточной массой тела, ежегодно погибает более 3 млн человек [2, 271, 411]. В настоящее время общепризнанно, что ожирение является хроническим заболеванием, гетерогенным по этиологии и клиническим проявлениям. В России более половины лиц женского пола имеют ожирение и избыточную массу тела и каждая четвертая – ожирение [110]. Заболеваемость ожирением увеличилась в г. Перми и Пермском крае с начала века в 4,8 раза [32]. С точки зрения эволюционной биологии для выживания особи необходимо сильное влечение к еде, чтобы запасы энергии возобновлялись в виде жировой ткани. В эволюционном развитии голодание представляет опасность неизмеримо большую для жизни, чем избыток еды [11].

Ожирение – это хроническое, рецидивирующее, многофакторное, нейроповеденческое заболевание, при котором увеличение жира в организме способствует развитию дисфункции жировой ткани с формированием метаболических и психосоциальных последствий для здоровья [100, 115]. В последние годы было создано значительное количество рекомендаций профессиональных сообществ по лечению ожирения [116, 227, 364, 411].

Причины формирования ожирения многочисленны, действуют системно или каждая сама по себе. При ожирении у пациентов в той или иной мере выражены расстройства пищевого поведения (РПП), при этом только изменение

рациона и физической активности не дает значимых результатов в терапии. Выделяют несколько видов РПП: экстернальный (усиленное реагирование на внешние раздражители, связанные с продуктами – запах, вид пищи и другое), эмоциогенное (при нестабильном эмоциональном состоянии пациента, когда происходит «заедание» проблем) и ограничительное (временные периоды жестких ограничений с периодами «распущенности» в питании) [179].

Имеет значение генетическая предрасположенность, образ жизни (нарушение пищевого поведения, недостаток физической активности), дисфункция эндокринной системы. Люди в странах мира живут в разных условиях, однако ожирение развивается повсеместно в 20–25 % случаев. С появлением исследований генома было идентифицировано множество генов, кодирующих работу тех или иных звеньев регуляции массы тела и обмена веществ [214, 305, 306]. Однако идентифицированные локусы, как правило, обуславливают различия в индексе массы тела (ИМТ) менее чем на 5 %, а генетическая карта ожирения в настоящее время состоит из двухсот пятидесяти трех локусов [305]. Достоверными исследованиями подтверждены двадцать две ассоциации генов, включая гены, ответственные за образование гормонов лептина, меланокортина, провоспалительных цитокинов и других биологически активных веществ [307]. Описаны случаи мутации гена, кодирующего синтез лептина или его рецептора, которые приводят к развитию тяжелого морбидного ожирения с рождения [26]. В иных случаях ожирение не сопровождается генетической передачей признака потомству и зависит от эпигенетических факторов. У людей с экстремальным ожирением ($\text{ИМТ} > = 40 \text{ кг}/\text{м}^2$) частота встречаемости мутации гена составляет 1,0–2,5 %, что при наличии высокой распространенности ожирения свидетельствует об ограниченной роли истинной генной мутации в развитии ожирения [306]. Таким образом, только генетика не является причиной эпидемии ожирения в мире. Более вероятной представляется как раз роль эпигенетики, где склонность к ожирению, связанная с полиморфизмом генов, сочетается с характером питания и образом жизни. В этой ситуации человек с генетической склонностью к ожирению при рациональном

питании и с высокими энергетическими тратами не формирует ожирение, в то же время профицит калорий быстро вызывает прирост массы тела и накопление жировой ткани [133, 178, 220]. Самой частой причиной ожирения становится дисбаланс между поступлением и расходом потребляемых калорий. Социальная окружающая среда, эмоциональное восприятие пищи как награды, физиология принятия пищи («за компанию»), недостаток информации о калорийности пищи, способствуют нарушению энергетического баланса.

В последние годы при оценке состояния здоровья человека стали уделять большое внимание трофологическому статусу, который зависит от баланса поступления и утилизации различных нутриентов в организме [108].

Хронический стресс способствует развитию ожирения или усугубляет состояние при избыточной массе тела [155]. Повышенная выработка адреналина организмом расходует гликоген в печени, мобилизуя жир из депо. Большую роль в развитии ожирения играет мышечная слабость – саркопения [11]. В патогенезе ожирения требуют дополнительного изучения вопросы влияния интоксикации, роли нарушений сна и водного обмена, дисбаланса микрофлоры кишечника на процессы накопления жира в организме. Ежегодно появляется все больше информации о том, что нарушение состава кишечной микробиоты способствует развитию ряда хронической патологии: синдром раздраженного кишечника, ожирение, сахарный диабет [100, 115]. Кишечная микрофлора пациенток с ожирением отличается от таковой у здоровых [348], при снижении веса состав микробиоты меняется [267]. Изучение видового состава показало, что при дестационном лишнем весе у женщин достоверно выше количество бактероидов, стафилококков и клостридий, с повышением их титра к третьему триместру беременности. Выявлена прямая корреляция содержания бактероидов и чрезмерной прибавки веса, женщины с нормальным весом имеют тенденцию к увеличению титра бифидобактерий [414].

Нормальный диапазон ИМТ составляет 18,50–24,99 кг/м² (по данным ВОЗ, 2009). ИМТ рассчитывается как отношение веса к росту в квадрате, выраженному в метрах. На основании ИМТ выделяют пациенток с ожирением и дефицитом массы тела различной степени выраженности [408, 411] (таблица 1).

Таблица 1 – Классификация с учетом значения индекса массы тела (ИМТ), индекса Кетле (ВОЗ, 2009)

ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	Масса тела	Риск сопутствующих заболеваний
< 16,0	Истощение	–
< 18,49	Дефицит веса	Есть риск иных заболеваний
18,5–24,99	Норма	Среднестатистический
25,0–29,99	Избыточная масса тела(предожирение)	Повышенный
30,0–34,99	Ожирение 1-й степени	Высок
35,0–39,99	Ожирение 2-й степени	Очень высок
$\geq 40,0$	Ожирение 3-й степени	Крайне высок

Следует отметить, что показатель ИМТ не является достоверным для детей с незавершенным периодом роста, людей старше 65 лет, спортсменов, лиц с хорошо развитой мускулатурой, беременных в третьем триместре [100]. Итоги исследований свидетельствуют, что ИМТ выступает показателем анатомической массы в организме и не позволяет определять количество жира и его дисфункцию. Некоторые зарубежные профессиональные сообщества (Американская медицинская ассоциация [200], Комиссия по диабету и эндокринологии журнала Lancet [293]) считают, что ИМТ не выступает надежной оценкой наличия жировой ткани, может, как недооценивать, так и переоценивать ее содержание, не отражая метаболическое здоровье пациента. Однако в настоящее время, когда между специалистами здравоохранения не согласованы вопросы определения идеального метода оценки массы тела, ИМТ служит простым и недорогим скрининговым методом в популяции [100].

Надо учитывать, что развитие заболеваний и худший прогноз для жизни, связаны не столько с ИМТ, сколько с особенностями топического расположения и функции жировой ткани, соотношения жира и мышц. Адипозопатия связана с негативным влиянием на здоровье за счет дисфункции адипоцитов, накопления свободных жирных кислот, гиперлептинемии, гипoadипонектинемии и повышения выработки фактора некроза опухоли, глюкокортикоидов. Жир откладывается вокруг висцеральных органов; вокруг

перикарда, в периваскулярном пространстве, имбибуирует паренхиматозные органы, что приводит к неблагоприятным клиническим последствиям [117, 318]. В связи с этим важно классифицировать тип отложения жировой ткани: андроидное (абдоминальное, центральное, висцеральное, «верхний» тип) и гиноидное (ягодично-бедренное, фемоглутеральное, «нижний» тип). Согласно российским клиническим рекомендациям «Ожирение» (2024) андроидный тип диагностируют при окружности талии 80 см и более у женщин, более 94 см у мужчин [116]. По рекомендации ВОЗ (2009), для установления андроидного ожирения у женщин необходимо рассчитать коэффициент K , как отношение окружности талии к окружности бедер. При K менее 0,85 устанавливается гиноидный тип ожирения (ГТО), при K более 0,85 – андроидный тип ожирения (АТО) [411]. Тип жироотложения признается важным прогностическим фактором риска гипертонии, гиперлипидемии, ишемической болезни сердца, диабета и преждевременной смерти [11, 400].

Существует классификация по этиопатогенетическому принципу: первичное ожирение: алиментарно-конституциональное, гипotalамическое (не все исследователи признают его существование), вторичное или симптоматическое ожирение: эндокринно-метаболическое (синдром Кушинга и др.), церебральное и др. [117].

Часть специалистов предлагают классифицировать ожирение по нарушению в метаболизме: ожирение в сочетании с нарушенным метаболизмом и метаболически нормальное ожирение (metabolically healthy obese) в зависимости от ИМТ. Выделяют четыре конституциональных типа строения тела [361]:

- *нормальный ИМТ, нормальный метаболизм*: малое количество жировой ткани при нормальном количестве мышц, хорошая чувствительность к инсулину, уровень глюкозы крови в пределах референсных значений, низкий риск болезней сердечно-сосудистой системы и смерти;
- *избыточный ИМТ, нормальный метаболизм*: повышенный объем жировой ткани при локализации жира преимущественно в области подкожно-

жировой клетчатки, достаточная физическая подготовка, нормальный объем мышц, может быть гиперинсулинемия при нормогликемии, низкий или немного повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти;

- *нормальный ИМТ, метаболически нездоровый:* выявляется хроническая патология, саркопения, преобладает висцеральный жир над подкожным, снижен уровень физической активности, гипергликемия, повышен уровень воспалительных энзимов, высокий риск онкопатологии и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний;

- *ожирение, метаболически нездоровый:* превышение объема висцерального жира над подкожным, потеря мышечной массы (саркопения), низкий уровень физической активности, сахарный диабет, повышен уровень биологически активных провоспалительных энзимов, высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований.

1.2 Ожирение и соматическая патология

Результаты большого числа эпидемиологических исследований свидетельствуют о взаимосвязи ожирения и развития ряда хронических заболеваний. Ожирение ассоциируют с нарушениями соматического здоровья, а также социальными, психологическими проблемами, которые ведут к ухудшению качества жизни, ранней потере трудоспособности и преждевременной смертности [412]. Жировая ткань выполняет много функций в организме, является очень пластичным органом, функциональные и анатомические характеристики которого зависят как от эндогенных, так и от экзогенных воздействий. Система липостата служит генетически предопределенной гарантией стабильности и физиологической мобильности жировой ткани. Как только нарушается эта система – развиваются болезни жировой ткани [11, 14, 33]. Известен целый ряд заболеваний, ассоциированных с ожирением:

- болезни сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия (АГ) – в 34–64 %, сердечная недостаточность (СН), легочное сердце, болезни вен, тромбоэмбolicкие катастрофы: инсульты, инфаркты, тромбоэмболия легочной артерии [2; 412];
- болезни дыхательной системы: диспноэ, обструктивное апноэ, гиповентиляция, синдром Пиквика, бронхиальная астма;
- болезни нервной системы: внутричерепная гипертензия, патология периферических нервов;
- болезни опорно-двигательного аппарата: нарушение подвижности, остеоартрит в 4,5–17,0 %, боли в спине, миалгии, нарушение равновесия [2, 412];
- болезни желудочно-кишечного тракта: грыжи, функциональные гастроинтестинальные расстройства, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, желчно-каменная болезнь – в 34–45 % [54];
- болезни почек и мочевыделительной системы: мочекаменная болезнь, гломерулонефрит, стрессовое недержание мочи;
- болезни репродуктивной системы: бесплодие, синдром поликистозных яичников, дисменорея, эректильная дисфункция, патология либидо;
- болезни кожи: стрии, гиперпигментация, трофические язвы, целлюлит, интертриго (бактериальные, грибковые инфекции кожи в области складок), фурункулез;
- болезни эндокринной системы: преддиабет, сахарный диабет 2-го типа (СД);
- психосоциальные нарушения: все виды депрессии, сексуальная дисфункция;
- онкопротекторное действие: рак кишечника, рак молочной железы, яичников и эндометрия, аденокарцинома пищевода, почечно-клеточная и гепатоцеллюлярная карцинома, рак поджелудочной железы, предстательной железы, печени [2, 119, 154, 220].

Экспертами ВОЗ установлена прямая корреляция между ИМТ и онкозаболеваемостью [329]. Выявлена взаимосвязь повышения показателя

смертности от различных видов рака, включающая рак пищевода, колоректальный рак, рак печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, груди, эндометрия, шейки матки, яичников, почек, мозга, предстательной железы, неходжкинской лимфомы и различных видов миелом и веса пациентов [329]. В целом ожирение формирует прирост онкозаболеваемости на 1/5, являясь фактором риска [154]. Установлены эпидемиологические связи между количеством жировой ткани и риском развития сахарного диабета у 50 % пациентов с ИМТ $> 27 \text{ кг}/\text{м}^2$, более чем у 75 % с ИМТ $> 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ [8, 280].

При ожирении, особенно при морбидном, печень компрометирована, формируется метаболически ассоциированная жировая болезнь (МАЖБП), при которой нарушается ее ферментативная активность [49, 54, 103]. Белковый фермент гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) отвечает за перенос аминокислот через мембрану внутрь клетки, располагаясь на поверхности самой клетки. При повреждении печени (в том числе при имбибиции жиром) активность фермента растет. Исследования последних лет показывают связь ГГТП и оксидативного стресса, сопровождающего многие патологические состояния [10, 22, 25, 137, 251, 291].

Риск развития коморбидной патологии сердца и сосудов зависит от типа ожирения. Андроидный тип ожирения является основой метаболического синдрома (МС), ассоциирован с высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии, сахарного диабета [10, 14, 33, 337, 364]. Состояние инсулинерезистентности (ИР) при метаболическом синдроме – это главное звено в патогенезе АГ, дислипидемии, ИБС, нарушений углеводного обмена, гемостаза, обмена мочевой кислоты [8, 100, 116, 147, 152, 177]. На современном этапе расширена картина МС за счет включения в качестве его составляющих метаболически ассоциированной жировой болезни печени, синдрома обструктивного апноэ во сне и гиперандрогении. Диагностика метаболического синдрома важна, так как его компоненты значимо ускоряют развитие и прогрессирование атеросклероза сосудов, что служит главной причиной смертности населения промышленно развитых стран [110, 147, 411].

1.3 Роль лептина, адипонектина, резистина при ожирении

Жировая ткань в эмбриогенезе развивается из мезенхимы: ранних предшественников адипоцитов – это малодифференцированные фибробласты, располагающиеся по ходу мелких кровеносных сосудов [254]. Эти клетки превращаются в преадипоциты, которые прекращают деление и трансформируются в адипоциты. В ходе дифференцировки в цитоплазме преадипоцитов появляются ферменты, ответственные за синтез липидов, уже к третьему месяцу внутриутробного развития в цитоплазме формируются мелкие липидные капли [11]. С 17 недель внутриутробного развития начинается формирование жировой ткани подкожно и вокруг некоторых паренхиматозных органов. Адипоциты в течение первого года жизни человека увеличиваются в размере трехкратно, продолжают делиться и расти вплоть до пяти лет [135]. После этого жировые клетки теряют митотическую активность и могут только гипертрофироваться. Основная функция жировой ткани – энергетическая, ее выполняет белая жировая ткань и теплопродуктивная – функция бурого жира. В настоящее время определена еще и эндокринная функция жировой ткани, она является продуцентом ряда гормонов, влияющих не только на центры голода и насыщения в гипоталамусе, но и являющихся регуляторами выработки гонадотропных гормонов [104, 153, 303]. При недостаточном количестве жира и малом количестве адипокинов задерживается начало пубертата [325]. На адипоцитах располагается большой набор поверхностных рецепторов. Липолиз стимулируется адреналином, норадреналином, гипофизарными гормонами (адренокортикотропный, тиреотропный, меланоцитстимулирующий, липотропный, лютеинизирующий и соматотропный) [55]. В результате действия этих гормонов повышается активность аденилатциклазы, увеличивается образование цАМФ, активизируются липазы [136]. Липолиз увеличивается при голодаании, продолжительной физической активности, охлаждении, стрессе [55]. Регуляция поглощения глюкозы жировой тканью и синтеза жиров из углеводов осуществляется под действием инсулина, за счет

угнетения выработки свободных жирных кислот при ингибиции активности гормонально-зависимой липазы [186]. Жировая ткань – главная мишень инсулина. Нарушения чувствительности к инсулину выражаются в снижении инсулин-стимулированного усвоения глюкозы в мышцах скелета, нарушении ингибирующего действия инсулина на продукцию глюкозы печенью и угнетении способности инсулина влиять на липолиз собственной жировой ткани. Развитие инсулинерезистентности (ИР) сопряжено почти всегда с ожирением [8, 14]. Отмечено изменение инсулиноподобного фактора роста не только у женщин с ожирением, но и у рожденных ими детей [132]. Гормоны и цитокины, продуцируемые адипоцитами, являются прооксидантами, имеющими прямое влияние на метаболизм, а ожирение – это хронический воспалительный процесс. Чем больше жира в тканях, тем более выражена макрофагальная реакция организма, направленная на защиту, клиринг, секрецию противовоспалительных агентов и участие в иммунных реакциях [152, 197, 222]. Рост накопления жира стимулирует провоспалительную реакцию адипоцитов и клеток крови – макрофагов. Гипоксия является триггером гибели адипоцитов путем ишемического некроза и апоптоза и стимулирует инфильтрацию жировой ткани активированными макрофагами-рекрутами [196, 236, 248, 249, 304, 397]. Макрофаги образуют короноподобные структуры вокруг погибших адипоцитов. Каждый килограмм лишнего жира приводит к накоплению до 30 млн макрофагов; продукция провоспалительных цитокинов резко возрастает [362]. Гормоны жировой ткани служат сигнальными пептидами, а нарушение их выработки приводит к воспалению, патологической передаче сигнала, в результате ухудшая метаболизм [152, 254]. В качестве системных регуляторных механизмов, вызывающих согласованное изменение в транскрипции десятков и сотен генов при ожирении, следует указать эффекты адипокинов, в первую очередь лептина, а также провоспалительных цитокинов, систему микроРНК (miRs) и центральные эффекты, реализуемые на уровне NPY/AgRP+ и POMC/CART+ нейронов дугообразного ядра гипоталамуса [104]. Запасание жиров адипоцитами отражается в усилении экспрессии адипонектина, повышающего

чувствительность к инсулину, и лептина, связанного с ангиогенезом [210, 334]. Аномальные уровни адипокинов ассоциированы с нарушением обмена углеводов – ИР и СД 2-го типа [213, 314]. Высокие уровни инсулина в совокупности с действием лютеинизирующего гормона отрицательно влияют на выработку глобулинсвязывающего половые гормоны стероида, формируется гиперандрогения, а клинически у пациентки – ановуляция [3]. Такие женщины чаще имеют висцеральный тип ожирения, их fertильность снижается, для наступления спонтанной беременности требуется больше времени, даже у пациенток с регулярными овуляторными циклами [332]. Системный окислительный стресс, формирующийся при ожирении, индуцирует и поддерживает эндотелиальную дисфункцию, а недостаточная децидуализация стромы эндометрия препятствует хорошей инвазии цитотрофобласта [314]. Все это может привести к потере эмбриона, отслойке трофобласта [114].

Важную роль в процессе липостата имеет **лептин** (пептидный гормон, вырабатываемый адипоцитами). Он регулирует образование и накопление жировой ткани в организме, способствует распределению жира согласно половой дифференцировке [254, 299, 300]. Лептин определяется как нейрогормон, воздействует на гипоталамус, влияя на энергетический обмен, регулирует аппетит и незаменим для становления и функционирования репродуктивной функции [317, 359]. Под действием лептина в клетках гипоталамуса усиливается транскрипция около 80 генов. Основные изученные эффекты лептина опосредуется через его рецепторы в гипоталамусе [375]. Основное его влияние осуществляется через экспрессию нейрогормонов, регулирующих нейроэндокринную функцию и энергетический обмен (расход и потребление) [241, 263]. Главный механизм действия лептина – это регуляция пищевого поведения, поисковый рефлекс, осуществляется через угнетение выработки нейропептида Y в главных нейронах аркуатного ядра гипоталамуса. Это наиболее известный орексигенный нейротрансмиттер, который формирует чувство голода, стимулируя выработку инсулина. Угнетающее действие лептина на продукцию нейропептида Y снижает аппетит, стимулирует тонус симпатической нервной системы, расходует запасы энергии, изменяя

метаболизм в периферических органах и тканях [150]. Лептин ответственен за стимуляцию выработки контратрегуляторного в отношении нейропептида Y глюкагоноподобного пептида-1, который нивелирует аппетит и нормализует пищевое поведение [13]. Известно, что лептин секretируется не только клетками мезенхимы, но и вырабатывается яичниками, а во время беременности – плацентой [182, 281]. Всё это закономерно говорит о его регуляторной роли в репродукции, когда возможна нормальная менструальная функция и fertильность. Общее количество лептина в организме пропорционально массе жировой ткани и выше у женщин [288]. Лептин обнаруживается с 18-й недели гестации в сыворотке плодов, после 34-й недели его уровень значительно повышается и коррелирует с индексом массы тела, у плодов женского пола содержание лептина выше [297]. Изучена динамика лептинемии при беременности: особенно значимо повышение его происходит во втором триместре – на 30–100 % [21, 44, 257, 281, 299, 382, 389]. Количество лептина в сыворотке крови отражает, в первую очередь, запасы жировой ткани и непосредственно нарушения в энергетическом обмене. При длительном ограничении в поступлении пищи уровень лептина снижается, при переедании – повышается. Часть лептина находится в связанном с белками состоянии. У пациентов с ожирением развивается лептинорезистентность на уровне транспорта в центральную нервную систему или нарушений на пострецепторном уровне [123, 241, 375]. Пациенты с ожирением продолжают «переедать», несмотря на свой повышенный уровень лептина, что свидетельствует о нарушении у них механизма обратной связи в системе «лептин – рецептор» [18]. Наибольший дисбаланс происходит в жировой ткани, расположенной вокруг внутренних органов, нарушаются кровоснабжение адипоцитов за счет механической компрессии, что приводит к их гипоксии. Ответом на ишемическую реакцию жировой ткани становится каскадная выработка провоспалительных цитокинов, что нарушает регуляцию и выработку адипоцитокинов. Лептин увеличивает выработку лейкотриенов, оксида азота и многих других провоспалительных цитокинов, что способствует развитию системного воспаления. Лептин реализует свои эффекты путем

активации митоген-активируемых протеинкиназ, он индуцирует окислительный стресс и повышение концентрации молекул адгезии на эндотелии [194, 249]. Гиперсекреция лептина подавляет образование инсулина, нарушает взаимодействие его с рецепторами, формируя ИР в скелетных мышцах и жировой ткани [182, 302]. Основной функционал лептина – это защита периферических тканей от имбибиции липидами. Лептин является антистеатогенным гормоном, поддерживает баланс содержания жирных кислот, предохраняя организм от развития липотоксикоза. Однако при потере чувствительности к лептину реализация данных эффектов невозможна, нарушается компенсаторное окисление переизбытка свободных жирных кислот и блокируется неокислительный путь их метаболизма. В результате этого происходит накопление недоокисленных продуктов обмена свободных жирных кислот, керамидов, препятствующих инсулиновзависимой переработке глюкозы тканями. В итоге триглицериды имбибируют миофибриллы поперечно-полосатой мускулатуры скелетных мышц и миокарда и беспрепятственно проникают в гепатоциты. Таким образом, при накоплении большого количества жировой ткани расстройство функции лептина является решающим фактором формирования лептинерезистентности, инсулинерезистенции, стимулируя и поддерживая эндотелиальную дисфункцию [121, 123, 210, 213, 279, 386]. Гиперлептинемия матери связана с неблагоприятными последствиями для здоровья новорожденного [287, 301].

В конце прошлого столетия одновременно в научных лабораториях Америки и Японии был открыт и синтезирован гормон белковой природы, вырабатываемый клетками жировой ткани, – **адипонектин**. Его синтез транскриптирован продуктом гена арМ1 (adipose most abundant gene transcript 1). Это полипептид с молекулярной массой 30 кДа, содержащий 244 аминокислотных остатка, идентичный по структуре молекуле коллагена и фактору некроза опухоли бета (ФНО- β). Гормон циркулирует свободно в сыворотке крови в восьми различных изоформах [13, 192]. Адипонектин является антиоксидантом, защищает сосудистую стенку, обладая антиатерогенным действием. Надо отметить, что это один из немногих адипокинов, количество

которого коррелирует в обратной степени с объемом жира в организме человека [193, 249]. Исследования многих специалистов указывают на то, что содержание сывороточного адипонектина находится в обратной зависимости не только от индекса массы тела, но и от отношения окружности талии к окружности бедер, содержания триглицеридов и выраженности гипергликемии, отражая инсулинерезистентность [189, 192, 280, 350, 352]. Основное действие адипонектина связано с активацией липолиза за счет повышения чувствительности к рецепторам инсулина. Это приводит к уменьшению количества свободных жирных кислот, в том числе в печеночной ткани, снижению поступления триглицеридов в гепатоциты и миоциты, стимулируется окисление жирных кислот за счет активации протеинкиназы. Выработка гликогена в печени падает, происходит снижение синтеза триглицеридов и опасных липопротеинов очень низкой плотности [193]. Точной приложения адипонектина является эндотелий сосудов, попадая в периферический кровоток, в ответ на повреждение сосудистой стенки, адипонектин стабилизирует воспалительный процесс в ней. Основные противовоспалительные эффекты адипонектина связаны с ингибированием экспрессии адгезивных молекул в эндотелиальных клетках, уменьшается сладжирование моноцитов и тромбоцитов, блокируется выработка цитокинов макрофагами и снижается экспрессия С-реактивного протеина в жировой ткани [192, 193]. Воспалительный процесс при достаточном уровне адипонектина подавляется. Известно, что адипонектин способен ингибировать выработку тестостерона, и это также является защитным механизмом для сохранения fertильности [262]. При нормальном течении беременности количество адипонектина не меняется, однако хроническое воспаление, характерное для женщин с ожирением, во время гестации запускает каскад реакций, которые в конечном счете приводят к образованию провоспалительной внутриматочной среды [312, 389]. В плацентах беременных с ожирением наблюдается значительная макрофагальная инфильтрация. Макрофаги секретируют провоспалительные цитокины и адипокины, в том числе лептин. Показано, что при низком уровне адипонектина – менее 10 нг/мл – теряются его защитные антиатерогенные и антиоксидантные свойства [234].

Интересен в прогнозировании коморбидных состояний при ожирении индекс отношения лептина к адипонектину (ИЛА). В настоящее время он рассматривается как возможный маркер воспаления. Кардиологи, пульмонологи, терапевты использует его в работе для прогнозирования рисков заболеваний, связанных с эндотелиальной дисфункцией: сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома, бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца [4, 195, 365]. Использование этого показателя при беременности в доступной литературе нами не обнаружено.

В 2001 г. был открыт еще один важный адипокин – **резистин**. Гормон вырабатывается предшественниками зрелых адипоцитов, расположенных в абдоминальной области, периваскулярно, вокруг паренхиматозных органов, в меньшей степени его секретируют зрелые адипоциты [303, 354, 355]. Резистин состоит из 114 аминокислотных остатков, принадлежит к семейству цистеинсодержащих С-терминальных доменных белков. Резистин является контринсулярным гормоном, регулирует обмен углеводов, нейтрализуя тормозящее влияние инсулина на выработку глюкозы печенью за счет распада гликогена и уменьшая переработку глюкозы мышцами. Изучение биологического действия резистина, секretируемого адипоцитами и эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта, показало, что резистин индуцирует печеночную, но не периферическую резистентность к инсулину у крыс и, таким образом, отвечает за повышение скорости образования глюкозы печенью [378]. В антенатальном периоде ген резистина в большом количестве экспрессируется в плаценте к третьему триместру, в связи с чем содержание сывороточного резистина у беременных к родам повышенено [253]. Видимо, этот механизм срабатывает при формирующейся во время беременности физиологической инсулинорезистентности, являясь компенсаторной реакцией [8, 371]. Уровень экспрессии гена резистина значительно выражен в жировых клетках абдоминальной области, в адипоцитах подкожно-жировой клетчатки экспрессия резистина не так выражена.

1.4 Обмен железа и меди при ожирении

При ожирении происходит нарушение минерального обмена, формируется хроническое системное воспаление и тканевая гипоксия, что может быть ассоциировано как с железодефицитом, так и с анемией хронического заболевания [29, 174, 333, 358]. Интересен статус железа в организме женщины. Этот металл принимает участие в переносе электронов (цитохромы, железосеропротеиды) и молекул кислорода (миоглобин, гемоглобин), формирует активные центры окислительно-восстановительных ферментов. Железо активно участвует в процессах окисления, синтезе белков, влияет на количество и функциональные свойства Т-лимфоцитов, входит в состав нервных клеток. Гипоферритинемия способствует нарушениям работы иммунной системы за счет уменьшения насыщенности тканей организма клетками-защитниками – гранулоцитами и макрофагами, страдает фагоцитоз, уменьшается ответ Т-хелперов на антигенную стимуляцию, а также образование защитных антител при недостаточной активности ферментов, белков, рецепторного аппарата клеток, в составе которых находится железо. В некоторых работах показано положительное влияние антиоксидантной терапии при железодефиците у женщин с гинекологическими заболеваниями [31]. Как металл с переменной валентностью, железо в составе гемовых энзимов (катализы, пероксидазы, цитохрома) нейтрализует активные формы кислорода. С целью компенсации в организме предусмотрены естественные антиоксиданты – хелаторы Fe III, к которым относятся мочевая кислота (МК), церулоплазмин, супероксиддисмутаза, ферритин, трансферрин [333]. При ожирении часто диагностируется анемия [283, 345]. При этом значимую роль играет увеличение экспрессии и продукции гепсидина в кишечнике, что подтверждает целый ряд экспериментальных работ, демонстрирующих индукцию биосинтеза гепсидина при ожирении провоспалительными цитокинами, такими как ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 вместе с адипокинами (лептин,

резистин) [358]. Основной мишенью действия гепсидина является ферропортин, который осуществляет трансмембранный перенос железа в макрофагах, гепатоцитах, дуоденальных энteroцитах. Гепсидин, являясь гормоном пептидной природы, запускает механизм внутриклеточного протеолиза ферропортина, тем самым снижая уровень усвоения пищевого железа, повышая его внутриклеточную секвестрацию и, соответственно, формируя гипоферремию. С одной стороны, из-за механизма, лежащего в основе нарушения всасывания железа через кишечник, лечение дефицита железа пероральными добавками часто оказывается недостаточным [268, 283]. С другой стороны, примерно у одной трети пациентов с метаболическим синдромом или неалкогольной жировой болезнью печени при ожирении наблюдается гиперферринемия с нормальной или слегка повышенной насыщенностью трансферрина [53]. Такое состояние было названо «дисметаболический синдром перегрузки железом». Истинная перегрузка железом обнаруживается редко, и основным методом ее диагностики является биопсия печени, однако железо, содержащееся в печени, слабо коррелирует с концентрацией ферритина в сыворотке [333]. Как повышенные запасы железа в организме, так и его дефицит негативно сказываются на состоянии здоровья. Дефицит железа и анемия могут нарушать выработку митохондриальной и клеточной энергии и еще больше увеличивать развитие утомляемости, слабости, снижения энергии у лиц с ожирением. Химические элементы в организме человека работают в четкой синергии с другими микроэлементами, входя в состав витаминов, гормонов, являясь коферментами в каскадных биологических реакциях. Большая роль принадлежит синергическому взаимодействию железа и меди. Референтные значения меди в организме человека составляют 10–25 мкмоль/л. Возможно увеличение этого показателя во время гестации, при остром и хроническом стрессе, дисфункции щитовидной железы, при болезнях печени, при ЖДА [399]. Особенно высок показатель меди у человека при врожденных, генетически обусловленных заболеваниях, например, болезни Вильсона-Коновалова, а показатели обмена

меди служат маркерами патологии печени [172]. 90 % меди, содержащейся в организме, тесно связано с острофазным белком ферроксидазной активности церулоплазмином (ЦП), который осуществляется в периферическом кровотоке смену валентности железа с двухвалентного на трехвалентное путем окисления [158]. Избыточное количество меди может привести к нестабильности и повреждению клеток из-за окислительного потенциала свободного металла [282, 363]. Предотвращение поступления меди в дозах, превышающих физиологические, в норме регулируется гомеостатическими механизмами [232]. Однако в исследованиях было показано, что Cu^{2+} повреждает клетки и вызывает экспрессию тканевого прокоагулянтного фактора [218, 233, 282, 319]. Такие изменения в организме могут привести к развитию внутрисосудистого свертывания крови и формированию тромбов. В исследовании S.K. Kunutsor (2021) показана прямая корреляционная связь между высоким уровнем сывороточной меди и риском формирования сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклерозом [292]. Несвязанная медь (так называемая свободная фракция) может оказывать токсическое действие на клетки организма, увеличивать агрегацию тромбоцитов, изменять коагуляционный потенциал крови, формируя условия для тромботических рисков [233, 369]. Медь является мощным окислителем, который увеличивает выработку активных форм кислорода и способствует окислительному стрессу, может связываться с нейрональными белками, тем самым вызывая нейротоксичность и в конечном итоге гибель клеток [231, 415]. В организме человека фермент церулоплазмин защищает от избытка меди, связывая ее. Одна молекула этого фермента способна связывать шесть атомов Cu^{2+} . Церулоплазмин плазмы крови, являясь белком острой фазы воспаления – антиоксидантом, повышается при ожирении в условиях системного воспаления. Чем больше жировой ткани, тем интенсивнее протекает процесс хронического системного воспаления. В организме беременных происходит высвобождение большого количества меди при ее усиленной мобилизации, что является интерлейкин-1- зависимым механизмом в условиях воспалительной реакции, которая коррелирует со степенью ожирения

[390]. Медь участвует в транспорте железа в митохондрии клеток. Ее недостаток приводит к сокращению продолжительности жизни эритроцитов. Еще одной важной синергичной функцией меди является усиление абсорбции железа из кишечника и обеспечение связи поступившего железа с транспортным протеином – трансферрином [158]. Взаимосвязь железа и меди становится безусловной как при избытке поступления, так и при недостатке одного из этих элементов. Недостаток меди вызывает перегрузку организма железом из-за отсутствия мобилизации, а недостаток железа способствует накоплению меди в гепатоцитах [256, 369]. Ключевую роль в обмене меди играют клетки печени. Зачастую функция печени у пациентов с ожирением снижена, в 50–80 % случаев метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) является коморбидной патологией с ожирением [46, 103, 109]. Особые изменения минерального обмена (железа и меди) при ожирении происходят во время гестации [171]. С началом беременности концентрация меди в сыворотке крови повышается, затем несколько снижается, доходя до минимума к родам [370]. Изменения в организме женщины при гестации связаны с процессами интенсивного развития плода и проявляются ростом выработки гормонов, возникновением новых биологически активных веществ. Значительная перестройка жизнедеятельности организма беременной сопровождается изменениями показателей минерального обмена. В процессе гестации значительно усиливается белоксинтезирующая функция печени [49]. Со второй половины беременности увеличивается образование глобулинов-переносчиков металлов, что объясняет повышение содержания в сыворотке крови здоровых беременных трансферрина и церулоплазмина. Интерпретация показателя сывороточного железа затруднена у пациенток с заболеваниями кишечника и печени, при особенностях диеты, при приеме некоторых лекарственных препаратов [34]. Более чем у половины беременных выявляется железодефицит. С пищей в организм беременной поступает до 20 % железа, остальные 80 % возвращаются в кровоток из клеток ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезенка, костный мозг), используясь повторно. Гомеостаз

железа поддерживается комплексом белков. Основными железосвязывающими белками являются: трансферрин, ферритин, лактоферрин. Трансферрин способен переносить только трехвалентное железо, на поверхности его мембранны проходит окисление железа двухвалентного в трехвалентное с помощью церулоплазмина [52]. Из-за положительного влияния эстрогенов увеличивается синтез печеночных белков, в том числе трансферрина. С увеличением срока беременности к третьему триместру нарастает содержание трансферрина. Надо отметить, что трансферрин является негативным белком острой фазы воспаления, антиоксидантом, диагностическая ценность его как показателя ферростатуса в организме беременной при инфекционной патологии снижается [83]. Белок гепсидин регулирует поглощение железа кишечником и принимает участие в регулировании плацентарного транспорта железа. Повышенная продукция цитокинов жировой ткани стимулирует синтез этого белка. В свою очередь гепсидин блокирует работу белка – переносчика железа из энteroцита в кровь ферропортина [272, 358]. Абсорбция железа из кишечника замедляется или останавливается, железо накапливается в энteroцитах, макрофагах, гепатоцитах, не участвуя в синтезе гемоглобина. Формируется «железодефицитное» ожирение, при котором усугубляется окислительный стресс. Свободное железо связывается ферритином, уровень этого белка острой фазы воспаления возрастает в сыворотке крови беременных с ожирением. В условиях системного воспаления запускаются механизмы формирования акушерских осложнений: преэклампсия, невынашивание, фетоплацентарная недостаточность [157]. Таким образом, на протяжении всей беременности происходит перераспределение микроэлементного состава, как в сыворотке крови, так и в эритроцитах. Определение показателей обмена железа и меди в сыворотке крови беременных может быть использовано для динамического мониторинга патологических состояний, а также с целью прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений.

1.5 Особенности метаболизма витамина D при ожирении

Производные витамина D являются гормонами, а некоторыми авторами относятся к адипоцитокинам [326, 366]. Патогенетическая связь ожирения и гиповитаминоза D обусловлена снижением биодоступности этого вещества, за счет перераспределения витамина в большом объеме жировой ткани. Выделяют более 60 метаболитов витамина D, но наиболее активными формами являются $25(\text{OH})\text{D}_3$ и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, без них невозможны обменные процессы в костной ткани, поддерживается минеральный гомеостаз. Метаболиты витамина D активно участвуют и в других биопроцессах организма через транскрипцию генов (геномный механизм) и быстрых реакциях внегеномного генеза [328]. На современном этапе генетические исследования дали возможность определить, какие белки отвечают за связь витамина D с ожирением, в том числе через рецепторы VDR (Vitamin D receptor), толл-подобные рецепторы, влияя на ренин-ангиотензиновую систему, аполипопротеин Е, фактор роста эндотелия сосудов и полимеразы-1 [30, 203]. Протеины, транскрипция которых обеспечивается за счет рецепторов витамина D, обеспечивают всасывание кальция и фосфора в кишечнике, транспортировку кальция в депо костей, функцию печени, иммуномодуляцию, влияют на липидный и углеводный обмены [285, 396, 401, 404]. Кроме того, витамин D с помощью клеточных сигнальных механизмов, в том числе матриксных металлопротеиназ, простагландинов, активных форм кислорода и оксида азота синтетазы оказывает свое влияние на изменение метаболизма при ожирении. Рецепторы к витамину D найдены практически во всех тканях, особенно много их экспрессировано в органах репродуктивной системы мужчины и женщины (гипофиз, яичники, матка, молочная железа, плацента), становится безусловной связь влияния витамина D на репродуктивное здоровье человека [36, 51, 149, 170]. Витамин D через экспрессию своих рецепторов обладает также иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, регулируя синтез и функции цитокинов и нейтрофилов, макрофагов [30, 160].

Витамин D регулирует основные гены-мишени, связанные с имплантацией [379], играет роль в формировании иммунотолерантности и повышает результативность ЭКО [22, 37, 223, 275]. Достаточный уровень 25-OH(D) поддерживает нормальное течение беременности (матка содержит рецепторы к витамину D, при гиповитаминозе нарушается сократительная деятельность мышц, существует риск развития слабости и дискоординации родовой деятельности [51, 166]), рост плода, контролирует секрецию плацентарных гормонов и ограничивает синтез провоспалительных цитокинов [274, 276]. Витамин D регулирует более 3000 генов, многие из которых играют значимую роль в развитии плода, в том числе индукцию ангиогенеза, апоптоза, стимуляцию выработки инсулина, становление лактации [19, 244, 276, 407, 413]. Доказано, что для ангиопротективного, противоопухолевого, антиоксидантного действия витамина D, значение 25(OH)D₃ должно достигать 50–60 нг/мл в сыворотке крови [16, 275, 404]. Верхняя граница нормы содержания витамина D в РФ не установлена, обсуждается показатель 100 нг/мл [30, 45].

Фундаментальные исследования указывают на многочисленные корреляционные механизмы влияния гиповитаминоза D на развитие инсулинерезистентности и, как следствие, сахарного диабета [207, 393, 413]. Выявлен генетический вклад полиморфизма гена CYP27B1, что способствует изменению содержания гидроксихолекальциферола у больных гестационным сахарным диабетом (ГСД) [225]. Уровень 25(OH)D₃ менее 20 нг/мл в 16 недель беременности был связан с 2,7-кратным увеличением риска для развития ГСД на поздних сроках беременности. В середине беременности была отмечена положительная корреляция между концентрацией 25(OH)D₃ и чувствительностью к инсулину [243]. Исследования отечественных и зарубежных авторов указывают на высокую распространенность гиповитаминоза D у женщин репродуктивного возраста, независимо от географического расположения места проживания пациенток [30, 36, 346, 403]. Гиповитаминоз D связан с недостаточным эндогенным поступлением: низкая

инсоляция, острый угол падения солнечных лучей, снижение потребления продуктов пищевых источников. Кроме того, избыточное количество жира в организме человека при повышенном питании концентрирует жирорастворимый гормоноподобный витамин D, создавая его дефицит и оказывая существенное влияние кальцитриола на адипоциты [216]. Известно, что обмен витамина D активируется во время гестации и после родов в период кормления грудью. Учитывая регуляторную роль витамина D в нормальной работе репродуктивной системы, дефицит этого витамина ожидаемо обуславливает неблагоприятные исходы беременности. Артериальная гипертензия при беременности, в том числе преэклампсия (ПЭ), являются наиболее изученными гестационными осложнениями, связанными с дефицитом витамина D [223, 406], однако исследования продолжаются. Низкий уровень 25(OH)D₃ во время беременности (< 20 нг/мл) коррелировал с 4-кратным увеличением тяжелой ПЭ, а при содержании менее 15 нг/мл – с 5-кратным увеличением формирования этого осложнения [246]. Витамин D оказывает значимое влияние на рост и развитие плода через плацентарные механизмы: так, были получены данные о гиповитаминозе D у женщин с ранним началом ПЭ и рождением маловесных детей для своего гестационного возраста в сравнении с нормовесными детьми [245, 284, 316, 402, 405]. В качестве одной из причин рассматривается повышенная воспалительная реакция и развитие эндотелиальной дисфункции при наличии преэклампсии путем прямого влияния на ген транскрипции ангиогенеза, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [281]. При коррекции гиповитаминоза D риск развития преэклампсии у беременных снижался [215]. Определена связь между невынашиванием беременности и гиповитаминозом D [20, 36, 245, 315]. Огромное значение витамина D оказывает на иммунную систему, влияя на клеточное и гуморальное звено иммунитета. Влияние на врожденный клеточный иммунитет опосредовано регуляцией выработки воспалительных цитокинов, таких как IL-1, -6 и TNF, которые задействованы в развитии

невынашивания. Коррекция гиповитаминоза D способствует снижению репродуктивных потерь путем влияния на активность миометрия. Как любая мышечная ткань, клетки миометрия подвержены влиянию ионизированного кальция, а этот процесс регулируется витамином D. Женщины с уровнями 25(OH)D₃ менее 15 нг/мл родоразрешались путем кесарева сечения почти в четыре раза чаще [296]. Витамин D необходим для синтеза норадреналина, адреналина, серотонина. Эти вещества активно участвуют в эмоциональных реакциях и состояниях человека. Витамин D оказывает непосредственное воздействие на нейроны на всех стадиях развития. Участвуя в делении и дифференцировке клеток, кальциевых сигнальных каскадах, витамин D проявляет нейротрофное и нейропротекторное действие, изменяет нейротрансмиссию и синаптическую пластичность [275, 339]. Обеспеченность витамином D способствует нормализации перепадов настроения в осенне-зимний период и положительно влияет на психологический статус пациента [224, 347].

Принимая во внимание данные современных исследований влияния дефицита витамина D на соматическое и репродуктивное здоровье человека, обозначена потенциальная возможность использования его с целью воздействия на метаболизм, что, несомненно, приведет к снижению соматической патологии, гестационных осложнений, улучшит показатели здоровья плода. Использование витамина D применимо для беременных и женщин на прегравидарном этапе [6, 36, 245]. Витамин D имеет отношение к «истокам развития», влияя на фетальное программирование и последующий риск заболеваний в детском и взрослом возрасте. Ретроспективные лонгитудинальные исследования показали, что рожденные дети от матерей с недостатком содержания витамина D во время гестации, начиная с детского и подросткового возраста, чаще болеют хроническими аутоиммунными заболеваниями: бронхиальной астмой, рассеянным склерозом, сахарным диабетом первого типа, шизофренией [339, 393].

1.6 Гинекологическая патология, акушерские и перинатальные осложнения у женщин с ожирением

При ожирении происходят нарушения углеводного обмена (гиперинсулинемия, инсулинерезистентность, нарушение толерантности к глюкозе), липидного (формирование абдоминального ожирения, триглицеридемия) и белкового (дисбаланс синтеза протеинов в печени, нарушение пуринового обмена) обмена [11, 15, 114, 204, 341]. Известно, что беременность на фоне ожирения за счет дисбаланса адипокинов сопровождается гиперинсулинемией, воспалением, эндотелиальной дисфункцией и окислительным стрессом, что является пусковым механизмом плацентарной и эмбриональной дисфункции на ранней стадии, способствует формированию гинекологической и акушерской патологии [120, 289, 312]. Во время беременности потребность в питательных веществах и витаминах возрастает [118]. Вне беременности ожирение и сопровождающая его гиперинсулинемия провоцируют гиперандрогению яичникового и надпочечникового генеза. Клинически развивается ановуляция и формируется неполноценное желтое тело. У женщин с ожирением нарушения менструального цикла встречаются в 3 раза чаще [212, 229]. Ожирение влияет на развитие синдрома поликистозных яичников (СПЯ), который выявляется у каждой второй женщины, в основном при абдоминальном ожирении [3, 202, 400]. Риск бесплодия возрастает соответственно степени ожирения пациентки [1, 150, 206]. Афертальность чаще связана с более низкой рецептивностью эндометрия, с нарушением суб- и эндометриального кровотока [211, 212, 260]. Потеря лишних килограммов способствует нормализации репродуктивной функции [41, 150, 226]. В Великобритании Национальный институт здоровья (NICE) нормативно закрепил необходимость снижения веса на этапе прегравидарной подготовки на 10 % у женщин с ожирением в Резолюции охраны материнства и детства, что поддержано тремя десятками стран мира.

[327]. Период до зачатия закладывает основу для здоровой жизни человека, предзачаточная фаза может быть временем для мотивации улучшения своего здоровья для женщины с ожирением [228]. Акушерская патология у женщин с ожирением возникает в 45–85 % [43, 101, 156, 181, 198, 323, 330]. Во время беременности, как результат неполноценного функционирования желтого тела, включается универсальный механизм нарушения первой и второй волны инвазии трофобласта, глобальное нарушение процессов имплантации и плацентации с последующим перечнем гестационных осложнений [47, 101, 112, 145, 198]. Обнаружена прямая связь артериальной гипертензии беременных, преэклампсии с ожирением [34, 101, 177, 250, 311, 338], их распространенность в популяции около 10 % [101, 188]. При наличии сочетания андроидного ожирения и метаболического синдрома, формирование преэклампсии происходит у каждой второй пациентки [180, 189]. Инсулинерезистентность и гиперинсулинемия стимулируют реабсорбцию Na^+ и воды в почках, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем, гипертрофию и ремоделирование стенок сосудов и сердца, что является важнейшими патогенетическими звенями гипертензии [188]. Кроме того, гиперлептинемия при ожирении расценивается как важный механизм формирования преэклампсии за счет нарушения обмена веществ и недостаточности гомеостатических компенсаторных механизмов во время беременности [101, 391]. Некоторые авторы считают гиперлептинемию компенсаторной [141, 241]. У таких женщин активность лептина и его рецепторов указывает на важную роль в ангиогенезе плаценты, защищая и предотвращая развитие преэклампсии у тучных женщин путем увеличения поступления макронутриентов через плаценту и профилактируя плацентарные нарушения [257, 382]. Зачастую, во время беременности впервые выявляют нарушения углеводного обмена. В норме при беременности формируется физиологическая инсулинерезистентность, за счет гиперинсулинемии и снижения чувствительности рецепторов к нему [9, 10]. Оказывают влияние гормоны противоположного действия инсулину: плацентарный лактоген и

фактор роста инсулина, хорионический гонадотропин, половые гормоны, кортизол, адипоцитокины. Механизм влияния их направлен на обеспечение энергии в системе «мать – плацента – плод» за счет стимуляции липолиза и кетогенеза [277]. После родов все изменения нивелируются. В условиях прегестационного ожирения, особенно абдоминального, которое чаще всего уже ассоциировано с инсулинерезистентностью, происходит срыв адаптации и развивается гестационный сахарный диабет [24, 48, 113, 343, 351]. В 1980 г. ВОЗ впервые обратилась к проблеме изучения ГСД, введя понятие «диабет беременной женщины», означающее «повышение уровня гликемии, определяемое во время вынашивания плода». Для его диагностики рекомендуется применять те же критерии, что и для других групп людей [115]. Риск его развития в популяции составляет 5–6 %, при ожирении возрастает в 4 раза [115, 353]. В сравнении с нормовесными женщинами, риск развития ГСД в 4 раза повышен у женщин с ожирением и в 10 раз у пациенток с морбидным ожирением [344]. Гиперлептинемия вносит свой вклад в развитие ГСД, при этом активируются стресс-киназы, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли, повышается отношение С-реактивного белка к альбумину, что усугубляет инсулинерезистентность [258, 385]. Так, M.Obradovic et al. обследовали 110 женщин в период с 6 по 13 недели беременности и обнаружили выраженную линейную корреляцию между увеличением уровня материнского сывороточного лептина и риском развития ГСД. Кривая ROC продемонстрировала чувствительность 83,3 % и специфичность 72,1 % для лептина. Лептин может играть роль в патофизиологии гестационного сахарного диабета [209]. Провоспалительные факторы (лептин, фактор некроза опухоли, С-реактивный белок) повышаются уже с первого триместра беременности и служат маркерами инсулинерезистентности [394]. Гормон адипонектин обладает противовоспалительными свойствами и подавляет экспрессию и высвобождение ряда провоспалительных иммунных медиаторов, при увеличении жировой ткани в организме уровень адипонектина снижается, теряя свои защитные свойства [167, 303]. Известно, что этот гормон обладает

глюкокортикоидной активностью, способствует изменениям в углеводном обмене у беременной, усугубляя периферическую инсулинерезистентность. Таким образом, при ожирении задействованы основные механизмы инсулинерезистентности: снижение количества и афинности рецепторов (рецепторный уровень), нарушение транспорта с помощью трансмембранных переносчиков, нарушение передачи сигнала и фосфорилирования (постмембранный уровень), поступление глюкозы в ткани снижается [398]. Женщины с ожирением «вступают в беременность» с патологически увеличенными, эндокринно и паракринно более «агрессивными» адипоцитами [120, 147]. При рекомендуемых нормах питания для беременных [106, 278] только часть женщин следует им. Тип ожирения имеет большое значение. Адипоциты висцеральной жировой ткани при андроидном типе ожирения имеют низкую плотность рецепторов к инсулину, что позволяет рассматривать этот тип ожирения как самостоятельный предиктор гестационного сахарного диабета и диабета 2-го типа [147, 199, 341, 353]. Женщины, перенесшие во время беременности ГСД, имеют больший риск формирования СД 2 типа в ближайшей перспективе [27, 259, 395]. Кроме того, на фоне гиперинсулинемии, гиперлептинемии в условиях гиперагрегации и ангиоспазма нарушается плацентарная микроциркуляция за счет микротромбов, что приводит к формированию акушерских осложнений (плацентарная недостаточность, артериальная гипертензия при беременности, отслойка плаценты, изменение веса плода для срока гестации) [1, 40, 120, 238, 281, 416]. Плацентарные нарушения при ожирении часто сочетаются с повышенным содержанием андрогенов, за счет эндокринной дисфункции формируется эмбриохориальная недостаточность, нарушение инвазии трофобласта, при этом циркуляторные расстройства в виде спазма сосудов, нарушение реологических свойств крови чаще всего вторичны [115, 286]. Гиперандрогения и дисбаланс других половых гормонов создают условия, при которых полноценная подготовка эндометрия для имплантации зиготы невозможна: нет достаточной дифференцировки децидуальных клеток, возникает атрофия эпителия желез, ингибируется

секреторная функция железистых клеток, нарушается васкуляризация слизистой оболочки матки. Избыток и дисбаланс андрогенов при гестации ассоциирован с хрупкостью сосудов фетоплацентарного комплекса, неполнотой формирования и созревания ворсинчатого дерева в первую фазу инвазии трофобласта, и как итог – развитие гипоплазии плаценты [221, 313]. В условиях ожирения, при имеющемся избытке поступления жиров и углеводов, происходит нарушение трофической функции плаценты, связанное с изменением белкового, пуринового и аминокислотного обменов [115, 409]. При ожирении нарушается транспорт липидов, жирных кислот и аминокислот к плоду [312]. В плаценте накапливается линоленовая кислота, которая является одним из основных источников синтеза арахидоновой кислоты, повышается содержание тромбоксана, в крови повышается уровень Д-димера. Вышеуказанные нарушения приводят к гестационной коагулопатии, вазоконстрикции и более частому развитию гипертонических расстройств и риску формирования маловесного плода [122, 132, 312]. Во всех видах обмена важную роль играет печень. У женщин с ожирением печень имбибирована жиром, функционал клеток снижается, падает белок образовательная функция гепатоцитов, снижается поступление 6 незаменимых аминокислот [46, 103, 175, 183, 251]. Беременность при ожирении матери протекает с напряжением компенсаторно-приспособительных механизмов в фетоплацентарном комплексе [252, 286], у каждой второй женщины при абдоминальном ожирении диагностируется плацентарная недостаточность – от компенсированного состояния до декомпенсации [23, 47, 169, 286]. В связи с вышеперечисленными осложнениями у женщин с ожирением шанс родить здорового ребенка снижен [332]. Серьезные осложнения возникают у женщин с ожирением, связанные с нарушением гемостаза. Ожирение, как и сама беременность, – факторы риска венозной тромбоэмболии. Сочетание этих двух факторов увеличивает риск тромбозов, особенно после родов, и может стать причиной материнской смертности [322]. Однако взаимосвязи ожирения с кровотечениями не обнаружено. L. Schummers et al. (2015) по результатам четверть миллионного

когортного исследования не выявили связь послеродовых, в том числе массивных, кровотечений с индексом массы тела [356].

Мировая проблема – репродуктивные потери. Невынашивание и недонашивание беременности наблюдается в 15–37 % случаев у женщин с ожирением [40, 120, 330, 331]. Репродуктивные потери полиэтиологичны и часто являются следствием воспаления, гормонального дисбаланса (гипопрогестеронемия, гиперинсулинемия, резистентность рецепторов), децидуального старения и сосудистых аномалий [15]. Процент оперативного родоразрешения у женщин с ожирением (планового и экстренного), при индукции родов, возрастает в 2–4 раза, по сравнению с женщинами нормального веса [217, 349, 357]. Показаниями для экстренного кесарева сечения чаще являются аномалии родовой деятельности или неудачные попытки индукции родов [151]. Большой объем жировой ткани способствует увеличению продолжительности времени операции и возникновению интраоперационно технических сложностей [48]. При периферическом отложении жира, когда жир скапливается преимущественно подкожно, при формировании жировой складки-фартука в надлобковой области, где чаще производится разрез при оперативном родоразрешении, нарушается репарация тканей, местный иммунитет снижен, швы заживают хуже, могут инфицироваться, требуют дополнительных вмешательств – дренирования, наложения вторичных швов. Это увеличивает сроки нахождения пациентки в родильном стационаре, усугубляя вторичное инфицирование [229]. При ожирении чаще, чем в общей популяции, возникают дисфункции лактации: гипогалактия, лактостаз. Процесс становления лактации инициируется при воздействии ряда гормонов, синтез молока происходит независимо от того, кормит женщина или нет. Ведущую роль на формирование, становление и нормальное функционирование молочной железы оказывают половые гормоны, плацентарные стероиды, но в основе лактационной функции лежит работа пролактина и гонадотропных гормонов. В условиях избытка жировой ткани у

матери гормоны-регуляторы лактационной функции разбалансираны, возникают препятствия для нормального лактогенеза у женщины [219]. Низкая приверженность кормления грудью женщин с избыточным весом и ожирением объясняется физиологическими причинами (задержкой лактогенеза), гипопролактинемией, более низким социально-экономическим статусом, высокой частотой депрессии и некоторыми анатомическими особенностями (крупные ареолы, плоские соски, большой размер груди), что затрудняет прикладывание младенца [340]. Стоит отметить высокую частоту послеродовой депрессии у женщин с ожирением – до 10 % [148, 384]. Это может быть связано с дисбалансом гормонов при избытке жира, физической усталостью матери, имеющей ожирение, недосыпанием, влиянием режима кормления младенца, изменением уклада жизни, беспокойством за свое здоровье [383]. В совокупности это может вывести женщину из психологического равновесия, усугубить состояние стресса и привести к депрессии [373, 374]. В такой ситуации возникает изменение регуляции стресс-системы, что приводит к нарушению адаптации организма и возникновению заболеваний обмена веществ, что является одним из подтипов депрессии [235]. Изменение веса во время беременности и после родов (чаще всего сохраняющийся привес) рассматривают как один из стрессорных факторов для матери: переживания за внешний вид, обвисший живот, стрии на коже, формируется дисморфофобия. Психологический дисбаланс нарушает мотивацию пациентки и является дополнительным препятствием в борьбе с лишним весом.

Таким образом, при ожирении в репродуктивном возрасте у женщины еще на прегравидарном этапе формируется ряд проблем, связанных с нарушением зачатия. Если беременность наступает, она протекает в сложных, метаболически невыгодных обстоятельствах, способствуя формированию ряда акушерских и послеродовых осложнений. Метаанализ 44 когортных исследований продемонстрировал, что даже умеренное повышение ИМТ беременной способствует повышению риска антенатальной асфиксии плода,

мертворождения и перинатальной смертности [198]. При ожирении матери в 10–20 % случаев рождается крупный плод при доношенной беременности (вес более 4000 г, или более 90-го перцентиля по шкале), тогда как в нормовесной популяции этот показатель не более 5–10 % [6, 115, 308, 324]. Известно, что при макросомии риск неонатальной заболеваемости возрастает: травмы, поражения нервной системы разного генеза, метаболические расстройства [6]. Перинатальная заболеваемость и смертность выше при макросомии в 5–10 раз [309]. Основной причиной рождения крупного плода от матери с ожирением считают нарушения в углеводном и липидном обмене женщины, что способствует ускорению пластических процессов в организме ребенка из-за анаболического влияния инсулина, поступления большого количества питательных веществ при гиперкалорийной диете [278]. При беременности уровень лептина повышен, так как плацента является дополнительным источником выработки адипокинов. При гестационном ожирении этот гормон еще более значительно повышается за счет гипертрофии адипоцитов, гиперлептинемия матери провоцирует высокое содержание плодового лептина, гипергликемию и гиперинсулинемию, модулируя метаболический ответ нейронов гипоталамуса с формированием макросомии у плода и новорожденного [39, 141, 300]. В эксперименте показано, что гиперлептинемия при ожирении матери оказывает влияние на стимуляцию синтеза соматотропина [324]. В связи с этим у беременных с ожирением чаще формируется макросомия плода. Предложено определение концентрации соматотропного гормона крови у беременных в третьем триместре в качестве прогностического критерия развития макросомии плода [176]. Экспериментально установлено, что введение экзогенного лептина восстанавливает секрецию соматотропина за счет увеличения синтеза рилизинг-фактора гормона роста на уровне гипоталамуса. В передней доле гипофиза плода человека была выявлена мРНК рецептора лептина, и введение лептина в первичную культуру клеток гипофиза специфически стимулирует

секрецию гормона роста без ущерба для других гормонов гипофиза [141]. Макросомия увеличивает риски травматизма новорожденного и является фактором риска развития родовой травмы, поражения как центральной, так и периферической нервной системы [5, 98]. Родовая травма ЦНС может проявляться как общемозговыми симптомами, так и симптомами повреждения ствола головного мозга [242, 266]. Повреждения головного мозга (кефалогематомы, кровоизлияния) при макросомии плода вызваны в основном ведением родов *per vias naturalis*, когда формируется клиническое несоответствие, что в 2–3 раза превышает таковые у плодов со средней массой [5]. Другим проявлением клинического несоответствия в родах при макросомии является дистоция плечиков, которая часто осложняется травмой плечевого сплетения, переломом ключицы [239, 308, 335]. Частота перинатальной энцефалопатии при макросомии плода составляет 4,7–76,0 %, в том числе в 40 % случаев она является сочетанной и проявляется синдромом двигательной дисфункции [295]. Часто у детей, рожденных с весом более 4000 г, формируются метаболические расстройства: неонатальная гипер- или гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипербилирубинемия, что требует дополнительной лечебной коррекции [324]. Еще более значимыми являются отдаленные последствия рождения крупным и гигантским плодом, оказывая влияние на здоровье во взрослом возрасте [240]. Современные научные исследования в области генетики позволяют определять эпигенетическое программирование потомства (взаимодействие между генами и окружающей средой) [34, 367, 417]. Наиболее изучены гены, ответственные за синтез орексигенных гормонов и их рецепторов (NPY, POMR и др.), регулирующих аппетит и энергетический обмен у потомства [310]; гены, ответственные за продукцию рецепторов лептина, при нарушении чувствительности которых может формироваться лептинорезистентность у плодов-макросомов [205]; гены, ответственные за выработку гипоталамических пептидов, синтезирующих галанин, энкефалин и др. у плода, которые

увеличивают риск развития ожирения и эндотелиальной дисфункции в будущем [269]; гены, ответственные за синтез адипонектина (защитного гормона, определяющего чувствительность к инсулину, снижающего печеночный глюконеогенез и увеличивающего расход сахара и жира в мышцах) [191]. Гиперкалорийная диета во время беременности инициирует недостаточную сосудорасширяющую реакцию на ацетилхолин у потомства, что формирует эндотелиальную дисфункцию, которая лежит в основе патогенеза развития гипертонии и тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа у потомства [111, 269]. Материнское ожирение программирует повышенный риск развития гиперпластического ожирения у детей через экспрессию генов, путем повышения дифференциации стволовых клеток в адипоциты [214]. Белковая недостаточность, гипоксия, которые выявляются у беременной с ожирением, способствуют закладке программы риска развития ожирения у потомства [273]. Неблагоприятные условия существования плода в антенатальном периоде при ожирении матери, когда происходит максимальный процесс деления, роста и закладки всех систем и органов, формируют «экономный» фенотип, который в последующем способствует накоплению жировой ткани, нарушению липидного обмена и формированию сердечно-сосудистых заболеваний у этих детей во взрослом жизни [324]. В эксперименте показано, что гиперкалорийная диета может спровоцировать не только макросомию, но и задержку роста плода [368]. Продолжительные наблюдения за детьми, рожденными с низкой массой тела для срока гестации от матерей с ожирением, доказывают, что относительно недостаточное питание во внутриутробном периоде является статистически значимым высоким фактором риска развития ожирения и коморбидной с ним патологии – артериальной гипертензии, инсулинорезистентного диабета во взрослом возрасте [135]. Таким образом, внутриутробная среда регулирует не только риск развития заболевания, но также момент его возникновения и степень тяжести.

1.7 Методы прогнозирования акушерских осложнений у женщин с ожирением

Для снижения количества акушерских осложнений крайне важно их прогнозирование, рациональное ведение беременности, родов, послеродового периода. Как переоценка риска развития гестационных осложнений, так и их недооценка приводят к необоснованной акушерской агрессии или акушерскому бездействию, что формирует значимые риски заболеваемости и смертности, как матери, так и плода. Переоценка факторов риска способствует увеличению процента оперативного родоразрешения и связанных с ним осложнений у женщин с ожирением; недооценка факторов риска – формированию фетальных проблем, выполнению запоздалого родоразрешения, в том числе оперативным путем, что отрицательно влияет, в первую очередь, на здоровье плода [6, 295]. Очевидно, что критерии прогноза исхода беременности и родов у женщин с ожирением должны быть ранними (первый триместр), надежными, чувствительными. Всё это позволит выбрать наиболее рациональное интрагравидарное ведение, акушерскую тактику в родах: оптимальный срок и метод родоразрешения. Поиск предикторов гестационных осложнений у беременных с ожирением актуален, ряд авторов совершенствуют имеющиеся прогностические факторы, некоторые ученые выдвигают новые критерии прогноза [39, 144, 145, 165, 169, 184, 190, 392]. Встречаемость ГСД во всем мире растет, и показатель в среднем составляет 7–10 %, при ожирении показатель возрастает до 25–30 % [336]. Опираясь на клинические рекомендации «Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение» (2020), в России проводится двухэтапная диагностика нарушений углеводного обмена при беременности [27]. Ожирение – главный фактор развития нарушений углеводного обмена в организме, однако для женщин с ожирением отдельных рекомендаций не дано. Начальные проявления ГСД чаще протекают бессимптомно и должны

обнаруживаться при проведении персонифицированного скрининга. В качестве одного из факторов риска формирования ГСД рассматривают генетическую предрасположенность [143, 259]. В акушерской практике известен способ прогноза риска формирования гестационного сахарного диабета, предложенный Е.Г. Дерябиной с соавт. (2012). При постановке на учет до срока 24 недели беременности оценивают: возраст, прегестационный ИМТ, количество беременностей и родов, наличие регрессирующей беременности, уровень гликемии венозной плазмы, наличие рождения крупных плодов, далее вычисляют прогностический индекс F по формуле [127]. Недостатками данного способа является позднее прогнозирование и сложная методика расчета. Большое значение в прогнозировании ГСД, по мнению А.А Епишкиной-Мининой, М.Б. Хамошиной и соавт. (2020), имеет возраст, ИМТ, сывороточный уровень глюкозы и гемоглобина крови женщины. Анемия в первом триместре является предиктором риска развития ГСД у беременных с исходно низким риском при его рутинной оценке [28]. Предложенная прогностическая модель может использоваться для персональной стратификации женщин с начала гестации, что позволит модифицировать алгоритм их наблюдения во время беременности. У пациенток с ожирением за счет внутриклеточной блокады железа формируется анемический синдром, существует субклиническое воспаление. Анемический синдром у беременных с ГСД и ожирением имеет гетерогенный характер [29], это может привести к гипердиагностике ГСД. При ожирении возникает дисбаланс адипокинов, в связи с этим гормоны жировой ткани – адипокины – заслуживают пристального внимания. Проводится разнонаправленный поиск новых надежных лабораторных маркеров данной патологии. Больше всего научных исследований посвящено лептину и адипонектину, именно они играют важную роль в развитии инсулинерезистентности. Прогностическими факторами для развития ГСД некоторые авторы определили инсулинерезистентность в 1 триместре, сочетание гиперлептинемии, повышенного уровня интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли (ФНО), моноцитов, С-реактивного белка (СРБ),

витамина D [10, 124, 209, 245, 394]. Низкий уровень холекальциферола снижает выработку инсулина и его рецепторную чувствительность при гестации [225, 377], а также влияет на функции Th1-, Th2-лимфоцитов и Т-регуляторных клеток [30], стимулируя асептическое воспаление. Таким образом, дефицит витамина D усугубляет описанные патологические процессы, в регуляцию которых вовлечены адипокины и цитокины. Однако сложность использования витамина D в качестве маркера риска развития ГСД связана с многообразием его метаболических ролей в организме, отсутствием четких референтных границ содержания этого витамина во время гестации [245]. На сегодняшний день остается актуальным поиск предикторов такого часто распространенного осложнения у беременных с ожирением, как ГСД. Среди современных методов ранней диагностики патологии фетоплацентарной системы особое место занимает УЗИ с допплерометрией. Преимущества этого метода бесспорны: доступность, безопасность и высокая информативность. Однако при гестации, осложненной ожирением, чувствительность ультразвукового метода снижается и требует использования дополнительных маркеров. При этом у женщины с ожирением риск развития плацентарной недостаточности (ПН) повышен [48, 132, 145, 180, 286]. В акушерской практике известен способ прогноза формирования плацентарной недостаточности, предложенный Л.В. Макаренко с соавт. (2007), путем исследования аминокислотного спектра крови и расчета коэффициента [126]. Недостатками данного способа являются: позднее прогнозирование (второй триместр) при уже сформировавшемся фетоплацентарном комплексе; трудностью проведения и расчета. В работе Н.С. Даценко с соавт. (2021) проведен анализ возможности развития ПН у беременных с ожирением в зависимости от содержания оментина и адипонектина в сыворотке крови женщин на 8–9-й неделе беременности [145]. По данным С.А. Рябовой с соавт. (2016), использование комбинации инструментального метода УЗИ матки с определением пульсационного индекса в маточных артериях и лабораторных тестов: ассоциированный с беременностью протеин А (PAPP-A), фетальный гемоглобин, фактор роста

плаценты – показали высокую прогностическую значимость выделения беременных в группу риска по ПН [23]. Недостатком метода является низкая специфичность при беременности с ожирением (УЗИ) и отсутствие лабораторных маркеров для применения скрининга. Прогнозирование и ранняя диагностика тяжелых форм ПН может осуществляться с применением мониторинга содержания в крови маркеров эндотелиальной дисфункции, плацентарных белков материнской оболочки плаценты, апоптоза и клеточной пролиферации [169]. Однако при ожирении эндотелиальная дисфункция возникает вне гестации, и актуальность предложенных маркеров в условиях ожирения теряется. Основными клиническими проявлениями и исходами ПН являются задержка роста плода (ЗРП) и дистресс плода (ДП) [387]. Эти нарушения внутриутробного состояния плода часто сочетаются и формируют перинатальную заболеваемость [48, 265]. До настоящего времени нет единых достоверных прогностических маркеров этих состояний. Макросомия и ЗРП плода – два часто встречающихся осложнения для беременной с ожирением. Основные методы прогноза основаны на ультразвуковом измерении размеров плода в течение беременности, наличия биохимических и генетических маркеров [10, 142, 145]. И.Ю. Баевой с соавт. предложено проведение ультразвукового исследования плода дважды – в 23–24 и 27–28 недель беременности с необходимым приростом массы плода более 20 % [164]. Способ не лишен недостатков – дополнительное УЗИ (не входящее в протокол ведения беременности в рамках клинических рекомендаций «Нормальная беременность»), необходима высокая квалификация врача ультразвуковой диагностики, проводящего исследование, так как заявленная разница в 20 % от нормальных размеров плода является статистически разрешенной погрешностью при фетометрии, особенно если исследование проводится разными врачами и на разных аппаратах УЗИ. Кроме того, второй триместр беременности – это достаточно поздняя диагностика макросомии, когда меньше возможности профилактировать дальнейший набор массы тела плода при выполнении рекомендаций по изменению образа жизни, питания беременной.

Некоторые авторы предлагают использовать лабораторные маркеры: повышение уровня общих липидов и холестерина [165]. Интранатальная методика (первый период родов) прогноза низкоспецифична, при ошибке прогноза – рождении крупного плода – способствует увеличению плодового и материнского травматизма при родах через естественные родовые пути. Планировать акушерскую тактику для женщин с ожирением и риском формирования макросомии необходимо как минимум к 37 неделям беременности, чтобы выбрать оптимальный вариант родоразрешения. В.А. Орловым (2005) определен способ раннего прогноза (первый триместр беременности) ЗРП, который основан на обнаружении в сыворотке крови беременных уровня васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) [125]. Определяют ЗРП по уровню инсулиноподобного фактора роста (ИФР) и сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) в сыворотке крови беременных путем расчета коэффициента их отношения [165]. Эти прогнозные модели не учитывают фактор материнского ожирения, при котором эти лабораторные показатели (VEGF, ИФР, СЭФР) изначально не укладываются в референсные значения [177]. У.А. Дулеповой в 2011 г. с целью прогнозирования этой патологии предложено определение уровня антифосфолипидных антител и антител к кофакторам к ним в сочетании с проведением фетометрии, исследованием кровотока в сосудах матки и плаценты. Для женщин с ожирением, особенно морбидным, УЗ-методика является низкоспецифичной ввиду затруднения визуализации плода в матке. Другая акушерская проблема в силу своего социального значения требует раннего прогнозирования – послеродовая депрессия (ПРД). Существуют шкалы прогнозирования послеродовой депрессии, применяемые в России. Таковыми являются Эдинбургская шкала постнатальной депрессии (EPDS), скрининг-шкала Бека (PDSS). В.А. Резник с соавт. (2018) рекомендуют использовать в качестве маркеров ПРД – определение содержания маринобуфагенина, тиреотропного гормона и активности Na⁺/K⁺-АТФазы эритроцитов крови. Авторами выявлена высокая корреляция субклинического течения гипотиреоза,

гиповитаминоза D и ПРД [148], изменения уровня адипокинов при депрессии [376]. Исследования в этом направлении единичны и требуют широкого распространения. В клинических рекомендациях «Нормальный послеродовый период (послеродовая помощь и обследование)» рекомендовано в послеродовом отделении «...расспрашивать пациентку об общем и эмоциональном самочувствии с целью диагностики психо-эмоционального дистресса» [107]. Этого недостаточно для выявления проблемы ПРД.

Для успешного решения проблемы прогнозирования акушерских осложнений у женщин с ожирением необходимо комбинировать использование лабораторных маркеров с применением многофакторных прогностических систем, которые, как правило, отличаются высоконаучным подходом и точностью прогноза. Отечественные авторы предлагают использовать шкалы перинатального риска с подсчетом степени риска (низкая, средняя, тяжелая), к которой беременную можно отнести [144, 161, 184]. Формирование тяжести риска поможет акушеру-гинекологу маршрутизировать пациентку в медицинскую организацию согласно уровню ее оснащения (роддом или перинатальный центр). Практичность шкалы прогнозирования некоторыми учеными оценивается как сомнительная ввиду ее абстрактной направленности и отсутствия персонификации, приводящей к чрезмерной активности при переоценке перинатального риска и дефициту необходимой помощи при его недооценке [208, 320]. На основании ее результатов можно прогнозировать вероятность развития патологии, но характер осложнений, степень их тяжести и период возникновения (во время гестации, интранатально или после родов) останутся неизвестными. Ожирение и так является фактором риска акушерских осложнений, при этом описываются разрозненные лабораторные маркеры гестационных осложнений. В России нет клинических рекомендаций по ведению женщин с ожирением во время беременности и после родов. Разработаны Российским обществом эндокринологов клинические рекомендации «Ожирение» (2020), где рекомендуется женщинам, готовящимся к беременности, снизить массу тела с помощью модификации образа жизни,

медикаментозных и/или хирургических методов [116]. За рубежом и в России существуют руководства профессиональных сообществ и отдельных авторов по прегравидарной подготовке и ведению беременности у женщин с ожирением [9, 121, 140, 264, 342, 343]. В клинических рекомендациях «Нормальная беременность», в протоколе «Прегравидарная подготовка» междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) для женщин с ожирением рекомендовано назначение фолиевой кислоты – 400–800 мг в сутки, колекальциферола – 400-1000 МЕ в сутки, препаратов йода 200 мкг в сутки [106, 140].

Представленный обзор свидетельствует, что ожирение, оказывая негативное влияние на репродуктивное здоровье женщин, является проблемой современного акушерства. Несмотря на высокую распространенность ожирения у беременных, методы прогнозирования и профилактики осложнений изучены недостаточно. Учитывая неблагоприятный прогноз для женщин с ожирением и их потомства, необходимы дополнительные исследования всех видов обмена у этой когорты женщин, выявление предикторов осложнений гестации и создание эффективных программ ведения этих женщин по профилю «Акушерство». Это и послужило основанием для выполнения диссертационного исследования.

ГЛАВА 2.**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ****2.1 Материал и программа научного исследования**

Научное исследование проводилось в 2014–2025 гг. на кафедрах акушерства и гинекологии № 1, биологической химии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Центра планирования семьи и репродукции многопрофильного медицинского центра ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, перинатального центра городской клинической больницы им. М.А. Тверье. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России в рамках комплексной темы «Профилактика заболеваний репродуктивной системы и связанных с ней систем в различные периоды жизни женщины», номер государственной регистрации 121040500255-5, на кафедре биохимии в рамках комплексной темы «Поиск и использование новых метаболических предикторов и маркеров для совершенствования прижизненной и постмортальной диагностики заболеваний», номер государственной регистрации 121040600128-1. Диссертационная работа выполнена в соответствии с соблюдением Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, законодательства РФ. Клиническое исследование оценено экспертами локального этического комитета при ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, протокол № 2 от 27.09.2018. Все пациентки дали письменное согласие на участие в исследовании, использование биологического материала, обработку персональных данных.

Для решения поставленной в научной работе цели и задач выделили основные методологические направления и этапы (рисунки 1, 2).

I этап исследования

Проспективное когортное обсервационное клиническое исследование. 1534 женщины в возрасте 18–49 лет в I триместре беременности методом случайной выборки.

Проведена комплексная оценка соматического и репродуктивного здоровья беременных с ИМТ $\geq 25,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ ($n=327$), с ИМТ 18,0–24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ ($n=180$). Анализ акушерских исходов, осложнений (ПЭ, невынашивание, патология плаценты и пуповины, ГСД, оперативное родоразрешение, гноино-септические инфекции) и перинатальных исходов и осложнений (макросомия, ЗРП, травмы, ПЭП), оценка лактационной функции, соматического здоровья после родов (СД 2-го типа, АГ, заболевания печени, варикозная болезнь вен нижних конечностей). Антропометрия плода, оценка по шкале Апгар.

Анкетирование женщин: питание, нарушения пищевого поведения, физической активности, нарушений сна.

Определение содержания в сыворотке крови Fe, Cu, трансферрина, церулоплазмина, ферритина, растворимого рецептора трансферрина.

Определение содержания в сыворотке крови лептина, адипонектина, резистина, растворимого рецептора лептина, определение активности ГГТП, содержания в сыворотке крови 25-гидроксихолекальциферола.

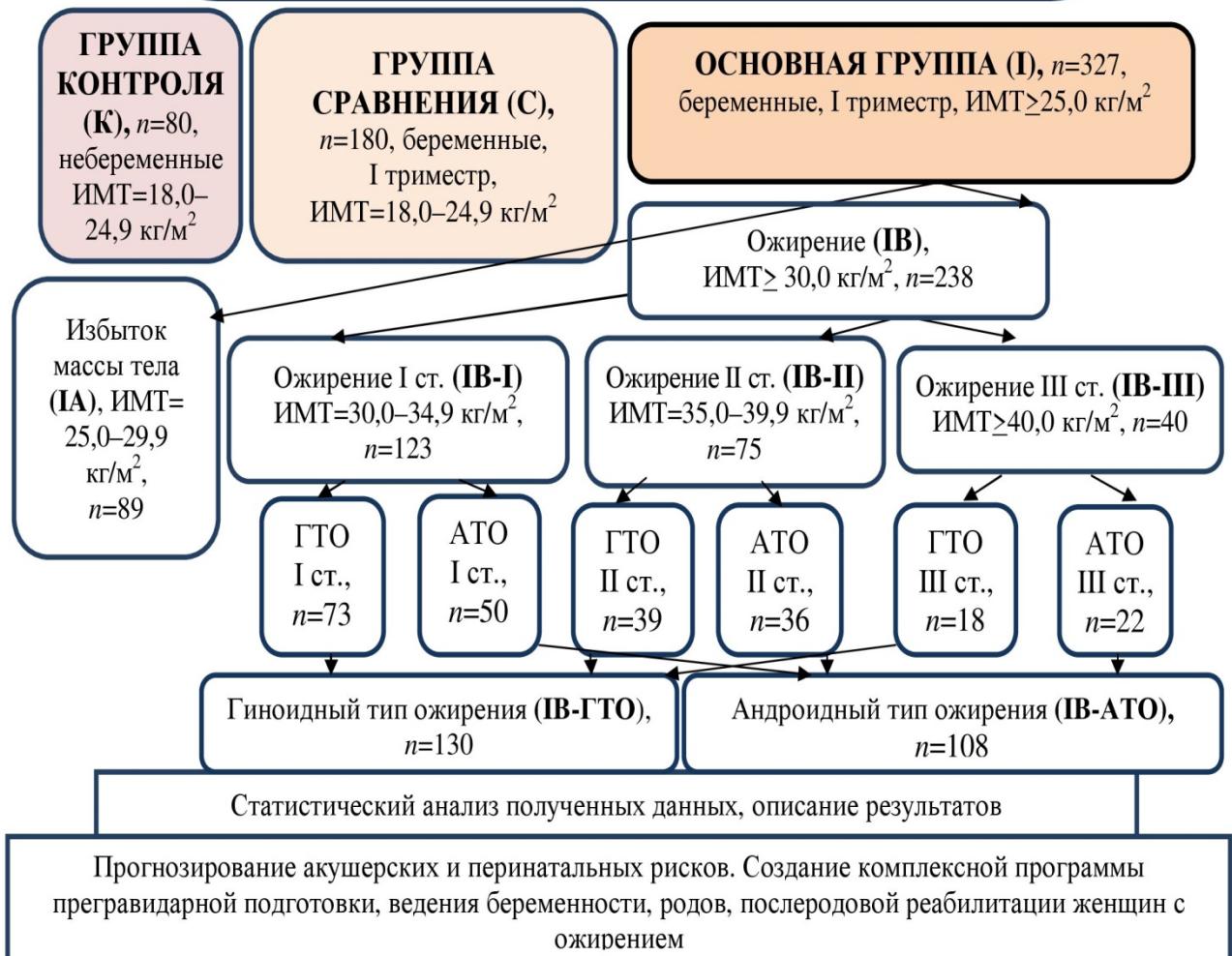


Рисунок 1 – Дизайн, I этап

II этап исследования

Проспективное исследование случай-контроль. Методом случайной выборки определены 1410 женщин 18–49 лет с ИМТ $\geq 30,0$ кг/м 2 . Отобрана группа ($n=121$) для наблюдения с прегравидарного этапа с применением программ. Через 3 месяца в исследовании остались 80 пациенток. Из этой группы наступившую беременность диагностировали у 68 женщин - группа А (основная), которым применяли программу ведения беременности, родов, программу послеродовой реабилитации соблюдали 36 человек. Методом случайной выборки определена группа В (сравнения, $n=62$), беременные с ожирением (беременность 6–9 недель), которым оказывали помощь в соответствии с Приказом 572н, программу не применяли, со II триместра в группе сравнения наблюдались 55 женщин.

**Группа К (контроль),
беременные женщины с
нормальной массой тела,
 $n=20$**

**Группа А (II-А, основная), женщины с
ожирением, применявшие программы,
 $n_1=80$ (прегравидарный этап), $n_2=68$
(беременность), $n_3=36$ (послеродовый период)**

**II-А-I, Ожирение I ст.
 $n_1=29$; $n_2=24$; $n_3=12$**

**II-А-II, Ожирение II ст.
 $n_1=25$; $n_2=21$; $n_3=9$**

**II-А-III, Ожирение III ст.
 $n_1=26$; $n_2=23$; $n_3=15$**

**Группа В (II-B, сравнения), женщины с ожирением традиционного
ведения, $n_1=62$ (беременность I триместр), $n_2=55$ (беременность II-III триместр),
 $n_3=40$ (после родов)**

**Ожирение I ст. (II-B-I)
 $n_1=28$; $n_2=26$; $n_3=18$**

**Ожирение II ст. (II-B-II)
 $n_1=18$; $n_2=15$; $n_3=11$**

**Ожирение III ст. (II-B-III)
 $n_1=16$; $n_2=14$; $n_3=11$**

Истинное экспериментальное исследование (исход – роды):

- Комплексная оценка акушерских осложнений, функции лактации, соматического здоровья (АГ, СД, МАЖБП) через 6–12 месяцев после родов.
- Анкета питания, анкета нарушений пищевого поведения.
- Биохимические показатели (прегравидарно, I триместр, после родов):
 - определение содержания в сыворотке крови лептина, адипонектина, резистина, растворимого рецептора лептина. Расчет индексов ИЛА, ИСЛ;
 - определение содержания в сыворотке крови железа, трансферрина, ферритина, растворимого рецептора трансферрина, меди, церулоплазмина, расчет % свободной меди
 - определение в сыворотке крови активности ГГТП, содержания 25(OH)D₃

Статистическая обработка и оценка результатов показателей

Рисунок 2 – Дизайн, II этап

I ЭТАП. Выполнено проспективное обсервационное клиническое исследование в 2014–2018 годах, в которое были включены 1 534 женщины репродуктивного возраста (18–49 лет), находящиеся в первом триместре беременности. С целью проведения комплексного скрининга в первом триместре беременности женщины обследованы в Центре планирования семьи и репродукции ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения России. Генеральной совокупностью выступили все пациентки г. Перми, закончившие беременность в 2012 г., – 16 956 человек. Выбор беременных осуществляли методом случайной выборки. Объем выборки определяли по формуле при известной генеральной совокупности:

$$n = \frac{t^2 \cdot \sigma^2 \cdot N}{t^2 \cdot \sigma^2 + \Delta^2 \cdot N}, \quad (1)$$

где n – объем выборки; t – коэффициент доверия; σ^2 – выборочная дисперсия; N – число единиц в генеральной совокупности; Δ – предельно заданная ошибка выборки [63].

В нашем случае: N – численность популяции составила 16 956 человек; t – коэффициент доверия или критерий достоверности (равен 1,96); Δ – предельно заданная ошибка выборки – допустимая величина отклонения выборочной средней от генеральной средней, принята равной 5 %; σ^2 – дисперсия генеральной совокупности (средняя арифметическая квадратов отклонений отдельных элементов генеральной совокупности от их средней арифметической, равна $p \cdot (p - 1)$, где p – доля единиц, обладающих каким-либо значением признака в генеральной совокупности). Признак генеральной совокупности – это женщины в возрасте 18–49 лет, проживающие в Перми и имеющие избыточную массу тела или ожирение (ИМТ $\Rightarrow 25 \text{ кг}/\text{м}^2$). По данным отчетной статистики Пермстата, Росстата, формы № 12, отчетных форм проведения профилактических осмотров трудоспособного населения этот показатель разнится и составляет от 15 до 28 % [32, 37, 102]. Нами использована максимальная доля признака – 28 %. Путем математического

подсчета выяснили необходимое количество пациенток с ИМТ более 25,0 кг/м² (женщины 18–49 лет). Частоту встречаемости избытка массы тела и ожирения взяли 28 % (2012), соответственно численность выборки по расчету должна составить 318 женщин (наша выборка 1534 женщины).

Критерии включения I этапа:

1. Информированное согласие пациентки на участие в исследовании.
2. Возраст женщины от 18 до 49 лет.
3. ИМТ от 25,0 кг/м².

Критерии исключения I этапа:

1. Наличие предраковых или злокачественных новообразований.
2. Вторичное (симптоматическое) ожирение.
3. Искусственно наступившая беременность в результате ВРТ.
4. Умственная неполноценность.
5. Отказ пациентки от участия в исследовании.
6. Языковой барьер при общении с пациенткой.
7. Участие пациентки в других клинических исследованиях.
8. Тяжелые формы экстрагенитальных заболеваний (декомпенсация органов сердечно-сосудистой системы, тяжелые формы эндокринопатий, почечная и печеночная недостаточность, острый инфекционный процесс).

Согласились участвовать в исследовании 327 человек, соответствующих критериям включения и исключения, постоянно проживающих в городе Перми. Группа сравнения – женщины, находящиеся в первом триместре беременности с ИМТ 18,0–24,9 кг/м². Пациенткам проведена оценка росто-весовых характеристик: классифицированы по степени и типу ожирения. У всех пациенток с помощью анкетирования оценивали уровень физической активности (ФА), приверженности к стереотипу питания, наличие расстройств пищевого поведения (РПП), наличие вредной привычки (курение).

Проводили анализ жалоб, сбор анамнеза жизни, акушерско-гинекологического анамнеза, клинический осмотр пациенток. Все беременные получали общепринятый объем оказания акушерской помощи, согласно

клиническим рекомендациям. Гестационные осложнения и исходы родов оценивали и фиксировали по результатам данных индивидуальной карты беременной и роженицы, истории родов, истории новорожденного, выписном эпикризе, биохимических анализах, заключениям патолого-гистологического исследования последа. Проведено исследование крови с целью определения содержания адипокинов (лептина, адипонектина, резистина), металлов (железа, меди) и белков, их переносящих (трансферрина, ферритина, церулоплазмина), растворимых рецепторов лептина и трансферрина, 25-гидроксихолекальциферола, ГГТП. Дополнительно проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, консультации терапевта. Далее проведен статистический анализ данных.

Методом пошагового дискриминантного анализа определены значимые биохимические и клинические маркеры акушерских осложнений (гестационный сахарный диабет, плацентарная недостаточность, послеродовая депрессия, макросомия плода, задержка развития плода) у беременных с ожирением. Разработана модель прогноза значимых факторов, оказавших влияние на эффективность ведения беременных с ожирением, составлены патогенетически обоснованные программы ведения беременности, родов и послеродовой реабилитации у женщин с ожирением.

II ЭТАП. Проведено проспективное исследование случай-контроль в 2017–2021 годах. Из 1410 женщин, обратившихся с целью планирования беременности в Центр планирования семьи и репродукции ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, отобрана группа пациенток для проведения прегравидарной подготовки. По ИМТ (равно и более 30,0 кг/м²) отобрано 428 человек, согласились участвовать в исследовании постоянно проживающие в г. Перми 121 женщина (18–49 лет).

Генеральной совокупностью выступили все женщины (18–49 лет), родившие в 2017 г., – 16 956 женщин. Выбор пациенток осуществляли методом случайной выборки. Объем выборки определяли по формуле для расчета выборки при проведении исследования, в котором предполагается сравнение двух групп [102]:

$$\frac{n_1 = P_1 \cdot Q_1 \cdot t^2 + P_2 \cdot Q_2 \cdot t^2}{(P_1 - P_2)^2}, \quad (2)$$

где t^2 – критическое значение критерия Стьюдента при соответствующем уровне значимости; P_1 – доля случаев, в которых встречается изучаемый признак до сравнения; P_2 – доля случаев, в которых встречается изучаемый признак после сравнения (пилотное исследование, данные литературы) [15, 100, 114, 117, 146]; Q_1 – доля случаев, в которых не встречается изучаемый признак (100-) до сравнения; Q_2 – доля случаев, в которых не встречается изучаемый признак (100-) после сравнения.

В нашем случае: t – коэффициент доверия или критерий достоверности (равен 1,96), P_1 – доля случаев, ожирения в генеральной совокупности (изучаемый признак) до сравнения – 28 %; P_2 (после сравнения) – 14 % [32, 146]. Используя формулу, путем математического подсчета необходимый объем необходимой минимальной выборки составил 55,53 человека.

Через три месяца в нашей научной работе остались 80 женщин, которым проведены биохимические методы исследования с определением в сыворотке железа, меди, трансферрина, ферритина, церулоплазмина, растворимого рецептора лептина, 25-гидроксихолекальциферола. Пациенткам применялась программа прегравидарной подготовки. В течение года забеременели 68 женщин (Группа А, основная), которым применяли комплексную программу ведения беременности и родов. В послеродовом периоде 11 человек переехали в другой регион проживания, 21 пациентка отказалась от участия в исследовании, оставшимся 36 женщинам применяли программу послеродовой реабилитации. Группу сравнения (группа В, $n = 62$) составили беременные женщины в первом триместре с ожирением в возрасте 18–45 лет, обратившиеся в Центр, этим женщинам оказывали помощь в соответствии с Приказом № 572н от 1.11.2012, действовавшем на период проведения научной работы, Программу не применяли. Ко второму триместру беременности в группе В осталось 55 женщин, так как у 13 человек произошли репродуктивные потери, а к

послеродовому периоду участвовали 40 человек из группы В (рисунок 2). Группа сравнения (группа В) была набрана методом случайной выборки.

Критерии включения для групп А и В:

1. Наличие информированного согласия пациентки.
2. Возраст женщины от 18 лет до 45 лет.
3. ИМТ более 30,0 кг/м².
4. ОТ более 80 см, К более или равно 0,85 (К = ОТ/ОБ).

Критерии исключения для групп А и В:

1. Искусственно наступившая беременность в результате ВРТ.
2. Наличие онкопатологии, декомпенсации соматической патологии, острого инфекционного процесса.
3. Умственная неполноценность.
4. Отказ пациентки от участия в исследовании.
5. Языковой барьер при общении с пациенткой.
6. Участие в других клинических исследованиях.
7. Прием железосодержащих препаратов и холекальциферолсодержащих препаратов не менее чем за месяц до исследования.

Группу контроля составили 20 здоровых (не имеющих соматической и гинекологической патологии) женщин репродуктивного возраста 18–45 лет с ИМТ 18,0–24,9 кг/м² (контроль биохимических показателей).

Объем исследования включал в себя анализ жалоб, сбор анамнеза жизни, акушерско-гинекологического анамнеза, клинический осмотр, УЗИ плода согласно Приказу № 572н от 1.11.2012 г. Министерства здравоохранения России «Об утверждении порядка по оказанию медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением вспомогательных технологий)», действовавшему на период научного исследования. Все женщины группы А и В рандомизированы по степени и типу ожирения. Обследование включало оценку гестационных осложнений, показателей состояния плода (массо-ростовые характеристики, оценка по шкале Апгар, неонатальные осложнения), анкетирование пациенток (опросник питания,

анкета нарушений пищевого поведения, анкета физической активности, анкета нарушений сна, нарушений психологического статуса) в течение 3–12 месяцев после родов. В крови проведено определения содержания адипокинов: лептина, резистина, адипонектина; металлов: железа и меди, белков, их переносящих: трансферрина, ферритина, церулоплазмина, также проведено определение растворимых рецепторов трансферрина и лептина, 25-гидроксихолекальциферола, ГГТП на прегравидарном этапе. В первом триместре беременности в сыворотке крови женщин из группы А и В изучили биохимические показатели (25-гидроксихолекальциферол, лептин, адипонектин, растворимый receptor лептина, медь, церулоплазмин), высчитали расчетные показатели ИЛА, ИСЛ, процент свободной меди. По данным показателям отнесли женщин в группы риска по гестационному сахарному диабету, плацентарной недостаточности, макросомии, задержки роста плода. Через 3 месяца после родов изучили содержание 25-гидроксихолекальциферола. Дополнительно проведено УЗИ печени, консультации терапевта. Осуществлена статистическая обработка результатов. Выполнена оценка эффективности разработанных программ.

- ***Программа прегравидарной подготовки.*** Цель: повышение эффективности зачатий у пациенток с ожирением. *Клинические критерии эффективности:* снижение массы тела на 7–10 %, зачатие в течение года; *биохимические критерии эффективности:* $25(\text{ОН})\text{D}_3 \geq 30\text{нг}/\text{мл}$; ферритин $\geq 30 \text{ нг}/\text{мл}$ ИЛА ≤ 5 , ИСЛ $\leq 500 \text{ ЕД}$, процент свободной меди $< 25 \%$ в первом триместре наступившей беременности.

- ***Программа ведения беременности.*** Цель: снижение количества акушерских осложнений во время гестации. *Клинические критерии эффективности:* гестационная прибавка массы тела не $> 9 \text{ кг}$, отсутствие репродуктивных потерь, ГСД, ПЭ, АГ при беременности, плацентоассоциированных осложнений, макросомии, ЗРП; *биохимические критерии эффективности:* $25(\text{ОН})\text{D}_3 \geq 30 \text{ нг}/\text{мл}$; ферритин $\geq 30\text{нг}/\text{мл}$, ИЛА < 5 , ИСЛ $\leq 500 \text{ ЕД}$, процент свободной меди $\leq 25 \%$.

- **Программа ведения родов.** Цель: снижение количества акушерских и перинатальных осложнений в родах и раннем послеродовом периоде. *Клинические критерии эффективности:* роды срочные, нормовесный плод, отсутствие акушерских осложнений в родах и раннем послеродовом периоде, становление достаточной лактации, оценка плода по шкале Апгар > 7 баллов, отсутствие перелома ключицы, диабетической фетопатии у новорожденного; *биохимический критерий эффективности:* $25(\text{ОН})\text{D}_3 \geq 30 \text{ нг/мл}$.

- **Программа послеродовой реабилитации.** Цель: обеспечение реабилитации женщин после родов. *Клинические критерии эффективности:* снижение массы тела 7–10 %, продолжительность грудного вскармливания 6 месяцев, отсутствие послеродовой депрессии; *биохимические критерии эффективности:* $25(\text{ОН})\text{D}_3 \geq 30 \text{ нг/мл}$; ферритин $\geq 30 \text{ нг/мл}$.

2.2 Методы научного исследования

2.2.1 Клинические методы

Клиническая оценка женщин, участвующих в научном исследовании, выполнялась по разработанной автором статистической карте с подписанным информированным согласием на исследование. Данные анамнеза фиксировались на приеме при личной беседе с пациенткой, информацию получали из амбулаторной карты, индивидуальной карты ведения беременной и родильницы (111/у, 077/у), проводили анализ карт по формам Росстата 32, 12, 13. Клинические диагнозы устанавливали в соответствии с МКБ-10. В индивидуальную карту вносили результаты физикальных, лабораторных, инструментальных методов исследования, а также результаты оценочных тестов.

Каждой женщине измеряли рост (в сантиметрах), используя ростомер. Измерение массы тела проводили с помощью медицинских весов с погрешностью $\pm 0,1$ кг. ИМТ рассчитывали, как отношение веса в килограммах к росту в квадрате в метрах. При ИМТ $25,0\text{--}29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ устанавливали избыток массы тела, при ИМТ $30,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ и выше – ожирение. Основная группа ранжирована на подгруппы: 1-я – избыточная масса тела ($\text{ИМТ} = 25,0\text{--}29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$); 2-я – ожирение первой степени ($\text{ИМТ} = 30,0\text{--}34,9 \text{ кг}/\text{м}^2$); 3-я – ожирение второй степени ($\text{ИМТ} = 35,0\text{--}39,9 \text{ кг}/\text{м}^2$); 4-я – ожирение третьей степени – морбидное ($\text{ИМТ} 40,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ и более). Всем пациенткам проводили измерение окружности талии в сантиметрах по стандартной методике (измерительной лентой горизонтально на уровне наиболее верхней части гребней подвздошных костей вокруг живота без сдавления кожи в конце выдоха). Чтобы измерить окружность талии находили по средне-подмышечной линии середину расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним краем последнего ребра. Окружность бедер измеряли в сантиметрах по самой выступающей части ягодиц, параллельно уровню пола. Далее каждой женщине высчитывали коэффициент K по отношению окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ). При $K = 0,84$ и менее устанавливался гиноидный тип ожирения (ГТО), при $K = 0,85$ и более, при определении ОТ более 80 см устанавливали андроидный тип ожирения (АТО). Каждую подгруппу по степени ожирения дополнительно ранжировали по типу ожирения.

Шкалы оценки физической активности, нарушений сна, стереотипа питания, нарушений пищевого поведения, риска послеродовой депрессии.

Уровень физической активности каждой женщине определяли с помощью Опросника, рекомендованного ВОЗ, GPAQ (Global Physical Activity Questionnaire). На его основе обследуемая когорта женщин разделена на физически активных, с точки зрения рекомендованных энергозатрат, которые составляли не менее 500 МЕТ/мин в неделю, и физически неактивных (< 500 МЕТ/мин в неделю) [261].

Опросник содержит вопросы о временных затратах для выполнения трех категорий активностей: в рабочее время, в нерабочее время и время, когда

женщина движется из дома на работу. ВОЗ рекомендует достаточную физическую активность у людей старше 18 лет в виде 150 мин умеренной активности или 75 мин выраженной интенсивной нагрузки в течение 7 дней. Дополнительно описывали персонифицированные энергетические затраты женщин (при наличии). Затраты рассчитывали с использованием данных в MET расходования энергии, достаточным соответствовали ≥ 600 MET в неделю, с помощью опросника GPAQ [261].

Изучение приверженности к стереотипу питания проводили методом оценки трехсуточного рациона питания с указанием блюд в рационе, времени принятия пищи. Эталонным недельным набором продуктов питания считали перечень продуктов, рекомендованных Федеральным исследовательским Центром питания, биотехнологии и безопасности пищи [105]. Если продуктовый состав соответствовал данным рекомендациям, стереотип питания считали удовлетворительным, в обратном случае – неудовлетворительным.

Оценку нарушений пищевого поведения проводили с помощью опросника [380], вычисляя три показателя. Первый из них показатель ограничительного пищевого поведения (ОПП): складывали баллы, полученные за первые 10 вопросов, и рассчитывали среднеарифметический показатель (норма 2,4 балла). Второй показатель характеризовал эмоциональное пищевое поведение (ЭмПП). Расчет проводили следующим образом: складывали баллы, полученные за вопросы 11–23, итоговую сумму делили на 13 (норма 1,8). Третий показатель оценивал экстернальное пищевое поведение (ЭкПП), который рассчитывали, складывая баллы, полученные при ответе на вопросы 24–33, поделив итоговую сумму на 10 (норма 2,7). Таким образом, три показателя характеризовали пищевое поведение пациенток. При расстройствах пищевого поведения по типу ограничения, когда показатель составляет более 2,4 балла, человек сокращает объем порций, частоту приемов пищи, калорийность блюд. При длительном соблюдении такой диеты могут возникать пищевые срывы. Если полученный результат менее 2,4 балла, человек ест безответственно, без ограничений. Эмоциональное пищевое поведение характерно для пациенток с психологическими проблемами. При нормальном показателе женщина не склонна

«заедать» эмоциональные реакции. При полученном показателе более 1,8 балла у женщины еда – это утешитель, психотерапевт, пищевой стиль этой женщины – «эмоциональный едок». Экстернальное пищевое поведение характеризует социального «едока», при этом человек часто ест «за компанию», при красивом виде и приятном запахе еды. Такой пациентке сложно остановиться, начав есть. Оценку нарушений пищевого поведения проводили сразу до вступления в программу и через 6–9 месяцев после проведения программы.

Нарушения сна определяли с помощью анкеты, которая позволила оценивать качество сна по 5-балльной шкале из пяти критериев в соответствии с субъективными характеристиками по А.М. Вайн, 2016 (таблица 2). Результат подсчитывали итоговым суммированием баллов. Выделяли следующие градации: 22 балла и более – нормальный сон; 19–21 балл – начальные проявления нарушений сна, 19 баллов и менее – значительные нарушения характеристик сна [162].

Таблица 2 – Опросник нарушений характеристик сна

Субъективная характеристика	5 баллов	4 балла	3 балла	2 балла	1 балл
Время засыпания	Мгновенно	Недолго	Умеренно	Недолго	Долго
Продолжительность сна	Слишком долгий	Долгий	Умеренно	Короткий	Долго
Пробуждения ночью	Нет	Редко	Умеренно	Часто	Слишком часто
Сновидения	Нет	Временами	Средне	Множественный	Множественные и тревожные
Качество сна	Отлично	Хорошо	Средне	Плохо	Очень плохо
Качество пробуждения	Отлично	Хорошо	Средне	Плохо	Очень плохо

Для оценки риска послеродовой депрессии у всех родильниц использовали Эдинбургскую шкалу (Edinburgh Post Natal Depression – ESPD), которая относится к субъективным шкалам и применяется для скрининга [139]. Шкала состояла из 10 вопросов (балльный ответ от 0 до 3 в каждом вопросе). Итоговый результат вычислялся путем сложения по всем 10 пунктам, анкетирование проводили по завершении 6-го и 12-го месяцев после родов.

Оценка: 0–4 балла – низкая вероятность наличия послеродовой депрессии; 5–11 баллов – средняя вероятность наличия послеродовой депрессии; 12 баллов и более – высокая вероятность наличия послеродовой депрессии.

Соматическую патологию устанавливали врачи-специалисты (терапевт, эндокринолог) на основании результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Ультразвуковое исследование печени проводили до беременности (на этапе прегравидарной подготовки), сразу после родов (2–3-и сутки) и через 12 месяцев на сканере SonoScape-S30 (США). Основными критериями постановки диагноза неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатоза по данным УЗИ явились: увеличение размеров печени, повышение ее эхогенности, относительное снижение плотности печени, уменьшение звукопроходимости, ухудшение визуализации вен печени [46].

Родившим пациенткам проводили изучение лактационной функции (3–4-е сутки послеродового периода, через один и шесть месяцев после родов). Суточный объем лактации изучали гравиметрическим методом, взвешивая новорожденного до кормления и после кормления грудью матери с помощью настольных электронных весов для новорожденных с автономным питанием В1-15 – «САША». Находили сумму, учитывая все кормления за сутки и объемы при сцеживании молока. Степень гипогалактии определяли по классификации В.И. Кулакова (2013): I степень гипогалактии – недостаток молока не более четверти суточной потребности; II степень – не более половины; III степень – не более трех четвертей; IV степень – недостаток более трех четвертей суточной потребности грудного молока. Использовали клинические диагностические признаки для оценки функции молочной железы с целью установления диагнозов лактостаза и мастита.

Состояние плода оценивали методом УЗИ и кардиотокографии согласно Приказу № 572н от 01.11.2012 «Об утверждении порядка по оказанию медицинской помощи по профилю “Акушерство и гинекология” (за исключением вспомогательных технологий)» в декретированные сроки беременности. Проводили фетометрию, оценивали плацентарный комплекс: количество и качество околоплодных вод, плаценту, маточно-плацентарный кровоток.

Плацентарную недостаточность (ПН) клинически устанавливали на основании данных УЗИ, изменений кровотока в сосудах фетоплацентарного комплекса, ПН морфологически по данным гистологического исследования. При индексе амниотической жидкости более 24 см устанавливали многоводие, при менее 5 см – маловодие. Исследование материнской и плодовой гемодинамики с помощью допплерографии проводили в следующих сосудах: маточных артериях, артерии пуповины, аорте плода, средней мозговой артерии. Оценка этих показателей определялась поsistоло-диастолическому отношению, отражающему отношение максимальной sistолической к конечной диастолической скорости кровотока, а также индексу резистентности. Диагноз ЗРП ставили при отставании данных фетометрии плода на две недели и более с использованием фетометрических параметров Hadlok. Оценку состояния плода после родов проводили по шкале Апгар на первой минуте жизни (первая оценка) и пятой минуте жизни (вторая оценка), фиксировали антропометрические данные (рост, вес, окружность головы и живота в сантиметрах). Для определения степени физического развития новорожденных использовали перцентильные таблицы Jeanne L. Ballard. Фиксировали диагнозы новорожденных, установленные врачами-неонатологами в историях болезни новорожденных (перинатальная энцефалопатия, гипотрофия, травмы, анемии, гипербилирубинемии и др.).

Гистологическое исследование плаценты, плодных оболочек проводили на парафиновых препаратах, изготовленных по общепринятой методике и окрашенных гематоксилином и эозином. Подсчитывали количество ворсин с различной степенью зрелости, васкуляризации, определяли расположение ворсин, степень развития и характер синцитиальных почек, признаки расстройств маточно-плацентарного и фетально-плацентарного кровообращения. Гистологическое исследование последов осуществлялось при помощи микроскопов NIKON ECLIPSE E 400 (Япония), «БИОЛАН SK 14» (Польша). Результаты фиксировались в патолого-анатомических заключениях последов. Плацентарную недостаточность определяли как компенсированную, субкомпенсированную, декомпенсированную, а также острую и хроническую. Описывали особенности последов.

2.2.2 Биохимические методы

Всем пациенткам для получения сыворотки производили венепункцию кубитальной вены и забирали венозную кровь в утренние часы в стеклянную пробирку в количестве 3–5 мл. Образцы центрифугировали для отделения сыворотки крови на центрифуге при 3000 оборотов в минуту в течение 10 мин.

Проведено определение гормонов адипокинов. Содержание адипонектина проводили методом иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов Adiponectin ELISA (Mediagnost GmbH, Германия) на планшетном спектрофотометре Multiscan Plus spectrophotometer (Labsystem Multiscan Plus, Labsystem, Helsinki, Финляндия). Метод определения: при анализе методом BioVendor Human Ad ELISA, стандартные пробы, образцы и контрольные пробы инкубировали планшетами, которые покрыты анти-адипонектин моноклональными человеческими антителами, меченными пероксидазой. Далее, промыв лунки с иммобилизированным комплексом антитела-sTfR, добавляли другие моноклональные антитела к sTfR человека, они были мечены ферментом пероксидазы хрена (анти-sTfR/HRP) [237]. Микропланшеты вновь инкубировали, промывали, а в лунки добавляли смесь тетраметилбензидина и H_2O_2 , с которыми связаны конъюгированные с анти-sTfR/HRP, антитела вступали в биологическую реакцию. Останавливали реакцию при добавлении кислоты, получившаяся абсорбция желтого раствора распознавалась спектрофотометрически (длина волны 450 нм). Абсорбция коррелировала с содержанием адипонектина в образцах, контроле и стандартных пробах. Калибровочная кривая выстроена при использовании значений оптической плотности, которые получены для стандартов, содержащих гормон адипонектин в поставке с набором. Определение адипонектина в образцах (испытуемые и контроль) проводили по калибровочной кривой. Определяли нормальные значения содержания адипонектина с использованием образцов сыворотки 220 здоровых женщин (таблица 3).

Таблица 3 – Референсные значения содержания адипонектина в сыворотке здоровых доноров

ИМТ, кг/м ²	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
< 25,0	92	13,6	5,4
25,0–29,9	56	13,9	8,6
≥ 30,0	57	11,4	3,8
Итого	220	13,2	6,1

Содержание лептина определяли с использованием наборов реактивов LEPTIN ELISA (DBC – Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада) методом иммуноферментного анализа на планшетном спектрофотометре Multiscan Plus spectrophotometer (Labsystem Multiscan Plus, Labsystem, Helsinki, Финляндия). В лунках при добавлении исследуемого образца и конъюгата антител к лептину с пероксидазой во время инкубации одновременно происходит связывание лептина с моноклональными антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок, и конъюгатом моноклональных антител с пероксидазой. Во время инкубации с раствором тетраметилбензидина происходит окрашивание раствора в лунках. После измерения величины оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика рассчитывается содержание лептина в анализируемых образцах.

В сыворотке крови женщин определяли содержание растворимого рецептора лептина с помощью набора RD 194002100 Human Leptin Receptor ELISA (Mediagnost GmbH, Германия) с помощью «сэндвич»-метода иммуноферментного анализа на планшетном спектрофотометре Multiscan Plus spectrophotometer (Labsystem Multiscan Plus, Labsystem, Helsinki, Финляндия). Контрольные, стандартные и образцы испытуемых инкубировали в лунках планшетного спектрофотометра, которые покрыты моноклональными антителами к рецептору лептина человека. Далее 60 мин инкубировали, промывали и в лунки добавляли конъюгат с меченым ферментом пероксидазы хрена (HRP) с моноклональными антителами к рецептору лептина. После этого лунки повторно инкубировали (60 мин) с захваченным рецептором лептина. Далее, добавив раствор субстрата, наблюдали энзиматическую реакцию с образованием голубого

продукта. Останавливали реакцию при добавлении кислоты, получившаяся абсорбция желтого раствора распознавалась спектрофотометрически (длина волны 450 нм). Абсорбция коррелировала с содержанием рецептора человека. После измерения величины оптической плотности раствора в лунках, путем построения калибровочного графика, рассчитывали содержание растворимого рецептора лептина человека в образцах [237].

Содержание резистина определяли, используя набор для определения резистина методом иммуноферментного анализа (ИФА) Resistin ELISA (Mediagnost GmbH, Германия) на планшетном спектрофотометре Multiscan Plus spectrophotometer (Labsystem Multiscan Plus, Labsystem, Helsinki, Финляндия). Методика: с помощью набора BioVendor Human Resistin ELISA для определения содержания резистина в биологических средах анализировали стандарты, образцы, инкубуя в лунках микропланшета спектрофотометра. Лунки покрыты козьими поликлональными антителами к резистину человека. Проведена инкубация (60 мин), далее осуществляли промывание лунок и иммобилизовали комплексом «антитела – резистин» с помощью биотинилированных поликлональных антител к резистину человека. Далее проводили вторую инкубацию (60 мин), промывали, добавляли конъюгат стрептавидина с ферментом пероксидазы хрена (HRP). Во время инкубации в течение 60 мин с раствором тетраметилбензидина происходила реакция, результатом которой было окрашивание раствора в лунках. Останавливали реакцию при добавлении кислоты, получившаяся абсорбция желтого раствора распознавалась спектрофотометрически (длина волны 450 нм). Абсорбция коррелировала с содержанием резистина человека. После измерения величины оптической плотности раствора в лунках, путем построения калибровочного графика, рассчитывали содержание резистина в контроле, образцах и стандартах [237].

Активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) определяли с использованием набора реагентов Gamma-GT FS (DiaSys, Германия) по методу V. Kulhanek [291]. Гамма-глутамилтрансфераза катализирует реакцию переноса глутаминовой кислоты на акцептор – глицил-глицин, с образованием 5-амино-2-

нитробензоата. Скорость образования сопровождается повышением оптической плотности образца, которая прямо пропорциональна активности гамма-глутамилтрансферазы и измеряется фотометрически при длине волны 450 нм.

В сыворотке крови женщин определяли уровень витамина D по его метаболиту 25-гидроксихолекальциферол (25(OH)D₃). Определение проводили в сыворотке крови женщин натощак, утром, путем забора крови из локтевой вены. Пользовались методом иммунохемилюминесценции (СМIA) набор «DRG-Diagnostics» EIA-5396 (Техсистемс, ЗАО) с помощью автоматического биохимического анализатора фирмы Abbott Architect 2000, производитель США. Показатели ранжировали в соответствии со следующими значениями: норма витамина D – более 30,0 нг/мл, недостаток витамина D – 29,9–20,0 нг/мл, дефицит витамина D – показатель менее 20,0 нг/мл [7, 45].

Изучали показатели минерального обмена у пациенток. Содержание железа сыворотки крови определяли колориметрическим методом без депротеинизации [294]. Концентрацию трансферрина определяли иммунотурбидиметрическим методом путем фотометрического измерения реакции «антиген – антитело» между антителами к человеческому трансферрину и трансферрином, присутствующим в пробе. Результат регистрировали на длине волны 570 нм [236]. За нормальные значения трансферрина принимали значения 200–360 мг/дл. Содержание ферритина определяли с помощью набора реагентов «Ферритин-ИФА-БЕСТ» предназначенного для определения методом твердофазного иммуноферментного анализа («Биохиммак», Россия) [38] на планшетном спектрофотометре Multiscan Plus spectrophotometer (Labsystem Multiscan Plus, Labsystem, Helsinki, Финляндия). Референсные значения представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Референсные значения содержание сывороточного ферритина в крови женщин

Категория женщин	Содержание ферритина, нг/мл
Взрослые женщины	20–150
Беременные, первый триместр	60–90
Беременные, второй триместр	25–70
Беременные, третий триместр	20–70

Содержание меди определяли колориметрическим методом [294]. Содержание церулоплазмина в сыворотке крови определяли по В.С. Камышникову [42]. Результаты сравнивали с контрольной пробой. Проводили вычисление процентного содержания свободной меди в сыворотке крови женщин. Расчет показателя «свободной» фракции меди ($Cu_{своб}$) проводили по формуле:

$$Cu_{своб} = (Cu_{общ} - (ЦП \cdot 3)) / Cu_{общ} \cdot 100, \quad (3)$$

где $Cu_{своб}$ – процентное содержание «свободной» фракции меди в сыворотке крови, %; $Cu_{общ}$ – содержание «общей» меди в сыворотке крови, мг/дл (для перерасчета из мкмоль/л показатель меди необходимо умножить на коэффициент 63,55); ЦП – содержание церулоплазмина в сыворотке крови, мг/мл.

Высчитывали индексы, характеризующие дисбаланс адипокинов:

$$\text{Индекс отношения лептина к адипонектину (ИЛА)} = \frac{\text{лептин (нг/мл)}}{\text{адипонектин (мкг/мл)}}. \quad (4)$$

$$\text{Индекс свободного лептина (ИСЛ)} = \frac{\text{лептин (нг/мл)}}{\text{растворимые рецепторы лептина (нг/мл)}} \cdot 100 \quad (5)$$

2.2.3 Статистические методы

Обработка полученных результатов исследования проводилась статистически и математически с помощью программы SPSS Statistics, версия 21 (лицензия № 20130626-3) (StatSoft Inc., USA), совместимой с продуктами Microsoft Office 2013, на персональном компьютере LenovoTM, ideapad320 (China) в среде Windows 7. Определение необходимого объема выборок для получения достоверных результатов исследования осуществлялось методом математического планирования [102]. Проводили анализ параметрических и непараметрических распределений величин. Для каждой исследуемой характеристики с нормальным распределением производили расчет статистических параметров: M – средняя арифметическая величина, σ – среднее квадратическое отклонение. Для

возможности сопоставления данных, распределенных параметрически, пользовались показателем статистической значимости различий (p). Для оценки статистической значимости различий, если величины были распределены нормально, использовали t -критерий при применении критерия Фишера (F). Для показателей с непараметрическим распределением производили расчет медианы (Me), вторая квартиль; межквартильный размах ($Q_3 - Q_1$) первая – третья квартиль. Сравнение показателей при непараметрическом распределении использовали U -критерий Манна-Уитни. Проверку статистической значимости различий переменных проводили по оценке критерия Пирсона (χ^2). Корреляционные связи устанавливали по методу Спирмена. Для распределений, как параметрических, так и непараметрических, различия считали статистически значимыми при доверительной вероятности $p < 0,05$.

Расчет относительного риска проводился при доверительном интервале 95 %. Расчет относительного риска использовали в качестве количественной меры эффекта, когда сравнивали относительные показатели. Относительный риск рассчитывался по следующей формуле:

$$RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} = \frac{A \cdot (C + D)}{C \cdot (A + B)}. \quad (6)$$

С целью проецирования полученных значений ОР на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95 %-ного доверительного интервала (95 % ДИ) по следующим формулам:

$$- \text{ нижняя граница } 95 \% \text{ ДИ} = e^{\ln(RR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}}; \quad (7)$$

$$- \text{ верхняя граница } 95 \% \text{ ДИ} = e^{\ln(RR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}}. \quad (8)$$

Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за «1».

Построение прогностической модели риска определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Выбор метода обусловлен тем, что зависимая переменная является дихотомической, а независимые переменные характеризуют как категориальные, так и

количественные признаки. Прогностическая модель имеет следующее математическое выражение:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}; \\ z = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + \dots + a_n x_n, \quad (9)$$

где P – вероятность возникновения изучаемого исхода, $x_1 \dots x_n$ – значения факторов риска, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале, $a_0 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии. Отбор независимых переменных производился методом пошаговой прямой селекции с использованием в качестве критерия исключения статистики Вальда. Статистическая значимость полученной модели определялась с помощью критерия χ^2 . Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, в нашем исследовании служил показатель Найджелкерка.

Применили метод анализа ROC-кривых для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, рассчитанной с помощью регрессионной модели. Обнаруживалось оптимальное разделяющее значение количественного признака, который позволяет ранжировать женщин по уровню риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Качество прогнозной модели, полученной данным методом, оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой и 95 % доверительным интервалом (ДИ) и уровня статистической значимости [185].

Для оценки способов прогнозирования гестационного сахарного диабета, плацентарной недостаточности, макросомии, задержки роста плода, проведен расчет коэффициентов отношения правдоподобия (Likelihood ratio (LR)) для положительных и отрицательных результатов теста. Расчет положительного (LR полож) и отрицательного (LR отриц) коэффициента правдоподобия проводили по формулам [201]:

$$LR_{\text{полож}} = \text{Чувствительность}/(1 - \text{Специфичность}). \quad (10)$$

$$LR_{\text{отриц}} = (1 - \text{Чувствительность})/\text{Специфичность}. \quad (11)$$

ГЛАВА 3.

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

3.1 Характеристика анамнестических данных

Средний возраст женщин в группах не отличался и составил 25,8 года в группе сравнения и 29,7 года в основной группе (таблица 5). Не выявлено различий по возрасту в зависимости от ИМТ и типа распределения жира.

Таблица 5 – Социально-гигиеническая характеристика беременных женщин

Параметр	Группа				
	Сравнения (C), <i>n</i> = 180	Основная (I), <i>n</i> = 327	ИзБМТ (IA), <i>n</i> = 89	ATO (IB-ATO) <i>n</i> = 108	ГТО (IB-ГТО), <i>n</i> = 130
1	2	3	4	5	6
Возраст женщин, лет	25,8	29,71	28,1	26,3	27,5
<i>Me</i> [Q25 % – 75 %]	[23,0; 38,0]	[22,0; 41,0]	[25,0; 41,0]	[24,0; 38,0]	[22,0; 41,0]
<i>p</i>					0,002
Уровень образования, <i>n</i> /%					
Высшее	120/66,7	159/48,6	47/52,8	52/48,2	75/53,9
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>p</i> ₁					0,346
Средне-специальное	46/25,6	126/38,5	29/32,5	35/32,4	72/40
<i>p</i>		0,082	0,673	< 0,001	< 0,001
<i>p</i> ₁					0,197
Среднее	14/7,7	42/12,9	13/14,6	21/19,4	15/6,1
<i>p</i>		< 0,001	0,072	< 0,001	0,534
<i>p</i> ₁					< 0,001
Социальный статус, <i>n</i> /%					
Служащая	94/51,1	203/62,0	57/65,1	73/67,6	73/56,1
<i>p</i>		0,032	0,066	0,011	0,494
<i>p</i> ₁					0,072

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6
Рабочая	60/33,3	42/12,8	13/14,6	8/7,4	21/16,1
<i>p</i>		< 0,001	0,002	< 0,001	< 0,001
<i>p</i> ₁					0,025
Домохозяйка	8/4,4	36/11,0	5/5,6	11/10,2	20/15,4
<i>p</i>		0,03	0,834	0,110	0,003
<i>p</i> ₁					0,236
Безработная	4/2,2	23/7	5/5,6	11/10,2	8/6,1
<i>p</i>		0,021	0,302	0,004	0,077
<i>p</i> ₁					0,254
Учащаяся	14/7,9	23/7,0	9/10,1	5/4,6	9/6,9
<i>p</i>		0,758	0,520	0,298	0,777
<i>p</i> ₁					0,455
Стереотип питания, <i>n</i> / <i>%</i>					
Удовлетворительный	64/35,5	80/24,4	26/29,2	21/19,4	33/25,4
<i>p</i>		0,009	0,3	0,004	0,057
<i>p</i> ₁					0,277
Неудовлетворительный	116/64,5	247/75,6	63/70,8	87/80,6	97/74,6
<i>p</i>		0,009	0,3	0,004	0,057
<i>p</i> ₁					0,277
Сон, <i>n</i> / <i>%</i>					
Без нарушений сна	108/60	151/46,1	52/58,4	43/39,8	56/43,0
<i>p</i>		0,003	0,805	< 0,001	0,004
<i>p</i> ₁					0,612
Пограничные нарушения сна	66/36,7	169/51,6	36/40,5	60/55,6	73/56,1
<i>p</i>		0,002	0,548	0,002	< 0,001
<i>p</i> ₁					0,927
Выраженные нарушения сна	6/3,3	7/2,1	1/1,1	5/4,6	1/0,9
<i>p</i>		0,417	0,285	0,579	0,134
<i>p</i> ₁					0,059
Физическая активность (ФА), <i>n</i> / <i>%</i>					
Низкий	115/63,9	268/81,9	67/75,3	91/84,3	110/84,6
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<i>p</i> ₁					0,940

Окончание таблицы 5

1	2	3	4	5	6
Средний	50/27,8	58/17,7	21/23,6	17/15,7	20/15,3
<i>p</i>		0,009	0,465	0,02	0,011
<i>p</i> ₁					0,940
Высокий	15/8,3	1/0,3	1/1,1	0	0
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Курение, <i>n</i> / <i>%</i>					
Курение до беременности	45/25	118/36	30/33,7	41/37,9	40/30,8
<i>p</i>		0,011	0,134	0,020	0,262
<i>p</i> ₁					0,244
Курение при беременности	11/20	56/17,1	14/15,7	21/19,4	10/13,8
<i>p</i>		< 0,001	0,011	< 0,001	0,585
<i>p</i> ₁					0,008
Пассивное курение	69/38,3	157/48	38/42,7	61/56,4	60/46,1
<i>p</i>		0,036	0,492	0,003	0,169
<i>p</i> ₁					0,113

Примечание: *p* – в сравнении с беременными с нормальным весом (группа сравнения); *p*₁ – в сравнении с беременными из группы с АТО.

Женщины с высшим уровнем образования имели чаще нормальную массу тела (66,7 %) и распределение жира по гиноидному типу (53,9 %). Больше всего женщин с АТО имели только среднее образование – в 19,4 % случаев, что в 3 раза выше, чем в группе женщин с нормальной массой тела и в группе с ГТО. По социальному статусу: рабочих выявлено больше в группе с ожирением по гиноидному типу, а безработных женщин в группе с ожирением по андроидному типу (таблица 5).

Изучая образ жизни пациенток, нами выявлено, что неудовлетворительный стереотип питания достоверно чаще обнаруживался у женщин основной группы (75,6 %), особенно у женщин с АТО (80,6 %). Нарушения сна выявляли как у женщин с нормальным весом, так и в группе женщин с ожирением (40 и 53,7 % соответственно, *p* = 0,06). Пограничные нарушения сна определяли у каждой второй пациентки с ожирением и

избытком массы тела (51,6 %) и только у каждой третьей из группы сравнения (36,7 %, $p = 0,02$). Выраженные нарушения сна встречались достоверно чаще у женщин с АТО (0,9 %) в сравнении с беременными с ГТО (4,6 %), $p = 0,05$.

При изучении образа жизни пациенток оценивали их физическую активность (ФА) и выявили прямую корреляционную зависимость ИМТ от уровня ФА. Низкий уровень ФА обнаружен в 63,9 % случаев группы сравнения и в 82 % случаев основной группы. Наименьший процент низкой физической активности выявлен у пациенток с избытком массы тела (75,3 %). По уровню ФА отличий по типу отложения жира в группах женщин не выявлено. Надо отметить, что в группах с ожирением женщин с высоким уровнем ФА не было.

В исследовании выявлено, что треть женщин (36 %) из группы с большим весом и четверть женщин (25 %) из группы с нормальным весом курили до беременности, при этом продолжали курить во время гестации 17,1 и 20 % соответственно. Достоверно больше курили пациентки с АТО (19,4 %), чем с ГТО (13,8 %), $p = 0,008$. Пассивное курение (курение родственников, совместно проживающих с беременными) было обнаружено у каждой второй беременной в основной группе (48 %), при этом чаще в такой ситуации оказывались женщины с АТО (56,4 %) (таблица 5).

При оценке нарушений пищевого поведения беременных выявлено, что у пациенток с ожирением расстройства пищевого поведения (РПП) встречались в 2,5 раза чаще, чем у женщин из группы сравнения (таблица 6).

В группе сравнения среди женщин преобладал ограничительный тип РПП в 42,9 % случаев. Такое РПП не характерно для женщин с лишним весом (1,63 %, $p = 0,001$). У беременных с нормальным весом второе расстройство по частоте встречаемости – смешанное: сочетание экстернального и эмоциогенного РПП в 14,3 %, эмоциогенного и ограничительного РПП – в 12,7 %. В этой же группе с одинаковой частотой встречались изолированные экстернальные (14,3 %) и эмоциогенные (15,8 %) нарушения. Для женщин с избытком массы тела и ожирением преобладающими РПП стали смешанные расстройства в 58 % случаев. Из смешанных расстройств наиболее часто встречался экстернальный компонент (таблица 6). На втором месте в основной группе женщин выявлено изолированное

эмоциогенное РПП в 37,7 % случаев, что статистически отличалось от группы сравнения, $p = 0,001$. Возможно, это связано с «заеданием» эмоций и переживаниями во время гестации, тревогами о предстоящих родах.

Таблица 6 – Характеристика пищевого поведения беременных

Пищевое поведение беременных	Группа, n/%		p
	Сравнения (C), $n = 180$	Основная (I), $n = 327$	
Нормальное пищевое поведение	117/65	22/6,7	0,001
РПП, итого выявленные в группе	63/35	305/93,3	0,001
Смешанный тип РПП, n (% от всех РПП в группе)	17 из 63 (27,0)	177 из 305 (54,1)	0,06
В том числе Эк/Эм/Ог	0	66/37,3	0,001
Эк/Эм	9/14,3	26/14,7	0,620
Эк/Ог	0	80/45,2	0,001
Эм/Ог	8/12,7	4/2,8	0,07
Экстернальный тип РПП	9/14,3	8/2,6	0,001
Эмоциогенный тип РПП	10/15,8	115/37,7	0,001
Ограничительный тип РПП	27/42,9	5/1,63	0,001

Примечание: Эк – экстернальный тип РПП; Эм – эмоциогенный тип РПП; Ог – ограничительный тип РПП, p – по сравнению с группой сравнения.

Анализируя гинекологическую заболеваемость пациенток, выявлено, что наиболее часто в анамнезе женщин встречались заболевания шейки матки (41,9 % – основная группа и 43,3 % – в группе сравнения, $p = 0,755$) (таблица 7). На втором месте в группах превалировали воспалительные заболевания: в основной группе – воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) в 40,0 % случаев, в группе сравнения воспалительные заболевания влагалища – в 37,2 %. Нарушения менструального цикла (НМЦ), синдром поликистозных яичников (СПЯ) в 1,5 раза чаще обнаруживали в группе женщин с лишним весом. Только в основной группе выявлено бесплодие в анамнезе (связанное с отсутствием овуляции), fertильность восстановили после лечения, в том числе на фоне попыток снижения веса. Не было различий по встречаемости миомы, рубца на матке, инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) (таблица 7). В группе женщин с избыточной массой тела, по выявленной гинекологической

заболеваемости, достоверных изменений, по сравнению с пациентками с нормальной массой тела, не обнаружено.

Таблица 7 – Гинекологическая заболеваемость у пациенток сравниваемых групп

Гинекологические заболевания	Группа, n/%				
	Сравнения (C), n = 180	Основная (I), n = 327	ИзБМТ (IA), n = 89	ATO (IB-ATO) n = 108	ГТО (IB-ГТО), n = 130
НМЦ в анамнезе	40/22,2	123/37,6	22/24,7	53/49,0	48/36,9
p		0,001	0,648	0,001	0,005
p ₁					0,059
СПЯ	26/14,4	74/22,6	12/13,5	48/44,4	14/10,8
p		0,02	0,832	0,001	0,2
p ₁					0,001
Заболевания шейки матки в анамнезе	78/43,3	137/41,9	42/47,2	45/41,7	50/38,5
p		0,755	0,550	0,782	0,390
p ₁					0,616
Миома матки	6/3,3	7/2,1	1/1,1	4/3,7	2/1,5
p		0,417	0,285	0,868	0,326
p ₁					0,289
Рубец на матке после КС	17/9,4	28/8,5	8/9,0	16/14,8	4/3,0
p		0,739	0,904	0,166	0,028
p ₁					0,002
Бесплодие в анамнезе	0	43/15,3	0	21/19,4	22/15,4
p		0,001	0,9	0,001	0,001
p ₁					0,02
ВЗОМТ в анамнезе	51/28,3	131/40,0	31/34,8	51/47,2	49/37,7
p		0,009	0,276	0,002	0,08
p ₁					0,139
ИППП в анамнезе	10/5,6	28/8,6	8/9,0	9/8,3	11/8,5
p		0,219	0,290	0,358	0,316
p ₁					0,972
Вагинит/вагиноз	67/37,2	99/30,3	24/27,0	43/39,8	32/24,6
p		0,111	0,095	0,662	0,019
p ₁					0,012

Примечание: p – относительно группы сравнения; p₁ – относительно женщин с АТО.

Коэффициент экстрагенитальной патологии на одну беременную в основной группе составил 2,7; а в группе сравнения – 0,6. Достоверно чаще в основной группе встречались следующие заболевания: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП), $p < 0,001$, артериальная гипертензия (АГ), $p < 0,001$, варикозная болезнь вен нижних конечностей, $p < 0,001$, хронический бронхит, $p = 0,002$, хронический холецистит, $p < 0,001$, хронический панкреатит, $p = 0,01$ и хронический гастрит, $p = 0,02$ (таблица 8).

Таблица 8 – Экстрагенитальная заболеваемость у пациенток с ожирением

Экстрагенитальные заболевания	Группа, n/%					
	Сравнения (C), $n = 180$	Основная (I), $n = 327$	ИзбМТ (IA), $n = 89$	ATO (IB-ATO) $n = 108$	ГТО (IB-ГТО), $n = 130$	
1	2	3	4	5	6	
Анемия	40/20,2	82/25	25/28,0	32/29,6	25/19,2	
p		0,472	0,291	0,160	0,524	
p_1					0,722	
Артериальная гипертензия	3/1,7	100/30,6	24/27	48/44,4	28/21,5	
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
p_1					< 0,001	
Вегетососудистая дистония	12/6,6	15/4,6	4/4,5	5/4,6	6/4,6	
p		0,319	0,479	0,478	0,447	
p_1					0,996	
ВБНК	26/14,4	104/31,5	27/30,3	37/34,2	40/30,8	
p		< 0,001	0,003	< 0,001	< 0,001	
p_1					0,567	
Врожденный порок сердца	0	2/0,61	1/1,1	0	1/0,8	
p		0,294	0,155	1,000	0,239	
Бронхиальная астма	1 (0,6)	4/1,2	2/1,1	1/0,9	1/0,8	
p		0,467	0,214	0,715	0,817	
p_1					0,896	
Хронический бронхит	4/2,2	32/9,8	8/9,0	14/13,0	10/7,7	
p		0,002	0,012	< 0,001	0,023	
p_1					0,179	
Хронический гастрит	10/5,6	28/8,6	8/9,0	8/7,4	12/9,2	
p		0,020	0,290	0,530	0,214	
p_1					0,614	

Окончание таблицы 8

1	2	3	4	5	6
Язвенная болезнь желудка/ДПК	0	7/2,1	3/3,4	3/2,8	4/3,0
<i>p</i>		0,049	0,013	0,025	0,018
<i>p</i> ₁					0,892
Хронический панкреатит	0	11/3,4	5/5,6	5/4,6	1/0,8
<i>p</i>		0,013	0,002	0,004	0,239
<i>p</i> ₁					0,059
Хронический холецистит	4/2,2	50/15,3	20/22,5	28/26,0	12/9,2
<i>p</i>		< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,006
<i>p</i> ₁					< 0,001
Хронический гепатит	0	3/0,9	1/1,1	1/0,9	1/0,8
<i>p</i>		0,198	0,155	0,196	0,239
<i>p</i> ₁					0,896
МАЖБП	38/21,1	177/54,5	27/30,3	103/92,6	48/38,5
<i>p</i>		< 0,001	0,097	< 0,001	0,003
<i>p</i> ₁					< 0,001
Хронический пиелонефрит	31/17,2	65/19,9	19/21,3	21/19,4	25/19,2
<i>p</i>		0,466	0,414	0,636	0,651
<i>p</i> ₁					0,967
Хронический цистит	4/2,2	14/4,3	5/5,6	4/3,7	5/3,8
<i>p</i>		0,231	0,146	0,459	0,401
<i>p</i> ₁					0,955
Мочекаменная болезнь	2/1,1	12/3,7	2/2,2	3/2,8	7/5,4
<i>p</i>		0,093	0,469	0,295	0,028
<i>p</i> ₁					0,319
Гипотиреоз	12/6,6	18 /5,8	5/5,6	5/4,6	8/6,2
<i>p</i>		0,596	0,740	0,478	0,857
<i>p</i> ₁					0,607
Аутоиммунный тиреоидит	2/1,1	4/1,2	1/1,1	1/0,9	2/1,5
<i>p</i>		0,735	0,556	0,720	0,593
<i>p</i> ₁					0,421
Миопия	33/18,3	64/19,6	19/21,3	18/16,7	27/20,8
<i>p</i>		0,735	0,556	0,720	0,593
<i>p</i> ₁					0,421

Примечание: *p* – относительно группы сравнения; *p*₁ – относительно женщин с АТО.

Необходимо отметить, что в группе женщин с избыточной массой тела уже достоверно чаще встречались АГ ($p < 0,001$), варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБНК) ($p = 0,002$), МАЖБП ($p = 0,09$), хронический холецистит ($p < 0,001$) и панкреатит ($p = 0,002$). В группе сравнения тройка часто выявляемой экстрагенитальной патологии: анемия, хронический пиелонефрит, варикозное расширение вен (таблица 8). При изучении заболеваемости у женщин с АТО, выявлено, что достоверно чаще встречались АГ ($p < 0,001$), МАЖБП ($p < 0,001$), хронический холецистит ($p < 0,001$), чем у женщин с ГТО. По другой нозологии достоверных изменений в группах не выявлено.

3.2 Анализ гестации и родов

Проведена оценка течения данной беременности у пациенток в группах (таблица 9).

Вторая половина беременности у пациенток была отягощена следующими гестационными осложнениями: преждевременным разрывом плодных оболочек (13,7 % в основной группе и 8,9 % в группе сравнения; $p = 0,10$); патологической прибавкой веса (43,4 и 32,8 %; $p = 0,53$), гестационным сахарным диабетом (ГСД) (24,4 и 10,5 %; $p < 0,001$), артериальной гипертензией (АГ), вызванной беременностью (16,8 и 9,4 %; $p = 0,02$), преэкламсией (ПЭ) умеренной (6,4 и 2,2 % соответственно; $p = 0,03$) и ПЭ тяжелой (10,6 и 1,1 %; $p < 0,001$), HELLP-синдромом (1,2 и 0 %; $p = 0,13$), ПН, определяемой клинически в виде нарушения маточно-плацентарного кровотока, дистрессом плода (21,3 и 14,4 %; $p = 0,05$), ПН, определяемой морфологически при исследовании последов (51,8 и 20,0 %; $p < 0,001$), внутрипеченочным холестазом (15,2 и 10 %; $p = 0,02$), кровотечением во время беременности (3,0 и 7,2 %; $p = 0,06$) (таблица 9).

В группе беременных с избыточной массой тела достоверно чаще встречалась неразвивающаяся беременность ($p = 0,04$), ГСД ($p < 0,001$), артериальная гипертензия, вызванная беременностью ($p = 0,04$), ПЭ тяжелой

степени ($p < 0,001$) и HELLP-синдром ($p = 0,04$) в сравнении с таковыми у женщин с нормальным весом. При сравнении частоты акушерских осложнений у женщин с избыточной массой тела и женщинами из основной группы достоверные отличия выявлены только по встречаемости плацентарной недостаточности ($p_1 < 0,001$) (таблица 9).

Таблица 9 – Осложнения гестации у пациенток с ожирением и избыточной массой тела

Осложнения гестации	Группа, n/%					
	Сравнения (C), $n = 180$	Основная (I), $n = 327$	p	ИзБМТ (IA), $n = 89$	p	p_1
Ранний токсикоз	100/55,6	268/82,1	< 0,001	76/85,3	< 0,001	0,44
Патологическая прибавка веса	59/32,8	142/43,4	0,53	36/40,4	0,21	0,61
Угроза невынашивания	19/10,5	41/12,6	< 0,001	11/12,4	0,65	0,96
Неразвивающаяся беременность	0	4/1,2	0,13	2/2,2	0,04	0,47
Самопроизвольный выкидыш	2/1,1	6/1,8	0,53	2/2,2	0,46	0,80
ИЦН	4/2,2	2/0,6	0,10	0	0,15	0,46
Вульвовагиниты	57/31,7	124/37,8	0,16	34/36,2	0,28	0,96
Преждевременный разрыв плодных оболочек	16/8,9	45/13,7	0,10	11/12,4	0,37	0,73
ГСД	19/10,5	80/24,4	0,003	23/25,9	< 0,001	0,79
АГ, вызванная беременностью	17/9,4	55/16,8	0,02	16/18	0,04	0,80
ПЭ умеренная	4/2,2	21/6,4	0,03	5/5,6	0,14	0,78
ПЭ тяжелая	2/1,1	35/10,6	< 0,001	9/10,1	< 0,001	0,87
HELLP-синдром	0	4/1,2	0,13	2/2,2	0,04	0,47
ПН клинически	26/14,4	70/21,3	0,05	8/8,91	0,20	< 0,001
ПН морфологически	36/20	170/51,8	< 0,001	16/18	0,69	< 0,001
Кровотечение при беременности	13/7,2	10/3,0	0,06	4/4,5	0,38	0,50
Внутрипеченочный холестаз	18/10	58/15,2	0,02	16/18	0,06	0,95

Примечание: p – относительно группы сравнения; p_1 – относительно основной группы.

При делении пациенток по типу ожирения при АТО достоверно чаще встречались осложнения после 22 недель гестации: угроза невынашивания ($p = 0,02$), развитие ГСД ($p = 0,02$), формирование ПН, выявленной морфологически ($p = 0,01$) (таблица 10).

Таблица 10 – Гестационные осложнения у женщин с ожирением и у женщин с андроидным типом ожирения (АТО) и гиноидным типом ожирения (ГТО)

Осложнение	Группа, n/%					
	IB-Ожирение, n = 238	IB-ГТО, n = 130	p	IB-АТО, n = 108	p	p ₁
Ранний токсикоз	192/81	86 /79,6	0,02	87/81,5	0,98	0,01
Патологическая прибавка веса	106/44,7	48/44,4	0,15	58/44,6	0,11	0,01
Угроза невынашивания	30/12,5	22/20,4	0,25	8/6,1	0,15	0,02
Неразвивающаяся беременность	2/0,8	2/1,9	0,53	2/1,5	0,41	0,85
Самопроизвольный выкидыш	4/1,7	4/3,7	0,38	0	0,17	0,06
ИЦН	2/0,8	0	0,29	2/1,5	0,41	0,12
Вульвовагиниты	90/37,9	37/34,3	0,07	50/38,5	0,13	0,05
Преждевременный разрыв плодных оболочек	34/14,3	23/21,3	0,38	21/16,2	0,22	0,72
ГСД	57/24,0	21/16,2	0,43	36/33,3	0,35	0,03
АГ, вызванная беременностью	39/16,4	24/22,2	0,44	15/11,5	0,55	0,34
ПЭ умеренная	16/6,7	9/8,3	0,94	7/5,5	0,93	0,89
ПЭ тяжелая	26/10,9	15/13,9	0,85	11/8,5	0,83	0,73
HELLP-синдром	2/0,8	2/1,9	0,53	0	0,34	0,04
ПН клинически	62/26,1	20/18,5	0,02	22/16,9	0,25	0,31
ПН морфологически	154/64,8	61/46,9	0,18	93/86,1	0,06	0,001
Кровотечение при беременности	6/2,5	3/2,8	0,90	3/2,3	0,89	0,62
Внутрипеченочный холестаз	42/17,7	23/21,3	0,99	19/14,6	0,99	0,98

Примечание: p – относительно группы с ожирением; p₁ – относительно группы женщин с гиноидным типом ожирения (ГТО).

Количество экстрагенитальной патологии во второй половине беременности возросло в группах, по сравнению с установленными заболеваниями при взятии на диспансерный учет в первом триместре. Анемия выросла на 11,3 % в основной группе и на 10,4 % в группе сравнения; инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) – на 8,21 и 5 % соответственно, холецистит – на 15,3 и 5,6 % при p = 0,001 соответственно; появились хронические запоры, ранее не диагностированные (11,9 %, в группе сравнения – 10,5 %, p = 0,271) (рисунок 3).

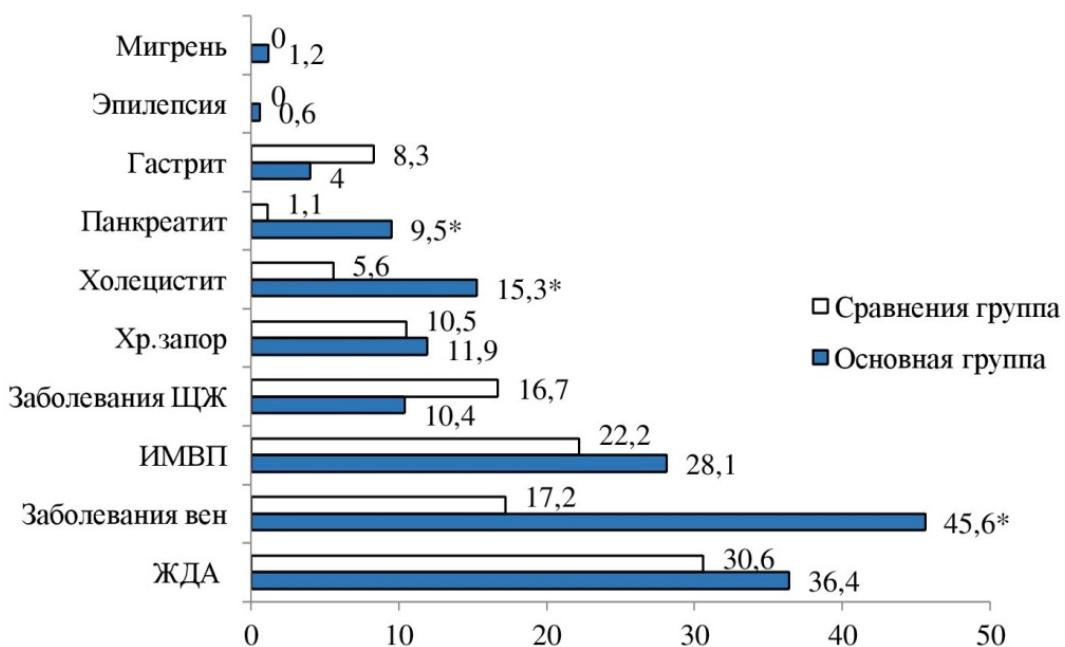


Рисунок 3 – Сопутствующая экстрагенитальная патология у женщин с ожирением, % (* $p < 0,05$)

Произошло увеличение количества заболеваний вен в группах (45,6 и 17,2 % соответственно; $p = 0,01$), а прирост составил 2,8 % в группе сравнения и 14,1 % в основной группе, заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) (10,4 и 16,7 %, $p = 0,139$), где преобладал гипотиреоз (рисунок 3).

При делении пациенток на подгруппы по типу отложения жира выявлены различия по встречаемости анемии (44,4 % в группе АТО и 29,2 % в группе ГТО; $p = 0,015$) и хронического панкреатита (13,9 и 5,4 % соответственно, $p = 0,003$) (таблица 11). Достоверных изменений по встречаемости экстрагенитальной патологии у женщин с избытом массы тела по сравнению с пациентками из групп АТО и ГТО не обнаружено (таблица 11).

Анализируя сроки родов в группах пациенток, выявлено, что в основной группе роды произошли в срок в 270/327 (82,5 %) случаев, по сравнению с таковыми в группе женщин с нормальной массой тела – в 161/180 (89,4 %); $p = 0,038$. При АТО в срок родили еще меньше женщин – 85/108 (78,7 %); $p = 0,013$, в этой же группе в два раза чаще пациенток родоразрешали досрочно, чем в группе с ГТО (17/108(15,7 %) против 10/130 (7,7 %), при $p = 0,052$) (рисунок 4).

Таблица 11 – Количество экстрагенитальных заболеваний у беременных с избытком массы тела и разными типами ожирения

Экстрагенитальная патология, выявленная в данную беременность	Группа, n/%		p	Группа, n/%	p_1	p_2
	IB-ATO, n = 108	IB-ГТО, n = 130				
Анемия	48/44,4	38/29,2	0,015	33/37,0	0,296	0,223
ИМВП	27/25,0	40/30,8	0,325	25/28,0	0,625	0,812
Гастрит	9/68,3	12/9,2	0,047	8/9,0	0,871	0,952
Хронический холецистит	28/11,1	14/10,7	0,345	21/23,6	0,707	0,011
Хронический панкреатит	15/13,9	7/5,4	0,003	5/5,6	0,056	0,941
Хронический запор	16/14,8	12/9,2	0,057	11/12,4	0,618	0,459
Заболевания вен нижних конечностей	46/42,6	62/47,7	0,432	41/46,0	0,625	0,813
Заболевания щитовидной железы	10/9,2	11/8,5	0,182	8/9,0	0,948	0,892

Примечание: p – относительно группы с ГТО, p_1 – сравнение группы с избытком массы тела и АТО, p_2 – сравнение группы с избытком массы тела и ГТО.

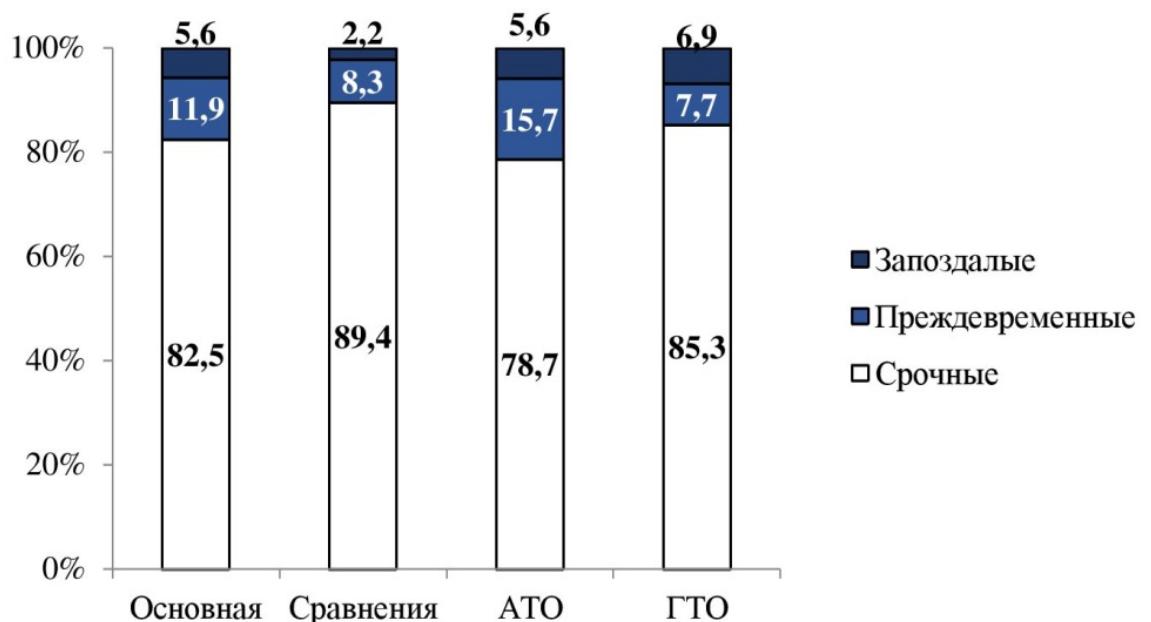


Рисунок 4 – Доля срочных, преждевременных и запоздалых родов у женщин с ожирением, (%): Основная – женщины с ожирением; Сравнения – женщины с нормальной массой тела; АТО – женщины с андроидным ожирением; ГТО – женщины с гиноидным ожирением

Женщины из группы с ГТО статистически не отличались по количеству срочных, запоздалых и преждевременных родов в сравнении с пациентками нормальной массы тела (рисунок 4).

Сравнивая метод родоразрешения, можно отметить, что 58/180 (32,2 %) женщин с нормальной массой тела родоразрешены путем кесарева сечения в сравнении с 135/327 (41,3 %) пациенток основной группы, $p = 0,045$. Самый высокий процент кесарева сечения выявлен в группе женщин с АТО – 59/108 (54,6 %) ($p < 0,001$ относительно группы сравнения). При гиноидном отложении жира кесарево сечение встречалось реже – в 38/130 (29,2 %) случаев, $p = 0,06$ (рисунок 5). Статистически значимо отличалось количество экстренных кесаревых сечений в основной группе и группе женщин с АТО, по сравнению с пациентками с нормальной массой тела (рисунок 5). При ГТО количество экстренных кесаревых сечений было такое же, как у женщин из группы сравнения.

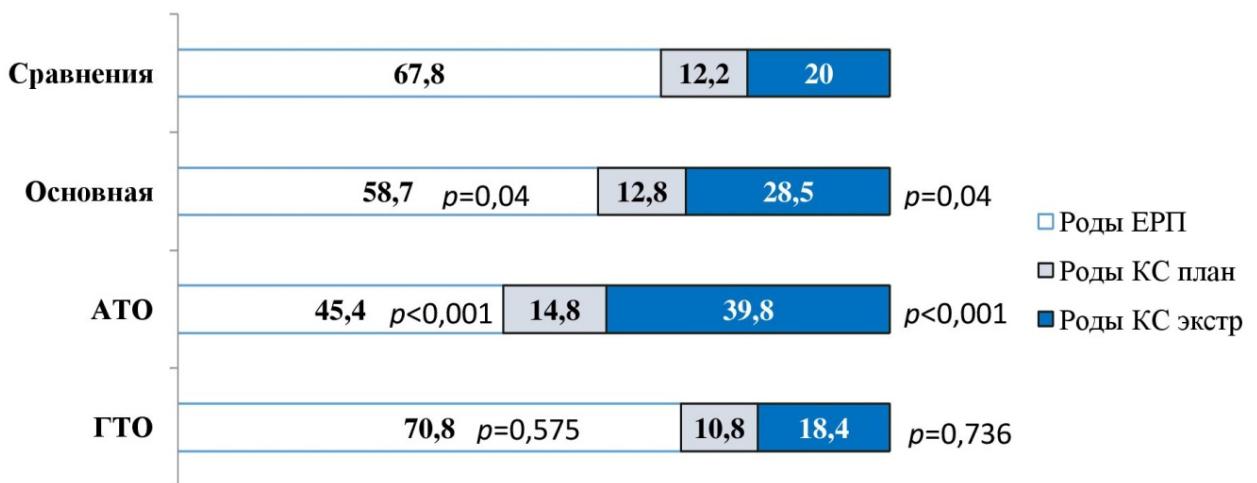


Рисунок 5 – Методы родоразрешения у женщин с разными типами ожирения, %:
ЕРП – естественные родовые пути; КС план – плановое кесарево сечение; КС экстр –
экстренное кесарево сечение, p – относительно группы сравнения

Показания для планового оперативного родоразрешения у женщин в группах не отличались, наиболее частыми показаниями служили рубцы на матке после предыдущего кесарева сечения, тазовое предлежание плода, предлежание плаценты и экстрагенитальная патология (таблица 12).

Показаниями для экстренного родоразрешения оперативным путем в основной группе были нарушения родовой деятельности, клинический узкий таз, неудачная попытка стимуляции родов, ПЭ тяжелой степени, дистресс плода, роды, осложнившиеся выходом мекония в амниотическую жидкость (таблица 12). Различия в группах недостоверны.

Таблица 12 – Показания для оперативного родоразрешения у женщин с разными типами ожирения (n в группах – количество беременных родоразрешенных только оперативным путем)

Родоразрешение показания	Группа (n/%)		p	Группа (n/%)		p ₁
	Основная (I), n = 135	Сравнения (C), n = 58		IB-АТО, n = 59	IB-ГТО, n = 38	
Плановое КС	40/29,6	22/37,9	0,258	15/25,4	14/36,8	0,231
Рубец/рубцы на матке	28 /20,7	17/29,3	0,197	9/15,2	8/21,0	0,464
Тазовое предлежание плода	6/4,4	3/5,2	0,826	2/3,4	4/10,5	0,155
Предлежание плаценты	2/1,5	0/0	0,352	1/1,7	½,6	0,752
Экстрагенитальная патология	4/3,0	2/3,4	0,859	3/5,0	½,6	0,554
Экстренное КС	92/68,1	36/62,1	0,413	41/69,5	24/63,2	0,518
Нарушения РД	56/41,5	15/25,8	0,040	30/50,8	26/68,4	0,150
Затрудненные роды вследствие несоответствия размеров таза и плода	5/3,7	1/1,7	0,468	4/6,8	½,6	0,339
Неудачная попытка стимуляции родов	12/8,9	4/6,9	0,646	10/17,0	2/5,2	0,08
Дистресс плода	6/4,4	10/17,2	0,004	3/5,0	3/7,9	0,622
Роды, осложненные выходом мекония в амниотическую жидкость	5/3,7	6/10,3	0,069	3/5,0	2/5,2	0,985
ПЭ тяжелой степени, HELLP	8/5,9	0/0	0,059	6/10,1	2/5,2	0,353

Примечание: p – по сравнению с группой сравнения; p₁ – по сравнению с группой с ГТО.

Выявлено, что у пациенток с избыtkом массы тела и ожирением чаще встречались аномалии родовой деятельности – в 178/ 327 (54,4 %) против 63/180 (35 %), $p < 0,001$, где превалировала слабость РД, что требовало рodoусиления 151/327 (46,1 %) против 47/180 (26,1 %), $p < 0,01$ на фоне периуральной анальгезии (ПЭДА) 178/327 (54,4 %) против 52/180 (28,9 %), $p < 0,001$ (таблица 13). У женщин с избыtkом массы тела количество осложнений и акушерских пособий значимо не отличалось от пациенток с нормальной массой тела.

Дистресс плода развился в 2 раза чаще у пациенток в группе с большей массой тела (22/327 (6,7 %) по сравнению, чем у женщин с нормальным весом 6/180 (3,3 %), $p = 0,116$). Только в основной группе были следующие

Таблица 13 – Количество осложнений и акушерских пособий у пациенток с ожирением в родах

Осложнения и пособия	Группа, n/%				
	Сравнения (C), n = 180	Основная (I), n = 327	ИзбМТ (IA), n = 89	ATO (IB-ATO) n = 108	ГТО (IB-ГТО), n = 130
Аномалии РД	63/35	178/54,4	36/40,4	68/70,3	66/50,8
p		< 0,001	0,38	< 0,001	0,01
p ₁					0,06
Родоусиление	47/26,1	151/46,1	30/33,7	65/60,1	56/43,0
p		< 0,001	0,19	< 0,001	< 0,001
p ₁					0,01
ПЭДА в родах	52/28,9	178/54,4	16/18	52/48,5	32/24,6
p		< 0,001	0,05	< 0,001	0,4
p ₁					< 0,001
Дистоция плечиков	0/0	11/3,3	0	7/6,5	4/3,0
p		0,01	0,46	< 0,001	0,02
p ₁					0,2
Дистресс плода	6/3,3	22/6,7	3/3,4	10/9,2	9/6,9
p		0,11	0,99	0,03	0,15
p ₁					0,51
Вакуум-экстракция плода	5/2,8	19/5,8	1/1,1	10/9,2	8/6,1
p		0,12	0,39	0,02	0,14
p ₁					0,37
Пособие Рубин 1,2	0	7/2,1	0	5/4,6	2/1,5
p		0,05	0,46	< 0,001	0,10
p ₁					0,16
Пособие Мак Робертса	0	11/3,3	0	5/4,6	2/1,5
p		0,01	0,46	< 0,001	0,10
p ₁					0,16

Примечание: p – относительно группы сравнения, p₁ – относительно женщин с ГТО.

осложнения: дистоция плечиков (11/327 (3,3 %)), применение пособий по Мак-Робертсу (11/327 (3,3 %)), пособий Рубин 1 и Рубин 2 (7/327 (2,1 %)). В группе беременных с АТО интранатальные осложнения и пособия в родах встречались чаще, чем в основной группе, чаще чем в группе беременных с ГТО: нарушения РД (68/108 (70,3 %), p = 0,06; p₁ < 0,001), ПЭДА (52/108 (48,5 %), p < 0,001;

$p_1 < 0,001$), дистоция плечиков (7/108 (6,5 %), $p < 0,001$; $p_1 = 0,2$), вакуум-экстракция плода (10/108 (9,2 %), $p = 0,02$; $p_1 = 0,37$). Дистресс плода встречался с одинаковой частотой в группах. Пациентки с избыточной массой тела имели частоту интранатальных осложнений, сравнимую с таковой у пациенток с нормальным весом (таблица 13).

Течение послеродового периода у части родильниц сопровождалось осложнениями, среди которых преобладали нарушения лактации (лактостаз, гипогалактия) (таблица 14).

Таблица 14 – Количество послеродовых осложнений у женщин с ожирением

Осложнения и пособия	Группа, $n/\%$				
	Сравнения (C), $n = 180$	Основная (I), $n = 327$	ИзБМТ (IA), $n = 89$	ATO (IB-ATO), $n = 108$	ГТО (IB-ГТО), $n = 130$
Субинволюция матки	9/5	73/22,3	12/13,5	30/27,8	30/23
p		< 0,001	0,01	< 0,001	< 0,001
p_1					0,88
Серома, нагноение шва	8/4,4	32/9,8	7/7,9	17/15,7	8/6,1
p		0,03	0,59	0,01	0,99
p_1					< 0,001
Эндометрит	0	4/1,2	0	2/1,8	2/1,5
p		0,25	0,25	0,16	0,2
p_1					0,852
ПРК	4/2,2	18/5,5	3/3,3	6/5,5	9/6,9
p		0,08	0,58	0,13	0,04
p_1					< 0,001
Экстирпация матки	1/0,5	3/0,9	0	1/0,9	2/1,5
p		0,66	0,48	0,71	0,38
p_1					0,67
Лактостаз	50/27,7	93/28,4	10/11,2	31/34,2	46/35,3
p		0,87	< 0,001	0,87	0,15
p_1					0,27
Гипогалактия	17/9,4	52/15,9	8/9,0	32/29,6	12/9,2
p		0,04	0,9	< 0,001	0,95
p_1					< 0,001

Примечание: p – относительно группы сравнения; p_1 – относительно женщин с ГТО.

Лактостаз встречался в группах с одинаковой частотой (50/180 (27,7 %) и 93/327 (28,4 %), $p = 0,87$). Гипогалактия у женщин с лишним весом выявлялась чаще (52/327 (15,9 %) против 17/180 (9,4 %), $p = 0,03$), при этом в каждой третьем случае – у женщин с ожирением по андроидному типу (32/108 (29,6 %) против 12/130 (9,2 %) в сравнении с женщинами с ГТО, $p < 0,001$). Надо отметить, что нами не было выявлено маститов ни в одной из групп родильниц, что, возможно, связано с методикой работы роддома по системе «Мать и Дитя».

При изучении частоты возникновения гнойно-септических послеродовых осложнений, оказалось, что у пациенток основной группы в каждом десятом случае происходило нагноение послеоперационных швов (32/327 (9,8 %), $p = 0,03$), что встречалось в 2 раза чаще, чем у женщин из группы сравнения (таблица 14). Так как отложение жира более выражено на передней брюшной стенке при АТО, ожидаемо произошло увеличение сером и нагноений швов у женщин из этой группы (17/108 (15,7 %) и 8/130 (6,1 %), $p < 0,001$) в сравнении с женщинами из группы ГТО. Субинволюция матки выявлялась в 4 раза чаще у женщин из основной группы (73/327 (22,3 %) и 9/180 (5,0 %), $p < 0,001$). Главную роль в патогенезе субинволюции матки играют снижение сократительной активности миометрия, длительное сохранение послеродового отека тканей, замедление лизиса коллагеновых волокон. Снижение сократительной способности не только замедляет восстановление, но и косвенно облегчает проникновение инфекции на поврежденную поверхность эндометрия, приводя к эндометриту. Только в группе женщин с лишним весом в 4/327 (1,2 %) случаях субинволюция реализовалась в эндометрит, при этом с одинаковой частотой независимо от распределения жира. Частота возникновения послеродовых кровотечений в группах значимо не отличалась (таблица 14).

Показатели материнского травматизма в родах через естественные родовые пути представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Эпизиотомия и разрывы мягких тканей промежности в родах у женщин в группах

Травматизм	Группа, <i>n</i> /%				
	Сравнения (C), <i>n</i> = 180	Основная (I), <i>n</i> = 327	ИзБМТ (IA), <i>n</i> = 89	ATO (IB-ATO) <i>n</i> = 108	ГТО (IB-ГТО), <i>n</i> = 130
Эпизиотомия	26/19,4	79/24,1	22/24,7	28/25,9	29/22,3
<i>p</i>		0,08	0,069	0,06	0,074
<i>p</i> ₁					0,515
Разрыв промежности I степени	18/10	39/11,9	13/14,6	16/14,8	10/7,6
<i>p</i>		0,512	0,266	0,221	0,485
<i>p</i> ₁					0,080
Разрыв промежности II, III степени	1/0,5	2/0,3	0	1/0,9	1/0,8
<i>p</i>		0,938	0,482	0,715	0,817
<i>p</i> ₁					0,896
Разрыв шейки матки	5/2,8	11/3,4	1/30,3	3/2,8	7/5,3
<i>p</i>		0,718	0,388	1,0	0,241
<i>p</i> ₁					0,319
Разрывы влагалища, половых губ	18/10	54/16,5	10/11,2	28/25,9	16/12,3
<i>p</i>		0,045	0,755	0,001	0,522
<i>p</i> ₁					0,002

Примечание: *p* – относительно группы сравнения; *p*₁ – относительно женщин с АТО.

Во втором периоде родов по показаниям родильницам исследуемых групп проводилась эпизиотомия в 79/327 (24,1 %) случаях в основной группе и в 26/180 (19,4 %) случаях в группе сравнения, *p* = 0,08 (таблица 15). Разрывы влагалища и половых губ достоверно чаще встречались в группе женщин с ожирением, наиболее часто – в группе с андроидным типом ожирения (таблица 15). У женщин с избыtkом массы тела достоверных различий не обнаружено, как в сравнении с женщинами с нормальным весом, так и с разными типами ожирения.

Риск развития послеродовой депрессии у женщин основной группы выявлен в 69/327 (21,1 %) против 17/180 (9,4 %) (*p* < 0,01) у женщин из группы сравнения.

Однако ни в одном из случаев в группах не потребовалась консультация психиатра. В группу лидеров по факторам риска развития послеродовой депрессии кроме дефицита 25-гидроксихолекальциферола (25OH(D)) вошли: возраст женщины старше 40 лет [$OR = 2,2$ при 95 % CI 1,47–4,45], ожирение II степени и выше [$OR = 1,9$ при 95 % CI 1,42–2,65] и оперативное родоразрешение [$OR = 1,8$ при 95 % CI 1,39–2,76].

3.3 Анализ перинатальных исходов

Средняя масса тела доношенных плодов при рождении значимо не отличалась в группах (3730 ± 180 и 3490 ± 167 г) (таблица 16), однако только в группе женщин с ожирением были рождены гигантские плоды в 5/327 (1,5 %) случаях, больше маловесных плодов к сроку гестации – в 23/327 (7,2 %) случаях.

Таблица 16 – Вес плода при рождении, оценка по шкале Апгар (1-я и 5-я минуты после родов) у пациенток с ожирением

Показатель	Группа				
	Сравнения (C), $n = 180$	Основная (I), $n = 327$	ИзБМТ (IA), $n = 89$	ATO (IB-ATO) $n = 108$	ГТО (IB-ГТО), $n = 130$
Средний вес плода, M (м)	3490 (167)	3730 (180)	3395 (135)	3885 (144)	3558 (192)
p	–	0,359	0,672	0,316	0,891
p_1	–	–	–	–	0,633
Оценка по шкале Апгар					
1-я минута	$7,96 \pm 0,16$	$7,42 \pm 0,12$	$7,65 \pm 0,22$	$7,30 \pm 0,41$	$7,35 \pm 0,11$
p	–	0,298	0,773	0,218	0,240
p_1	–	–	–	–	0,920
5-я минута	$8,91 \pm 0,13$	$8,11 \pm 0,14$	$8,65 \pm 0,25$	$7,77 \pm 0,32$	$8,02 \pm 0,44$
p	–	0,452	0,703	0,002	0,126
p_1	–	–	–	–	0,423

Примечание: p – относительно группы сравнения; p_1 – относительно женщин с ГТО.

Крупные плоды рождались у женщин в основной группе чаще (49/327 (15,3 %) против 9/180 (5,0 %), $p < 0,01$). Дистресс плода развился в 2 раза чаще у женщин в группе с большей массой тела (22/327 (6,7 %) по сравнению с беременными с нормальным весом 6/180 (3,3 %), $p = 0,116$). Ожидаемо балльная оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте составила: 1-я мин: $7,42 \pm 0,12$ основной группы против $7,96 \pm 0,14$ группы сравнения, $p = 0,298$; 5-я мин: $8,11 \pm 0,14$ против $8,91 \pm 0,13$ соответственно, $p = 0,452$. При этом достоверные различия выявлены только при оценке на 5-й минуте в группе пациенток с АТО по сравнению с пациентками с нормальным весом (таблица 16).

Только дети, родившиеся от тучных матерей, были переведены на 2-й этап лечения со следующей патологией: диабетическая фетопатия (11/327 (3,4 %) случаев), гипотрофия плода (23/327 (7,2 %), перинатальная энцефалопатия гипоксически-травматического генеза (47/327 (14,3 %) случаев) (таблица 17).

В группе пациенток с АТО достоверно чаще рождались дети с нарушениями фетометрических характеристик (крупные и маловесные) (таблица 17). Не выявлено различий в группе пациенток с избыtkом массы тела по количеству осложнений в сравнении с пациентками с нормальным весом. Достоверные изменения обнаружены в формировании перинатальной энцефалопатии у всех пациенток с лишним весом (в основной группе, группе с ГТО и АТО) в сравнении с этим параметром в группе пациенток с нормальным весом. В связи с наибольшей встречаемостью ГСД у пациенток с ожирением, особенно при отложении жира по андроидному типу, диабетическая фетопатия у новорожденных достоверно чаще обнаруживалась в группе пациенток с АТО – 7/108 (6,8 %), $p = 0,001$ (таблица 17). Развитие анемии новорожденных встречалось примерно с одинаковой частотой в группах.

Таким образом, вероятность развития акушерских и перинатальных осложнений увеличивалась у женщин с ожирением по сравнению с женщинами с нормальной массой тела (таблица 18), кроме вероятности оперативного родоразрешения путем кесарева сечения $OR\ 1,447\ [95\ \% CI:\ 0,964\text{--}2,171]$, $p = 0,07$.

Таблица 17 – Количество перинатальных осложнений у новорожденных, родившихся от пациенток с разными типами ожирения

Перинатальные осложнения	Группа, n/%				
	Сравнения (C), n = 180	Основная (I), n = 327	ИзбМТ (IA), n = 89	ATO (IB-ATO) n = 108	ГТО (IB-ГТО), n = 130
Крупный плод	9/5	49/15,0	14/15,7	21/19,4	14/10,0
p		0,001	0,004	0,001	0,056
p ₁					0,003
Гигантский плод	0	5/1,5	0	4/3,7	1/0,8
p		0,096	1,0	0,010	0,239
p ₁					0,117
Недостаточный рост плода	6/3,3	23/7,2	2/2,2	13/12,6	8/6,2
p		0,087	0,622	0,004	0,238
p ₁					0,112
Перелом ключицы	2/1,1	8/2,5	0	4/3,9	4/3,1
p		0,262	0,319	0,136	0,216
p ₁					0,790
Кефалогематома	4/2,2	7/2,5	1/1,1	3/2,9	3/2,3
p		0,955	0,531	0,767	0,961
p ₁					0,818
ПЭП	22/12,2	128/39,9	10/11,2	52/50,5	66/51,1
p		0,001	0,815	0,001	0,001
p ₁					0,688
Анемия	4/2,2	18/5,6	2/2,2	7/6,8	9/7,0
p		0,083	0,990	0,068	0,042
p ₁					0,893
Диабетическая фетопатия	0	11/3,4	1/1,1	7/6,8	3/2,3
p		0,013	0,155	0,001	0,041
p ₁					0,111
Гипербилирубинемия	4/2,2	14/4,4	2/2,2	5/4,9	7/5,4
p		0,231	0,990	0,256	0,138
p ₁					0,792

Примечание: p – относительно группы сравнения; p₁ – относительно женщин с ГТО.

Таблица 18 – Отношение шансов вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ожирением

Группа	Группа –IB, n = 238		Группа С, n = 180		OR	S	95 % CI		p
	выявлено	нет	выявлено	нет			Ниж. граница	Верх. граница	
ГСД	57	181	19	161	2,669	0,286	1,523	4,676	< 0,001
ПН морфологически	154	84	36	144	7,333	0,230	4,668	11,521	< 0,001
Преэклампсия	42	196	6	174	6,214	0,449	2,579	14,974	< 0,001
Аномалии родовой деятельности	134	104	63	117	2,393	0,204	1,605	3,567	< 0,001
Гнойно-септическая инфекция после родов (субинволюция, нагноение швов, эндометрит)	89	149	17	163	5,727	0,288	3,257	10,070	< 0,001
Нарушения лактации (лактостаз, гипогалактия)	121	117	67	113	1,744	0,201	1,175	2,589	< 0,001
Макросомия	40	198	9	171	3,838	0,383	1,810	8,138	< 0,001
Диабетическая фетопатия	10	228	0	180	–	–	–	–	–
ПЭП	118	120	22	158	7,062	0,262	4,227	11,800	< 0,001
КС	97	141	58	122	1,447	0,207	0,964	2,171	0,07
Недостаточный рост плода	21	216	6	174	2,891	0,474	1,141	7,139	0,02

Примечание: Группа –IB – беременные с ожирением; группа С – беременные с нормальной массой тела.

При андроидном типе ожирения произошла еще большая реализация акушерской и перинатальной патологии (таблица 19) с достоверной разницей в сравнении с женщинами с гиноидным типом ожирения, где развитие гестационного сахарного диабета ($p = 0,147$), нарушения лактации ($p = 0,19$), макросомия ($p = 0,056$) и недостаточный рост плода ($p = 0,23$), вероятность кесарева сечения ($p = 0,51$) достоверно не отличались (таблица 20).

Таблица 19 – Отношение шансов вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений у женщин с андроидным типом ожирения

Группа	Группа –IB-ATO, <i>n</i> = 108		Группа С, <i>n</i> = 180		OR	S	95 % CI		<i>p</i>
	выявлено	нет	выявлено	нет			Ниж. граница	Верх. граница	
ГСД	36	72	19	161	4,237	0,317	2,276	7,887	< 0,001
ПН морфологически	79	29	36	144	10,897	0,286	6,219	19,091	< 0,001
Преэклампсия	26	82	6	174	9,195	0,472	3,644	23,205	< 0,001
Нарушения родовой деятельности	68	40	63	117	3,157	0,253	1,922	5,186	< 0,001
Гнойно-септическая инфекция после родов (субинволюция, нагноение швов, эндометрит)	49	59	17	163	7,963	0,320	4,254	14,906	< 0,001
Нарушения лактации (лактостаз, гипогалактия)	63	45	67	113	2,361	0,249	1,450	3,845	< 0,001
Макросомия	25	83	9	171	5,723	0,411	2,557	12,810	< 0,001
Диабетическая фетопатия	7	101	0	180	–	–	–	–	–
ПЭП	52	56	22	158	6,669	0,298	3,718	11,962	< 0,001
Кесарево сечение	59	49	58	122	2,533	0,251	1,550	4,139	< 0,001
Недостаточный рост плода	13	95	6	174	3,968	0,510	1,461	10,778	0,004

Примечание: Группа –IB-ATO – беременные с андроидным типом ожирения, группа С – беременные с нормальной массой тела.

Таблица 20 – Отношение шансов вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений у женщин с гиноидным типом ожирения

Группа	Группа –ІВ-ГТО, <i>n</i> = 108		Группа С, <i>n</i> = 180		OR	S	95 % CI		<i>p</i>
	выявлено	нет	выявлено	нет			Ниж. граница	Верх. граница	
ГСД	21	109	19	161	1,633	0,340	0,838	3,179	0,147
ПН морфологически	75	55	36	144	5,455	0,257	3,294	9,033	< 0,001
Преэклампсия	18	112	6	174	4,661	0,487	1,795	12,099	< 0,001
Аномалии родовой деятельности	66	64	63	117	1,915	0,235	1,208	3,035	0,006
Гнойно-септическая инфекция после родов (субинволюция, нагноение швов, эндометрит)	40	90	17	163	4,261	0,318	2,285	7,946	< 0,001
Нарушения лактации (лактостаз, гипогалактия)	58	72	67	113	1,359	0,234	0,858	7,946	< 0,001
Макросомия	14	116	9	171	2,293	0,444	0,961	5,473	0,056
Диабетическая фетопатия	3	127	0	180	–	–	–	–	–
ПЭП	66	64	22	158	7,406	0,287	4,217	13,007	< 0,001
Кесарево сечение	38	92	58	122	0,869	0,250	0,532	1,419	0,51
Недостаточный рост плода	8	122	6	174	1,902	0,553	0,644	5,620	0,23

Примечание: Группа –ІВ-ГТО – беременные с андроидным типом ожирения, группа С – беременные с нормальной массой тела.

При гистологическом исследовании последов обнаружены признаки морфологических изменений в плаценте. Подробные гистологические признаки плацент у пациенток с ожирением представлены в таблице 21. Из всех случаев плацентарной недостаточности морфологически установленная хроническая ПН выявлена в 149/270 (55,1 %) случаев основной группы и только в 7/65 (10,8 %) – в группе сравнения, *p* < 0,001 (таблица 21).

Таблица 21 – Гистологические признаки плацент у пациенток с ожирением, *n*/%

Гистологические признаки	Основная группа (I), <i>n</i> = 270	Группа сравнения (C), <i>n</i> = 65	<i>OR</i>	CI	<i>p</i>
Расстройства маточно-плацентарного кровотока					
Инфаркт плаценты	36 /13,4	4/6,2	2,1	0,8–5,87	0,11
Полнокровие ворсин	132/48,9	12/18,5	2,64	1,56–14,47	< 0,001
Ретроплацентарная гематома	16/5,9	1/1,5	3,85	0,52–28,5	0,15
Неравномерное кровенаполнение ворсин и МВП	203/75,2	22/33,8	2,22	1,57–3,14	< 0,001
Нарушения плодово-плацентарного кровообращения					
Кровоизлияния в строму ворсин	165/61,1	5/7,7	7,94	3,4–18,54	< 0,001
Фиброз стромы ворсин	102/37,8	15/23	1,63	1,02–2,61	0,03
Тромбозы МВП	88/32,6	3/4,6	7,06	2,30–21,6	< 0,001
Тромбоз пупочной вены	12/4,4	0	–	–	0,08
Нарушение созревания ворсин					
Диссоциация	177/65,6	15/23	2,84	1,80–4,46	< 0,001
Склерозирование	32/11,9	3/4,6	2,56	0,81–8,12	0,09
Хаотичное ветвление ворсин	31/11,5	2/3,0	3,73	0,91–15,91	0,04
Патологические процессы в сосудах					
Облитерирующая ангиопатия стволовых и опорных ворсин	88/32,6	4/6,1	5,29	2,01–13,89	< 0,001
Воспалительные процессы					
Хориоамнионит	32/11,9	9/13,8	0,85	0,43–1,70	0,66
Очаговый базальный децидуит	41/15,2	7/10,8	1,41	0,66–2,99	0,36
Эндоваскулит	5/1,8	1/1,5	1,20	0,14–4,01	0,86
Лейкоцитарная инфильтрация	58/21,5	13/20	1,07	0,62–1,83	0,79
Кальцинаты на уровне стволовых и опорных ворсин	21/7,8	5/9,2	1,01	0,39–2,58	0,98
Аномалии развития					
Аномальное прикрепление пуповины	7/2,6	1/1,5	1,68	0,21–13,45	0,62
Фестончатая плацента	3/1,1	0	–	–	0,39
Дополнительная доля плаценты	4/1,5	1/1,5	0,96	0,10–8,47	0,97
Плацентарная недостаточность (морфологическая)					
Компенсации	121/44,9	58/89,2	–	–	< 0,001
Субкомпенсации	65/24,0	4/6,1	–	–	< 0,001
Декомпенсация	84/31,1	3/4,7	–	–	< 0,001

Примечание: *p* – относительно группы сравнения; *OR* – относительный риск.

В основной группе состояние декомпенсации ПН при наличии хронической ПН выявлялось у каждой третьей женщины в 84/270 (31,1 %), состояние субкомпенсации – в 65/270 (24,0 %) случаев (рисунок 6).

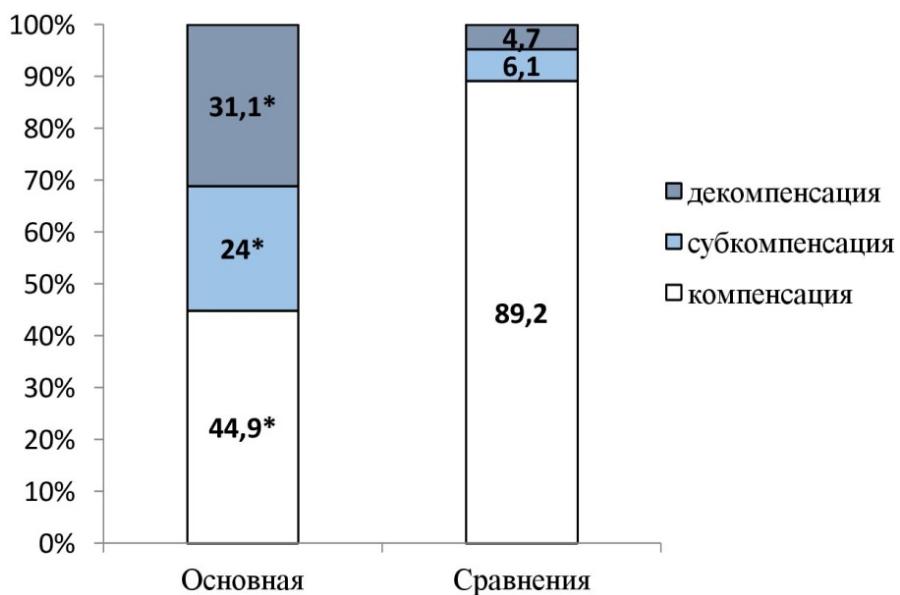


Рисунок 6 – Количество женщин с ожирением, имеющих плацентарную недостаточность, %:

* $p < 0,05$ по отношению к группе сравнения

В плацентах преобладали циркуляторные нарушения (расстройства маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока), которые обусловливались снижением скорости кровотока и отеком тканей, явлениями склерозирования, отложением кальциевых петрификатов.

Подобные изменения существенно уменьшают приток крови в межворсинчатые пространства, способствуют развитию ишемии плаценты. При этом компенсация ПН была выявлена в 58/65 (89,2 %) случаев в группе сравнения и меньше, чем в половине случаев (121/270 (44,9 %)) в основной группе. ПН в стадии субкомпенсации и декомпенсации определялись в 4 (6,1 %) и 3 (4,7 %) случаях соответственно у женщин группы сравнения. В результате напряженного действия механизмов компенсации организма женщин с ожирением происходит усиление васкуляризации ворсин, стимуляция ангиогенеза, образование синцитиальных узлов, пролиферации ворсин. Все эти защитно-приспособительные механизмы направлены на увеличение поступления питательных веществ плоду, снижая риск формирования задержки роста плода. В

группе женщин с ожирением облитерирующей ангиопатии стволовых и опорных ворсин выявлено достоверно чаще 88/270 (32,6 %) против 4/65 (6,1 %), $p < 0,001$ (таблица 21). Для женщин основной группы характерны микрососудистые катастрофы плацентарного комплекса: инфаркты, псевдоинфаркты, как в базальной, так и хориальной пластинках, тромбозы в межворсинчатом пространстве. Надо отметить, что тромбоз межворсинчатого пространства встречался у каждой третьей женщины основной группы (88/270 (32,6 %) против 3/65 (4,6 %), $p < 0,001$), а микротромбоз пупочной вены обнаружен только у женщин с ожирением – 12/270 (4,4 %), $p = 0,08$. Неадекватное формирование сосудов на этапе инвазии первой и второй волны при формировании хориального дерева в плаценте снижает выработку плацентарных гормонов, приводит к их дисфункции. Эти изменения также способствуют нарушению ангиогенеза в плаценте, уменьшению количества капилляров и медленному увеличению их диаметра в терминальных отделах ворсин. Нами обнаружено различие в группах по диссоциации ворсин (177/270 (65,6 %) и 15/65 (23,0 %), $p < 0,001$), хаотичному ветвлению ворсин (31/270 (11,5 %) и 2/65 (3,0 %), $p = 0,04$, склерозированию ворсин (32/270 (11,9 %) и 3/65 (4,6 %), $p = 0,09$. Обнаруженные воспалительные изменения в плацентах (хориоамнионит, децидуит, эндovаскулит, лейкоцитарная инфильтрация как признак воспаления) и сформировавшиеся аномалии строения (краевое прикрепление пуповины, фестончатая плацента и др.) в группах встречались с одинаковой частотой (таблица 21). Таким образом, развитие хронической ПН при ожирении проявляется нарушением созревания ворсин, диссоциированным маточно-плацентарным и плодово-плацентарным кровотоком. У женщин с ожирением чаще формируется ряд компенсаторных механизмов, способствующих поддержанию кровотока между матерью и плодом (облитерирующая ангиопатия стволовых и опорных ворсин, полнокровие ворсин, неравномерное наполнение ворсин и хориона). Кроме того, часто формируются тромбозы межворсинчатого пространства, что способствует частому формированию острой ПН на фоне уже существующей хронической ПН при ожирении.

Таким образом, нами выявлены изменения в образе жизни женщин с АТО: наиболее часто курение во время беременности, отсутствие трудовой занятости, неудовлетворительное питание. В анамнезе у этих пациенток – НМЦ, СПЯ, бесплодие, больше коморбидной патологии: АГ, болезни вен нижних конечностей, хронический холецистит, хронический панкреатит, МАЖБП. Женщины с андроидным отложением жира чаще имеют осложнения гестации: угрозу невынашивания и прерывание беременности, ПЭ, холестатический гепатоз и анемию. Чаще при АТО роды преждевременные индуцированные ввиду развития ПЭ и необходимости досрочного родоразрешения. Чаще формируются аномалии РД, родоусиление и ПДА, как итог – выше процент оперативного родоразрешения. В этой группе развивается чаще макросомия и связанные с ней осложнения: дистоция плечиков, пособия МакРобертсу, Рубин 1 и 2. Послеродовые гнойно-септические осложнения при АТО (нагноение и серома шва, разрыв влагалища и половых губ) выявлены чаще. Таким образом, ожирение, особенно его андроидный вариант с отложением жира в висцеральной области, является тяжелым фоном, а иногда и причиной для развития осложнений во время гестации, в родах и послеродовом периоде. Крайне неблагоприятно ожирение влияет на перинатальные исходы.

Результаты данной главы опубликованы в периодических изданиях и сборниках научно-практических конференций [57, 62, 67, 69, 74, 78, 97].

ГЛАВА 4.

АДИПОКИНЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

4.1 Лептин, растворимый рецептор лептина

Содержание лептина в сыворотке крови здоровых беременных с нормальной массой тела оказалось в 1,5 раза выше ($15,6 \pm 1,2$ нг/мл), чем у небеременных женщин ($9,8 \pm 0,1$ нг/мл) ($p = 0,02$) (таблица 22).

Таблица 22 – Содержание лептина и растворимого рецептора лептина (РРЛ) в сыворотке крови женщин ($M \pm m$)

Группа	Лептин, нг/мл ($M \pm m$)	p	p_1	РРЛ, нг/мл ($M \pm m$)	p	p_1
Контроль, (К)	$9,8 \pm 0,1$	< 0,001	< 0,001	$12,1 \pm 0,6$	0,001	0,001
Группа сравнения, (С)	$15,6 \pm 1,2$	< 0,001	< 0,001	$11,2 \pm 0,8$	0,001	0,001
Основная группа, (I)	$58,1 \pm 7,1$	–	0,78	$8,7 \pm 0,5$	–	0,63
IA (беременные с ИзБМТ)	$37,9 \pm 4,0$	0,01	< 0,001	$10,8 \pm 0,4$	0,001	0,001
IB (беременные с ожирением)	$60,5 \pm 4,8$	0,78	–	$8,3 \pm 0,6$	0,62	–
IB – АТО	$62,3 \pm 4,2$	0,61	0,77	$7,1 \pm 0,2$	0,003	0,06
IB – ГТО	$55,8 \pm 3,6$	0,77	0,43	$7,9 \pm 0,9$	0,49	0,77
IB-I	$51,3 \pm 5,6$	0,45	0,21	$9,9 \pm 0,7$	0,04	0,06
IB-II	$74,7 \pm 6,5$	0,09	0,08	$7,8 \pm 0,5$	0,28	0,61
IB-III	$83,9 \pm 7,5$	0,01	0,01	$4,7 \pm 0,5$	0,001	0,001
IB – I-ГТО	$50,0 \pm 4,9$	0,35	0,13	$9,6 \pm 1,1$	0,11	0,03
IB – II-ГТО	$73,0 \pm 6,3$	0,12	0,12	$8,1 \pm 0,8$	0,39	0,83
IB – III-ГТО	$80,8 \pm 7,5$	0,03	0,02	$6,2 \pm 0,6$	0,001	0,001
IB – I-ATO	$52,8 \pm 5,8$	0,56	0,31	$7,4 \pm 0,9$	0,04	0,2
IB – II-ATO	$76,2 \pm 6,1$	0,053	0,04	$5,1 \pm 0,4$	0,001	0,001
IB – III-ATO	$88,6 \pm 8,8$	< 0,001	< 0,001	$3,2 \pm 0,5$	0,001	0,001

Примечание: p – в сравнении с основной группой; p_1 – в сравнении с группой женщин с ожирением.

При сочетании беременности с ожирением содержание лептина еще более значимо повышалось, и среднее значение составило $60,5 \pm 4,8$ нг/мл ($p < 0,001$). Обнаружена прямая умеренная корреляционная зависимость ИМТ и содержания лептина у пациенток повышенного питания ($r = +0,464$; $p = 0,04$) (рисунок 7). При избыточной массе тела содержание лептина составило $37,9 \pm 4,0$ нг/мл; I степень ожирения – $51,3 \pm 5,6$ нг/мл; II степень ожирения – $74,7 \pm 6,5$ нг/мл; и самый высокий показатель выявлен у женщин с III степенью ожирения – $83,9 \pm 7,5$ нг/мл. Установлены достоверные различия в содержании лептина в сыворотке крови при делении беременных на подгруппы по ИМТ с поправкой Бонферрони. У женщин с избыточной массой тела отличия выявлены с группами женщин с II и III степенью ожирения ($p = 0,02$ и $p = 0,001$ соответственно). При межгрупповом сравнении показателя по степени ожирения достоверные различия найдены при сравнении групп женщин с I и III степенью ожирения ($p = 0,001$).

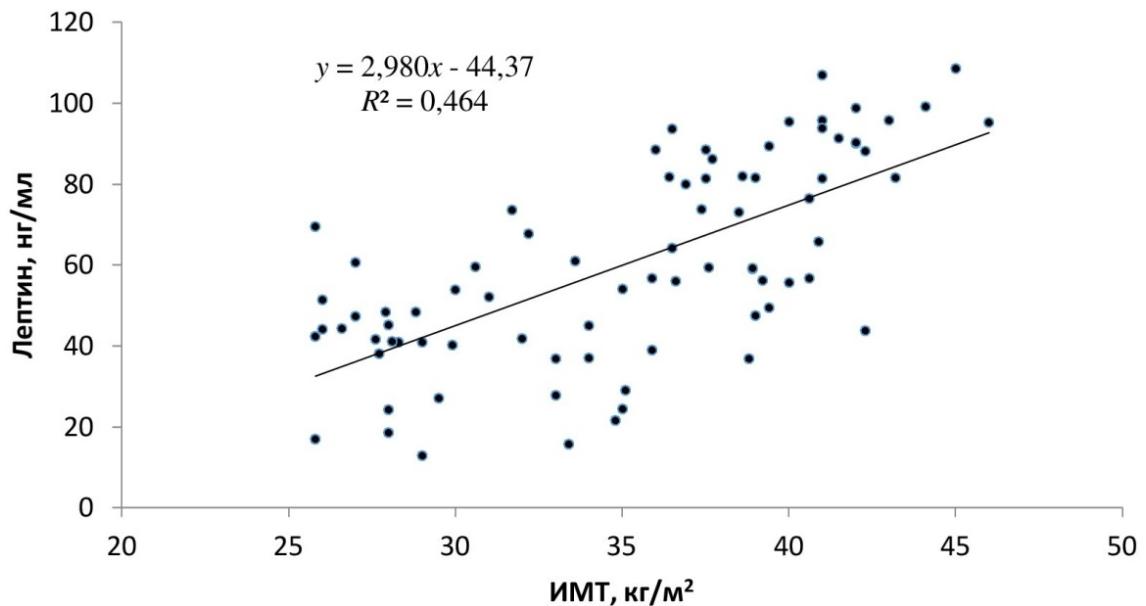


Рисунок 7 – Корреляционная взаимосвязь содержания лептина (нг/мл) в сыворотке крови женщин и ИМТ (кг/м²)

При делении пациенток по типу ожирения в подгруппах оказалось, что содержание лептина в каждой из подгрупп было выше при АТО, чем при ГТО. Показатели составили: при I степени ожирения $52,8 \pm 5,8$ нг/мл в сравнении

$50,0 \pm 4,9$ нг/мл ($p = 0,713$); при II степени $76,2 \pm 6,1$ нг/мл в сравнении с $73,0 \pm 6,3$ нг/мл ($p = 0,716$); и при III степени $88,6 \pm 8,8$ нг/мл в сравнении с $80,8 \pm 7,5$ нг/мл ($p = 0,502$) (рисунок 8). Межгрупповые различия при нарастании степени ожирения (с поправкой Бонферрони) выявлены только между I и III степенью как при АТО, так и при ГТО.

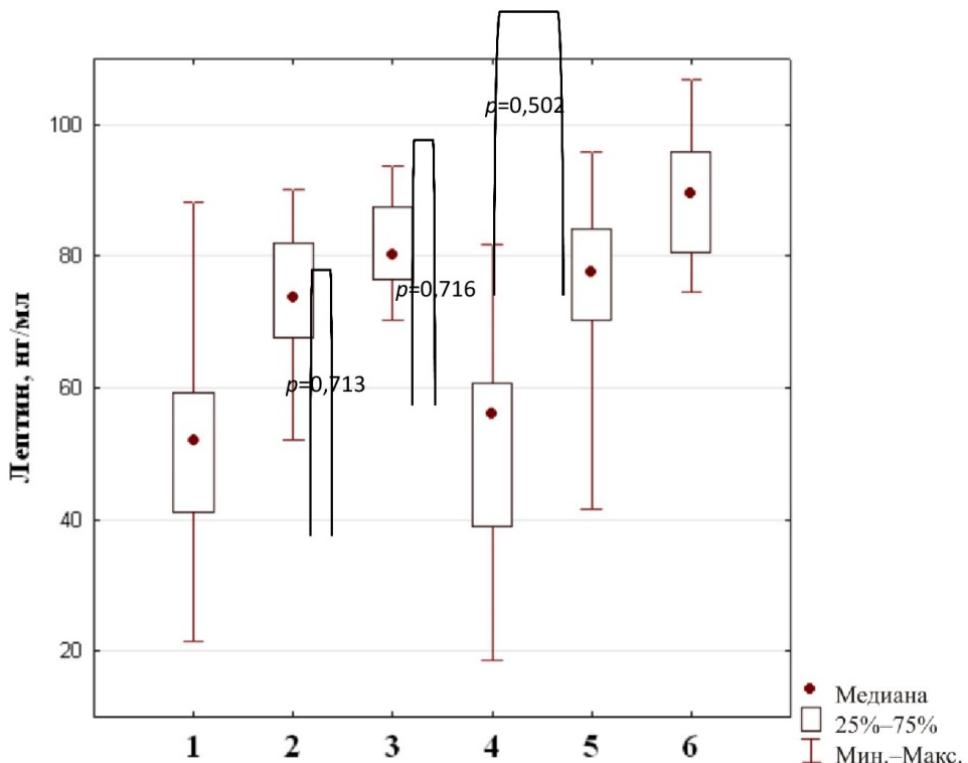


Рисунок 8 – Содержание лептина в сыворотке крови беременных в зависимости от типа и степени ожирения: 1 – беременные с ГТО I степени; 2 – беременные с ГТО II степени; 3 – беременные с ГТО III степени; 4 – беременные с АТО I степени; 5 – беременные с АТО II степени; 6 – беременные с АТО III степени

Растворимый рецептор лептина. Содержание РРЛ в сыворотке крови беременных и небеременных женщин с нормальной массой тела не отличалось ($12,1 \pm 0,6$ и $11,2 \pm 0,8$ нг/мл соответственно, $p = 0,89$). В группе женщин с лишней массой телой показатель уменьшался и находился в обратной умеренной корреляции с ИМТ женщин ($r = -0,404$; $p = 0,04$) (рисунок 9).

Кроме того, выявлена заметная обратная корреляционная зависимость содержания РРЛ с лептином сыворотки у женщин с лишним весом ($r = -0,511$; $p = 0,048$) (рисунок 10).

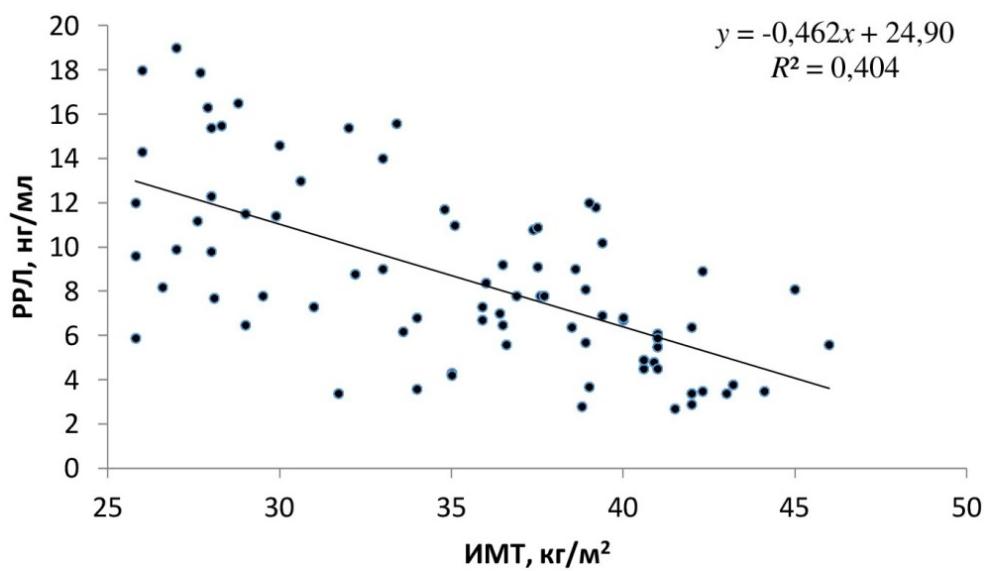


Рисунок 9 – Корреляционная взаимосвязь содержания растворимых рецепторов лептина (нг/мл) и ИМТ (кг/м²)

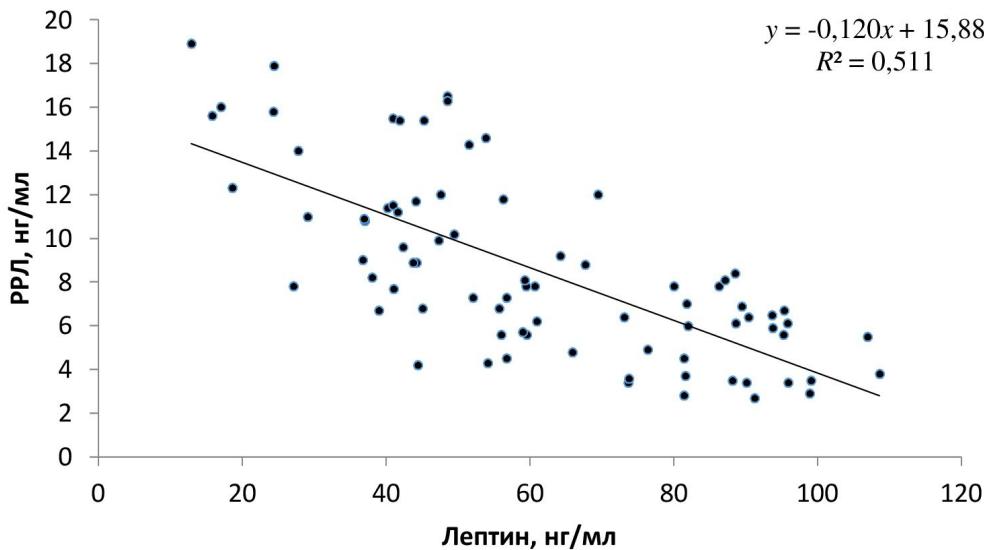


Рисунок 10 – Корреляционная взаимосвязь содержания лептина (нг/мл) и РРЛ (нг/мл) у женщин с ожирением

Средние показатели при делении на подгруппы составили: $10,8 \pm 0,4$ при избытке массы тела ($p = 0,871$); а при ожирении – $8,3 \pm 0,6$ ($p = 0,271$). При делении пациенток с ожирением по степени тяжести выявлены следующие показатели: $9,9 \pm 0,7$ при ожирении I степени ($p = 0,04$); $7,8 \pm 0,5$ при ожирении II степени ($p = 0,28$) и $4,7 \pm 0,5$ при ожирении III степени ($p = 0,001$) (таблица 19). При сравнении показателя РРЛ в подгруппах женщин при делении их по типу ожирения достоверных различий не выявлено. Обнаружены значимые различия

(с поправкой Бонферрони) в группах пациенток между I и III степенью ожирения, в том числе и при делении их на АТО и ГТО, $p = 0,02$ (таблица 22).

Все большую диагностическую ценность приобретает определение индекса свободного лептина (ИСЛ): отношение между уровнями лептина и растворимыми рецепторами лептина, умноженное на 100 [159; 290]. Чем выше показатель, тем более несостоительными являются рецепторы лептина, нарушаются передача сигнала, определяется неспособность повышенного уровня лептина подавлять аппетит и опосредовать снижение веса. Однако до сих пор отсутствуют данные о референсном диапазоне этого показателя, что ограничивает его использование. Этот показатель используется диетологами, как маркер нарушения пищевого поведения [179]. Выявлена прямая умеренная корреляция между индексом массы тела и индексом свободного лептина, что косвенно позволяет сделать вывод о наличии лептинорезистентности у женщин с большим весом ($r = 0,491$; $p = 0,02$) (рисунок 11).

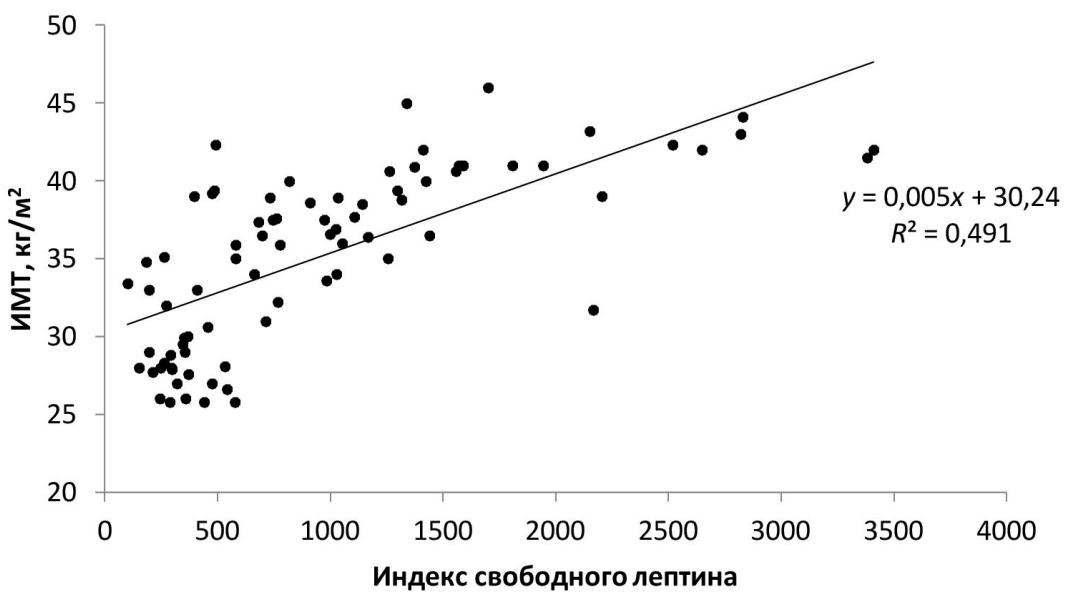


Рисунок 11 – Корреляционная взаимосвязь ИМТ (кг/м²) по оси Y и индекса свободного лептина по оси X

Самый низкий индекс свободного лептина оказался в группе небеременных женщин с нормальной массой тела ($80,5 \pm 7,6$ при $p < 0,001$) по сравнению с таковыми у беременных с нормальной массой и беременных с лишней массой тела (таблица 23). При избыточной массе тела ИСЛ составил

$344,6 \pm 78,4$; что почти в 2 раза было ниже, чем в основной группе, но выше, чем в группе сравнения, $p = 0,001$.

Таблица 23 – Индекс свободного лептина (ИСЛ) у женщин в зависимости от степени и типа ожирения

Группа	ИСЛ ($M \pm m$)	p	p_1
Контроль, (К)	$80,5 \pm 7,6$	< 0,001	< 0,001
Группа сравнения, (С)	$136,7 \pm 10,1$	< 0,001	< 0,001
Основная группа, (I)	$689,7 \pm 94,2$	–	0,87
IA(беременные с ИзБМТ)	$344,6 \pm 78,4$	< 0,001	0,01
IB (беременные с ожирением)	$712,0 \pm 102,1$	0,87	–
IB – АТО	$870,2 \pm 99,1$	0,14	0,22
IB – ГТО	$644,6 \pm 85,9$	0,68	0,56
IB-I	$521,2 \pm 56,5$	0,13	0,10
IB-II	$932,8 \pm 99,7$	0,08	0,12
IB-III	$1784,0 \pm 160,6$	< 0,001	< 0,001
IB – I-ГТО	$436,5 \pm 38,1$	0,01	0,01
IB – II-ГТО	$887,3 \pm 80,2$	0,08	0,14
IB – III-ГТО	$1228,0 \pm 185,6$	0,01	0,01
IB – I-ATO	$652,4 \pm 58,8$	0,73	0,61
IB – II-ATO	$1405,0 \pm 120,3$	< 0,001	< 0,001
IB – III-ATO	$2181,6 \pm 142,6$	< 0,001	< 0,001

Примечание: p – в сравнении с основной группой; p_1 – в сравнении с группой женщин с ожирением.

При увеличении массы тела ИСЛ нарастал и при морбидном ожирении оказался в 2,5 раза выше, чем в основной группе ($p = 0,001$), что соответствует нарастанию лептинорезистентности с увеличением количества жира в организме. При делении женщин с ожирением по типам оказалось, что андроидный тип вызывает более значимое повышение индекса лептинорезистентности – $870,2 \pm 99,1$, чем гиноидный тип – $644,6 \pm 85,9$ ($p = 0,09$). Самый высокий показатель ИСЛ выявлен в группе женщин с АТО III степени – $2181,6 \pm 142,6$, что превысило ИСЛ в сравнении с показателем группы сравнения в 16 раз.

4.2 Адипонектин

В сыворотке крови здоровых небеременных женщин с нормальной массой тела содержание адипонектина в сыворотке крови составило $12,4 \pm 0,7$ мкг/мл (таблица 24).

Таблица 24 – Содержание адипонектина и резистина в сыворотке крови женщин в зависимости от степени и типа ожирения ($M \pm m$)

Группа	Адипонектин, мкг/мл ($M \pm m$)	p	p_1	Резистин, нг/мл ($M \pm m$)	p	p_1
Контроль, (К)	$12,4 \pm 0,7$	$< 0,001$	$< 0,001$	$6,1 \pm 0,4$	$< 0,001$	0,05
Группа сравнения, (С)	$13,6 \pm 0,5$	$< 0,001$	$< 0,001$	$6,2 \pm 0,5$	$< 0,001$	0,05
Основная группа, (I)	$7,1 \pm 0,7$	–	0,79	$9,0 \pm 0,8$	–	0,58
IA(беременные с ИзБМТ)	$7,4 \pm 0,7$	0,37	0,53	$6,3 \pm 0,7$	$< 0,001$	0,01
IB (беременные с ожирением)	$6,8 \pm 0,8$	0,80	–	$9,8 \pm 1,2$	0,58	–
IB – АТО	$4,1 \pm 0,3$	0,001	$< 0,001$	$13,4 \pm 1,1$	$< 0,001$	0,03
IB – ГТО	$8,7 \pm 0,8$	0,13	0,07	$7,9 \pm 0,9$	0,36	0,21
IB-I	$6,9 \pm 0,8$	0,67	0,88	$9,8 \pm 0,9$	0,50	1,0
IB-II	$6,3 \pm 0,5$	0,38	0,38	$11,3 \pm 1,6$	0,20	0,45
IB-III	$5,9 \pm 0,5$	0,23	0,30	$10,4 \pm 1,3$	0,36	0,73
IB – I-ГТО	$9,0 \pm 0,6$	0,04	0,04	$7,0 \pm 0,9$	0,10	0,06
IB – II-ГТО	$7,8 \pm 0,7$	0,17	0,30	$8,3 \pm 0,9$	0,56	0,32
IB – III-ГТО	$7,1 \pm 0,8$	1,0	0,82	$7,7 \pm 0,9$	0,28	0,16
IB – I-ATO	$6,1 \pm 0,7$	0,35	0,43	$12,4 \pm 0,9$	0,03	0,08
IB – II-ATO	$5,6 \pm 0,4$	0,06	0,15	$14,5 \pm 1,2$	$< 0,001$	$< 0,001$
IB – III-ATO	$3,9 \pm 0,3$	$< 0,001$	$< 0,001$	$13,8 \pm 1,3$	$< 0,001$	$< 0,001$

Примечание: p – в сравнении с основной группой; p_1 – в сравнении с группой женщин с ожирением.

Содержание адипонектина в сыворотке беременных женщин с нормальной массой тела составил $13,6 \pm 0,5$ мкг/мл. Нет достоверной разницы в сравнении с показателем небеременных с нормальной массой тела ($p = 0,752$), и он статистически выше, чем у беременных с избытком массы тела и ожирением ($7,1 \pm 0,7$ мкг/мл; $p = 0,01$) (таблица 24). В сыворотке крови беременных с

ожирением выявлено снижение уровня адипонектина: при I степени ожирения – $6,9 \pm 0,8$ мкг/мл; при II степени – $6,3 \pm 0,5$ мкг/мл ($p_{I-II} = 0,506$); при III степени ожирения – $5,9 \pm 0,5$ мкг/мл ($p_{II-III} = 0,615$) (рисунок 12, таблица 24).

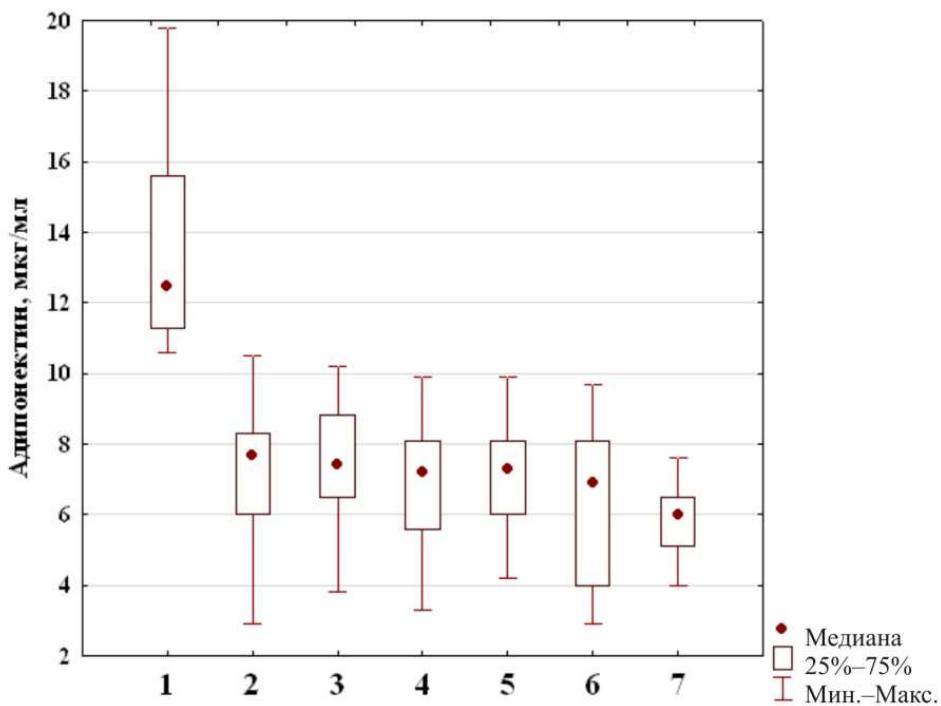


Рисунок 12 – Содержание адипонектина в сыворотке крови беременных, мкг/мл:
 1 – беременные с нормальной массой тела; 2 – беременные с избытком массы тела и ожирением; 3 – беременные с избытком массы тела; 4 – беременные с I степенью ожирения;
 5 – беременные со II степенью ожирения; 6 – беременные с III степенью ожирения

При нарастании ИМТ происходило снижение содержания адипонектина в сыворотке крови, выявлена умеренная обратная корреляционная зависимость: $r = -0,452$; $p = 0,02$ (рисунок 13).

Низкий уровень этого гормона в сыворотке крови предшествует инсулинерезистентности. Признаков манифестного диабета ни в одной из групп женщин не обнаружено, средние показатели содержание глюкозы в сыворотке крови всех беременных не превышали нормы (таблица 25).

Однако при проведении глюкозотолерантного теста в сроке беременности с 24 до 28 недель у беременных из группы АТО в 2 раза чаще развивался ГСД – в 36 из 108 случаев (33,3 %), $p = 0,02$ (таблица 10). При этом содержание глюкозы в сыворотке крови беременных в первом триместре с ожирением разной степени и типа в группах достоверно не отличалось (таблица 25).

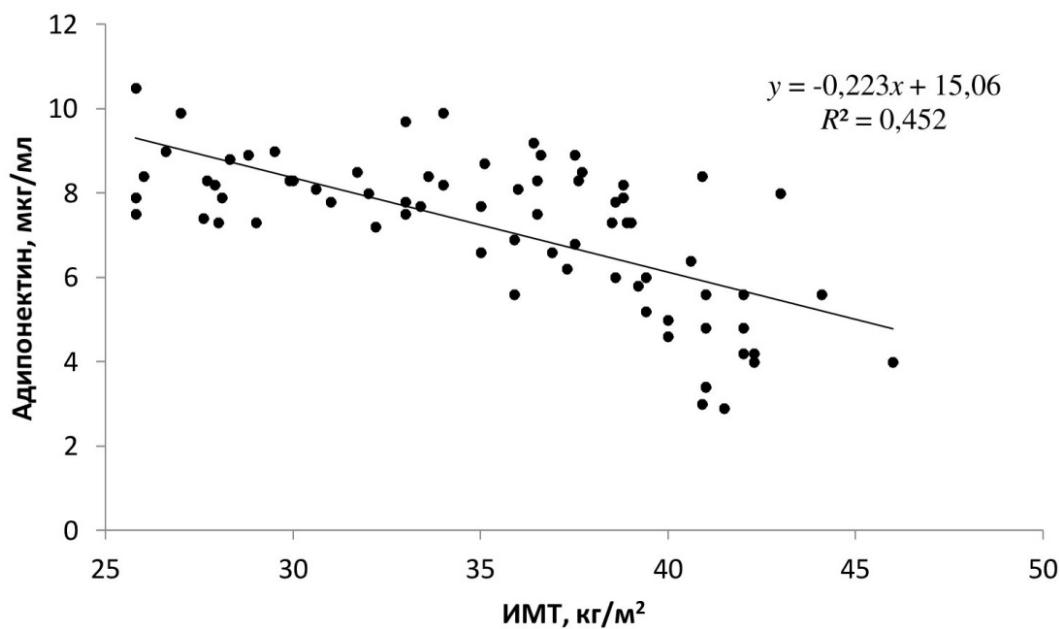


Рисунок 13 – Содержание адипонектина (мкг/мл) в сыворотке крови беременных в зависимости от ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)

Таблица 25 – Содержание глюкозы в плазме (натощак) беременных с ожирением разной степени и типа (первый триместр), $M \pm m$

Группа	Глюкоза, ммоль/л	<i>p</i>
Контроль, (K)	$3,9 \pm 0,2$	0,8
Группа сравнения, (C)	$3,8 \pm 0,4$	–
Основная группа, (I)	$4,2 \pm 0,3$	0,4
IA(беременные с ИзБМТ)	$4,1 \pm 0,3$	0,5
IB (беременные с ожирением)	$4,4 \pm 0,6$	0,4
IB – АТО	$4,6 \pm 0,3$	0,1
IB – ГТО	$4,3 \pm 0,5$	0,4
IB-I	$4,2 \pm 0,5$	0,5
IB-II	$3,9 \pm 0,4$	0,8
IB-III	$4,6 \pm 0,5$	0,4
IB – I-ГТО	$4,3 \pm 0,4$	0,4
IB – II-ГТО	$3,9 \pm 0,5$	0,8
IB – III-ГТО	$4,2 \pm 0,6$	0,5
IB – I-ATO	$3,5 \pm 0,5$	0,6
IB – II-ATO	$4,8 \pm 0,6$	0,1
IB – III-ATO	$4,6 \pm 0,4$	0,1

Примечание: *p* – в сравнении с группой женщин с нормальным весом (сравнения).

Лептин и адипонектин, оказывая системное влияние на организм женщины, играют основную роль в развитии и поддержании липостата. Эти два гормона оказывают разнонаправленное влияние на субклиническое воспаление и резистентность к инсулину. Нами рассчитан индекс отношения лептина к адипонектину (ИЛА). Этот показатель в группе сравнения составил $1,1 \pm 0,1$, что не отличалось от такового у небеременных женщин с нормальной массой тела (таблица 26).

Таблица 26 – Показатель индекса лептин/адипонектин (ИЛА) у женщин с разной степенью и типом ожирения, $M \pm m$

Группа	ИЛА ($M \pm m$)	p	p_1
Контроль, (К)	$0,9 \pm 0,1$	< 0,001	< 0,001
Группа сравнения, (С)	$1,1 \pm 0,1$	< 0,001	< 0,001
Основная группа, (I)	$8,1 \pm 0,3$	–	0,76
IA(беременные с ИзБМТ)	$4,9 \pm 0,6$	< 0,001	< 0,001
IB (беременные с ожирением)	$8,3 \pm 0,6$	0,76	–
IB – АТО	$12,9 \pm 0,9$	0,01	< 0,001
IB – ГТО	$6,4 \pm 0,5$	0,01	0,01
IB-I	$7,2 \pm 0,6$	0,18	0,20
IB-II	$12,2 \pm 0,5$	0,01	< 0,001
IB-III	$15,2 \pm 1,1$	< 0,001	< 0,001
IB – I-ГТО	$5,0 \pm 0,3$	< 0,001	< 0,001
IB – II-ГТО	$9,2 \pm 0,8$	0,20	0,37
IB – III-ГТО	$11,9 \pm 1,2$	0,01	< 0,001
IB – I-АТО	$8,6 \pm 0,7$	0,51	0,74
IB – II-АТО	$13,5 \pm 1,1$	< 0,001	< 0,001
IB – III-АТО	$19,2 \pm 1,5$	< 0,001	< 0,001

Примечание: p – в сравнении с основной группой; p_1 – в сравнении с группой женщин с ожирением.

В группе женщин с избыtkом массы тела и ожирением ИЛА увеличивался и достигал значений $8,1 \pm 0,3$ ($p = 0,001$), в группе с ожирением был выше, чем в группе сравнения в 8 раз – $8,3 \pm 0,6$ ($p = 0,001$). Межгрупповые различия в показателе ИЛА при делении пациенток на степени ожирения были статистически значимыми (применялась поправка

Бонферрони) I степень – $7,2 \pm 0,6$; II степень – $12,2 \pm 0,5$ ($p_{I-II} = 0,02$); III степень – $15,2 \pm 1,1$ ($p_{II-III} = 0,03$) и дали прямую корреляционную зависимость от ИМТ $r = 0,892$; $p = 0,001$.

При делении пациенток с ожирением по типам оказалось, что самый выраженный дисбаланс адипокинов, а значит и более высокий показатель ИЛА, обнаружен в группе беременных с АТО – $12,9 \pm 0,9$ по сравнению с беременными с ГТО – $6,4 \pm 0,5$ ($p = 0,001$) (рисунок 14).

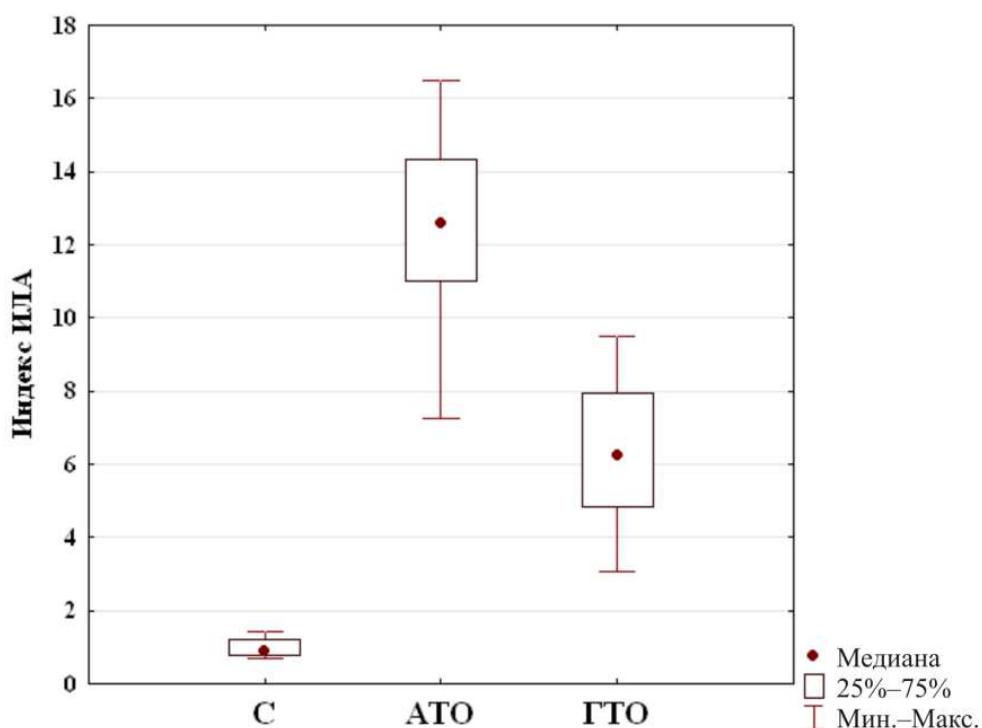


Рисунок 14 – Показатель индекса отношения лептина к адипонектину (ИЛА): С – беременные с нормальной массой тела; АТО – беременные с андроидным типом ожирения; ГТО – беременные с гиноидным типом ожирения

4.3 Резистин

Содержание резистина в сыворотке крови небеременных женщин при нормальном весе составило $6,1 \pm 0,4$ нг/мл и не отличалось от такового у женщин при беременности без ожирения (таблица 21). Резистин при

избыточной массе тела и ожирении во время беременности достоверно увеличивался до $9,0 \pm 0,8$ нг/мл по сравнению со значениями у беременных без ожирения – $6,2 \pm 0,5$ нг/мл ($p = 0,003$).

При делении на группы по типу ожирения при АТО обнаружено превышение содержания этого гормона почти в 2 раза по сравнению с женщинами из группы ГТО ($13,4 \pm 1,1$ и $7,9 \pm 0,9$ нг/мл соответственно, $p < 0,001$), межгрупповых различий при делении беременных по степени ожирения не установлено. Эти данные свидетельствуют о выраженной ИР в группе женщин с АТО: у таких пациенток чаще происходит разбалансировка углеводного обмена во время беременности и формирование ГСД. Результаты данной подглавы опубликованы в периодических изданиях и материалах конференций [56, 58, 61, 67, 67, 68, 72, 95].

Учитывая выраженный дисбаланс адипокинов в сыворотке крови женщин с ожирением, особенно с АТО, проведено определение корреляционных связей между показателями адипокинов, индексами ИЛА, ИСЛ и акушерскими осложнениями у женщин с ожирением.

4.4 Прогнозирование плацентарной недостаточности

Наиболее частое осложнение у беременных с ожирением – развитие плацентарной недостаточности. В группе женщин с ожирением в 64,8 % случаев обнаружены морфологические признаки ПН в сравнении с 20 % у женщин с нормальным весом ($p = 0,01$). Клинически диагноз ПН во время беременности был диагностирован почти в 2 раза чаще у женщин с ожирением (26,1 % против 14,4 % случаев у женщин без ожирения, $p = 0,04$).

Соотношение лептина и адипонектина (ИЛА) достоверно и положительно коррелировало с индексом массы тела ($r = 0,892$; $p = 0,001$), коэффициентом отношения окружности талии к окружности бедер

выраженном в сантиметрах ($r = 0,731$; $p = 0,001$). Корреляции Спирмена использовались для определения коррелятов уровней ИЛА в сыворотке крови беременных. Пороговое значение для ИЛА определено как 5, при данном показателе чувствительность составила – 71,3 %, специфичность – 83,5 %; площадь под ROC-кривой – 0,801 (0,639–0,898); $p = 0,04$.

Для построения модели предикции риска развития плацентарной недостаточности был использован метод множественной логистической регрессии. В качестве независимых предикторов выступали андроидный тип ожирения, ИЛА, которые показали статистически достоверные отличия формирования плацентарной недостаточности. При $p < 0,05$ значение считалось статистически значимым. При изучении отношения шансов в группах по выявлению риска плацентарной недостаточности, выявлено что ИЛА был значительно связан с ПН в группе женщин с андроидным типом ожирения ($OR = 8,689$ [95 % CI: 3,420–13,811], $p = 0,02$), а также с более низким уровнем адипонектина (менее 10 нг/мл) ($OR = 2,892$ [CI 1,706–4,835]; $p = 0,01$) и более высоким уровнем лептина (более 30 нг/ мл) ($OR = 4,351$ [CI 3,672-5,099]; $p = 0,01$). Таких значительных связей в группе беременных женщин с гиноидным типом ожирения не выявлено (таблица 27).

Таблица 27 – Отношение шансов в группах по выявлению риска плацентарной недостаточности

Параметр	Лептин	Адипонектин	ИЛА
Фетоплацентарная недостаточность в группе беременных с АТО			
OR	4,351	2,892	8,689
CI	3,67–5,09	1,70–4,83	3,42–13,81
P	0,01	0,01	0,02
Фетоплацентарная недостаточность в группе беременных с ГТО			
OR	0,435	0,831	0,245
CI	0,12–0,89	0,43–0,97	0,19–0,42
P	0,126	0,06	0,09

Используя логистический регрессионный анализ, выявлены следующие независимые значимые показатели прогноза плацентарной недостаточности:

андроидный тип ожирения ($OR\ 7,355$ [95 % CI: 2,164–12,465], $p = 0,03$), индекс отношения лептина к адипонектину (ИЛА) ≥ 5 ($OR\ 8,689$ [95 % CI: 3,420–13,811], $p = 0,02$) (таблица 28).

Таблица 28 – Логистический регрессионный анализ – взаимосвязь между потенциальными прогностическими факторами и развитием плацентарной недостаточности

Прогностические факторы	B	СО	Вальд (χ^2)	<i>p</i>	OR	95 % CI для OR	
АТО	0,251	0,043	7,849	0,03	7,355	2,164	12,465
ИЛА ≥ 5	0,451	0,187	10,399	0,02	8,689	3,420	13,811

Примечание: В – коэффициент регрессии; СО – стандартная ошибка для коэффициента регрессии; Вальд – χ^2 Вальда, проверяет нулевую гипотезу о том, что относительный риск плацентарной недостаточности, связанный с данной переменной, равен единице; *p* – достигнутый уровень значимости для критерия χ^2 Вальда; OR – отношение рисков; 95 % CI для OR – 95 %-ный доверительный интервал для отношения рисков, нижний предел и верхний предел.

Для оценки качества полученной модели был выполнен ROC-анализ с площадью под ROC-кривой, равной 0,774 [CI 0,632–0,843, $p = 0,04$] и качеством прогнозирования $Se = 61,8 \%$, $Sp = 74,1 \%$ (рисунок 15).

Первый шаг с включением предиктора АТО дал 77 % верного предсказания, второй шаг предсказания увеличил процент до 92 %, что свидетельствует о необходимости использовать оба показателя для прогнозирования плацентарной недостаточности. В исследовании выявлено, что при ИЛА ≥ 5 у женщин с АТО плацентарная недостаточность регистрируется в 87/101 (86,1 %) случаев, тогда как при ГТО – только в 16/75 (21,3 %) ($p = 0,001$). При сравнении процентных долей критерий Хи-квадрат = 23,165 ($p = 0,001$), при нормированном значении коэффициент Пирсона 0,440, сила связи относительно сильная. При гиноидном типе ожирения плацентарная недостаточность была выявлена в 57,7 %, при этом ИЛА ≥ 5 был у 21,3 % женщин, у остальных 78,7 % женщин этот показатель оказался менее 5. В группе беременных с ГТО при сравнении процентных долей Хи-квадрат = 2,667, $p = 0,07$, при коэффициенте сопряженности Пирсона 0,112,

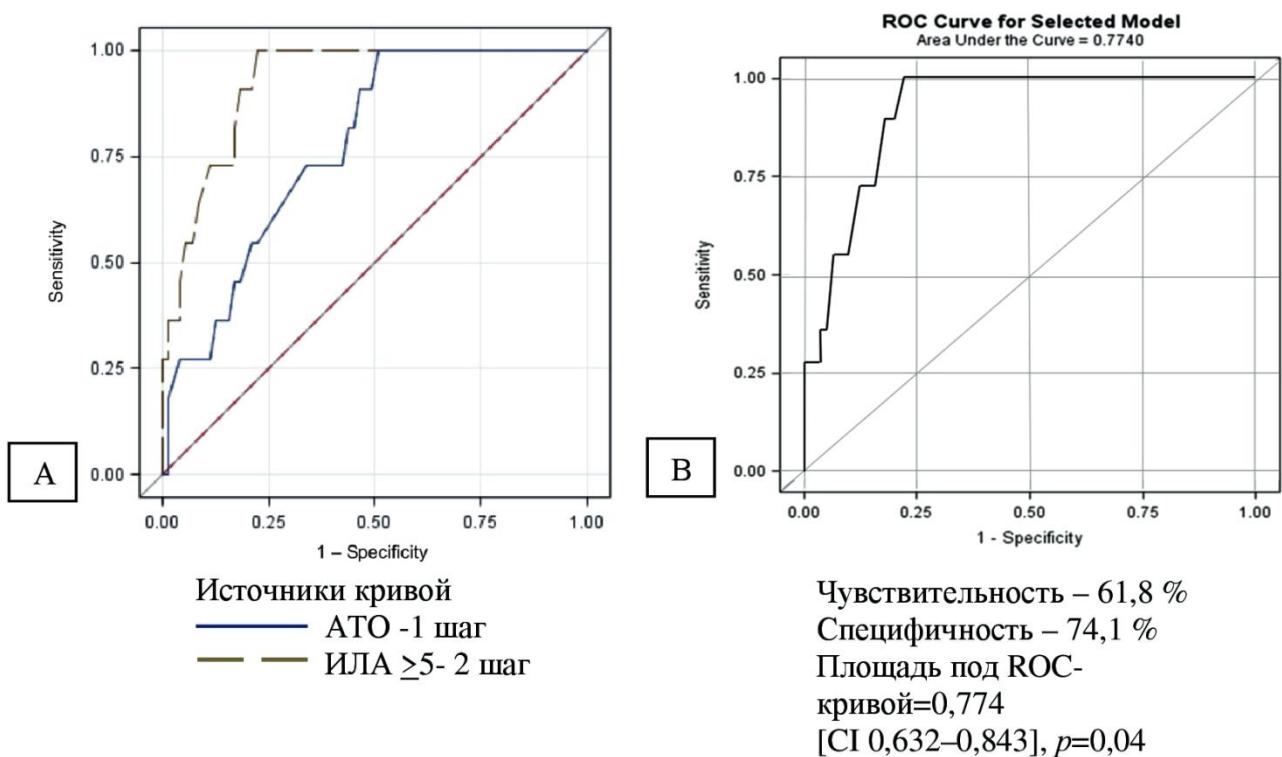


Рисунок 15 – ROC – кривая модели прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных с ожирением: А – пошагово; В – общая модель

сила связи слабая. Возникновение плацентарной недостаточности при андроидном ожирении сопровождается дисбалансом адипокинов, который проявляется снижением адипонектина и повышением лептина и выражается индексом (ИЛА) отношения лептина к адипонектину ≥ 5 , по сравнению с женщинами с гиноидным типом ожирения, где показатель индекса ИЛА < 5 ($p = 0,04$). Расчет коэффициентов правдоподобия способа прогнозирования плацентарной недостаточности показал LR полож = 2,39; LR отр = 0,52. Выявлена положительная диагностическая значимость.

Использование индекса отношения лептина к адипонектину у женщин с ожирением андроидного типа позволяет прогнозировать плацентарную недостаточность и формировать группу риска с первого триместра беременности (патент № 2738708 от 15.12.2020) (приложение Б). Таким образом, использование предложенного способа позволяет обеспечить ранний прогноз (на этапе формирования внезародышевых структур) патологии плацентарного комплекса, а именно плацентарной недостаточности, что позволяет вовремя сформировать группу риска беременных и профилактировать данную патологию. Значимым

модифицируемым фактором риска для развития плацентарной недостаточности является ожирение, особенно висцеральный (андроидный) тип отложения жира. Таким образом, еще на этапе прегравидарной подготовки женщину целесообразно информировать о возможном риске формирования плацентарной недостаточности, обусловленной нарушением липостата, что будет мотивировать пациентку на снижение массы тела. Разработан способ прогнозирования фетоплацентарной недостаточности у женщин с андроидным типом ожирения [129]. Результаты подглавы опубликованы в периодических изданиях и в сборниках материалов научно-практических конференций [84, 88, 91].

4.5 Прогнозирование макросомии плода

В группе беременных с избыточной массой тела и ожирением крупные плоды рождались в 16,5 % случаев, в группе женщин с ожирением в 16,8 % и только в 5 % случаев – у женщин с нормальной массой тела, $p = 0,04$. В группе женщин с ожирением рассчитан относительный риск макросомии в сравнении с женщинами с нормальной массой тела, который составил $RR = 3,376$ [95 % CI 1,682–6,775] с чувствительностью (Se) 0,81, специфичностью (Sp) 0,57. При делении пациенток по типу ожирения выявлено, что в группе пациенток с андроидным типом макросомия сформировалась у каждой четвертой женщины – 23,1 %, при расчетном относительном риске с 95 % доверительным интервалом ($RR = 4,630$ [95 % CI 2,245–9,546], Se – 0,74 Sp – 0,67), а при гиноидном типе у каждой десятой 10,8 %, $p = 0,01$, при расчете ($RR = 2,154$ [95 % CI 0,962–4,824], Se – 0,61, Sp – 0,60) в сравнении с женщинами с нормальной массой тела.

Ранее установлено, что возникновение макросомии при АТО матери сопровождалось изменением продукции и нарушением биодоступности лептина, расчетный индекс свободного лептина составил в среднем $870,2 \pm 99,1$ (таблица 23). Индекс свободного лептина сыворотки крови прямо коррелировал

с ИМТ ($r = 0,491$; $p = 0,02$). Корреляция Спирмена использовалась для определения коррелятов уровней ИСЛ в сыворотке крови женщин. Пороговое значение для ИСЛ определено как 500 ($Se = 0,75$, $Sp = 0,69$; площадь под ROC-кривой – 0,885 [CI 0,722–0,993]; $p = 0,04$). Логистический регрессионный анализ включал в качестве зависимых переменных АТО, ИСЛ > 500 и применялся как независимый фактор, способный предсказать макросомию. Произведено пошаговое включение прогнозных факторов в уравнение, где указан процент верного предсказания. Этот порядок иллюстрирует таблица 29. Первым шагом включен предиктор АТО, который дал верное предсказание в 60 %, далее включен предиктор ИСЛ при показателе более 500, при этом процент верного предсказания составил 79 %.

Таблица 29 – Результаты логистической регрессии прогноза макросомии у беременных с ожирением

Прогнозные факторы	B	CO	Вальд (χ^2)	p	OR	95 % CI для OR	
АТО	0,233	0,022	5,785	0,05	3,051	1,187	4,205
ИСЛ > 500	0,209	0,535	11,355	0,01	5,376	0,996	8,571

Примечание: В – коэффициент регрессии; CO – стандартная ошибка для коэффициента регрессии; Вальд – χ^2 Вальда, проверяет нулевую гипотезу о том, что относительный риск макросомии плода, связанный с данной переменной, равен единице; p – достигнутый уровень значимости для критерия χ^2 Вальда; OR – отношение рисков; 95 % CI для OR – 95 %-ный доверительный интервал для отношения рисков, нижний предел и верхний предел.

Для оценки качества полученной модели был выполнен ROC-анализ с площадью под ROC-кривой (AUC) = 0,733 [CI 0,646–0,817, $p = 0,04$] $Se = 73,8\%$, $Sp = 69,9\%$ (рисунок 16).

Это позволило предложить способ прогнозирования макросомии в первом триместре беременности. Расчет коэффициентов правдоподобия способа прогнозирования макросомии показал LR полож. = 2,45; LR отр. = 0,37. Выявлена положительная диагностическая значимость.

Таким образом, наши данные служат подтверждением наличия патогенетической связи макросомии плода и андроидного типа ожирения у

матери при дисбалансе адипокинов и формировании лептинерезистентности. Предложен способ прогнозирования макросомии у беременных женщин с андроидным типом ожирения путем определения индекса массы тела (ИМТ) и анализа крови, отличающийся тем, что в крови у беременной определяют содержание лептина и растворимых рецепторов лептина. Расчитывают индекс свободного лептина (ИСЛ), как отношение лептина к растворимым рецепторам лептина и умножают на 100. При ИСЛ > 500 прогнозируют развитие макросомии у беременных женщин с ИМТ более 30 кг/м². Получен патент № 2779994 от 16.09.2022 [130] (приложение Б).

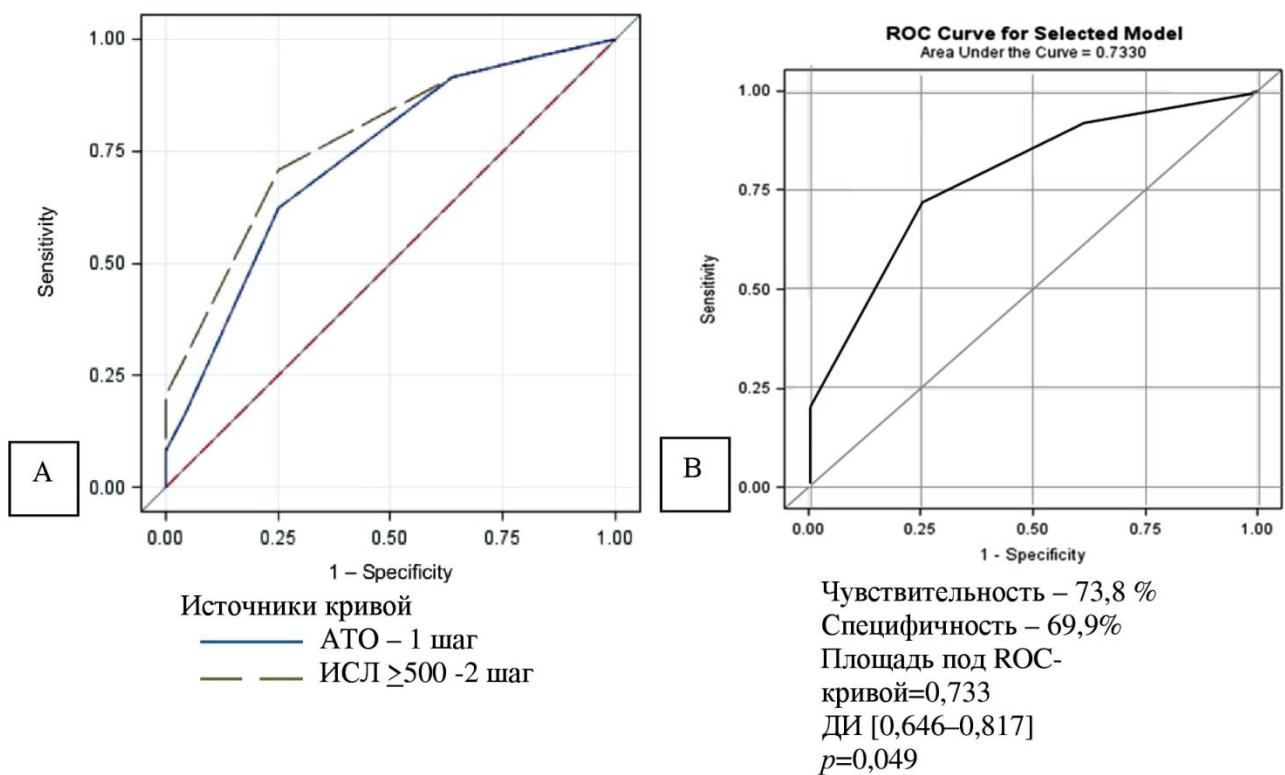


Рисунок 16 – ROC – кривая модели прогнозирования макросомии у беременных с ожирением в первом триместре пошагово (А), общая модель (В)

Женщины с андроидным типом ожирения должны быть отнесены в группу риска по формированию крупного плода, для каждой из них должен быть разработан персонализированный план ведения беременности и родов с целью снижения акушерских и перинатальных осложнений. Результаты подглавы опубликованы в периодических изданиях и в сборниках материалов научно-практических конференций [84, 88, 91, 93, 94].

ГЛАВА 5.

ВИТАМИН D В ПРОГНОЗИРОВАНИИ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

5.1 Витамин D

Среднее содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови небеременных женщин с нормальной массой тела составило 28,3 ± 1,8 нг/мл (таблица 30), и этот показатель был ниже установленной нормы для женщин Российской Федерации (30 нг/мл) [45].

Таблица 30 – Содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови беременных с разной степенью и типом ожирения, нг/мл ($M \pm m$)

Группа	25(OH)D ₃ , нг/мл, ($M \pm m$)	p	p_1
Контроль, (К) – небеременные с нормальной массой тела	28,3 ± 1,8	0,001	0,001
Контроль 1 (К1) – небеременные с избыtkом массы тела и ожирением	19,7 ± 2,6	0,65	0,98
Группа сравнения, (С)	25,5 ± 2,6	0,02	0,04
Основная группа, (I)	18,4 ± 1,3	–	0,46
IA (беременные с ИзбМТ)	23,8 ± 1,7	0,01	0,058
IB (беременные с ожирением)	19,8 ± 1,2	0,46	–
IB – АТО	16,4 ± 1,5	0,32	0,08
IB – ГТО	20,3 ± 1,7	0,40	0,81
IB-I	21,6 ± 2,4	0,26	0,5
IB-II	16,9 ± 1,4	0,44	0,13
IB-III	13,8 ± 1,5	0,02	0,002
IB – I-ГТО	23,4 ± 1,7	0,02	0,09
IB – II-ГТО	18,3 ± 1,6	0,95	0,45
IB – III-ГТО	15,9 ± 1,5	0,21	0,04
IB – I-ATO	19,5 ± 1,7	0,63	0,89
IB – II-ATO	15,4 ± 1,3	0,08	0,01
IB – III-ATO	11,7 ± 1,4	0,001	0,001

Примечание: p – в сравнении с группой женщин с ожирением и избыtkом массы тела; p_1 – в сравнении с группой с ожирением.

Содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови небеременных с избыtkом массы тела и ожирением было снижено и составило $19,7 \pm 2,6$ нг/мл ($p = 0,05$) по сравнению с небеременными с нормальной массой тела. Избыточное количество жировой ткани «кумулирует» липофильный витамин D, и женщины с ожирением имеют абсолютный его дефицит. При беременности расход витамина D увеличивается. При нормальном весе женщин с наступлением беременности этот показатель составил $25,5 \pm 2,6$ нг/мл, $p = 0,37$, в сравнении с небеременными при нормальном весе (таблица 30).

Содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови беременных с ожирением оказалось сниженным и составило $19,8 \pm 1,2$ нг/мл. Таким образом, средние показатели насыщенности витамином D не достигали нормы ни в одной из групп (рисунок 17).

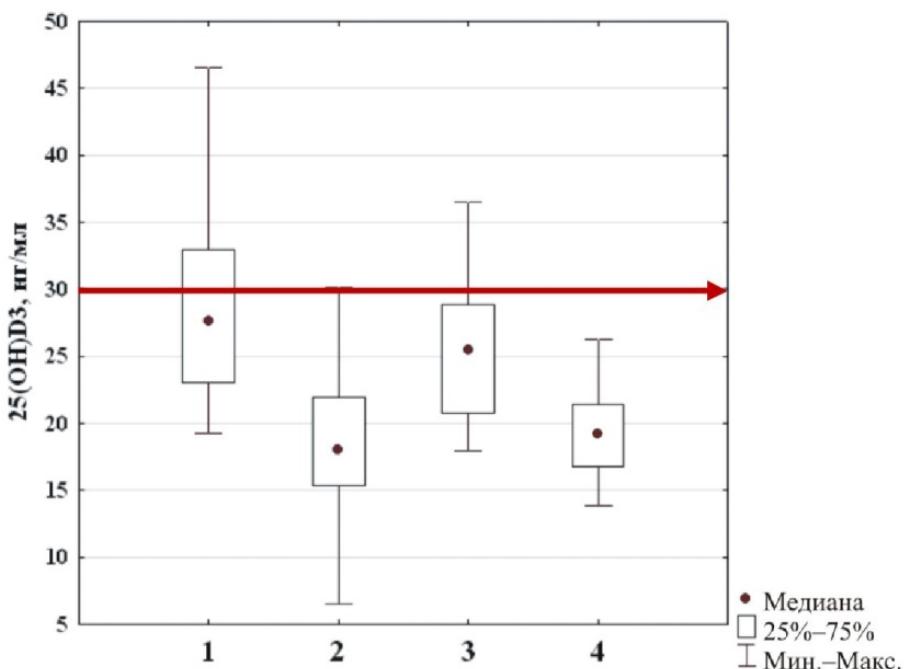


Рисунок 17 – Содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови женщин, нг/мл:
1 – небеременные с нормальной массой тела; 2 – беременные с ожирением;
3 – беременные с нормальной массой тела; 4 – небеременные с избыtkом массы тела
и ожирением

При изучении содержания 25(OH)D₃ в разные сезоны оказалось, что в летний период времени этот показатель у женщин в группах выше, чем в зимний период года: небеременные с нормальной массой тела: лето – $35,0 \pm 2,5$ нг/мл и

зима – $26,7 \pm 1,9$ нг/мл, $p = 0,008$; небеременные с ожирением и избытком массы тела: лето – $23,9 \pm 2,5$ нг/мл и зима – $18,1 \pm 2,3$ нг/мл, $p = 0,08$ (таблица 31).

Таблица 31 – Содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови женщин в зависимости от времени года, нг/мл

Группа	Контроль, $n = 80$	Контроль 1 (небеременные с избыточной массой тела и ожирением), $n = 17$	Группа сравнения (С), $n = 20$	Основная группа (I), $n = 130$
Среднегодовые показатели, $M \pm m$	$28,3 \pm 2,8$	$19,7 \pm 1,6$	$25,5 \pm 2,9$	$19,3 \pm 1,5$
$p_{1,2,3}$	–	$p_1 = 0,01$	$p_1 = 0,49$	$p_1 = 0,007$ $p_2 = 0,855$ $p_3 = 0,060$
Лето (май – август), $M \pm m$	$35,0 \pm 2,5$	$23,9 \pm 2,5$	$30,1 \pm 2,3$	$24,2 \pm 1,9$
$p_{1,2,3}$	–	$p_1 = 0,003$	$p_1 = 0,15$	$p_1 = 0,001$ $p_2 = 0,924$ $p_3 = 0,070$
Зима (сентябрь – апрель), $M \pm m$	$26,7 \pm 1,9$	$18,1 \pm 2,3$	$25,4 \pm 1,9$	$17,6 \pm 1,3$
$p_{1,2,3}$	–	$p_1 = 0,006$	$p_1 = 0,63$	$p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,859$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p_1 – в сравнении с контролем; p_2 – в сравнении с контролем 1 (небеременные с избыточной массой тела и ожирением); p_3 – в сравнении с группой сравнения.

При изучении содержания 25(OH)D₃ в сыворотке крови беременных с ожирением в зависимости от сезона определен дефицит $17,6 \pm 1,3$ нг/мл зимой (ноябрь – апрель включительно) и недостаток летом (май – октябрь включительно) – $24,2 \pm 1,9$ нг/мл, $p = 0,006$ (таблица 31). Выявлена обратная корреляционная зависимость степени ожирения и содержания витамина D₃ в сыворотке крови беременных со степенью ожирения, в зимний сезон выявлено снижение показателя при любой степени ожирения (рисунок 18). Независимо от степени ожирения у всех женщин содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови во время летнего сезона повышалось, что связано с большей инсоляцией и трансформацией активного гормона D через кожу, однако без дополнительной

дотации через 3–6 месяцев уровень 25(OH)D₃ вновь снижался. Гиповитаминоз D требует медикаментозной коррекции. Надо отметить, что даже летом при минимальной степени ожирения уровень витамина D не достиг своей нижней границы нормы (30 нг/мл).

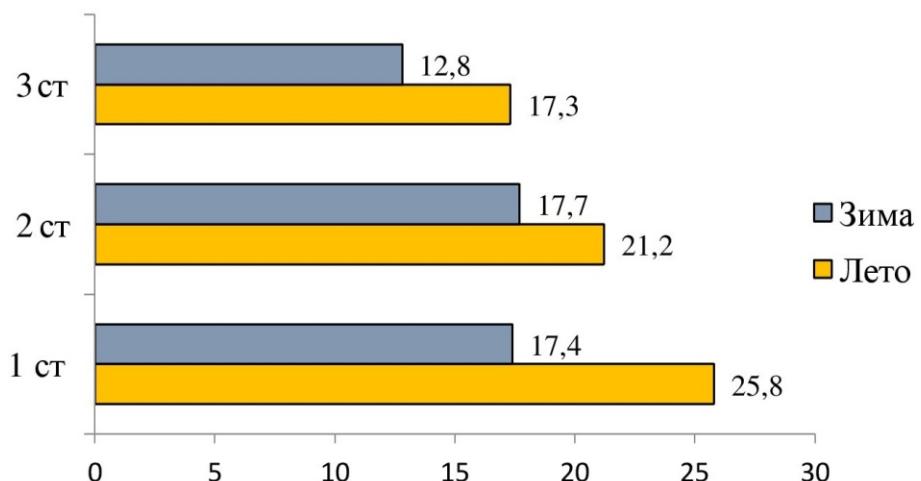


Рисунок 18 – Сезонная корреляция ИМТ (по степени) и содержанию 25(OH)D₃ в сыворотке крови беременных с ожирением

В нашем исследовании установлено, что распространенность гиповитаминоза D (суммарно дефицит и недостаток) по уровню 25(OH)D₃ среди женщин репродуктивного возраста города Перми составила 61 % (39 % – недостаток, 22 % – дефицит) (рисунок 19). Частота встречаемости гиповитаминоза D в группе небеременных с ожирением составила 90 % (34 % – дефицит, 56 % – недостаток). Усугубление гиповитаминоза объяснимо тем, что витамин D, являясь липофильным веществом, стремится перейти в «депо» в жировой ткани. При сочетании ожирения и беременности гиповитаминоз D выявлялся в 94 % случаев (43,0 % – дефицит, 51 % – недостаток) (рисунок 19). Достоверные отличия по нормальному содержанию 25(OH)D₃ установлены между группой небеременных с нормальной массой тела ($p = 0,001$) и группой беременных с ожирением ($p = 0,02$).

В сыворотке крови беременных выявлена обратная корреляционная зависимость между ИМТ и содержанием 25(OH)D₃, $r = -0,527$, $p = 0,03$ (рисунок 20).

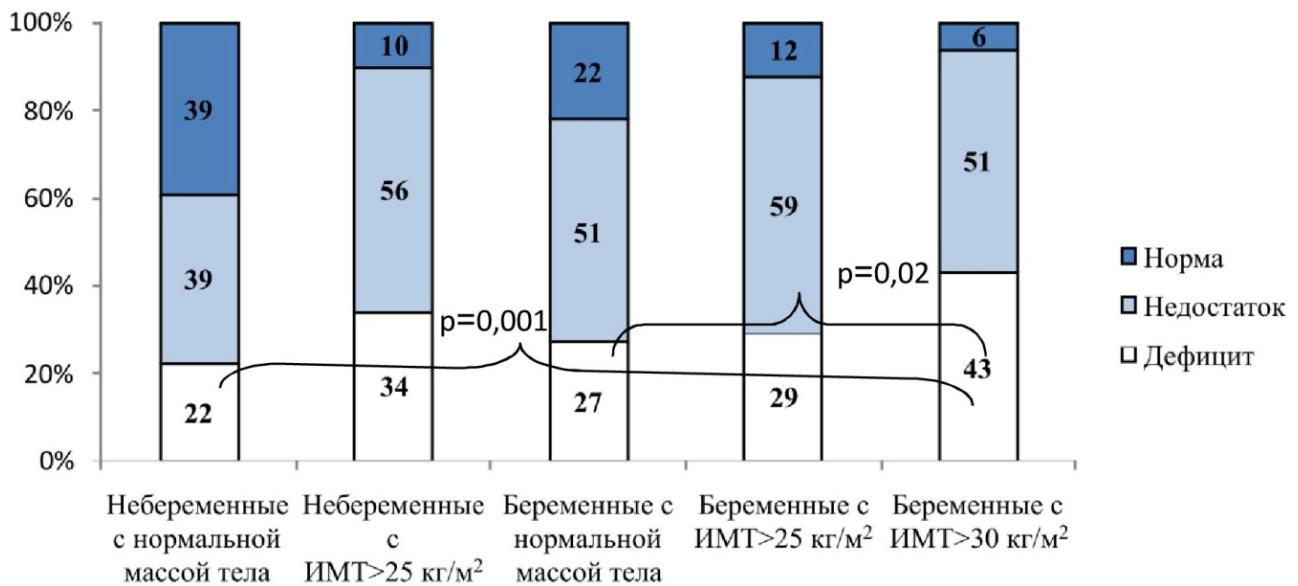


Рисунок 19 – Частота встречаемости недостатка и дефицита витамина D у женщин репродуктивного возраста, %

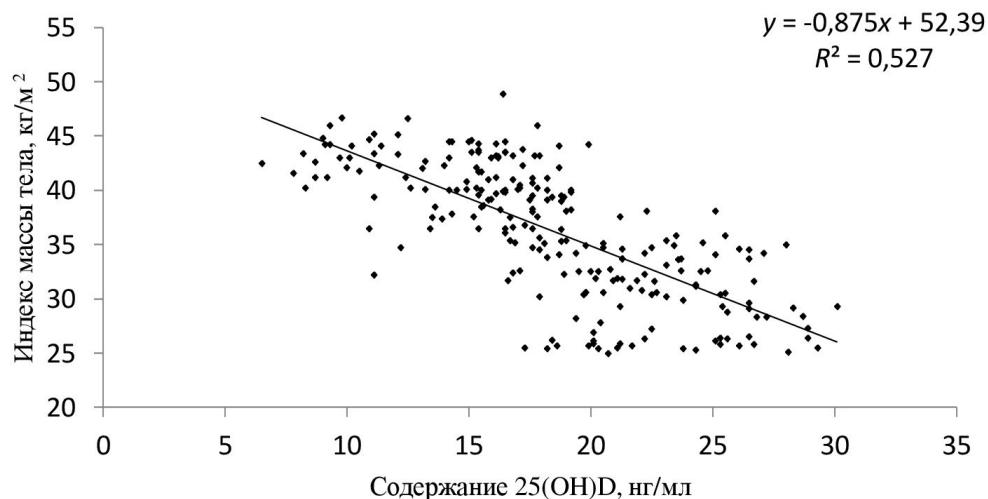


Рисунок 20 – Корреляционная зависимость содержания 25(OH)D₃ (нг/мл) в сыворотке и ИМТ (кг/м²) беременных

Выявлены достоверные межгрупповые различия (учитывая поправку Бонферрони) между группами женщин с избыточной массой тела и ожирением II и III степени ($p_{3-4} = 0,2$; $p_{3-5} = 0,001$; $p_{3-6} = 0,001$) (рисунок 21). Самый низкий показатель 25(OH)D₃ обнаружен в группе женщин с морбидным ожирением (III степень) – $13,8 \pm 1,5$ нг/мл (при $p = 0,14$ в сравнении со II степенью, $p = 0,009$ в сравнении с I степенью ожирения) (таблица 30).

При делении пациенток по типу ожирения оказалось, что при андроидном (висцеральном) распределении жира показатель 25(OH)D₃ был ниже –

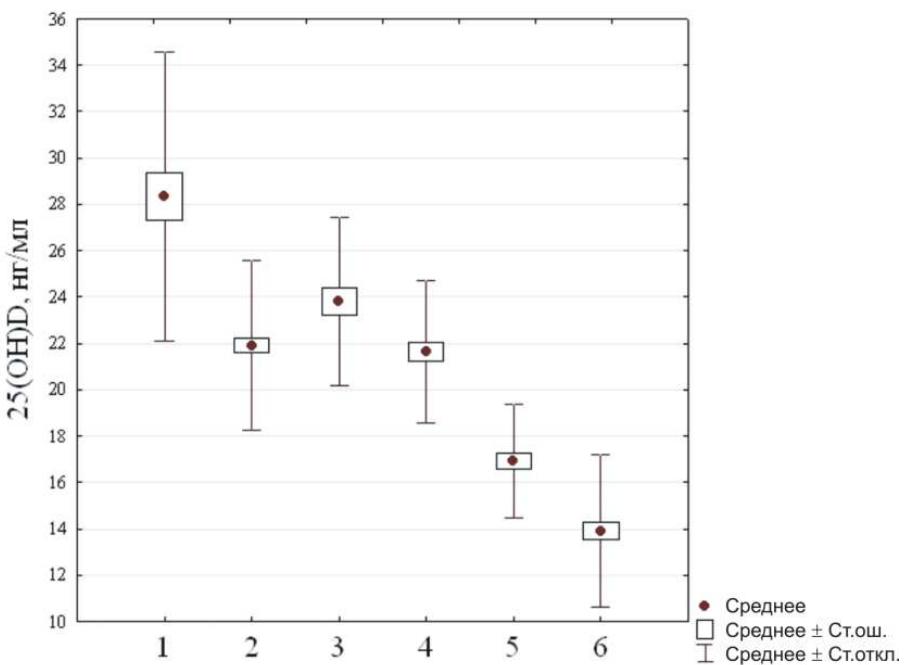
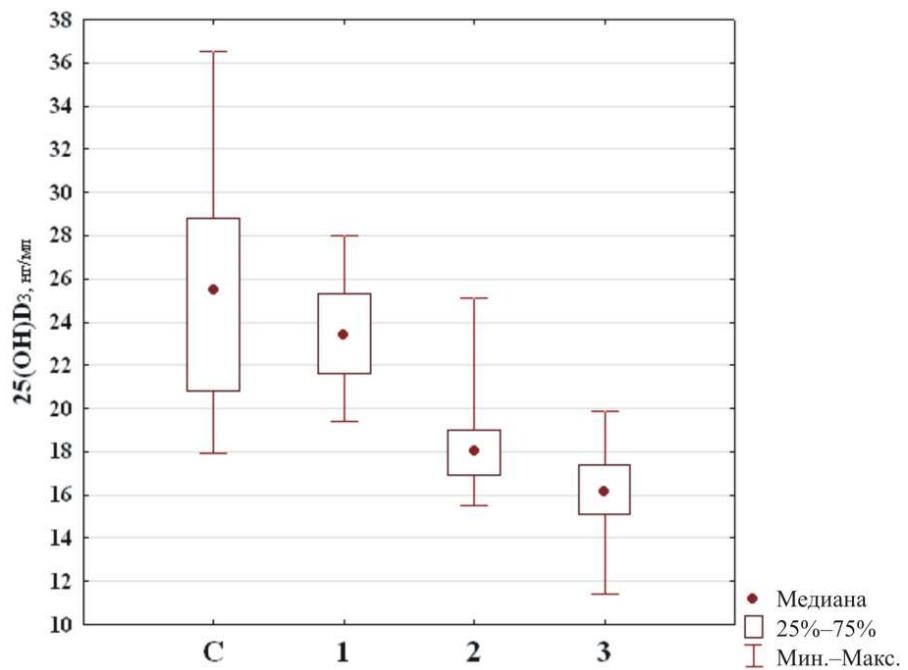


Рисунок 21 – Содержание 25(OH)D₃ (нг/мл) в сыворотке крови беременных с ожирением:
 1 – беременные с нормальной массой тела; 2 – беременные с избытком массы тела
 и ожирением; 3 – беременные с избыточной массой тела; 4 – беременные с ожирением I ст.;
 5 – беременные с ожирением II ст.; 6 – беременные с ожирением III ст.

$16,4 \pm 1,5$ нг/мл, чем в группе с гиноидным ожирением – $20,3 \pm 1,7$ нг/мл, $p = 0,09$ (таблица 27). В группах как с андроидным, так и с гиноидным типом ожирения при подразделении женщин по степеням показатель 25(OH)D₃ снижался при более выраженной степени ожирения (рисунок 22). Самый низкий уровень 25(OH)D₃ выявили в группе женщин с морбидным андроидным ожирением (таблица 30).

Изучение содержания 25(OH)D₃ в послеродовом периоде (на 3–4-е сутки после родов) показало недостаток этого витамина в 47,0 % (127 из 270) случаев у женщин с ожирением и в 31,1 % (56 из 180) случаев у женщин с нормальной массой тела (таблица 32). Надо отметить, что выявлен прирост количества женщин с дефицитом витамина D в группах на 4 и 5 % соответственно (по истечении беременности и после родов). Общее количество женщин с гиповитаминозом D осталось на том же уровне и составило 96 % (родильницы с лишним весом) и 61 % (женщины с нормальным весом).

Гиноидный тип ожирения



Андроидный тип ожирения

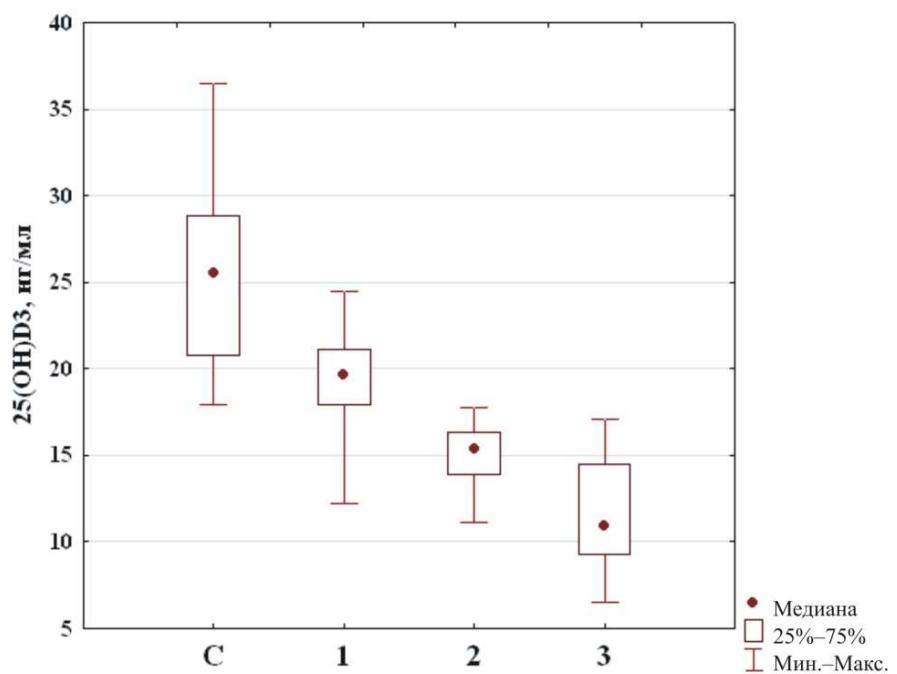


Рисунок 22 – Содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови беременных с разной степенью и типом ожирения: С – беременные с нормальной массой тела (группа сравнения); 1 – беременные с ожирением I ст.; 2 – беременные с ожирением II ст.; 3 – беременные с ожирением III ст.

Таблица 32 – Содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови родильниц, нг/мл

Группа	<i>N</i>	<i>M ± m</i> , нг/мл	Дефицит 25(OH)D ₃ , %	Недостаток 25(OH)D ₃ , %
Основная группа (I), родильницы с избыточной массой тела и ожирением	270	20,7 ± 1,4*	47	47
Группа сравнения (C), родильницы с нормальной массой тела	180	25,5 ± 0,9	31	30

Примечание: * – $p = 0,006$ относительно группы сравнения.

Родильницы из этих групп не принимали дополнительно препарат витамина D, использовали комплексные поливитамины, где содержание холекальциферола составляет 400–600 ЕД. Дефицит витамина D патогенетически связан с развитием ожирения и нарушениями, прежде всего со стороны углеводного и липидного метаболизма. Витамин D влияет на секрецию инсулина, чувствительность тканей к инсулину и системное воспаление [377]. Не обнаружено изменений содержания глюкозы в сыворотке крови женщин (основной и группы сравнения) в первом триместре беременности (таблица 25). При проведении перорального глюкозотолерантного теста во втором триместре беременности в этих же группах установлены нарушения углеводного обмена: гестационный сахарный диабет выявлен в основной группе в 24,4 % (80 из 327 человек), в группе сравнения – в 10,5 % (19 из 180), $p = 0,003$. Полученные результаты опубликованы в периодических изданиях и в сборниках материалов научно-практических конференций [62, 64, 65, 73, 76, 77, 86].

5.2 Прогнозирование гестационного сахарного диабета

Использовалось 34 количественных и качественных факторов риска в разных сочетанных вариантах для построения логистических уравнений. Первоначально провели отбор предикторов, оценивая значимость различий в

группах беременных с наличием или отсутствием ГСД по каждому предиктору. Получено 78 уравнений логит-регрессии, среди которых произвели отбор с наиболее высоким процентом верного предсказания. Далее использовали пошаговый метод включения предикторов, который отражен в таблице 30. Из группы женщин с ожирением ($n = 327$) были отобраны 108 беременных, которые имели андроидный тип ожирения. При АТО у беременных нами был определен наиболее выраженный дисбаланс адипокинов: высокий уровень лептина – $62,3 \pm 4,2$ нг/мл (таблица 22) и низкое содержание адипонектина – $4,1 \pm 0,3$ мкг/мл (таблица 24).

В этой же группе беременных с АТО обнаружены самые низкие показатели содержания 25-гидроксихолекальциферола в сыворотке крови $16,4 \pm 1,5$ нг/мл (таблица 30). Для прогнозирования гестационного сахарного диабета предложены предикторы, имеющие наиболее высокий процент верного предсказания: андроидный тип ожирения ($p = 0,001$), гиповитаминоз D ($p = 0,04$), гипoadипонектинемия ($p = 0,04$) (таблица 33).

Таблица 33 – Прогностические факторы развития гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением в первом триместре беременности

Прогностический фактор	Абсолютный риск в основной группе (EER)	Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	Относительный риск (RR)	Нижняя граница 95 % CI	Верхняя граница 95 % CI
ATO	0,519	0,079	5,831	2,215	11,340
25(OH)D ₃ < 20 нг/мл	0,650	0,143	3,922	1,721	18,105
Адипонектин < 10 мкг/мл	0,688	0,500	1,603	1,489	3,868

Для оценки связи изучаемых предикторов риска развития ГСД использовали метод логистической регрессии, который позволяет проводить расчет вероятности принадлежности конкретной беременной к группе с риском развития ГСД. Перечень прогностических факторов (предикторов), которые вошли в уравнение логистической регрессии, определены следующие: андроидный тип ожирения, содержание адипонектина < 10 мкг/мл, содержание 25(OH)D₃ < 20 нг/мл (таблица 33). Пороговое значение для адипонектина

определенено 10 мкг/мл, чувствительность – 0,61, специфичность – 0,80; площадь под ROC-кривой – 0,761 [CI 0,654–0,812], $p = 0,04$.

Первый шаг с включением предиктора АТО дал 65 % верного предсказания, второй шаг – предиктор $25(\text{OH})\text{D}_3 < 20$ нг/мл с долей верного предсказания до 72 %, и третий шаг с добавлением предиктора содержание адипонектина < 10 мкг/мл – до 75 % (таблица 34).

Таблица 34 – Результаты логистической регрессии по прогнозу гестационного сахарного диабета у беременных с ожирением

Предиктор	B	Вальд (χ^2)	p	OR	95 % CI для OR	
АТО	0,0116	4,157	0,01	6,568	2,090	20,644
$25(\text{OH})\text{D}_3 < 20$ нг/мл	0,2052	9,644	0,03	4,550	4,327	22,654
Адипонектин < 10 мкг/мл	0,2281	12,308	0,04	1,375	1,194	6,271

Примечание: В – коэффициент регрессии; СО – стандартная ошибка для коэффициента регрессии; Вальд – χ^2 Вальда, проверяет нулевую гипотезу о том, что относительный риск ГСД, связанный с данной переменной, равен единице; p – достигнутый уровень значимости для критерия χ^2 Вальда; OR – отношение рисков; 95 % CI для OR – 95 %-ный доверительный интервал для отношения рисков, нижний предел и верхний предел.

Для оценки качества полученной модели использовали построение ROC-кривой: площадь под ROC-кривой составила 0,724 при точке разделения 0,71; чувствительность – 70,2 %, специфичность – 72,8 % [CI 0,563–0,812], $p = 0,04$ (рисунок 23).

Расчет коэффициентов правдоподобия способа прогнозирования гестационного сахарного диабета показал LR полож = 2,58; LR отр = 0,41. Выявлена положительная диагностическая значимость.

При ожирении с андроидным распределением жира низкие концентрации адипонектина и витамина D влияют на углеводный обмен и могут служить для прогнозирования гестационного сахарного диабета у беременных с АТО с первого триместра беременности (патент № 2686069 от 13.06.2018) [128] (приложение Б). Это дает возможность врачу акушеру-гинекологу сформировать группу риска и персонифицированно подойти к ведению беременности и родов у этой категории пациенток. Полученные результаты

опубликованы в периодических изданиях и в сборниках материалов научно-практических конференций [66, 84, 87, 90, 173].

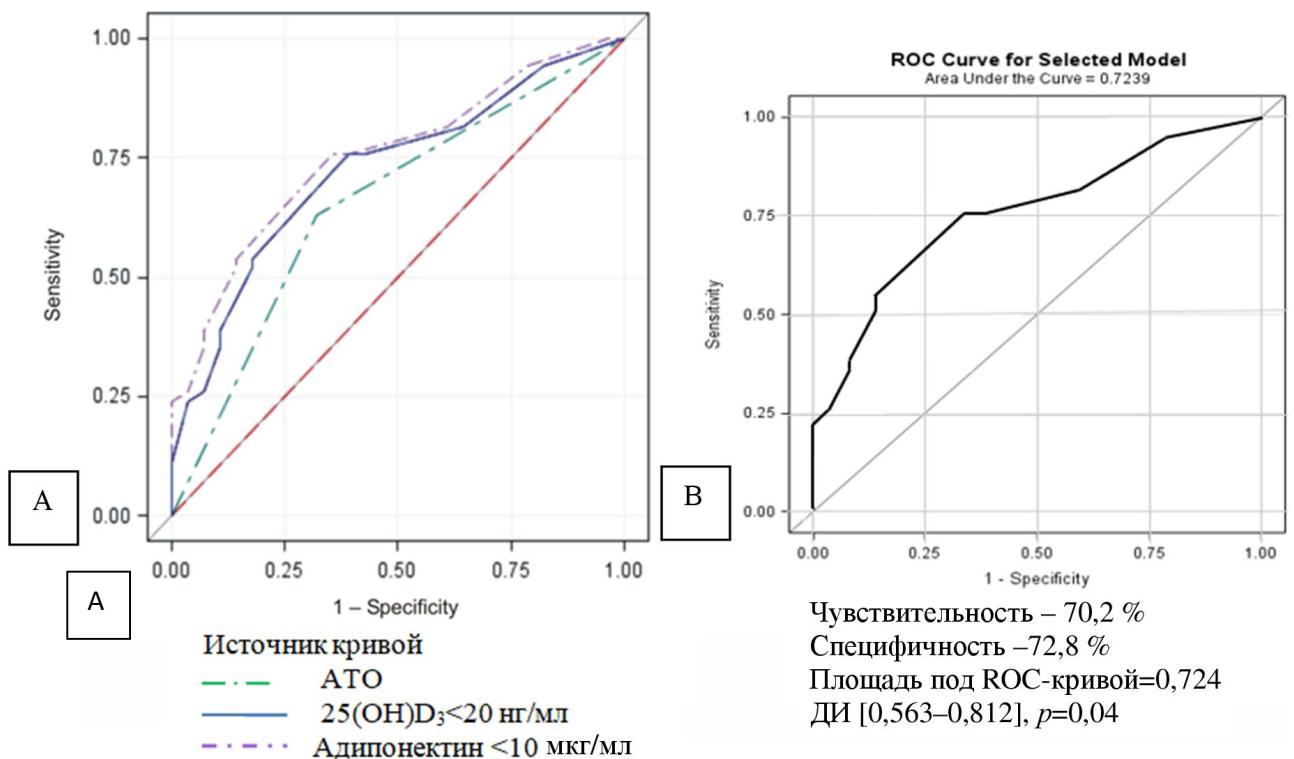


Рисунок 23 – ROC-кривая модели прогнозирования ГСД у беременных с ожирением:
А – пошагово; В – общая модель

5.3 Прогнозирование послеродовой депрессии

Послеродовая депрессия приводит к нарушению качества жизни матери и плода. В группе родильниц основной группы риск развития послеродовой депрессии выявлен в 69/327 (21,1 %) против 17/180 (9,4 %), $p < 0,01$ (рисунок 24).

Ни в одном из случаев в группах не потребовалась консультация психиатра. Пациентки отмечали наиболее частые следующие симптомы: нарушение сна в основной группе – 104/327(31,8 %) случаев, в группе сравнения – 50/180 (27,7 %), $p = 0,346$; раздражительность – 99/327 (30,3 %) и 61/180 (33,8 %), $p = 0,007$; подавленное настроение – 47/327 (14,4 %) и 25/180 (13,8 %), $p = 0,882$. В инициации послеродовой депрессии участвует комплекс биологических, психологических и

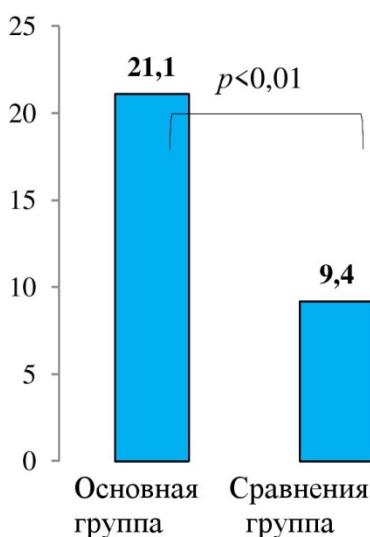


Рисунок 24 – Количество женщин с риском развития послеродовой депрессии в группах, %

социальных факторов. К ним относятся: возраст старше 40 лет, наследственная предрасположенность, патологическое течение беременности и родов, личностные особенности женщины, стрессы, одиночество и другие факторы. При ожирении у беременных выявлен тотальный гиповитаминоз D – 94 % (рисунок 19). Низкий уровень инсоляции, способствующий недостаточной выработке эндогенного холекальциферола в эпидермисе, недостаточное поступление предшественников этого гормона с пищей – всё это определяет гиповитаминоз D и значимо влияет на состояние психики [328]. При ожирении беременных выявлен дисбаланс адипокинов (глава 2). У женщин с ожирением уровень лептина повышен и положительно коррелирует с индексом массы тела (таблица 22). Однако более важным для понимания влияния лептина на центральную нервную систему является выявление лептинорезистентности. Маркером ее служит индекс свободного лептина, который прямо коррелирует с индексом массы тела (таблица 23). В группе женщин с признаками послеродовой депрессии индекс свободного лептина оказался повышенным и составил $1056,4 \pm 276,6$ относительно такового у женщин без признаков постнатального стресса – $526,8 \pm 135,4$ ($p = 0,08$) (рисунок 25).

При расчете относительного риска (OR) развития постнатального стресса нами выявлены наиболее значимые факторы: наличие лептинорезистентности (по уровню ИСЛ > 500), дефицит витамина D (по уровню $25(OH)D_3$ менее

20 нг/мл), ожирение II и III степени (более 35 кг/м²), возраст старше 40 лет, оперативное родоразрешение (КС), начальный уровень образования, семейное положение – одинокая, заболевания желудочно-кишечного тракта (таблица 35).

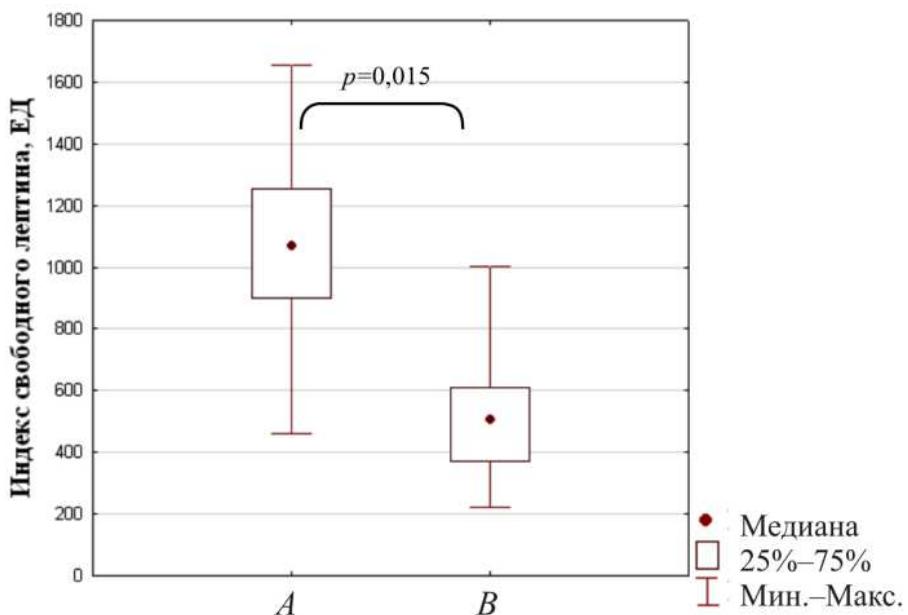


Рисунок 25 – Индекс свободного лептина у женщин с ожирением:
 А – женщины с высокой вероятностью развития послеродовой депрессии (более 12 баллов по шкале ESP); В – женщины с низкой вероятностью развития послеродовой депрессии (менее 4 баллов по шкале ESP)

Таблица 35 – Расчет относительного риска развития послеродовой депрессии у родильниц с ожирением

Фактор риска	<i>OR</i>	Нижняя граница 95 % CI	Верхняя граница 95 % CI	<i>p</i>	Сила связи
Индекс свободного лептина > 500	7,543	3,451	15,678	0,01	Сильная*
Дефицит 25(OH)D ₃	3,246	1,912	5,448	0,02	Сильная*
Возраст старше 40 лет	2,228	1,473	4,459	0,04	Средняя**
ИМТ ≥ 35 кг/м ²	1,931	1,426	2,659	0,03	Средняя**
Оперативное родоразрешение	1,856	1,397	2,684	0,05	Средняя**
Уровень образования основное общее	1,790	1,405	2,287	0,05	Средняя**
Семейное положение – одинокая	1,174	0,870	1,585	0,286	Не существенная
Заболевания ЖКТ и печени	1,132	0,894	1,561	0,274	

Примечание: * – сильная связь при *OR* > 3,140; ** – средняя связь при *OR* > 1,450.

Наиболее значимыми оказались следующие предикторы: индекс свободного лептина [OR = 7,5 при CI 3,45–15,67, $p = 0,01$] и дефицит 25(OH)D₃ [OR = 3,2 при CI 1,91–5,44, $p = 0,02$]. Содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови женщин с ожирением оказалось сниженным, в группе женщин с высокой вероятностью развития депрессии составило $11,7 \pm 3,6$ нг/мл относительно группы женщин с низкой вероятностью развития послеродовой депрессии $16,4 \pm 4,2$ нг/мл ($p = 0,39$) (рисунок 26).

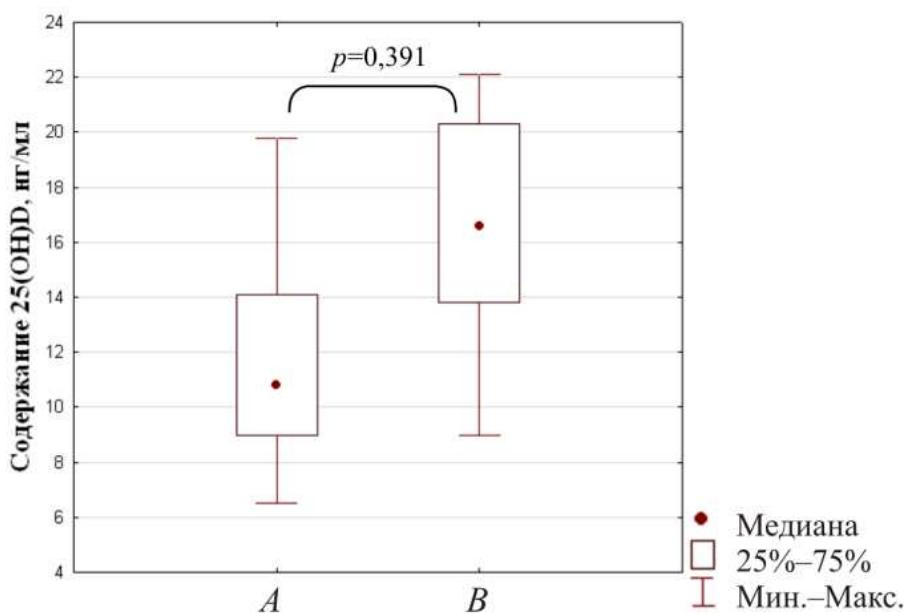


Рисунок 26 – Содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови женщин с риском развития послеродовой депрессии, нг/мл: A – женщины с высокой вероятностью развития послеродовой депрессии (более 12 баллов по шкале ESP); B – женщины с низкой вероятностью развития послеродовой депрессии (менее 4 баллов по шкале ESP)

Таким образом, при наличии сильной связи признака мы определили 2 балла оценки риска развития постнатальной депрессии. При наличии средней связи признака – 1 балл, при наличии несущественной связи – признак во внимание не брали. Далее произвели расчет баллов по формированию риска послеродовой депрессии. Оказалось, что при наличии 5 баллов риск депрессии возрастал в 2,5 раза, при наличии максимального количества баллов (8 баллов) риск депрессии увеличивался в 5 раз. Рекомендуем акушерам-гинекологам относить женщин в группу риска по развитию послеродовой депрессии с подсчетом факторов риска (таблица 36).

При расчете 5 баллов и более необходимо дополнить обследование женщины и предложить пациентке заполнить анкету Эдинбургской шкалы (ESPD) риска послеродовой депрессии. Таким образом, врач сможет провести оценку психологического состояния родильницы в виде экспресс-теста.

Таблица 36 – Расчет балльного риска формирования послеродовой депрессии у женщин с ожирением

Фактор риска	Балл
Индекс свободного лептина > 500	2
Дефицит 25(OH)D	2
Возраст старше 40 лет	1
ИМТ $\geq 35 \text{ кг}/\text{м}^2$	1
Оперативное абдоминальное родоразрешение	1
Уровень образования – основное общее (9 классов)	1
Однокая	1
Итого баллов	Сумма выявленных баллов

Таким образом, ИСЛ > 500 , содержание 25(OH)D₃ менее 20 нг/мл, могут служить прогностическими факторами развития послеродовой депрессии у женщин с ожирением [85, 86].

ГЛАВА 6.

ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА И МЕДИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

6.1 Показатели обмена железа

Содержание гемоглобина в крови небеременных пациенток составило $123,6 \pm 6,8$ г/л, беременных с нормальной массой тела – $116,5 \pm 8,9$ г/л, что соответствовало референсным значениям. В группе беременных с избыточной массой тела и ожирением медианное значение гемоглобина составило $104,9 \pm 6,7$ г/л ($p_{к-осн} = 0,53$; $p_{сравн-осн} = 0,057$), что свидетельствует об анемии I степени. Содержание гемоглобина находилось в слабой обратной корреляции с индексом массы тела ($r = -0,237$; $p = 0,08$). При гестации у женщин с нормальной массой тела достоверных различий по содержанию гемоглобина в сравнении с небеременными пациентками (группа контроля) не найдено, $p = 0,673$ (рисунок 27).

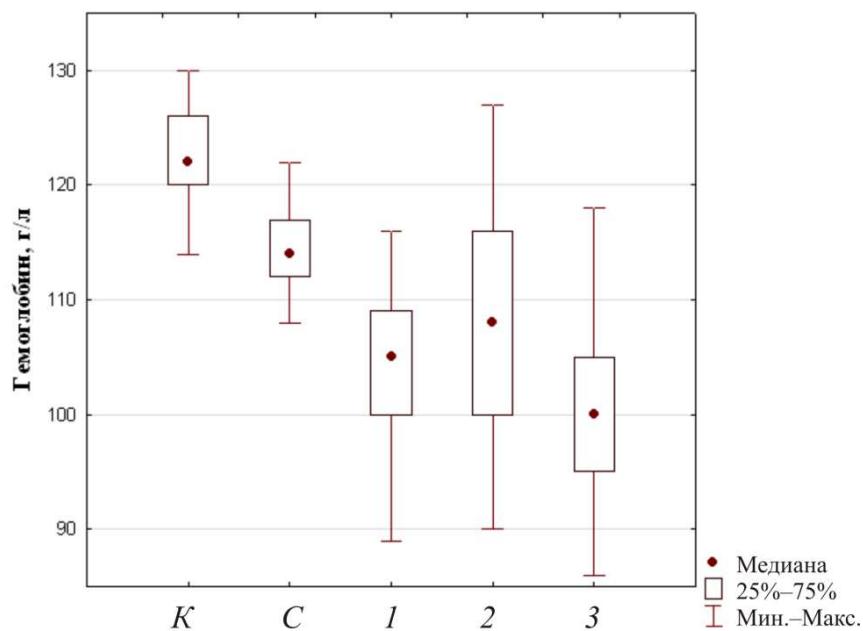


Рисунок 27 – Содержание гемоглобина в крови беременных, г/л: *K* – небеременные с нормальной массой тела (контроль); *C* – беременные с нормальной массой тела (группа сравнения); *I* – беременные с избыточной массой тела и ожирением; 2 – беременные с избыточной массой тела; 3 – беременные с ожирением

Содержание железа в сыворотке крови небеременных женщин с нормальной массой тела составило $22,0 \pm 0,7$ мкмоль/л (таблица 37).

Таблица 37 – Содержание железа, трансферрина в сыворотке крови беременных женщин с разной степенью и типом ожирения ($M \pm m$)

Группа	Железо, мкмоль/л ($M \pm m$)	p	p_1	Трансферрин, мг/дл ($M \pm m$)	p	p_1
Контроль, (К)	$22,0 \pm 0,7$	0,01	0,001	$282,4 \pm 32,6$	0,04	0,01
Группа сравнения, (С)	$19,5 \pm 0,7$	–	0,001	$385,5 \pm 37,5$	–	0,38
Основная группа, (I)	$12,9 \pm 1,3$	< 0,001	–	$443,6 \pm 54,2$	0,38	–
IA(беременные с ИзБМТ)	$13,0 \pm 1,2$	< 0,001	0,96	$423,4 \pm 40,6$	0,49	0,76
IB (беременные с ожирением)	$12,3 \pm 1,6$	< 0,001	0,91	$438,9 \pm 51,2$	0,32	0,94
IB – АТО	$12,7 \pm 0,9$	< 0,001	0,70	$454,8 \pm 39,5$	0,20	0,86
IB – ГТО	$11,1 \pm 1,4$	< 0,001	0,60	$409,8 \pm 66,1$	0,81	0,64
IB-I	$12,5 \pm 0,8$	< 0,001	0,79	$414,5 \pm 56,9$	0,67	0,71
IB-II	$10,9 \pm 1,0$	< 0,001	0,22	$435,7 \pm 53,2$	0,44	0,91
IB-III	$11,4 \pm 1,3$	< 0,001	0,41	$459,8 \pm 75,7$	0,38	0,86
IB – I-ГТО	$11,3 \pm 0,9$	< 0,001	0,31	$385,3 \pm 41,0$	0,99	0,39
IB – II-ГТО	$10,8 \pm 1,13$	< 0,001	0,22	$411,8 \pm 54,8$	0,78	0,58
IB – III-ГТО	$10,7 \pm 1,3$	< 0,001	0,48	$417,1 \pm 49,7$	0,72	0,62
IB – I-ATO	$13,6 \pm 1,1$	< 0,001	0,68	$427,0 \pm 36,6$	0,45	0,80
IB – II-ATO	$11,8 \pm 1,0$	< 0,001	0,50	$440,1 \pm 51,2$	0,39	0,96
IB – III-ATO	$12,1 \pm 1,1$	< 0,001	0,63	$463,7 \pm 59,4$	0,27	0,80

Примечание: p – по сравнению с группой сравнения; p_1 – по сравнению с основной группой.

Во время беременности потребности в железе возрастают, средний показатель железа в сыворотке у беременных женщин с нормальной массой тела составил $19,5 \pm 0,7$ мкмоль/л. Снижение показателя статистически недостоверно, возможно, это объясняется обследованием пациенток в первом триместре, когда потребность в этом элементе не столь значительна. Содержание железа в сыворотке беременных с ожирением ($12,3 \pm 1,6$ мкмоль/л) достоверно оказалось сниженным как по сравнению с группой беременных пациенток с нормальной массой тела ($p < 0,001$), так и по сравнению с небеременными женщинами ($p < 0,001$) (рисунок 28).

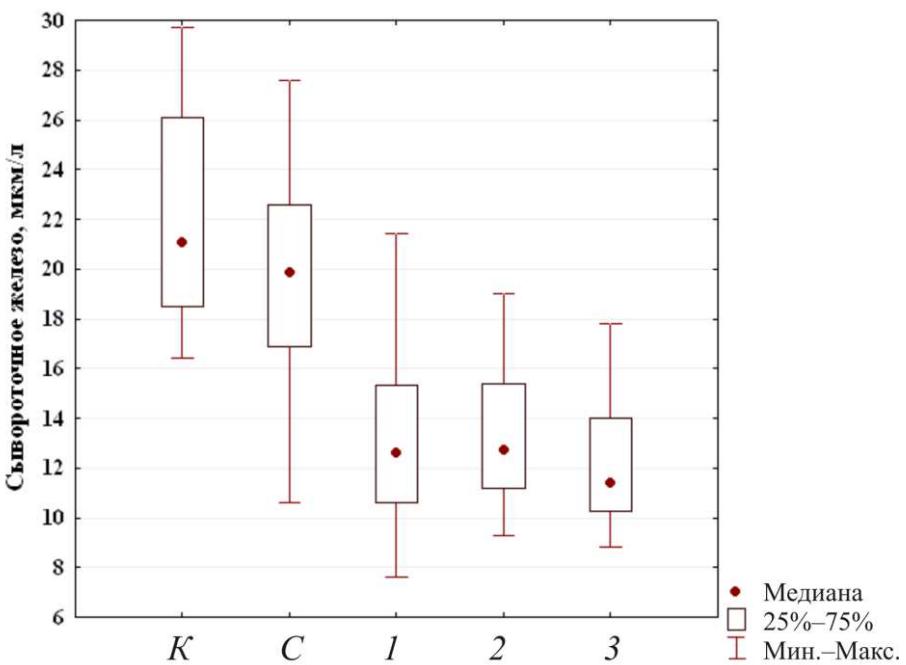


Рисунок 28 – Содержание железа (мкмоль/л) в сыворотке крови беременных:
 К – контроль; С – беременные с нормальной массой тела; I – беременные с избыточной массой тела и ожирением; 2 – беременные с избыточной массой тела; 3 – беременные с ожирением

Не установлено корреляционной зависимости между ИМТ и содержанием железа в сыворотке крови ($r = 0,061$; $p = 0,72$).

Не установлено межгрупповых различий по содержанию железа в сыворотке крови женщин при делении пациенток на подгруппы по степени и типу ожирения (таблица 37).

Содержание белка-переносчика железа трансферрина в сыворотке крови беременных с нормальной массой тела составило $385,5 \pm 37,5$ мг/дл и оказалось выше, чем в группе контроля – $282,4 \pm 32,6$ мг/дл, $p = 0,04$ (рисунок 29). Содержание трансферрина в сыворотке крови беременных с ожирением оказалось еще выше и составило $438,9 \pm 51,2$ мг/дл, достоверно не отличаясь от показателя беременных с нормальной массой тела ($p = 0,4$). Не установлено корреляции между уровнем трансферрина и индексом массы тела беременных в первом триместре ($r = 0,078$; $p = 0,891$). Содержание трансферрина у беременных с избыточной массой тела ($423,4 \pm 40,6$ мг/дл) статистически значимо не отличались от содержания этого белка в сыворотке крови беременных с ожирением ($438,9 \pm 51,2$ мг/дл, $p = 0,81$).

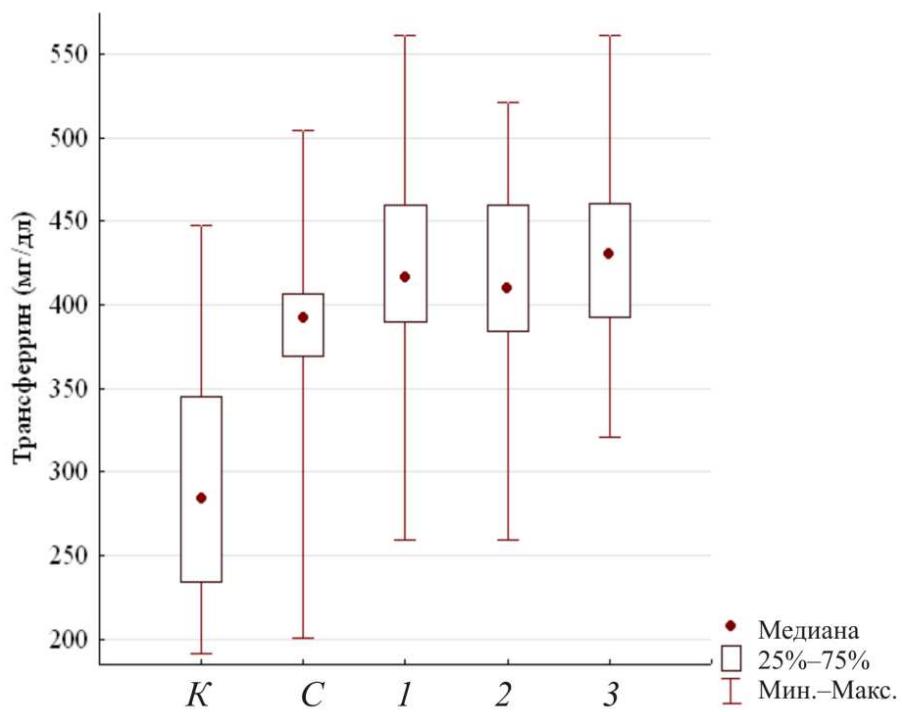


Рисунок 29 – Содержание трансферрина (мг/дл) в сыворотке крови беременных:
K – контроль; *C* – беременные с нормальной массой тела (группа сравнения); *I* – беременные с избыточной массой тела и ожирением (основная группа); 2 – беременные с избыточной массой тела; 3 – беременные с ожирением

Не выявлено статистически значимых отличий содержания трансферрина в сыворотке крови беременных с АТО по сравнению с содержанием трансферрина в сыворотке крови женщин с ГТО ($454,8 \pm 39,5$ и $409,8 \pm 66,1$ мг/дл; $p = 0,532$). Самый высокий показатель трансферрина оказался в группе беременных с АТО III степени, хотя достоверных отличий в сравнении с беременными с нормальной массой тела не выявлено (таблица 37).

Содержание ферритина в сыворотке крови небеременных женщин составило $21,2 \pm 0,9$ мкг/л. В группе беременных женщин с нормальным весом этот показатель составил $19,7 \pm 1,2$ мкг/л, $p = 0,86$. Содержание ферритина в сыворотке крови беременных с ожирением и избыточной массой тела повышалось почти в 2 раза и составило $38,3 \pm 2,9$ мкг/л; $p = 0,001$ (рисунок 30, таблица 38).

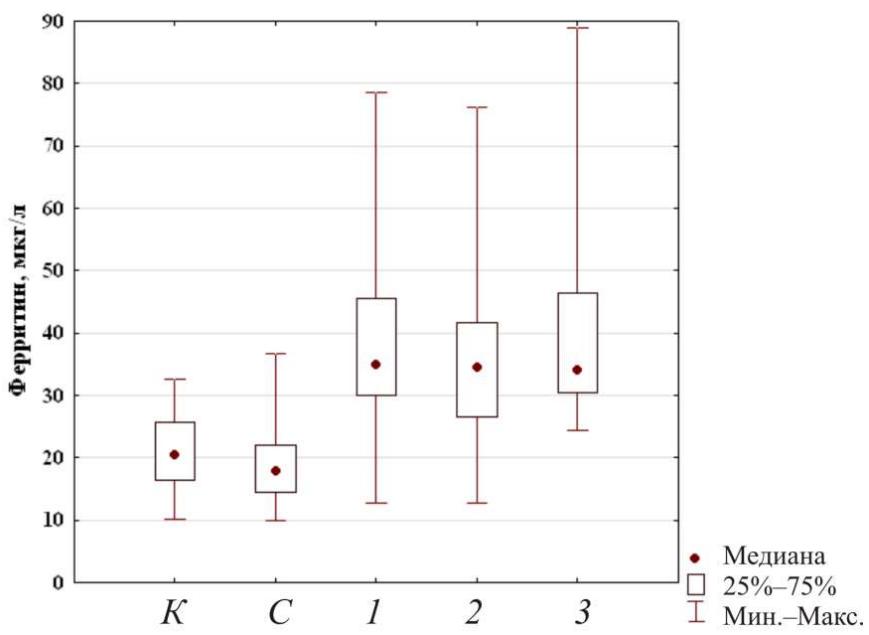


Рисунок 30 – Содержание ферритина (мкг/л) в сыворотке крови беременных:
 K – контроль; C – беременные с нормальной массой тела (группа сравнения); I – беременные с избыточной массой тела и ожирением (основная группа); 2 – беременные с избыточной массой тела; 3 – беременные с ожирением

Таблица 38 – Содержание ферритина в сыворотке крови беременных женщин с ожирением ($M \pm m$)

Группа	Ферритин, мкг/л ($M \pm m$)	p	p_1
Контроль, (K)	$21,2 \pm 0,9$	0,32	< 0,001
Группа сравнения, (C)	$19,7 \pm 1,2$	–	< 0,001
Основная группа, (I)	$38,3 \pm 2,9$	< 0,001	–
IA (беременные с ИзбМТ)	$34,6 \pm 2,4$	< 0,001	0,32
IB (беременные с ожирением)	$39,1 \pm 4,6$	< 0,001	0,88
IB – АТО	$38,5 \pm 3,9$	< 0,001	0,96
IB – ГТО	$38,2 \pm 3,7$	< 0,001	0,98
IB-I	$34,4 \pm 3,1$	< 0,001	0,36
IB-II	$35,4 \pm 3,2$	< 0,001	0,50
IB-III	$42,8 \pm 5,8$	< 0,001	0,49
IB – I-ГТО	$37,7 \pm 2,9$	< 0,001	0,88
IB – II-ГТО	$37,3 \pm 4,1$	< 0,001	0,84
IB – III-ГТО	$38,9 \pm 3,7$	< 0,001	0,89
IB – I-ATO	$31,7 \pm 3,9$	< 0,001	0,17
IB – II-ATO	$35,2 \pm 4,6$	< 0,001	0,57
IB – III-ATO	$48,3 \pm 6,2$	< 0,001	0,14

Примечание: p – по сравнению с группой сравнения; p_1 – по сравнению с основной группой.

Повышение ферритина статистически значимо коррелировало с ИМТ ($r = 0,656; p = 0,01$) (рисунок 31). Установлены достоверные групповые различия в содержании ферритина в сыворотке крови при делении беременных с избыточной массой тела и ожирением на подгруппы в сравнении с беременными с нормальной массой тела ($p_{\text{ср-осн}} < 0,001; p_{\text{ср-избМТ}} < 0,001; p_{\text{ср-ож}} < 0,001$). При межгрупповом сравнении, учитывая поправку Бонферрони, достоверные изменения в группах женщин с ожирением выявлены только в показателях женщин с I и III степенью ожирения, I и III степенью АТО ($p = 0,02$).

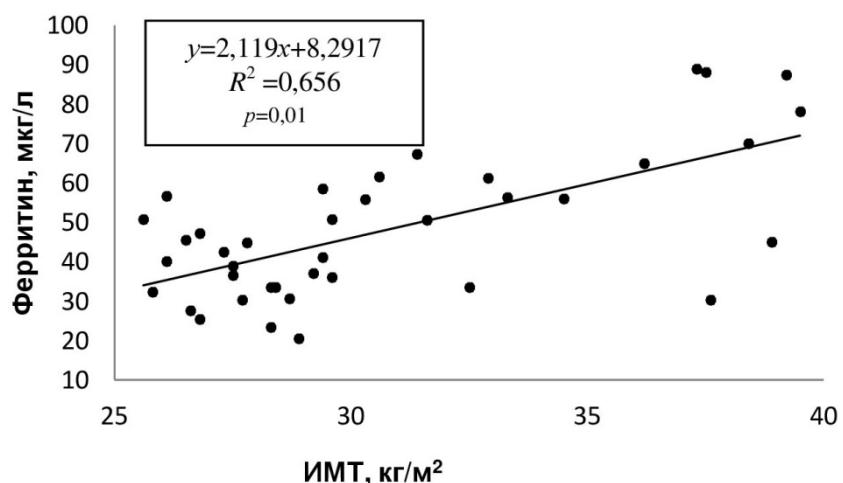


Рисунок 31 – Содержание ферритина (мкг/л) в сыворотке крови в зависимости от ИМТ беременных (кг/м²)

6.2 Показатели обмена меди

Изучено содержание меди и белка, её переносящего – церулоплазмина в сыворотке крови женщин с ожирением и избыточной массой тела. Содержание меди у небеременных женщин с нормальной массой тела составило $17,9 \pm 0,8$ мкмоль/л, что почти в 2 раза ниже, чем содержание меди при беременности ($33,7 \pm 2,1$ мкмоль/л, $p < 0,001$) (таблица 39).

У беременных женщин с ожирением содержание меди повышалось до $42,3 \pm 3,9$ мкмоль/л, $p = 0,053$, чем у беременных основной группы (рисунок 32).

Таблица 39 – Содержание меди, церулоплазмина в сыворотке крови беременных с ожирением, ($M \pm m$)

Группа	Медь, мкмоль/л ($M \pm m$)	p	Церулоплазмин, мг/л ($M \pm m$)	p
Контроль, (К)	17,9 ± 0,8	< 0,001	398,1 ± 57,9	0,01
Группа сравнения, (С)	33,7 ± 2,1	–	677,4 ± 83,4	–
Основная группа, (I)	41,4 ± 2,1	0,01	863,2 ± 92,2	0,14
IA (беременные с ИзБМТ)	40,0 ± 3,4	0,12	761,5 ± 81,1	0,47
IB (беременные с ожирением)	42,3 ± 3,9	0,053	964,2 ± 92,7	0,02
IB – АТО	44,1 ± 4,8	0,054	1107,7 ± 184,7	0,04
IB – ГТО	39,3 ± 3,1	0,14	824,9 ± 95,6	0,25
IB-I	38,4 ± 2,9	0,19	754,1 ± 70,2	0,48
IB-II	39,2 ± 3,4	0,17	822,3 ± 69,9	0,18
IB-III	43,6 ± 3,6	0,02	1059,2 ± 113,4	0,01
IB – I-ГТО	33,8 ± 2,1	0,97	694,4 ± 89,1	0,88
IB – II-ГТО	35,1 ± 3,6	0,73	739,0 ± 68,1	0,56
IB – III-ГТО	42,0 ± 3,4	0,04	1005,6 ± 92,0	0,01
IB – I-АТО	40,6 ± 4,2	0,15	925,8 ± 81,5	0,03
IB – II-АТО	43,8 ± 4,0	0,03	1034,4 ± 118,6	0,01
IB – III-АТО	44,1 ± 4,2	0,03	1252,2 ± 122,7	< 0,001

Примечание: p – по сравнению с группой сравнения.

Межгрупповые различия при делении женщин по степени ожирения по содержанию меди в сыворотке крови (с поправкой Бонферрони) статистически не значимы между I и II степенями ожирения ($p = 0,85$); II и III степенью (0,38), но достоверны при сравнении I и III степени ожирения ($p = 0,02$). При делении пациенток на типы ожирения – не обнаружено достоверных отличий по содержанию меди в сыворотке крови, $p = 0,40$ (таблица 39).

Содержание церулоплазмина в сыворотке крови беременных с ожирением статистически значимо отличалось от содержания его в группе контроля ($p = 0,004$) (рисунок 33).

Медианное значение содержания церулоплазмина в сыворотке крови здоровых беременных оказалось повышенным и составило $677,4 \pm 83,4$ мг/л относительно такового у небеременных женщин – $398,1 \pm 57,9$ мг/л, $p < 0,001$.

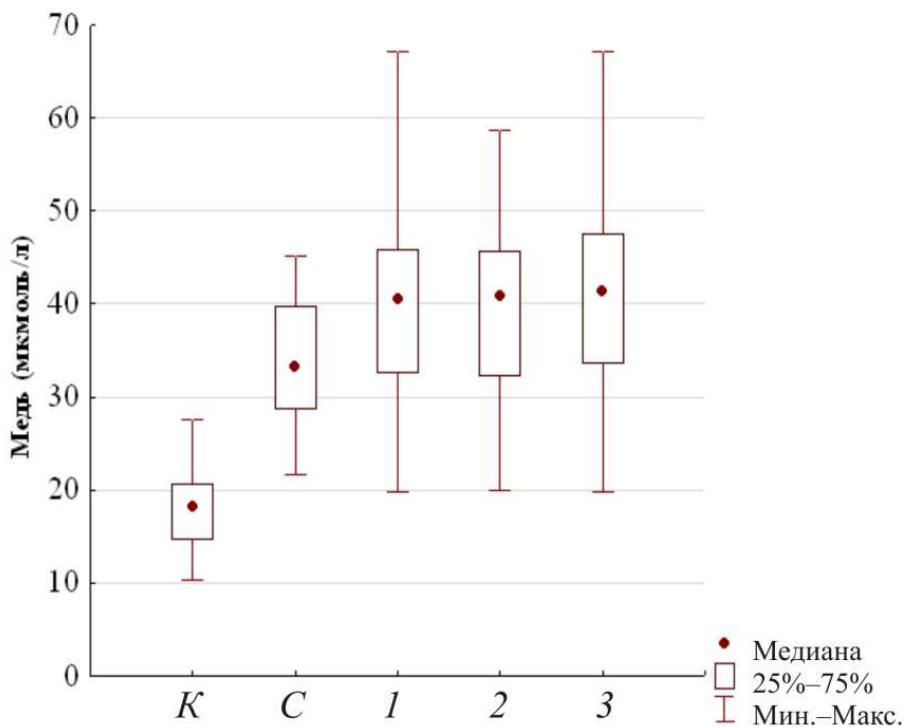


Рисунок 32 – Содержание меди (мкмоль/л) в сыворотке крови беременных с ожирением:
K – контроль; *C* – беременные с нормальной массой тела (группа сравнения); *I* – беременные с избыточной массой тела и ожирением (основная группа); 2 – беременные с избыточной массой тела; 3 – беременные с ожирением

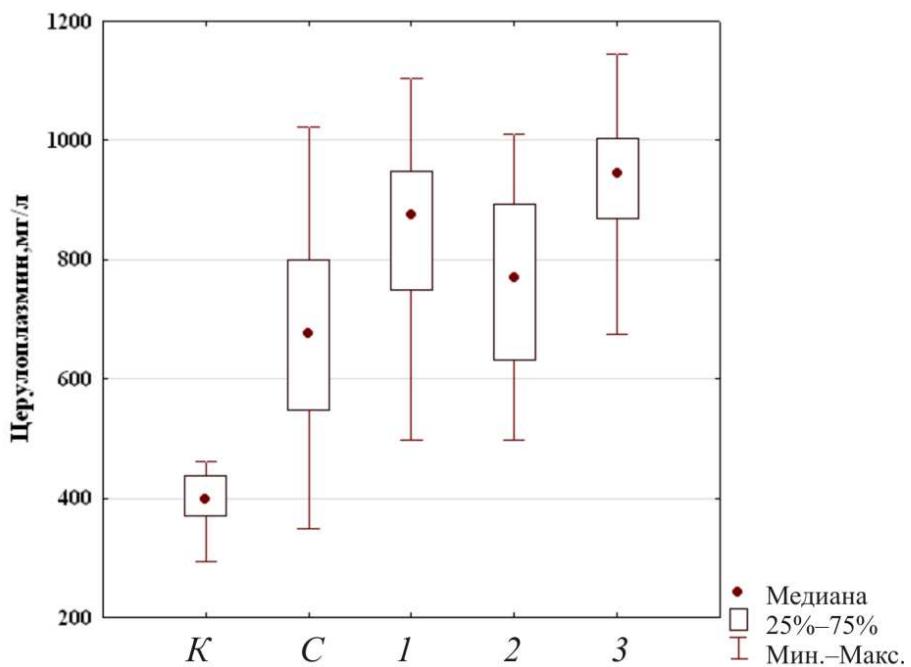


Рисунок 33 – Содержание церулоплазмина в сыворотке крови беременных с ожирением, мг/л: *K* – контроль; *C* – беременные с нормальной массой тела (группа сравнения); *I* – беременные с избыточной массой тела и ожирением (основная группа); 2 – беременные с избыточной массой тела; 3 – беременные с ожирением

(таблица 39). При ИМТ > 30 кг/м² содержание церулоплазмина оказалось почти в 2,5 раза выше ($964,2 \pm 92,7$ мг/л ($p = 0,02$)), чем у небеременных женщин и в 1,7 раза выше ($677,4 \pm 83,4$ ($p = 0,05$)), чем у беременных с нормальной массой тела (рисунок 33). При вычислении коэффициента корреляции обнаружена прямая заметная сила связи содержания церулоплазмина и ИМТ беременных в 1 триместре ($r = 0,522$ при $p = 0,04$) (рисунок 34). Белок острой фазы воспаления – церулоплазмин – является главным антиоксидантом плазмы крови.

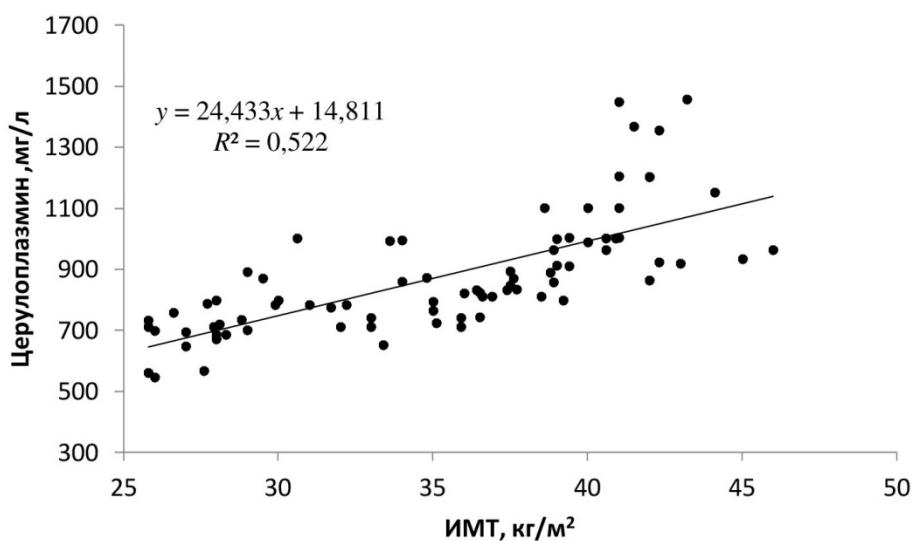


Рисунок 34 – Корреляционная связь содержания церулоплазмина (мг/л) и ИМТ (кг/м²) у женщин с ожирением

При распределении беременных с ожирением по типу ожирения отмечена тенденция к повышению показателя церулоплазмина при АТО, по сравнению с ГТО, но статистически не значима ($1107,7 \pm 184,7$ и $824,9 \pm 95,6$ мг/л соответственно, $p = 0,17$). При АТО жировая ткань откладывается висцерально, она более метаболически активна, запускается каскад реакций по выработке цитокинов, в ответ на это формируется антиоксидантный ответ – повышенная выработка церулоплазмина. Свободная медь, не связанная в сыворотке крови с белками, является расчетным показателем. Показатель «общей» меди в сыворотке крови представляет собой смесь меди, связанной с белками, главным образом церулоплазмином, и «свободной» меди, слабо связанной с белками и аминокислотами. Медь, не связанная с церулоплазмином (или так называемая «свободная» медь), может вызывать окислительный стресс посредством

генерации активных форм кислорода [231, 415]. Процент содержания свободной меди в сыворотке крови небеременных женщин с нормальной массой тела составил $7,1 \pm 0,2 \%$, отличаясь от такового в группе беременных женщин с нормальной массой тела ($p = 0,02$). В группе беременных с ожирением процент содержания «свободной» меди увеличивался в 2 раза (таблица 40). При делении по типу ожирения показатель «свободной» меди у беременных с ГТО и АТО достоверно не отличался ($24,4 \pm 2,5$ и $20,2 \pm 2,4 \%$; $p = 0,07$). Обнаружены достоверные изменения в содержании этого показателя у пациенток с избыtkом массы тела в сравнении с пациентками с ожирением ($15,6 \pm 1,1$ и $23,0 \pm 1,8 \%$; $p = 0,001$). Выявлены увеличение содержания процента «свободной» меди при третьей степени ожирения, как в общей группе ($26,0 \pm 2,1 \%$, $p = 0,01$), так и приделении на подтипы по ожирению: АТО ($26,2 \pm 2,9 \%$, $p = 0,04$) и ГТО ($25,7 \pm 1,9 \%$, $p = 0,01$) в сравнении с основной группой.

Таблица 40 – Содержание «свободной» меди у беременных с ожирением, %

Группа	Свободная медь, % ($M \pm m$)	p	p_1
Контроль, (К)	$7,1 \pm 0,2$	0,02	< 0,001
Группа сравнения, (С)	$9,8 \pm 1,1$	–	< 0,001
Основная группа, (I)	$19,8 \pm 1,1$	< 0,001	–
IA (беременные с ИзбМТ)	$15,6 \pm 1,1$	< 0,001	0,05
IB (беременные с ожирением)	$23,0 \pm 1,8$	< 0,001	0,13
IB – АТО	$20,2 \pm 2,4$	< 0,001	0,87
IB – ГТО	$24,4 \pm 2,5$	< 0,001	0,09
IB-I	$21,1 \pm 2,4$	< 0,001	0,62
IB-II	$24,9 \pm 2,0$	< 0,001	0,02
IB-III	$26,0 \pm 2,1$	< 0,001	0,01
IB – I-ГТО	$19,3 \pm 2,8$	< 0,001	0,86
IB – II-ГТО	$23,8 \pm 2,2$	< 0,001	0,10
IB – III-ГТО	$25,7 \pm 1,9$	< 0,001	0,01
IB – I-ATO	$26,3 \pm 3,5$	< 0,001	0,08
IB – II-ATO	$25,5 \pm 3,0$	< 0,001	0,08
IB – III-ATO	$26,2 \pm 2,9$	< 0,001	0,04

Примечание: p – по сравнению с группой сравнения; p_1 – по сравнению с основной группой.

Результаты исследования по содержанию металлов (железа и меди и белков их переносящих) в сыворотке крови беременных с ожирением опубликованы в следующих работах [58, 60, 65, 82, 96].

6.3 Прогнозирование задержки роста плода

Нами ранжированы пациентки: группа A ($n = 26$) пациентки с содержанием «свободной» меди $> 25\%$ и группа В, ($n = 212$), где показатель «свободной» меди составил $\leq 25\%$. Формирование недостаточного роста плода у женщин с ИМТ $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ сопровождается высоким содержанием «свободной» меди – $32,7 \pm 0,23\%$ по сравнению с женщинами из группы В, где показатель «свободной» меди составил $11,8 \pm 0,16\%$ ($p < 0,001$). Пороговое значение для процента свободной меди определено как 25% . Чувствительность 0,66, специфичность 0,85; площадь под ROC-кривой 0,765 [CI 0,675–0,890], $p = 0,02$. Наше исследование показало, что при повышении содержания «свободной» меди в сыворотке крови беременных $> 25\%$ в 6,4 раза чаще формируется недостаточный рост плода, чем в группе пациенток с содержанием свободной меди $\leq 25\%$ (таблица 41) [89].

Таблица 41 – Расчет относительного риска развития недостаточного роста плода (задержка роста плода) у женщин с ожирением при содержании свободной меди в сыворотке крови $> 25\%$

Осложнение	Абсолютный риск в основной группе (EER)	Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	Относительный риск (RR)	95 % CI [верхняя: нижняя] граница	
Недостаточный роста плода, требующий предоставления помощи	0,385	0,061	6,272	3,063	12,875

При ожирении в сочетании с высоким содержанием Cu_{своб} (> 25 %) в 61,5 % случаев была выявлена ПН, которая в 38,5 % реализовалась в недостаточный рост плода (задержку роста плода) в сравнении с группой женщин с ожирением, где ПН выявлена в 39,8 %, а недостаточный рост плода только в 6 % ($p = 0,001$) (рисунок 35).

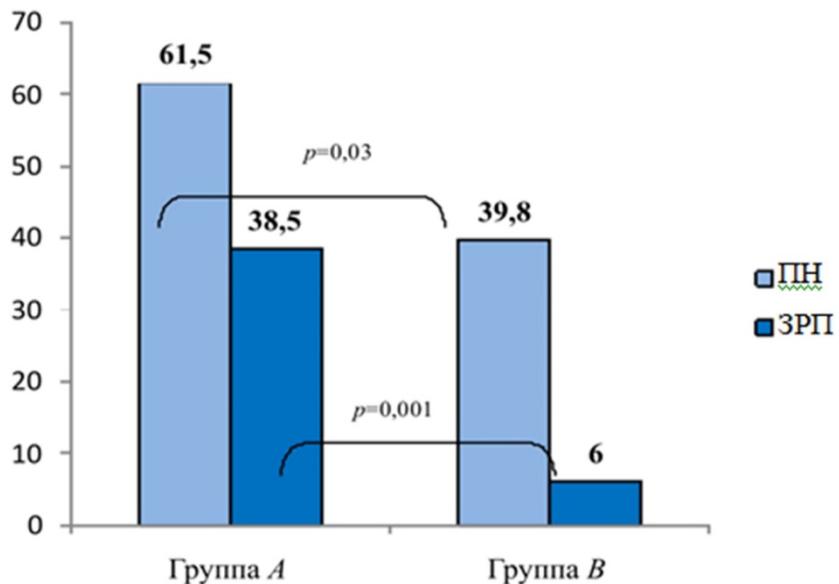


Рисунок 35 – Количество случаев плацентарной недостаточности и задержки роста плода у женщин с ожирением, %: Группа А – женщины с ожирением и содержанием индекса «свободной» меди > 25 %; группа В – женщины с ожирением и содержанием индекса «свободной» меди ≤ 25 %

Результаты логистической регрессии по прогнозу формирования задержки роста плода представлены в таблице 42. Вклад в прогнозирование недостаточного роста плода внес показатель «свободной» меди более 25 % с процентом предсказания 81 %, ($p = 0,03$).

Таблица 42 – Результаты логистической регрессии по прогнозу недостаточного роста плода у беременных

Прогностический фактор	B	СО	Вальд (χ^2)	p	OR	95 % CI для OR
«Свободная» медь > 25 %	0,2163	0,024	12,673	0,04	4,09	1,962 – 9,395

Примечание: В – коэффициент в регрессии; СО – стандартная ошибка для коэффициента регрессии; Вальд – χ^2 , проверяет нулевую гипотезу о том, что относительный риск недостаточного роста плода, связанный с данной переменной, равен единице; p – достигнутый уровень значимости для критерия χ^2 Вальда; OR – отношение рисков; 95 % CI для OR – 95 %-ный доверительный интервал для отношения рисков, нижний предел и верхний предел.

Для оценки качества полученной модели был выполнен ROC-анализ с площадью под ROC-кривой, равной 0,814 [CI 0,690–0,962], $p = 0,04$, и качеством прогнозирования $Se = 80,0\%$, $Sp = 83,4\%$ (рисунок 36).

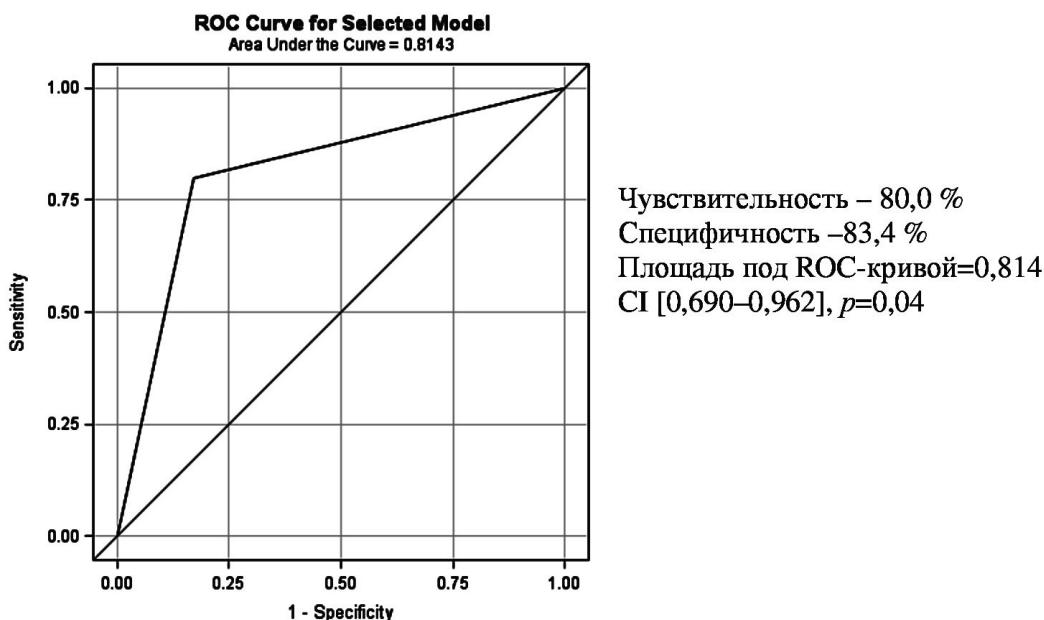


Рисунок 36 – ROC-кривая модели прогнозирования задержки роста плода у женщин с ожирением

Расчет коэффициентов правдоподобия способа прогнозирования недостаточного роста плода показал LR полож = 5,13; LR отр = 0,24. Выявлена положительная диагностическая значимость.

Прогнозирование недостаточного роста плода осуществляют следующим образом: у женщины при постановке на диспансерный учет по беременности при первом скрининговом обследовании в женской консультации, устанавливают нарушение жирового обмена. При сдаче обязательных скрининговых клинических исследований (в первом триместре) в сыворотке крови беременной определяют содержание церулоплазмина и «общей» меди, по формуле ($Cu_{\text{своб}} = (Cu_{\text{об.}} - (\text{ЦП} \cdot 3)) / Cu_{\text{об.}} \cdot 100$) высчитывают процентный показатель содержания «свободной» меди. При содержании «свободной» меди $> 25\%$ прогнозируют риск развития задержки роста плода (недостаточного роста плода). Таким образом, показатель $Cu_{\text{своб}}$ (содержание «свободной» меди в сыворотке крови беременных в процентах) является расчетным показателем риска развития задержки роста плода у женщин с ожирением. Получен патент № 2785904 от 26.09.2022 [131] (приложение Б).

6.4 Активность гамма-глутамилтранспептидазы в прогнозировании заболеваний печени у беременных

Не обнаружено изменений активности фермента гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) у женщин с нормальной массой тела (небеременных и беременных) – $6,1 \pm 3,2$ и $6,3 \pm 2,9$ ЕД/л, при $p = 0,96$ (таблица 41). В основной группе активность ГГТП увеличилась до $21,16 \pm 2,52$ ЕД/л. Надо отметить, что при избыточной массе тела беременных достоверных отличий в активности ГГТП в сравнении с женщинами без лишнего веса не выявлено (таблица 43).

Таблица 43 – Активность ГГТП в сыворотке крови беременных с разной степенью и типом ожирения, ($M \pm m$)

Группа	ГГТП, ЕД/л	p
Контроль, (К)	$6,1 \pm 3,2$	0,96
Группа сравнения, (С)	$6,3 \pm 2,9$	–
Основная группа, (I)	$21,1 \pm 2,5$	< 0,001
IA (беременные с ИзбМТ)	$9,1 \pm 1,1$	0,36
IB (беременные с ожирением)	$24,6 \pm 4,5$	< 0,001
IB – АТО	$19,3 \pm 2,0$	< 0,001
IB – ГТО	$22,4 \pm 1,8$	< 0,001
IB – I	$10,8 \pm 2,0$	0,2
IB-II	$16,3 \pm 1,5$	0,002
IB-III	$43,2 \pm 7,1$	< 0,001
IB – I-ГТО	$13,7 \pm 1,9$	0,033
IB – II-ГТО	$14,9 \pm 3,1$	0,044
IB – III-ГТО	$38,6 \pm 6,1$	< 0,001
IB – I-АТО	$12,1 \pm 1,4$	0,07
IB – II-АТО	$19,0 \pm 3,2$	0,003
IB – III-АТО	$56,7 \pm 7,1$	< 0,001

Примечание: p – по сравнению с группой сравнения.

Степень ожирения напрямую коррелировала с повышением активности фермента ГГТП. Встречаемость МАЖБП у женщин с ожирением и избытком массы тела уже до беременности достигала 54,5 % в сравнении с женщинами с

нормальным весом – в 21,1 % случаев, $p < 0,001$. Активность ГГТП резко возрастала при III степени ожирения, составляя $43,2 \pm 7,1$ ЕД/л ($p < 0,001$), что в 7 раз больше, чем у женщин с нормальным весом. При делении женщин на подгруппы только по типу ожирения различий в активности этого фермента не выявлено (таблица 43).

Количество заболеваний печени – как до беременности – МАЖБП (92,6 %) при АТО в сравнении с 30,3 % при ГТО, $p < 0,001$), так и во время гестации – в группе пациенток с АТО было выше: внутрипеченочный холестаз 21,3 % в сравнении с 14,6 %, $p = 0,06$; HELLP-синдром 1,9 и 0 %, $p = 0,19$. При делении беременных по типу и степени ожирения самый высокий показатель оказался в группе женщин с андроидным типом III степени ожирения, что достоверно отличалось от показателя женщин с гиноидным типом этой же степени ожирения ($56,7 \pm 7,1$ и $38,6 \pm 6,1$ ЕД/л при $p = 0,02$). Болезни печени, связанные с беременностью, наиболее часто выявлялись у женщин из этой же группы (АТО III степени) – внутрипеченочный холестаз – 72,7 % в сравнении с 27,7 %, $p = 0,01$; HELLP-синдром – 9 и 0 %, $p = 0,01$. У всех пациенток с III степенью андроидного типа ожирения активность фермента ГГТП превышала 40 ЕД/л, и средний показатель составил $56,7 \pm 7,1$ ЕД/л. Пациентки андроидного типа морбидной степени ожирения составляют группу риска по заболеванию печени во время гестации. Согласно проведенному сравнительному анализу оценены критерии значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска – АТО III степени ожирения при активности ГГТП в сыворотке крови этих женщин более 40 ЕД/л (таблица 44).

Таблица 44 – Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска (АТО III степень ожирения), критерий оценки силы связи

Заболевание печени при беременности	Критерий Хи-квадрат	Уровень значимости критерия	Коэффициент сопряженности Спирмена	Сила связи
Внутрипеченочный холестаз	8,021	0,005	0,448	Относительно сильная
HELLP-синдром	10,115	0,002	0,385	Относительно сильная

Возникновение внутрипеченочного холестаза, HELLP-синдрома при андроидном типе ожирения при ИМТ более $30 \text{ кг}/\text{м}^2$ сопровождается выраженным увеличением активности ГГТП и может служить предиктором повышенного риска формирования болезней печени, связанных с беременностью [60].

Таким образом, выявлены значимые изменения показателей обмена меди и железа в сыворотке крови беременных с ожирением. ИМТ женщин с ожирением прямо коррелирует с уровнем антиоксидантов (трансферрина и церулоплазмина). Показатели обмена меди и железа, а также активность фермента холестаза ГГТП значительно изменяются в условиях выраженного ожирения при беременности.

ГЛАВА 7.

ПРОГРАММА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ НА ЭТАПАХ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ

7.1 Оценка ведения женщин с ожирением на этапе прегравидарной подготовки

Разработана программа прегравидарной подготовки, которую применяли пациенткам с ожирением (основная группа А, $n = 80$) в течение 3–6 месяцев (приложение). Программа дополняла клинический протокол «Нормальная беременность» [106] и включала:

1. Организационно-диагностические мероприятия:
 - определение типа ожирения пациентки. Измеряли окружность талии пациентки, при ОТ более 80 см относили пациентку к андроидному типу ожирения, дополнительно проводили расчет индекса K , где $K = \text{OT}/\text{ОБ}$. При K , равном 0,85 и более, диагностировали андроидный (висцеральный) тип ожирения. Персонифицировано включали женщину в группу риска по развитию ГСД, ПН, макросомии плода, ЗРП;
 - консультации врача-диетолога в групповом режиме в рамках «Школы правильного питания», ведение «Дневника питания». Рекомендовано соблюдение принципа «метаболической тарелки», где четверть тарелки составляет белковая пища, четверть – сложные углеводы, половина тарелки – клетчатка;
 - контроль ведения женщиной «Дневника питания», где пациентка отмечала вес, рацион питания, количество выпитой жидкости, уровень физической активности (количество шагов, другие виды активности), оценивался сон и настроение, указывался день менструального цикла;
 - пациентки консультированы инструктором/ врачом лечебной физкультуры в групповом режиме. Рекомендован оптимальный режим

физической активности (10 000 и более шагов ежедневно и/или не менее 30 мин в день аэробной нагрузки) [410]. При необходимости проводились персональные консультации с учетом лишнего веса;

- ультразвуковое исследование печени.
2. Лечебные мероприятия (ежедневное назначение препаратов):
 - холекальциферол 2000 ЕД /сут; фолиевая кислота 400 мкг/сут; препарат йода – 150 мкг в сутки; сибутрамин – 10 мг однократно утром (препарат «Редуксин®», рег. № ЛП-005315 от 25.01.2010 Promomed LLC, США) согласно инструкции (три месяца);
 - препарат железа – 200 мкг в сутки в течение двух месяцев (при содержании гемоглобина менее 110 г/л); 100 мкг в сутки в течение не менее 1 месяца при гипоферритинемии менее 20 мкг/мл).
 - средство контрацепции (персонифицированный подбор в течение трех месяцев приема сибутрамина в соответствии с критериями приемлемости контрацептивных средств).

Пациенток наблюдали в течение 3–6 месяцев, отмечали возникающие побочные явления: время, тяжесть, взаимосвязь с лечением, исходы. Группа сравнения (группа В, $n = 62$) пациентки с ожирением, не проходившие программу преправидарной подготовки. Женщины обеих групп сравнимы по возрасту, массе тела, ИМТ, коэффициенту ОТ/ОБ, статистически в группах не отличались (таблица 45); 47/80 (58,8 %) пациенток основной группы и 39/62 (62,9 %) группы сравнения ($p = 0,616$) имели андроидный тип ожирения.

Гинекологическая заболеваемость встречалась примерно с одинаковой частотой в группах и статистически не отличалась (рисунок 37). Наиболее часто выявлялись инфекции влагалища (27/80 (33,7 %) – группа А и 23/62 (37,1 %) – группа В, $p = 0,679$), ВЗОМТ (36/80 (45,0 %) и 28/62 (45,1 %) соответственно, $p = 0,985$).

Высокий показатель инфекционной патологии влагалища у женщин с ожирением связан с тем, что нарушается баланс микробиоты в организме, формируются условия для развития патогенной флоры (нерациональное

Таблица 45 – Характеристика женщин в группах II этапа исследования

Характеристика	Основная группа (A) женщины с ожирением и прегравидарной подготовкой (n = 80), M (SD)	Группа сравнения (B) женщины с ожирением без прегравидарной подготовки (n = 62), M (SD)	p
Возраст, лет	33,5 ± 6,7	29,2 ± 4,5	0,63
Вес, кг	92,4 ± 2,6	89,0 ± 3,1	0,40
ИМТ, кг/м ²	36,2 ± 1,3	34,3 ± 2,6	0,51
ОТ, см	91,7 ± 2,8	88,4 ± 1,9	0,33
ОБ, см	104,8 ± 6,7	116,7 ± 7,8	0,24
K (K = ОТ/ОБ)	0,88 ± 0,3	0,76 ± 0,3	0,77

Примечание: p – относительно группы В.

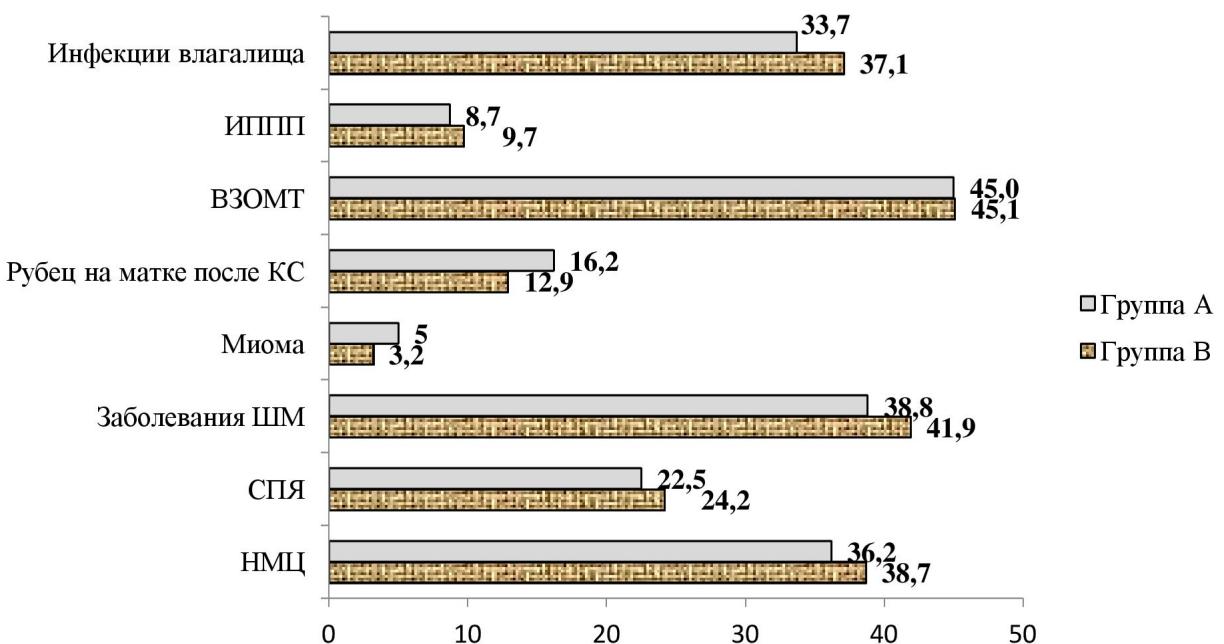


Рисунок 37 – Гинекологическая заболеваемость у женщин с ожирением, %:
группа А – пациентки, которым применяли программу прегравидарной подготовки;
группа В – пациентки без прегравидарной подготовки

питание, приводящее к длительной гипергликемии, дисбаланс микро- и макронутриентов, дефицит клетчатки в питании). Часто обнаруживалась доброкачественная патология шейки матки (31/80 (38,8 %) и 26/62 (41,9 %) соответственно, $p = 0,701$). Треть пациенток в группах (29/80 (36,2 %) и 24/62 (38,7 %); $p = 0,764$ имели нарушения менструального цикла, клинически проявлявшиеся от аменореи до аномальных маточных кровотечений функционального генеза. У женщин с лишним весом нарушается баланс

половых гормонов. При ожирении может возникать функциональный избыток эстрогенов, разбалансирован уровень андрогенов. В связи с чем СПЯ выявлялся у каждой четвертой пациентки в группах (18/80 (22,5 %) и 15/62 (24,2 %); $p = 0,813$ (рисунок 37).

На период прегравидарной подготовки женщинам основной группы А провели подбор контрацептивного средства в соответствии с критериями приемлемости и предпочтениями каждой женщины. Комбинированные оральные контрацептивы применяли 27/80 (33,75 %) пациенток, чисто прогестиновые средства – 28/80 (35 %), мужской презерватив – 22/80 (27,5 %), прерванный половой акт – 3/80 (3,75 %). В период медикаментозной коррекции ожирения у женщин из основной группы А беременностей не зарегистрировано.

Через три месяца применения программы прегравидарной подготовки снижение массы тела произошло у всех пациенток группы А (рисунок 38).

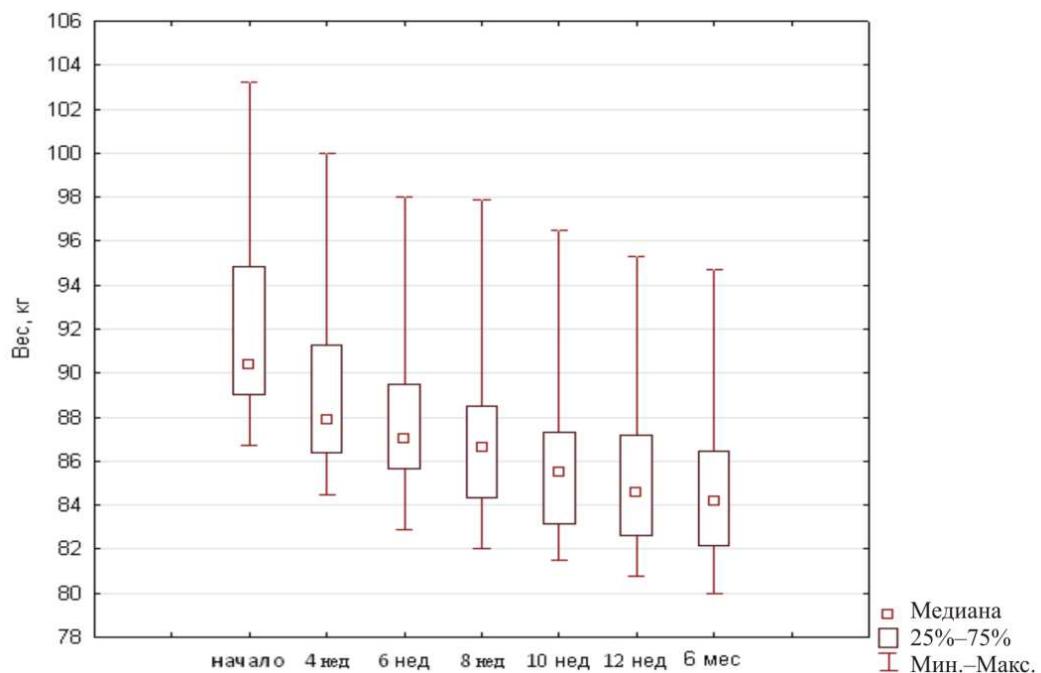


Рисунок 38 – Динамика веса у женщин с ожирением из группы прошедших прегравидарную подготовку, кг

Средняя потеря веса составила 7,52 кг (с межквартильным размахом $\min - 3,5$ кг; $\max - 11,8$ кг). Потеря общего веса пациенток группы А составила $8,3 \pm 1,7$ % от первоначального общего веса. Окружность талии уменьшилась в

среднем на $8,4 \pm 3,9$ см. Несколько женщин (13/80 (16,3 %)) продолжали программу до 6 месяцев, потеряв в среднем еще $1,9 \pm 0,65$ кг веса.

На фоне медикаментозной коррекции веса побочных явлений у пациенток не зарегистрировано. Отмечалась сухость во рту на второй день приема препарата сибутрамина в 15,0 % (12/80) случаев, однако этот побочный эффект самостоятельно нивелировался при соблюдении рекомендации увеличения питьевого режима до 2,0 л/сут. Других побочных явлений медикаментозной коррекции ожирения у женщин группы А не обнаружено. Через полгода наблюдения из этой группы забеременели 68/80 (85,0 %) женщин, у 1/80 (1,3 %) внemаточная беременность, остальные 11/80 (13,7 %) отказались от участия в исследовании по объективным для них причинам (отказ от планирования и наступления беременности, смена места жительства).

Назначение витамина D в рамках комплексной подготовки к беременности явилось обоснованным ввиду обнаружения гиповитаминоза D практически у всех женщин до беременности (рисунок 39).

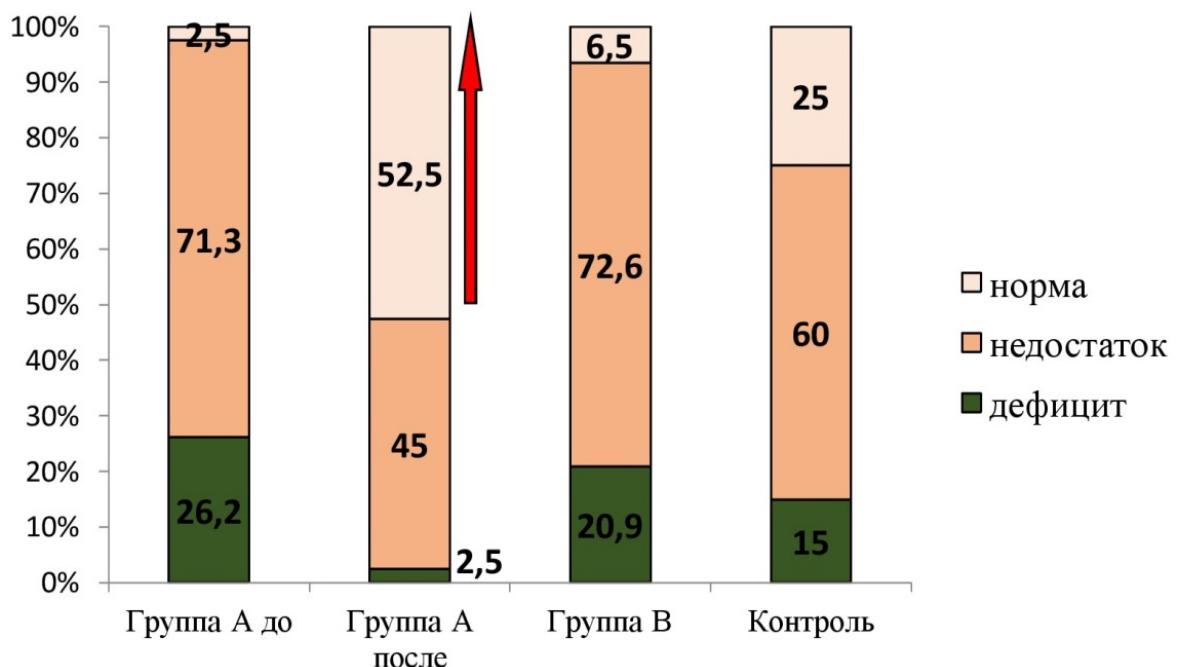


Рисунок 39 – Обеспеченность витамином D (по показателю $25(\text{OH})\text{D}_3$) женщин с ожирением, прошедших и не прошедших прегравидарную подготовку, %: группа А до – женщины с ожирением до прегравидарной подготовки; группа А после – женщины с ожирением через три месяца после проведения прегравидарной подготовки; группа В – женщины с ожирением без прегравидарной подготовки, контроль – женщины с нормальной массой тела

Пациентки обеих групп имели тотальный гиповитаминоз D в 78/80 (97,5 %) случаев в группе А и 58/62 (93,5 %) в группе В; $p = 0,246$. Каждая третья женщина с нормальной массой тела (группа контроля) имела низкое обеспечение этим витамином 15/20 (75 %). Известно, что достаточный уровень витамина D нормализует процессы регуляции овуляции, имплантации плодного яйца, секреторную функцию эндометрия, поддерживая чувствительность тканей к гормональным влияниям [30; 36]. После медикаментозной коррекции дефицита витамина D в течение трех месяцев обнаружено значимое повышение содержания холекальциферола в группе женщин с ожирением I степени – с $23,1 \pm 2,1$ до $37,4 \pm 4,4$ нг/мл ($p < 0,001$), II степени – с $20,9 \pm 2,5$ до $30,2 \pm 3,9$ нг/мл ($p = 0,03$) и III степени – с $15,9 \pm 2,0$ до $28,6 \pm 2,9$ нг/мл ($p = 0,02$) (таблица 46).

Таблица 46 – Содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови женщин до и после применения программы комплексной подготовки к беременности

Группа	25(OH)D ₃ , нг/мл	p
Контроль (К), $n = 20$	$28,0 \pm 3,1$	–
Группа II-А до программы, $n = 80$	$20,7 \pm 1,9$	–
Группа II-А после программы, $n = 68$	$31,8 \pm 4,2$	0,01
Группа II-А – I ст. до программы, $n = 29$	$23,1 \pm 2,1$	–
Группа II-А – I ст. после программы, $n = 24$	$37,4 \pm 4,4$	< 0,001
Группа II-А – II ст. до программы, $n = 25$	$20,9 \pm 2,5$	–
Группа II-А – II ст. после программы, $n = 21$	$30,2 \pm 3,9$	0,03
Группа II-А – III ст. до программы, $n = 26$	$15,9 \pm 2,0$	–
Группа II-А – III ст. после программы, $n = 23$	$28,6 \pm 2,9$	0,02
Группа II-В без применения программы (в первом триместре), $n = 62$	$18,4 \pm 1,2$	–

Примечание: p – по сравнению с группой женщин до применения программы прегравидарной подготовки.

Достигнуть нормальных показателей витамина D в группе женщин с морбидным ожирением не удалось, однако средний показатель практически достиг нижней границы нормы. Содержание 25(OH)D₃ с $15,9 \pm 2,0$ нг/мл увеличилось до $28,6 \pm 2,9$ нг/мл, при норме не менее 30 нг/мл. Особенность метаболизма 25(OH)D₃ у женщин с ожирением требует назначения больших доз

витамина D. В группе женщин без применения программы уровень 25(OH)D₃ в первом триместре составил 18,4 ± 1,2 нг/мл, что является дефицитным состоянием, при этом среднее значение содержания 25(OH)D₃ группе контроля (беременные с нормальной массой тела) также не достигало нормы 28,0 ± 3,1 нг/мл.

Влияние программы на адипокиновый профиль пациенток выявило значимые положительные результаты (таблица 47).

Таблица 47 – Содержание лептина, адипонектина, резистина, растворимого рецептора лептина в сыворотке крови женщин до и после применения программы прегравидарной подготовки

Группа	Лептин, нг/мл (M ± m)	Адипонектин, мкг/мл (M ± m)	РРЛ, нг/мл (M ± m)	Резистин, нг/мл (M ± m)
Контроль (К), n = 20	9,8 ± 1,8	14,4 ± 1,1	14,1 ± 1,2	6,7 ± 0,8
Группа II-А до программы, n = 80	63,0 ± 5,4	6,9 ± 0,8	9,0 ± 0,9	5,9 ± 0,7
Группа II-А после программы, n = 68	28,4 ± 3,3	9,8 ± 0,9	12,6 ± 1,6	6,2 ± 0,8
p (до – после программы)	< 0,001	0,01	0,052	0,77
Группа II-А -I ст. до программы, n = 29	43,1 ± 3,9	7,3 ± 0,8	8,6 ± 0,7	6,8 ± 0,6
Группа II-А -I ст. после программы, n = 24	23,9 ± 1,14	11,9 ± 1,3	13,8 ± 1,1	6,5 ± 0,7
p (до – после программы)	< 0,001	0,004	< 0,001	0,74
Группа II-А – II ст. до программы, n = 25	60,9 ± 5,8	6,7 ± 0,9	6,8 ± 0,9	7,2 ± 0,8
Группа II-А – II ст. после программы, n = 21	26,7 ± 2,4	7,44 ± 1,1	10,3 ± 1,7	7,43 ± 0,6
p (до – после программы)	< 0,001	0,60	0,07	0,81
Группа II-А – III ст. до программы, n = 26	71,5 ± 1,0	6,36 ± 0,9	4,7 ± 0,9	7,6 ± 0,8
Группа II-А – III ст. после программы, n = 23	33,9 ± 2,4	7,17 ± 0,8	7,2 ± 1,1	7,4 ± 0,7
p (до – после программы)	< 0,001	0,50	0,08	0,85

При совокупной потере веса 8,3 % произошло снижение содержания лептина (28,4 ± 3,3 нг/мл) и повышение растворимых рецепторов лептина (12,6 ± 1,6 нг/мл) в сыворотке крови через три месяца применения программы (таблица 45), и показатели почти достигли уровня содержания в крови женщин с нормальной массой тела. Содержание адипонектина после проведенной комплексной подготовки всех беременных с ожирением увеличилось с 6,9 ± 0,8 до 9,8 ± 0,9 мкг/мл, p = 0,01, и приблизилось к показателю здоровых женщин – 14,4 ± 1,1 мкг/мл (таблица 47). Достоверные изменения в содержании адипонектина обнаружены только у женщин с ожирением I степени:

повышение до $11,9 \pm 1,3$ мкг/мл, $p = 0,04$, как и в показателе растворимого рецептора лептина – повышение до $13,8 \pm 1,1$ нг/мл, $p < 0,001$. После применения программы женщины снизили массу тела, что способствовало изменению содержания этих гормонов. Показатели адипонектина, растворимого рецептора лептина у женщин из групп ожирения II и III степени достоверно не изменялись (таблица 40). Возможно, сохраняющийся дисбаланс гормонов у женщин с ИМТ более 35 кг/м² является следствием хронического воспалительного процесса при выраженному ожирению. Показатель содержания резистина в сыворотке крови женщин с ожирением при делении на подгруппы до и после применения программы достоверно не менялся (таблица 40).

Важна прегравидарная подготовка для ликвидации дисбаланса витаминов и минералов у женщин накануне беременности. Зачастую анемия является коморбидным состоянием у больных с ожирением [29, 333]. Необходимо провести дифференциальную диагностику анемического синдрома у беременных с ожирением. Определить, существует ли истинный железодефицит или железо перераспределено (функциональная перегрузка железом) в организме. Нами обнаружена анемия у каждой четвертой женщины с ожирением (20/80 (25,0 %) и у каждой пятой с нормальным весом (4/20 (20,0 %), $p = 0,640$ (рисунок 40).

Диагноз устанавливали по уровню гемоглобина в общем анализе крови по содержанию менее 110 г/л [35]. Далее для дифференциальной диагностики патогенетического типа анемии дополнительно изучали содержание ферритина и растворимых рецепторов трансферрина (рисунок 41). При выявлении анемии или железодефицита в программу подготовки к беременности пациентке добавляли препараты железа в дозировке 100–200 мг в сутки в течение трех месяцев в зависимости от уровня гемоглобина и ферритина. Функциональную перегрузку железом (в литературе можно встретить дефиниции: «синдром дисметаболической перегрузки железом», «анемия хронического инфекционного заболевания») диагностировали при содержании гемоглобина менее 110 г/л, содержании ферритина более 150 нг/мл, содержании растворимых рецепторов трансферрина менее 400 ЕД/мл [9, 29, 35, 53, 83, 321]. Препараты железа таким пациенткам не назначали.

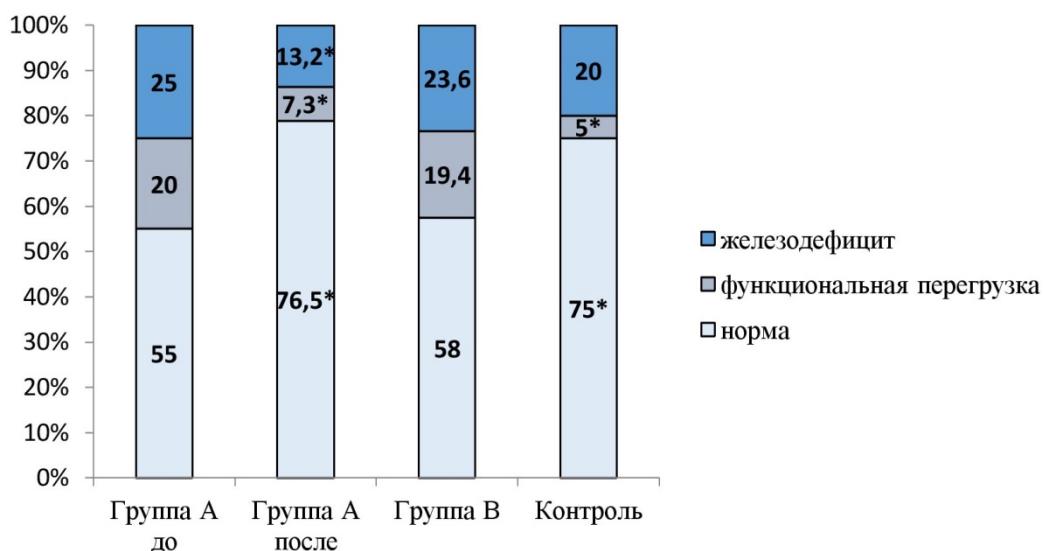


Рисунок 40 – Показатель анемии у женщин с ожирением, прошедших и не прошедших прегравидарную подготовку, %: группа А до – женщины с ожирением до прегравидарной подготовки; группа А после – женщины с ожирением через три месяца после проведения прегравидарной подготовки; группа В – женщины с ожирением без прегравидарной подготовки, контроль – женщины с нормальной массой тела;
 $*p < 0,05$ в сравнении с группой А до применения программы



Рисунок 41 – Алгоритм диагностики анемии у беременных с ожирением

В группах женщин с ожирением на этапе прегравидарной подготовки выявлено, что у каждой пятой пациентки (16/80 (20,0 %) – группа А; 12/62 (19,4 %) – группа В; $p = 0,924$) определялся синдром перегрузки железом

(преимущественно у женщин с морбидным ожирением), тогда как в группе с нормальным весом была только 1/20 (5 %) такая пациентка, $p_A = 0,111$ и $p_B = 0,127$. Системный гомеостаз железа поддерживается гормоноподобным механизмом отрицательной обратной связи с помощью гормона гепсидина [268]. Выделение гепсидина стимулируется гипоксией, провоспалительными цитокинами, адипокинами. Отчасти, этим объясняется железодефицит у женщин с ожирением при высоком уровне ферритина. Через три месяца проведения программы в группе женщин с ожирением доля пациенток с железодефицитом снизилась до 9/80 (13,2 %), $p = 0,128$ (рисунок 40), депо железа наполнилось, этому соответствовали показатели обмена железа (таблица 48).

Таблица 48 – Параметры показателей обмена железа в сыворотке крови женщин с ожирением до и после применения программы прегравидарной подготовки, ($M \pm m$)

Группа	Гемоглобин, г/л	Ферритин, нг/мл	РРТф, МЕ/мл	Трансферрин, мкг/дл	Железо, мкмоль/л
Контроль (К), $n = 20$	$123,6 \pm 17,6$	$23,8 \pm 4,6$	$321,5 \pm 39,4$	$280 \pm 22,3$	$22,0 \pm 2,5$
Группа II-А до программы, $n = 80$	$114,5 \pm 38,3$	$33,1 \pm 7,2$	$515,1 \pm 72,4$	$318,2 \pm 29,8$	$14,3 \pm 2,6$
Группа II-А после программы, $n = 68$	$121,8 \pm 25,4$	$30,4 \pm 6,9$	$442,4 \pm 68,5$	$305,6 \pm 31,9$	$18,7 \pm 2,0$
p	0,875	0,784	0,462	0,771	0,182
Женщины с ожирением и железодефицитом до программы, $n = 20$	$98,8 \pm 16,1$	$16,2 \pm 2,9$	$715,6 \pm 70,3$	$389,9 \pm 29,6$	$10,0 \pm 2,5$
Женщины с ожирением и железодефицитом после программы, $n = 9$	$122,6 \pm 17,8$	$28,5 \pm 2,3$	$583,7 \pm 62,0$	$370,2 \pm 38,8$	$19,1 \pm 1,7$
p	0,321	0,002	0,160	0,688	0,005
Женщины с ожирением и перегрузкой железа до программы, $n = 16$	$106,2 \pm 22,3$	$49,6 \pm 11,1$	$355,4 \pm 30,8$	$299,4 \pm 33,1$	$16,2 \pm 1,2$
Женщины с ожирением и перегрузкой железа после программы, $n = 5$	$112,3 \pm 19,7$	$39,5 \pm 3,6$	$360,3 \pm 32,4$	$310,2 \pm 36,6$	$15,8 \pm 1,6$
p	0,839	0,393	0,913	0,828	0,842

Примечание: p – сравнение показателей до и после применения программы прегравидарной подготовки.

Содержание ферритина увеличилось до $28,5 \pm 2,3$ нг/мл, $p = 0,002$; сывороточного железа – до $19,1 \pm 1,7$ мкмоль/л, $p = 0,005$; содержание трансферрина практически не изменилось и составило $370,2 \pm 38,8$ мкг/дл, $p = 0,688$; растворимых рецепторов трансферрина – $583,7 \pm 62,0$ ЕД/л, $p = 0,160$ (таблица 48). Каждый из показателей в отдельности не является высокоспецифичным маркером статуса железа в организме беременной женщины с ожирением. Ферритин, сывороточное железо и трансферрин могут изменяться под влиянием внешних и внутренних факторов, являясь белками острой фазы воспаления. Показатель растворимого рецептора трансферрина не зависит от воспалительной реакции, не изменяется под влиянием половых гормонов при беременности и отражает истинную картину железодефицита при уровне более 400 МЕ/мл [53; 360]. В группе женщин с синдромом перегрузки железа после проведения программы количество таких пациенток уменьшилось в три раза и составило 5/80 (7,35 %) (рисунок 42).

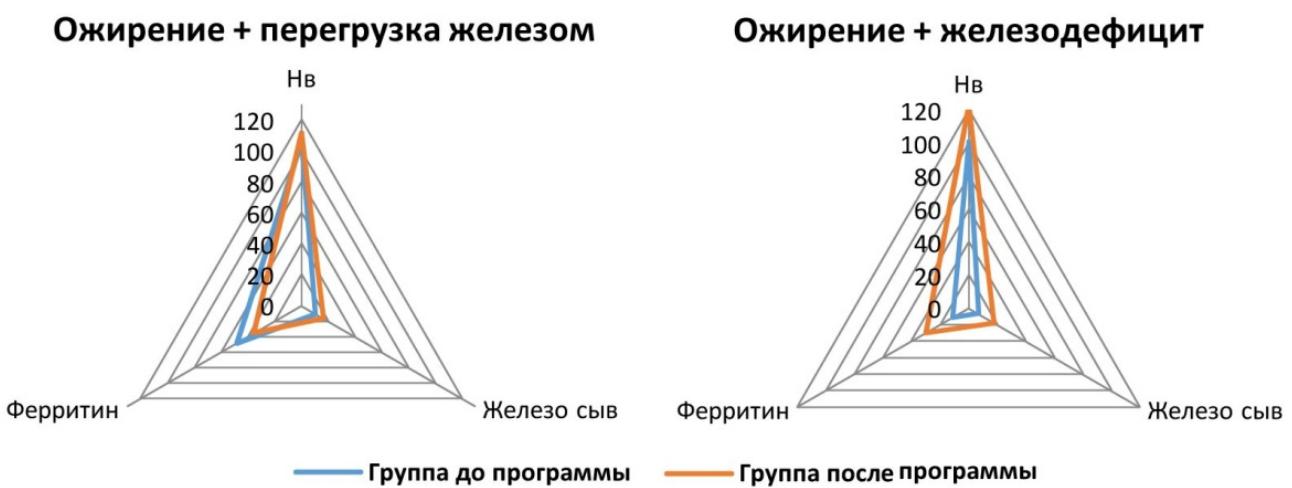


Рисунок 42 – Содержание гемоглобина (г/л), сывороточного железа (мкмоль/л), ферритина (мкг/дл) у женщин с ожирением до и после программы прегравидарной подготовки

При снижении массы тела женщинами выявлена тенденция к снижению ферритина с $49,6 \pm 11,1$ до $39,5 \pm 3,6$ мкг/дл, $p = 0,393$, и повышению содержания гемоглобина с $106,2 \pm 22,3$ до $112,3 \pm 19,7$ г/л, $p = 0,839$, однако данные статистически незначимы. Препараты железа женщины не принимали. В группе женщин с ожирением при функциональной перегрузке железом

выявлено самое значимое увеличение содержания антиоксиданта церулоплазмина в сыворотке крови – $726,8 \pm 61,6$ мг/л, что характеризует активацию хронического воспалительного процесса (таблица 49).

Таблица 49 – Содержание церулоплазмина (мг/л), меди (мкг/дл), «свободной» меди (%) в сыворотке крови женщин с ожирением до и после применения программы прегравидарной подготовки, ($M \pm m$)

Группа	Церулоплазмин, мг/л ($M \pm m$)	Медь, мкг/дл ($M \pm m$)	«Свободная» медь, % ($M \pm m$)
Контроль (К), $n = 20$	$398,1 \pm 57,9$	$33,7 \pm 2,1$	$9,8 \pm 1,1$
Группа II-А до программы, $n = 80$	$671,4 \pm 63,6$	$44,2 \pm 4,5$	$23,9 \pm 2,2$
Группа II-А после программы, $n = 68$	$523,0 \pm 63,7$	$39,8 \pm 3,5$	$17,2 \pm 1,8$
p	0,1	0,441	0,02
Женщины с ожирением и железодефицитом до программы, $n = 20$	$598,4 \pm 47,2$	$37,7 \pm 4,8$	$22,8 \pm 2,3$
Женщины с ожирением и железодефицитом после программы, $n = 9$	$521,6 \pm 50,1$	$37,0 \pm 2,9$	$21,9 \pm 1,2$
p	0,27	0,90	0,729
Женщины с ожирением и перегрузкой железа до программы, $n = 16$	$726,8 \pm 61,6$	$46,1 \pm 5,5$	$26,4 \pm 1,9$
Женщины с ожирением и перегрузкой железа после программы, $n = 5$	$604,1 \pm 78,7$	$42,8 \pm 4,0$	$23,2 \pm 2,7$
p	0,230	0,629	0,341

Примечание: p – сравнение показателей до и после применения программы прегравидарной подготовки.

После применения программы прегравидарной подготовки в связи с уменьшением количества жировой ткани у женщин уменьшилось системное воспаление, что подтверждается статистически значимым уменьшением содержания в сыворотке крови церулоплазмина с $671,4 \pm 63,6$ до $523,0 \pm 63,7$ мг/л, $p = 0,1$, меди в сыворотке – с $44,2 \pm 4,5$ до $39,8 \pm 3,5$, $p = 0,44$ и «свободной» меди – с $23,9 \pm 2,2$ до $17,2 \pm 1,8$ %, $p = 0,02$ (таблица 49). Снижение церулоплазмина, меди в сыворотке крови произошло во всех группах после применения программы, однако изменения статистически незначимы.

Активность фермента ГГТП, маркера холестаза, снизилась не только в группе женщин с ожирением с $21,2 \pm 0,2$ до $11,2 \pm 0,2$ ЕД/л; $p < 0,001$, но и в подгруппах при делении их на истинный железодефицит и синдром перегрузки железом (таблица 50).

Таблица 50 – Активность ГГТП (ЕД/л) в сыворотке крови женщин до и после применения программы прегравидарной подготовки

Группа	ГГТП, ЕД/л ($M \pm m$)	p
Контроль (К), $n = 20$	$6,30 \pm 0,4$	–
Группа II-А до программы, $n = 80$	$21,2 \pm 0,2$	–
Группа II-А после программы, $n = 68$	$11,2 \pm 0,2$	$< 0,001$
Женщины с ожирением и железодефицитом до программы, $n = 20$	$22,1 \pm 0,8$	–
Женщины с ожирением и железодефицитом после программы, $n = 9$	$14,2 \pm 1,0$	0,002
Женщины с ожирением и перегрузкой железа до программы, $n = 16$	$20,6 \pm 2,1$	–
Женщины с ожирением и перегрузкой железа после программы, $n = 5$	$12,5 \pm 0,8$	0,002

Примечание: p – сравнение показателей до и после применения программы прегравидарной подготовки.

Активность фермента ГГТП находилась в прямой заметной корреляционной зависимости от массы тела пациенток $r = 0,710$, $p = 0,0001$ (рисунок 43).

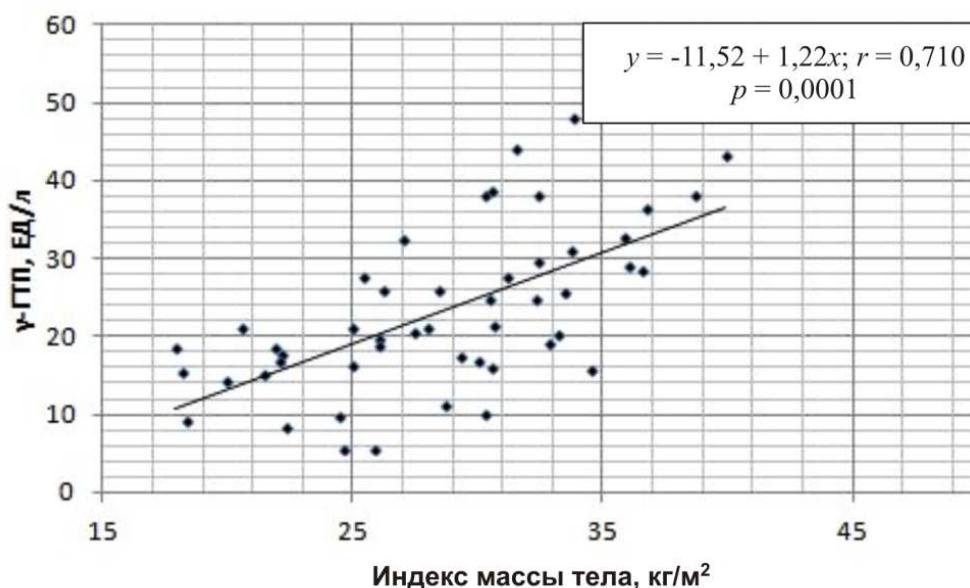


Рисунок 43 – Корреляционная зависимость ИМТ и активности ГГТП (ЕД/л) у женщин с ожирением

Особенно значительное увеличение активности фермента ГГТП наблюдается у женщин с III степенью ожирения ($43,2 \pm 7,1$ против $6,3 \pm 2,9$ ЕД/л у женщин с нормальной массой тела, $p < 0,001$ – таблица 40). После применения программы прегравидарной подготовки активность фермента ГГТП снизилась в 2 раза (таблица 50).

Таким образом, предложенная программа прегравидарной подготовки, включающая прием витамина D в дозировке 2000 МЕ/сут, персонализированное назначение железа пациенткам с истинным железодефицитом, рекомендации по модификации образа жизни позволила нормализовать содержание адипокинов в сыворотке крови (содержание лептина снизилось, растворимых рецепторов лептина и адипонектина повысились), снизить количество пациенток с гиповитаминозом D и нормализовать показатели обмена железа и меди [63, 70, 81, 92].

7.2 Оценка ведения женщин с ожирением на этапе беременности

Разработана программа ведения беременных с ожирением, которую применяли пациенткам группы А, $n = 68$ (приложение). Целью программы явилось снижение количества акушерских осложнений во время беременности у женщин с ожирением. Программа включала в себя обязательные мероприятия согласно клиническому протоколу ведения нормальной беременности [106]. Дополнительно, женщинам из группы А применяли следующие мероприятия:

1. Биохимические исследования:
 - определяли содержание адипокинов: лептин, адипонектин, растворимый рецептор лептина;
 - $25(\text{OH})\text{D}_3$;
 - показатели обмена железа и меди: ферритин; медь, церулоплазмин.

Все показатели определяли в сыворотке крови женщин в первом триместре беременности. Проводили прогнозирование развития гестационного

сахарного диабета (патент № 2686069 RU), плацентарной недостаточности (патент № 2738708 RU), макросомии плода (патент № 2021119340 RU), задержки развития плода (патент № 2785904 RU).

2. Инструментальная диагностика:

- УЗИ плода в 37–38 недель (с целью расчета предполагаемого веса плода);
- ультразвуковая допплерография маточно-плацентарного кровотока в 37–38 недель;
- КТГ плода с 35 недель еженедельно до родов, дополнительно.

3. Консультации специалистов:

– при первом визите в женскую консультацию проводили прогнозирование формирования гестационного сахарного диабета, макросомии плода, задержки развития плода, плацентарной недостаточности. Информировали беременных о рисках недостаточной ультразвуковой визуализации плода при ожирении; потенциальных трудностей с интранатальным мониторингом плода, анестезией и кесаревым сечением, грудным вскармливанием. Проводили обучение пациентки, направленное на модификацию образа жизни;

– консультация врача-диетолога на первом визите. Рекомендации по сбалансированной эукалорийной диете. Рекомендовано соблюдение принципа «метаболической тарелки», где четверть тарелки составляет белковая пища, четверть – сложные углеводы, половина тарелки – растворимая и нерастворимая клетчатка. Питьевой режим по жажде не менее 1,5 л чистой воды в сутки. Ведение «Дневника питания». Рекомендуемая гестационная прибавка веса не более 9 кг за беременность (во второй половине беременности не более 0,17–0,27 кг в неделю);

– консультация врача лечебной физкультуры и спортивной медицины (инструктора ЛФК) один раз в триместр (рекомендован оптимальный режим физической активности персонифицированно с учетом лишнего веса и беременности) [410];

– консультации анестезиолога-реаниматолога в 37–38 недель беременности для определения анестезиологических рисков и выбора анестезиологического пособия при необходимости.

4. Назначение витаминов и лекарственных препаратов:

- холекальциферол – 2000 ЕД/сут;
- фолиевая кислота – 400 мкг/сут;
- препарат йода – 150–200 мкг/сут;

При появлении гестационных осложнений, не требующих родоразрешения (ложные схватки, преэклампсия умеренной степени, артериальная гипертензия), проводились дополнительные индивидуальные консультации в онлайн-режиме врача/инструктора ЛФК по физической активности во время беременности. Женщин, применяющих программу, наблюдали в течение всей беременности, фиксировали прибавку веса, гестационные осложнения.

Клинические критерии эффективности: гестационная прибавка массы тела не > 9 кг, отсутствие репродуктивных потерь, ГСД, ПЭ, АГ при беременности, плаценто-ассоциированных осложнений, макросомии, ЗРП; *биохимические критерии эффективности:* $25(\text{ОН})\text{D}_3 \geq 30\text{нг}/\text{мл}$; ферритин $\geq 30\text{нг}/\text{мл}$, ИЛА ≤ 5 , ИСЛ ≤ 500 ЕД, процент свободной меди $\leq 25\%$.

Группой сравнения (группа В, $n = 62$) стали пациентки с ожирением, наблюдавшиеся в соответствии с клиническими рекомендациями «Нормальная беременность», «Нормальный послеродовый период (послеродовая помощь и обследование» [106, 107], Приказом МЗ РФ № 572н от 01.11.2012 «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология».

В первом триместре беременности в группах женщин изучены следующие биохимические параметры в сыворотке крови беременных: глюкоза в плазме крови натощак, адипонектин, лептин, растворимые рецепторы лептина, рассчитаны индексы ИЛА и ИСЛ (таблица 49). Оказалось, что содержание лептина в группе женщин с ожирением без проведения прегравидарной подготовки было почти в 1,5 раза выше ($40,4 \pm 5,3$ относительно $59,8 \pm 7,4$ нг/мл, $p = 0,03$), а содержание растворимых рецепторов лептина имело тенденцию к

снижению, однако достоверных различий не выявлено ($12,6 \pm 1,6$ против $9,0 \pm 1,0$ нг/мл, $p = 0,06$). При расчете индексов отношения лептина к адипонектину (ИЛА) и индекса лептинерезистености (ИСЛ), оказалось, что у беременных с применением программы индексы достоверно ниже, чем в группе женщин без прегравидарной подготовки (таблица 51).

Таблица 51 – Содержание лептина, адипонектина, растворимого рецептора лептина в сыворотке крови женщин в 1 триместре беременности, ИЛА, ИСЛ

Группа	Лептин, нг/мл ($M \pm m$)	Адипонектин, мкг/мл ($M \pm m$)	РРЛ, нг/мл ($M \pm m$)	ИЛА ($M \pm m$)	ИСЛ ($M \pm m$)
Группа II-А, $n = 68$	$40,4 \pm 5,3$	$9,8 \pm 0,9$	$12,6 \pm 1,6$	$4,9 \pm 0,6$	$329,3 \pm 54,5$
p	0,03	0,03	0,06	0,002	0,001
Группа II-А – I ст., $n = 24$	$29,9 \pm 3,14$	$11,9 \pm 1,3$	$13,8 \pm 1,1$	$2,6 \pm 0,4$	$220,1 \pm 31,9$
Группа II-А – II ст., $n = 21$	$39,7 \pm 4,4$	$7,44 \pm 1,1$	$10,3 \pm 1,7$	$5,4 \pm 0,6$	$399,9 \pm 59,3$
Группа II-А – III ст., $n = 23$	$53,9 \pm 7,1$	$7,17 \pm 0,8$	$7,8 \pm 1,1$	$7,5 \pm 0,9$	$893,2 \pm 50,6$
Группа II-В, $n = 62$	$59,8 \pm 7,4$	$7,1 \pm 0,9$	$9,0 \pm 1,0$	$8,5 \pm 1,0$	$678,4 \pm 90,8$
Группа II-В – I ст., $n = 28$	$42,7 \pm 4,0$	$7,3 \pm 0,9$	$10,2 \pm 0,9$	$5,9 \pm 0,5$	$410,6 \pm 55,0$
Группа II-В – II ст., $n = 18$	$56,5 \pm 6,1$	$6,6 \pm 0,8$	$8,7 \pm 0,9$	$8,6 \pm 0,7$	$697,2 \pm 78,8$
Группа II-В – III ст., $n = 16$	$69,4 \pm 8,6$	$6,4 \pm 0,7$	$5,3 \pm 1,0$	$11,0 \pm 0,8$	$1334,3 \pm 182,3$

Примечание: p – относительно группы II-В.

У всех пациенток в первом триместре беременности произведен забор крови на содержание 25-гидроксихолекальциферола (25(OH)D₃). В основной группе, где женщины получали саплементацию витамина D в дозировке 2000 МЕ в сутки в течение 3 месяцев показатель достиг $32,8 \pm 4,2$ нг/мл, что статистически выше, чем у пациенток без прегравидарной подготовки $19,4 \pm 4,3$ нг/мл, $p = 0,02$ (таблица 52). При делении пациенток по степени ожирения, оказалось, что в группе женщин с морбидным ожирением (III степень) показатель 25-гидроксихолекальциферола не достиг нормы и не отличался от такового в группе сравнения (таблица 52).

Для возможности прогнозирования недостаточного роста плода изучено содержание показателей обмена меди (меди, церулоплазмин) в сыворотке крови беременных с ожирением в первом триместре. Рассчитан процент содержания свободной меди (таблица 53).

Таблица 52 – Содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови и глюкозы плазмы натощак у пациенток с ожирением

Группа	25(OH)D ₃ , нг/мл (M ± m)	p	Глюкоза, ммоль/л (M ± m)	p
Группа II-A, n = 68	32,8 ± 4,2	0,02	4,1 ± 0,3	0,65
Группа II-A – I ст., n = 24	36,5 ± 4,9	0,01	3,9 ± 0,4	0,49
Группа II-A – II ст., n = 21	33,2 ± 4,4	0,02	4,4 ± 0,3	1,00
Группа II-A – III ст., n = 23	25,0 ± 3,1	0,29	4,5 ± 0,5	0,89
Группа II-B, n = 62	19,4 ± 4,3	–	4,4 ± 0,6	–
Группа II-B – I ст., n = 28	23,7 ± 3,7	0,45	4,1 ± 0,3	0,65
Группа II-B – II ст., n = 18	20,5 ± 3,4	0,84	4,8 ± 0,9	0,71
Группа II-B – III ст., n = 16	11,9 ± 3,9	0,20	4,6 ± 0,4	0,78

Примечание: p – относительно группы II-B (беременные с ожирением без применения программ).

Таблица 53 – Содержание церулоплазмина (мг/л), меди (мкг/дл), «свободной» меди (%) в сыворотке крови женщин с ожирением

Группа	Церулоплазмин, мг/л (M ± m)	Медь, мкг/дл (M ± m)	«Свободная» медь, % (M ± m)
Группа II-A, n = 68	599,0 ± 92,0	39,2 ± 6,5	17,5 ± 1,9
p	0,92	0,96	0,82
Группа II-A – I ст., n = 24	426,1 ± 58,2	35,3 ± 5,2	16,6 ± 1,1
Группа II-A – II ст., n = 21	608,7 ± 70,3	40,0 ± 5,8	16,3 ± 1,8
Группа II-A – III ст., n = 23	751,9 ± 101,4	42,8 ± 4,6	22,1 ± 2,6
Группа II-B, n = 62	612,5 ± 113,4	38,8 ± 5,9	18,1 ± 2,0
Группа II-B – I ст., n = 28	403,5 ± 58,2,0	33,7 ± 4,9	15,9 ± 1,9
Группа II-B – II ст., n = 18	694,2 ± 84,3	39,5 ± 5,3	20,7 ± 2,4
Группа II-B – III ст., n = 16	781,7 ± 94,1	41,9 ± 5,4	19,3 ± 1,9

Примечание: p – относительно группы II-B.

Гестационная прибавка веса определяется согласно ИМТ пациентки при первом визите. При нормальном ИМТ (18,5 до 24,9 кг/м²) увеличение веса за всю гестацию должно составлять 11,5–16,0 кг, при ИМТ 25,0–29,9 кг/м² (избыток массы тела) – 7,0–11,5 кг, при ИМТ ≥ 30,0 кг/м² (ожирение) – от 5,0

до 9,0 кг [106; 278]. Известно, что женщины с ожирением больше набирают вес [187]. В обеих группах обнаружена чрезмерная гестационная прибавка массы (ЧГПМ) тела, которая не укладывалась в определяемые нормы для женщин с ожирением. Однако в группе А женщин с ЧГПМ было только 7/68 (10,3 %) по сравнению с группой В, где их количество составило 28/55 (50,9 %), $p < 0,001$. В группе женщин с применением программы общая прибавка веса составила $11,9 \pm 1,1$ кг, в группе сравнения – $18,8 \pm 1,9$ кг ($p = 0,002$) (рисунок 45). Недостаточное санитарное просвещение беременных по вопросам питания является причиной ЧГПМ и, как следствие, серьезных проблем во время гестации.

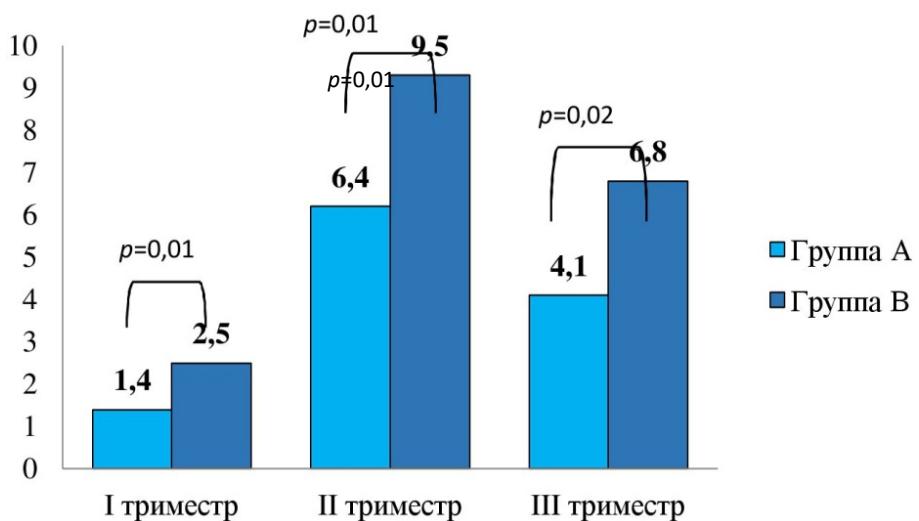


Рисунок 45 – Гестационная прибавка веса у женщин с ожирением по триместрам, кг: группа А – женщины с ожирением, применяющие программу; группа В – женщины с ожирением традиционного ведения беременности

В первой половине беременности были выявлены следующие осложнения: у 5/62 (8,0 %) женщин из группы В произошло самопроизвольное прерывание беременности на раннем сроке, у 2/62 (3,2 %) пациенток из этой же группы определена неразвивающаяся беременность. Таким образом, в группе В под наблюдением осталось 55 беременных женщин с ожирением традиционного ведения. В группе пациенток с прегравидарной подготовкой только у 2/80 (2,5 %) женщин диагностировали внематочную беременность, других потерь беременностей в группе А не выявлено.

В группе женщин без применения программы достоверно чаще диагностированы ранние потери беременности – в 7/62 (11,2 %) случаев в сравнении с 2,5 % соответственно, $p = 0,001$ (рисунок 46).

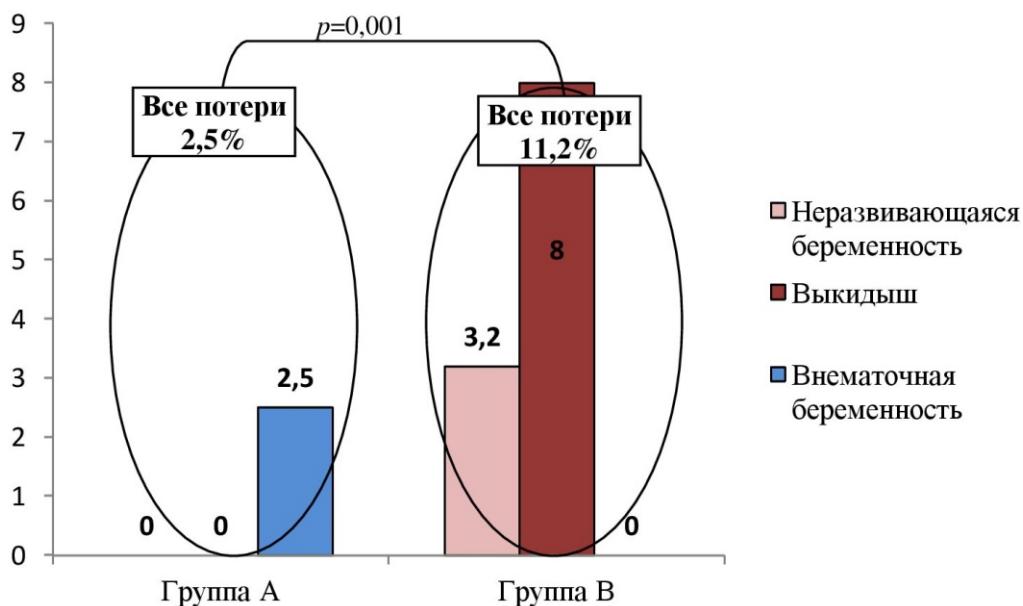


Рисунок 46 – Ранние потери беременности (первый триместр) у женщин с ожирением, применяющих и не применяющих программу ведения беременности, %

У женщин без применения программы обнаружено больше акушерских осложнений (рисунок 47). Ложные схватки (угроза прерывания беременности) встречались у 20/55 (36,3 %), в группе А у 13/68 (19,1 %), $p = 0,03$.

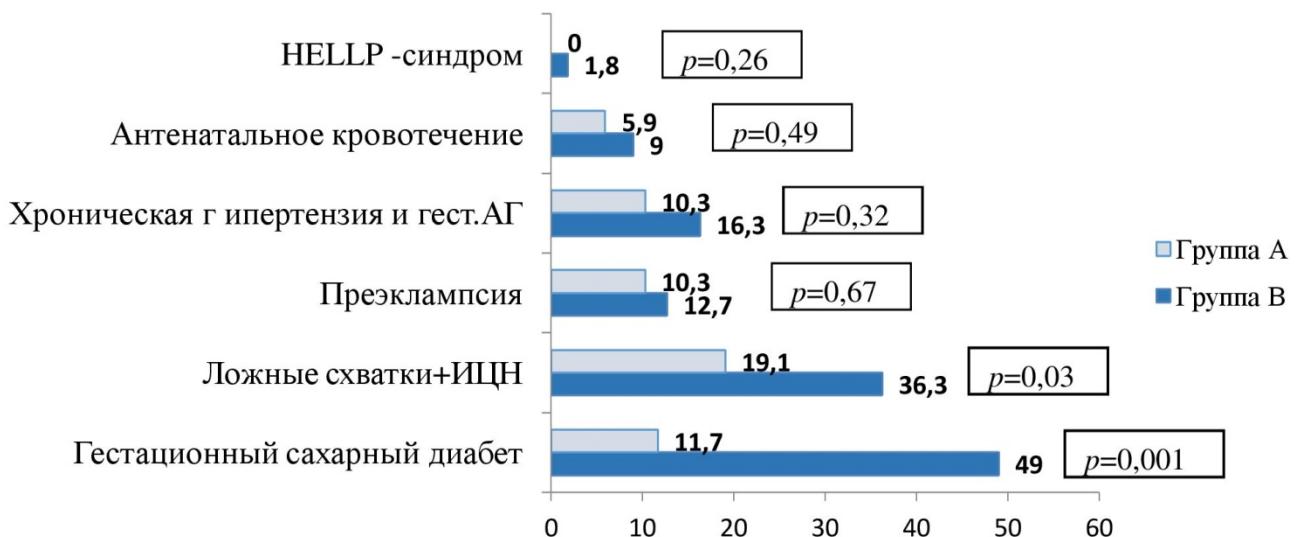


Рисунок 47 – Количество акушерских осложнений у женщин с ожирением, применяющих и не применяющих программу ведения беременности, %: группа А ($n = 68$) – женщины с программой; группа В ($n = 55$) – женщины традиционного ведения

Обнаружен гестационный сахарный диабет у женщин с ожирением в 27/55 (49,0 %) случаев у женщин в группе без применения программы в сравнении с 8/68 (11,7 %) случаями у пациенток, применявшими программу, $p = 0,001$. Гипертензионные расстройства при беременности встречались у женщин в группах примерно с одинаковой частотой: хроническая гипертензия и гестационная гипертензия – 7/68 (10,3 %) случаев в группе А и 9/55 (16,3 %) в группе В ($p = 0,32$), преэклампсия – в 7/68 (10,3 %) случаев в группе А и 7/55 (12,7 %) в группе В, ($p = 0,67$) (рисунок 47). Риск развития кровотечений во время беременности (преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, предлежания плаценты) был повышен у женщин из группы В (5/55(9,0 %) в сравнении с женщинами из группы А – 4/68 (5,9 %), $p = 0,49$).

При изучении осложнений беременности, связанных с фетоплацентарным комплексом, оказалось, что у всех женщин с ожирением преобладали плацентарные нарушения (рисунок 48).

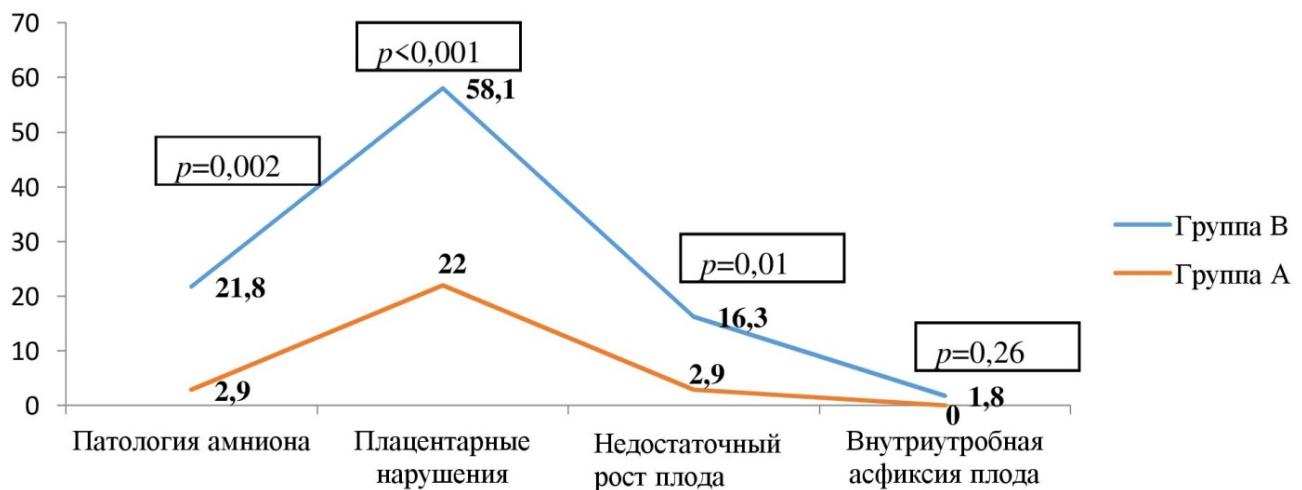


Рисунок 48 – Количество акушерских осложнений у женщин с ожирением, %:
группа А – женщины с программой; группа В – женщины традиционного ведения

После применения программы в группе женщин осложнения, связанные с патологией фетоплацентарного комплекса, встречались в 3 раза реже – 15/68 (22,0 %), чем у женщин без программы – 32/55 (58,1 %), $p < 0,001$. В группе женщин без применения программы диагностировали один случай внутриутробной асфиксии плода, требующий предоставления медицинской

помощи (1,8 %), $p = 0,26$; в 12/55 (21,8 %) случаев – патологию амниона в виде маловодия, $p = 0,002$.

Нами обнаружена значимая взаимосвязь между отсутствием применения программы по ведению женщин с ожирением и повышенным риском развития ЖДА ($RR = 3,3$), гипотиреоза ($RR = 1,8$), заболевания ОРВИ в течение данной беременности ($RR = 3,7$), обострения хронического инфекционного процесса в почках ($RR = 2,1$) (таблица 54). Медикаментозная коррекция препаратами железа позволила снизить количество случаев ЖДА в группе женщин с программой, а дополнительный прием витамина D способствовал формированию защиты от вирусной и бактериальной инфекции.

Таблица 54 – Количество акушерских осложнений у женщин с ожирением в группах и риск их формирования

Группа	Группа II-А, $n = 36$		Группа II-В, $n = 62$		RR
	n	%	N	%	
ЖДА	9	13,2	24	43,6	3,3
Гипотиреоз	12	17,6	18	32,7	1,8
Заболевания ОРВИ в течение беременности	12	17,6	36	65,4	3,7
Инфекции почек	19	27,9	33	60,0	2,1

В группе А, в отличие от группы В, не было зарегистрировано такой патологии, как обострение хронического панкреатита (4/55 (7,3 %) случая в группе В), тромбоза вен голени (1/55 (1,8 %) – в группе В). Таким образом, группа женщин, следовавшая программе, показала лучшие исходы гестации. В результате подготовки к беременности произошло снижение массы тела в среднем на 8,3 %, а чрезмерная прибавка массы тела в течение беременности встречалась в 8 раз реже. Репродуктивные потери оказались минимальные и составили 2,5 %. Программа позволила профилактировать развитие гестационных осложнений (плацентарную недостаточность в 2,6 раза, $p = 0,001$; гестационный сахарный диабет в 4,1 раза $p = 0,001$; недостаточный рост плода в 5,6 раз $p = 0,01$). Частота сопутствующей коморбидной патологии в виде ЖДА, ОРВИ, обострения хронических заболеваний почек и поджелудочной железы снизилась. Не обнаружено тромбоэмбологических осложнений во время беременности. Печатные работы, в которых опубликованы материалы 7 главы [63, 70, 81, 92].

ГЛАВА 8.

ПРОГРАММА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ В РОДАХ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ, ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ

8.1 Оценка ведения женщин с ожирением в родах

В родах пациентки с ожирением (основная группа А, $n = 68$; группа сравнения В, $n = 55$) велись согласно клиническому протоколу «Оказание медицинской помощи при одноплодных родах в затылочном предлежании (без осложнений) и в послеродовом периоде», а также в соответствии с Приказом Минздрава № 680н от 7.11.2012, действовавшего в период выполнения работы, инструкциями к лекарственным препаратам. Интранатальное ведение пациенток было дополнено разработанной программой ведения родов у женщин с ожирением (приложение А).

Цель программы – снижение количества акушерских и перинатальных осложнений в родах и раннем послеродовом периоде у женщин с ожирением

Клинические критерии эффективности: роды срочные, нормовесный плод, отсутствие акушерских осложнений в родах и раннем послеродовом периоде, становление достаточной лактации, оценка плода по шкале Апгар > 7 баллов, отсутствие перелома ключицы, диабетической фетопатии у новорожденного; *биохимический критерий эффективности:* $25(\text{ОН})\text{D}_3 \geq 30 \text{ нг/мл}$.

Программа включала в себя следующие мероприятия:

1. В активной фазе родов проводили мониторинг состояния плода (при нормальной КТГ – в течение 30 минут каждые 2 часа), при сомнительном типе или КТГ, где потеря сигнала составляет более 20 % от времени, – в постоянном режиме в положении сидя, стоя или на боку.

2. При оперативном абдоминальном родоразрешении женщин с ожирением применяли следующие мероприятия:

- антибиотикопрофилактику проводили всем беременным за 30–60 минут до операции. Доза антибиотика для профилактики послеродовых гнойно-воспалительных осложнений у женщин с ожирением I степени соответствовала обычной терапевтической дозе, при ожирении II–III степени доза препарата увеличивалась в 2 раза;
- всем женщинам проводили документальную оценку факторов риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Профилактическую дозу низкомолекулярных гепаринов рассчитывали на кг массы тела (согласно инструкции к применяемому препарату);
- обработку операционного поля у женщин с морбидным ожирением и/или при наличии кожно-жировой деформации живота (кожно-жировой фартук – *ranniculus*) при любой степени ожирения проводили с помощью ассистента;
- предусматривали дополнительное участие второго ассистента во время проведения операции кесарева сечения у женщин с морбидным ожирением;
- предусматривали использование вакуум-экстрактора при возникновении технических затруднений при извлечении плода по стандартной методике во время кесарева сечения;
- производили ушивание отдельными швами подкожно-жировой клетчатки при толщине > 2 см, ревизию раны, хороший гемостаз;
- активизировали женщин через 4–6 часов после окончания операции. Это позволяет свести к минимуму риск развития осложнений в брюшной полости, застойных явлений в легких (особенно вероятны после общей анестезии), а также тромбоэмбolicких осложнений при длительной иммобилизации. С первых суток после операции кесарева сечения разрешали женщинам находиться в положении лежа на животе.

3. Проводили индукцию родов у женщин с ИМТ > 35 кг/м² в сроке 40 полных недель беременности.

4. Вели роды с рубцом на матке через естественные родовые пути при наличии нормовесного плода, УЗИ расчета размеров плода проводилось не ранее чем за 3 дня до родов. При отклонении от нормального родового акта переходили на оперативное родоразрешение.

5. Во втором периоде родов у женщины с ИМТ > 40 кг/м² при родах через естественные родовые пути присутствовал ассистент (акушер-гинеколог) при необходимости оказания акушерских пособий.

Пациентки из групп А и В были сопоставимы по паритету (таблица 55). Роды у женщин с ожирением в группе А достоверно чаще были в срок 60/66 (88,3 %), чем в группе В 36/55 (65,4 %), $p < 0,001$ (рисунок 49).

Таблица 55 – Характеристика родов у женщин с ожирением, применявших и не применявших программу ведения родов

Характеристика	Группа А (II-А) (n = 68), n/%	Группа В (II-В) (n = 55), n/%	<i>p</i>
1	2	3	4
Паритет, М (SD), кол-во родов	1,3/0,89	1,3/0,72	0,88
Срок родов			
Срочные роды (37–41 неделя)	60/88,3	36/65,4	0,006
Сверхранние преждевременные роды (22–27 недель и 6 дней)	2/2,9	6/10,9	0,07
Преждевременные роды (28–36 недель и 6 дней)	6/8,8	7/12,7	0,32
Запоздалые роды (41 неделя +)	0	6/10,9	0,006
Абдоминальное оперативное родоразрешение			
Кесарево сечение	33/48,5	31/56,3	0,388
Использование вакуум-экстрактора при кесаревом сечении	7/10,2	9/16,3	0,320
Плановое кесарево сечение	19/27,9	11/20	0,308
Экстренное кесарево сечение	14/20,6	20/36,3	0,052
Показания для планового кесарева сечения			
Рубец на матке после кесарева сечения	12/17,6	6/10,9	0,09
Экстрагенитальная патология (миопия осложненная)	1/1,4	0	0,367
Неправильное положение плода (тазовое, поперечное)	3/ 4,4	1/1,8	0,421
Многоплодная беременность	1/1,4	1/1,8	0,880
Макросомия, фетопатия плода в сочетании с ожирением	1/1,4	2/3,6	0,439
Предлежание плаценты + рубец на матке	1/1,4	1/1,8	0,880
Показания для экстренного кесарева сечения			
Слабость родовой деятельности (в том числе отказ от родаусиления)	3/ 4,4	4/7,2	0,496
Неудачная попытка стимуляции родов	2/2,9	1/1,8	0,689

Окончание таблицы 55

1	2	3	4
Несоответствие размеров таза матери и головки плода	0	4/7,2	0,020
Дистресс плода (в том числе нарушение маточно-плацентарного кровотока, декомпенсация)	3/ 4,4	7/12,7	0,09
Роды, осложнившиеся выходом мекония в амниотическую жидкость	3/ 4,4	2 /3,6	0,829
ПОНРП	2/2,9	0	0,200
Преэклампсия тяжелой степени	1/1,4	1/1,8	0,880
HELLP-синдром	0	1/1,8	0,265
Медицинские манипуляции и оперативные вмешательства в родах			
Оперативные влагалищные роды (вакуум-экстракция плода)	5/7,3	4/7,2	0,987
Индукция родов	6/8,8	5/9,0	0,959
Индукция родов+ роды через естественные родовые пути	5/7,3	1/1,8	0,157
Неудачная попытка стимуляции родов + кесарево сечение	2/2,9	1/1,8	0,689
Родоусиление окситоцином	19/27,9	22/40,0	0,159
Перидуральная анальгезия в родах	14 /20,5	14/25,4	0,523
100 % мониторинг кардиотокография	53/77,9	30/54,5	0,013
Роды через естественные родовые пути, не физиологические			
Роды с рубцом на матке	2/2,9	0	0,207
Роды с миомой матки	2/2,9	0	0,207

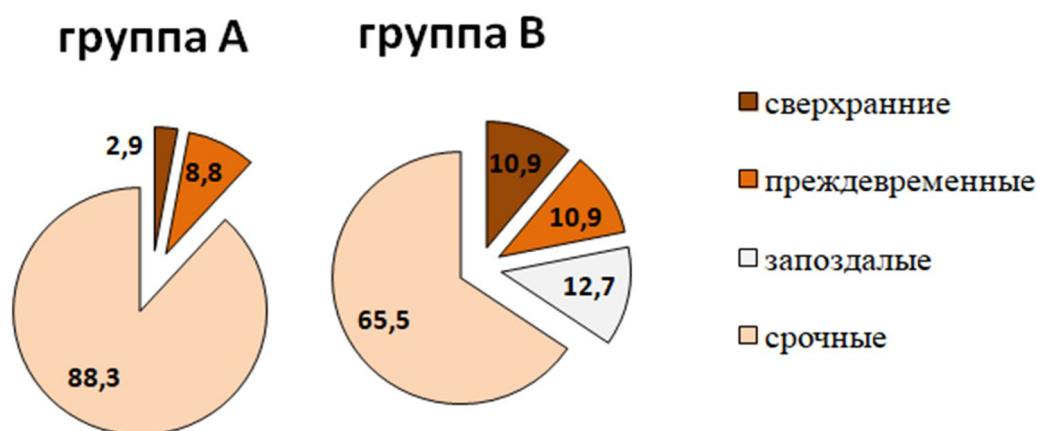
Примечание: p – по сравнению с женщинами из группы В; (прежд) – преждевременные роды.

Рисунок 49 – Количество сверхранних, преждевременных, срочных и запоздалых родов у женщин с ожирением, применяющих (группа А) и не применяющих программу ведения родов (группа В), %

В соответствии с программой ведения пациенток с ожирением индукция родов при ИМТ $> 35 \text{ кг}/\text{м}^2$ проводилась в сроке 40 полных недель, в связи с этим запоздалых родов в группе А не обнаружено. У пациенток, не применявшим программу, запоздалые и сверхранние роды (срок беременности 22–27 недель и 6 дней) выявлены в каждом десятом случае (рисунок 49). Преждевременные роды в 1,7 раза чаще наблюдались у женщин без применения программы (12/55 (19,8 %) против 8/68 (11,7 %), $p = 0,13$).

Большинство женщин с ожирением имели показания (акушерские осложнения) для маршрутизации в Перинатальный центр. Оказание медицинской помощи женщинам с ИМТ более $40 \text{ кг}/\text{м}^2$ требует дополнительного оборудования (широкие каталки, усиленные весы, манжеты для тонометров большого размера, шовный материал с большими иглами и др.) и хорошую квалификацию медицинских работников.

Количество кесаревых сечений в группах было сопоставимо (таблица 55). В группе беременных без применения программы экстренных операций проведено больше 20/55 (36,3 %) – по сравнению с 14/68 (20,6 %) в группе А, $p = 0,052$. Показания в группе В выявлены следующие: клиническое несоответствие таза матери размерам плода, отсутствие эффекта от индукции родов, роды, осложнившиеся выходом мекония в амниотическую жидкость, дистресс плода. Это связано с тем, что программа предусматривала родоразрешение в срок, не допуская перенашивания. Женщинам из группы А проводили дополнительную фетометрию с помощью УЗИ в 37–38 недель для решения вопроса о плановом оперативном родоразрешении при определении макросомии ($> 4200 \text{ г}$), признаков фетопатии в сочетании с ГСД матери. В группе А женщин с ГСД было в 4,1 раза меньше (8/68 (11,7 %) в сравнении с группой В (27/55 (49,0 %), $p = 0,001$), что снижало риски формирования патологии у плода и, как результат, частоту экстренного оперативного родоразрешения. Использование вакуум-экстрактора в операционной в группах А и В проводилось с одинаковой частотой у пациенток с морбидным ожирением.

При проведении индукции родов в группе А (в сроке 39–40 недель) пять из шести пациенток (83,3 %) родили через естественные родовые пути, в сравнении с тем, что при индукции родов в группе В (срок 41неделя плюс 1 день и больше) роды в группе В произошли только в 20,0 % случаев, остальные женщины были прооперированы. Причинами стали отсутствие эффекта от родовызываания и наличие крупного и переношенного плода, где конфигурация головки затруднена и чаще формировался клинический узкий таз. Только у пациентки их группы В диагностировали HELLP-синдром, что потребовало экстренного оперативного родоразрешения в 25 недель беременности. В группе А этой патологии не выявлено.

В родах через естественные родовые пути женщинам из группы А дополнительно проводили интранатальный мониторинг состояния плода (при нормальной КТГ – в течение 30 мин каждые 2 часа), при сомнительном типе или КТГ, где потеря сигнала составляла более 20 % от времени, – в постоянном режиме (53/68 (77,9 %) женщинам из группы А в сравнении с 30/55 (54,5 %) из группы В, при $p = 0,013$). В группе В частота дистресса плода выявлялась почти в 3 раза чаще (14,5 и 5,9 % соответственно, $p = 0,108$) (таблица 55). Наличие морбидного ожирения создает существенные трудности при проведении интранатального мониторинга сердцебиений плода в виду формирования «жирового фартука», снижения проведения сигнала и уменьшения чувствительности методики КТГ. Необходимо учитывать плодовую активность в родах, оцениваемую пациенткой субъективно.

При изучении количества возникших осложнений в родах (I–II период) обнаружено, что нарушения родовой деятельности встречались достоверно чаще в группе без применения программы (19/68 (27,9 %) и 25/55 (45,4 %) соответственно, $p = 0,04$) за счет развития дискоординации РД после родовызываания и слабости РД (таблица 56).

Изучая частоту акушерских манипуляций в родах, обнаружено, что женщинам из группы В достоверно чаще применялось пособие по Мак-Робертсу в связи с развитием во втором периоде родов дистоции плечиков

плода (9/55 (16,3 %) и 2/68 (2,9 %) соответственно, $p = 0,01$). В современном акушерстве используется аббревиатура DOPE (Diabetes, Obesity, Postdatism, Excessive fetal weight or maternal birth weight – СД, ожирение, перенашивание, макросомия или чрезмерная прибавка в весе во время беременности), которая применяется для формирования группы риска среди женщин по дистоции плечиков [115]. С помощью применения нашей программы риск этого осложнения оказался минимальным.

Таблица 56 – Количество осложнений, диагностированных в I-II периоде родов у женщин с ожирением, $n/\%$

Осложнение	Группа А (II-А) ($n = 68$), $n/\%$	Группа В (II-В) ($n = 55$), $n/\%$	p
Преждевременное излитие околоплодных вод	12 /17,6	11/20,0	0,740
Маловодие	2/2,9	10/18,8	0,005
Многоводие	0	2/3,6	0,113
Роды, осложнившиеся выходом мекония в амниотическую жидкость	3/ 4,4	2/3,6	0,829
Нарушения РД	19 /27,9	25/45,4	0,04
Слабость РД	19/27,9	22/40,0	0,159
Дискоординация РД	0	3/5,4	0,052
Клиническое несоответствие таза матери размерам плода	0	4/7,2	0,020
Дистресс плода	4/5,9	8/14,5	0,108
Кровотечения во время беременности			
ПОНРП	2 /2,9	0	0,200
Предлежание плаценты	0	1 /1,8	0,265
Дистоция плечиков плода	2 /2,9	9/16,3	0,01
Пособие по Мак-Робертсу	2 /2,9	9 /16,3	0,01
Пособие Рубин 1,2	0	4 /7,2	0,02

Примечание: p – по сравнению с группой В-II.

При изучении количества осложнений третьего периода родов обнаружено, что послеродовые кровотечения в 3 раза чаще встречались в группе без программы ($p = 0,039$), где превалировали гипотонические кровотечения (таблица 57). При оказании медицинской помощи этим пациенткам потребовалось переливание компонентов крови.

Таблица 57 – Количество осложнений в III периоде родов и раннем послеродовом периоде у женщин с ожирением, *n/%*

Осложнение	Группа А (II-A) (n = 68), n/%	Группа В (II-B) (n = 55), n/%	<i>p</i>
Кровотечения послеродовые			
Кровотечения послеродовые, всего	5 /7,35	11/20,0	0,039
«Т-тонус» (гипотония матки)	4/5,9	6/10,9	0,311
«Т-травма» (разрывы мягких тканей промежности)	1/1,5	3/5,4	0,216
«Т-ткань» (связанные с задержкой последа и сгустков в полости матки)	0	3/5,4	0,052
Травмы мягких тканей			
Травмы мягких тканей, всего	31/45,5	35/63,6	0,04
Эпизиотомия	13/19,1	15/29,0	0,284
Разрывы промежности I-II ст.	18/26,5	16 /25	0,822
Разрыв промежности III ст.	0	2/3,6	0,113
Гематома мягких тканей промежности (половая губа, влагалище)	0	2/3,6	0,113
Манипуляции и оперативные вмешательства			
Применение внутриматочного баллона	0	1/1,8	0,265
Ручное обследование полости матки	2/2,9	5/9,0	0,144
Ушивание разрывов мягких тканей	31/45,5	35/63,6	0,046
Введение утеротоников	19/27,9	22/40,0	0,159
Переливание свежезамороженной плазмы	1/1,5	3/5,4	0,216
Переливание эритроцит-содержащих сред	1/1,5	3/5,4	0,216
Гнойно-септические осложнения			
Хориоамнионит	0	2 /3,65	0,113

Примечание: *p* – по сравнению с группой В-II (женщины, не применяющие программу).

Травмы промежности встречались чаще у женщин без применения программы (35/55 (63,6 %) и 31/68 (45,5 %) соответственно, *p* = 0,04), тяжелые акушерские осложнения: разрыв промежности III степени, гематомы, послеродовые кровотечения травматического генеза выявлены только у родильниц группы В (*p* = 0,02) (таблица 57).

Показатели здоровья новорожденных оказались лучше в группе женщин с подготовкой к родам и применением программы (таблица 58). Анализируя показатели оценки по шкале Апгар, выявлено: на первой минуте в группе А средние значения составили $7,77 \pm 0,62$ балла, в группе В – $6,48 \pm 0,69$ балла, $p = 0,170$; на пятой минуте $8,93 \pm 0,82$ и $7,79 \pm 0,73$ балла соответственно, $p = 0,303$. В группе женщин без применения программы чаще рождались плоды с нарушениями весовых характеристик для данного срока беременности – 26/55 (47,2 %) в сравнении с группой А – 10/68 (14,7 %), $p < 0,001$. Выявлены различия в рождении маловесных плодов для срока гестации у женщин группы В – 9 (16,3 %) случаев, по сравнению с двумя (2,9 %) случаями в группе А; $p < 0,001$.

Выявлено больше перинатальных осложнений у детей, рожденных от матерей из группы В. При изучении состава патологии обнаружены: перинатальная энцефалопатия 40/55 (72,7 %) в сравнении с 33/68 (48,5 %) из группы А, $p < 0,001$, перелом ключицы 7/55 (12,7 %) в сравнении с 0 (0 %) из группы А, $p = 0,03$, анемия 22/55 (40,0 %) и 10/68 (14,7 %) соответственно, $p = 0,002$ (таблица 58). Дополнительная медикаментозная коррекция истинного железодефицита в группе А позволила снизить развитие анемии у новорожденных при рождении почти в 2,7 раза. Соблюдение рациона питания на этапе прегравидарной подготовки и в течение беременности позволило пациенткам из группы А снизить риск рождения крупных плодов. Плодов с диабетической фетопатией не выявлено в группе А (0/68 (0 %), в сравнении с группой В, где обнаружено 8/55 (14,5 %) случаев данной патологии, $p = 0,002$). В итоге новорожденные из группы В чаще вынуждены были разлучаться с матерями для лечения в отделении интенсивной терапии и переводиться на второй этап выхаживания (8/55 (14,5,0 %) случаев в сравнении с группой А – 3/68 (4,4 %) случай, $p = 0,051$).

Таким образом, в группе А, где женщины с ожирением следовали программе ведения родов, выявлены лучшие исходы гестации и родов, меньшее количество акушерских и перинатальных осложнений.

Таблица 58 – Перинатальные показатели и осложнения у женщин с ожирением, применявших программу ведения беременности и родов, $n/\%$

Показатели	Группа А (II-A) $n = 68/\%$	Группа В (II-B) $n = 55/\%$	p
Показатели шкалы Апгар			
1-я минута, $M (SD)$, баллов	7,77 (0,62)	6,48 (0,69)	0,170
5-я минута, $M (SD)$, баллов	8,93 (0,82)	7,79 (0,73)	0,303
Антropометрические характеристики плода при рождении			
Все плода при рождении (исключено менее 37 недель), $M (SD)$, г	3689 (265)	3803 (399)	0,810
Рост плода при рождении (исключено менее 37 недель), $M (SD)$, см	50,2 (0,69)	49,7 (1,01)	0,683
Крупный плод	8/11,8	14/25,4	0,049
Гигантский плод	0	3/5,4	0,052
Маловесный плод для срока гестации	2/2,9	9/16,3	0,01
Итого	10/14,7	26/47,2	< 0,001
Перинатальные осложнения			
Перинатальная энцефалопатия	33 /48,5	40/72,7	< 0,001
Кефалогематома	1/1,47	4/7,2	0,106
Перелом ключицы	0	7/12,7	0,03
Анемия	10 /14,7	22/40,0	0,002
Желтуха новорожденных	11/16,1	11/20,0	0,583
Диабетическая фетопатия	0	8/14,5	0,002
Гнойно-септические осложнения у новорожденных			
Омфалит	0	1/1,8	0,265
Пребывание отдельно от матери			
Палата интенсивной терапии новорожденных	7/10,2	10/18,1	0,208
2-й этап лечения в детской больнице	3/ 4,4	8/14,5	0,051

Примечание: p – по сравнению с группой В-II (женщины не применявшие программу).

8.2 Оценка ведения женщин с ожирением в послеродовом периоде

Разработана программа послеродовой реабилитации для женщин с ожирением, которую применяли пациенткам из группы А ($n = 36$) в течение 6–12 месяцев после родов (приложение). Часть пациенток (32 человека)

отказались от участия в программе по уважительным для них причинам. Целью программы явилось обеспечение реабилитации женщин с ожирением после родов.

Клинические критерии эффективности: снижение массы тела 7–10 %, продолжительность грудного вскармливания 6 месяцев, отсутствие послеродовой депрессии; *биохимические критерии эффективности:* $25(\text{OH})\text{D}_3 \geq 30 \text{ нг}/\text{мл}$; ферритин $\geq 30 \text{ нг}/\text{мл}$.

Программа включала:

1. Организационно-диагностические мероприятия:

- консультирование послеродовой пациентки врачом-диетологом по вопросам питания в групповом режиме в рамках «Школы правильного питания», ведение «Дневника питания», где пациентка отмечала вес, рацион питания, уровень физической активности (количество шагов, другие виды активности), оценивался сон и настроение;

- консультации инструктора/врача лечебной физкультуры в групповом режиме, где была подобрана оптимальная физическая активность (8–10 тысяч шагов ежедневно, не менее 30 минут в день аэробной нагрузки), персонифицированно с учетом лишнего веса. Упражнения Кегеля ежедневно в течение 15–20 минут;

- консультации врача акушера-гинеколога и/или акушерки по вопросам грудного вскармливания (индивидуально и в группе), ухода за новорожденным;

- консультация психолога/перинатального психолога/психотерапевта в групповом и/или индивидуальном режиме через 1, 3 и 6 месяцев после родов. В течение первых 5 дней (до выписки из роддома), далее к концу первого месяца (в условиях женской консультации) женщина с ожирением обследована на выявление признаков послеродовой депрессии (анкетирование по шкале ESPD);

- консультация терапевта с реклассификацией гестационного сахарного диабета через 6 недель после родов.

2. Лечебные мероприятия:

- прием холекальциферола по 2000 МЕ/сут;
- после прекращения грудного вскармливания (не ранее 6 месяцев после родов), персонифицированно применение медикаментозной терапии

ожирения препаратом сибутрамин (Редуксин) в дозировке 10 мг однократно утром в течение трех месяцев с учетом противопоказаний. Группу сравнения (группа В) составили пациентки с ожирением после родов с традиционным ведением ($n = 40$), 15 человек от участия в научном исследовании отказались по уважительным для них причинам.

При оценке лактационной функции через три месяца после родов приверженными к грудному вскармливанию оказались 31/36 (86,1 %) женщин в группе А и 28/40 (70,0 %) в группе В, $p = 0,009$. К 6 месяцам продолжали кормить грудью 8/36 (22,2 %) женщин в группе А и 6/40 (15,0 %) – из группы В, $p = 0,418$). Проблемы с лактацией у женщин с ожирением возникли в связи с дисбалансом гормонов, анатомическими особенностями молочных желез (большие молочные железы, крупные ареолы, плоские соски), снижением двигательной активности женщины с ожирением, особенно после кесарева сечения, когда необходимо приложить ряд усилий со стороны матери для установления лактации. Женщины с ожирением зачастую недостаточно потребляют чистой воды, что снижает выработку молока, влияет на стресс вновь приобретенного материнства (недосып, усталость, переживания за младенца, изменения быта). В связи с этим лактационная функция угасала раньше. К 9 месяцам после родов достоверно чаще остались привержены грудному вскармливанию женщины из группы А (6/36 (16,7 %) в сравнении с 3/40 (7,5 %), $p = 0,02$) (рисунок 50).

Количество пациенток с ожирением, сохранивших лактацию, из группы А было больше к концу первого года жизни ребенка 5/36 (13,9 %) в сравнении с 1/40 (2,5 %), $p = 0,067$ (рисунок 50). Только этим пациенткам проводили дополнительные консультации по грудному вскармливанию с формированием навыка правильного прикладывания ребенка к груди в индивидуальном и групповом режиме.

В результате применения комплексной программы послеродовой реабилитации женщинам из группы А произошло снижение массы тела в среднем на $7,68 \pm 1,2$ кг через год после родов, что составило $8,1 \pm 1,5$ % потери

массы тела. Результаты достигались активным снижением массы тела преимущественно во втором полугодии после родов (рисунок 51).

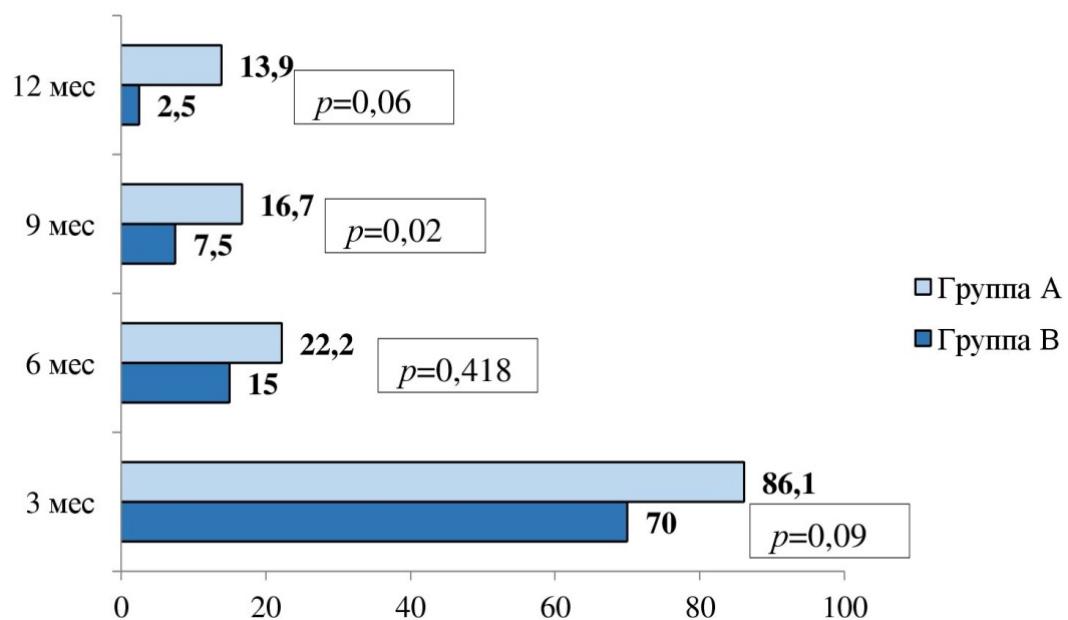


Рисунок 50 – Количество пациенток с ожирением, сохранивших грудное вскармливание поквартально в течение 12 месяцев после родов, %: группа А – женщины, применяющие программу послеродовой реабилитации; группа В – женщины с традиционным ведением в послеродовом периоде

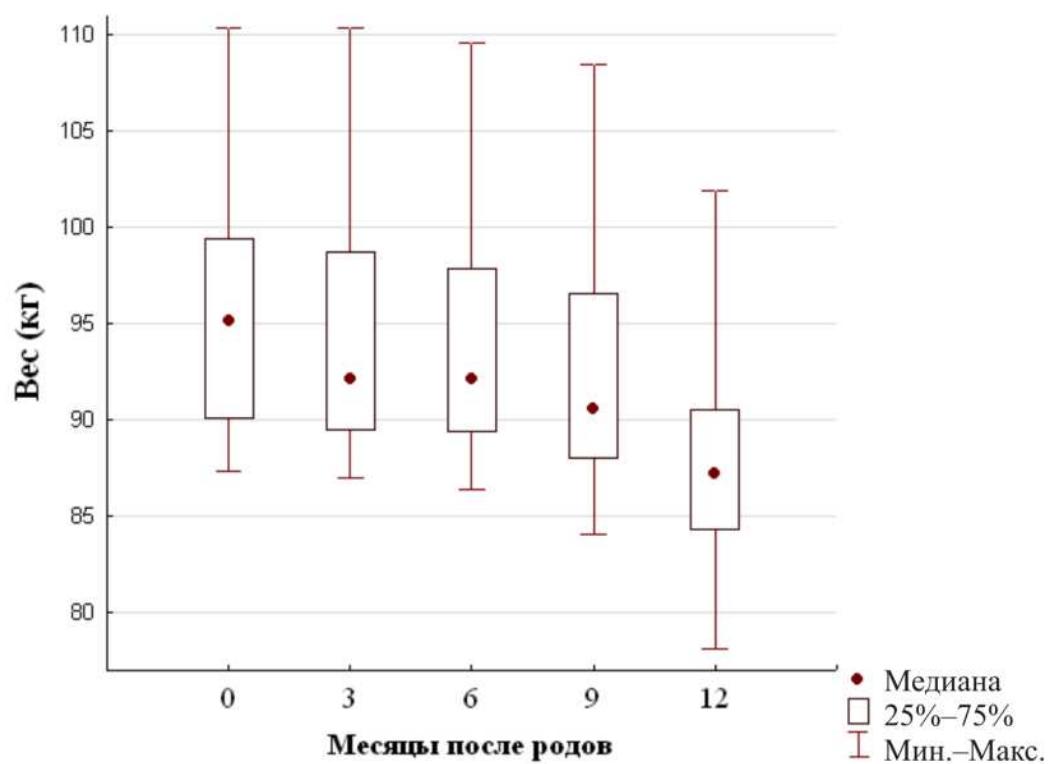


Рисунок 51 – Потеря веса у женщин с ожирением, применяющих программу послеродовой реабилитации, кг

Это связано с дополнительной медикаментозной коррекцией ожирения препаратом сибутрамином в 18/36 (50,0 %) случаев. 2/36 (5,6 %) пациентки не получали препарат, имея противопоказания (тяжелая артериальная гипертензия), а 16/36 (44,4 %) женщин не использовали медикаментозное лечение ожирения.

Изучен психологический статус родильниц. По результатам анкетирования родильниц с ожирением обнаружена большая вероятность послеродовой депрессии у 9/40 (22,5 %) женщин из группы В к концу первого полугодия, в группе А таковая выявлена только в 4/36 (11,1 %) случаях, ($p = 0,188$). Нужно отметить, что ни в одном из случаев женщинам не потребовалась консультация психиатра. При повторном анкетировании через 12 месяцев после родов риски сохранились только у женщин с ожирением без программы реабилитации в 7/40 (17,5 %) случаях ($p = 0,003$). Пациенткам этой группы в 95 % был диагностирован гиповитаминоз D, в таких условиях в нервных клетках происходит снижение транскрипции генов, несущих информацию о ферментах, необходимых для синтеза нейромедиаторов. Нарушается поступление кальция внутрь клетки, что провоцирует нарушение синаптической передачи между нейронами, возникают эмоционально-аффективные расстройства, в том числе симптомы послеродовой депрессии. Участницы с программой реабилитации, куда входила консультация перинатального психолога и дополнительный прием витамина D (2000 МЕ в сутки), полностью справились с психологическими расстройствами.

Дополнительно выявляли симптомы так называемой «материнской хандры» или «беби-блюза» – предвестники послеродовой депрессии: нарушение сна, раздражительность, подавленное настроение. К концу шестого месяца после родов нарушения сна выявлялись у женщин (группа А – 13/36 (36,1 %) и группа В – 14/40 (35,0 %), $p = 0,741$); симптомы раздражительности у женщин с ожирением были обнаружены в группах с одинаковой частотой (15/40 (37,5 %) и 13/36 (36,1 %) случаев соответственно, $p = 0,901$). По истечении 12 месяцев после родов нарушения сна определялись с одинаковой частотой в группах – у каждой девятой женщины (рисунок 52). Это были женщины, сохранившие грудное

вскормливание. Только из группы В у 3/40 (7,5 %) родильниц остались жалобы на подавленное настроение. Симптом раздражительности через 12 месяцев после родов встречался у 1/36 (2,8 %) женщины из группы А. Обращает на себя внимание высокая распространенность этого симптома у женщин с ожирением без реабилитации из группы В – 6/40 (15 %), $p = 0,01$.

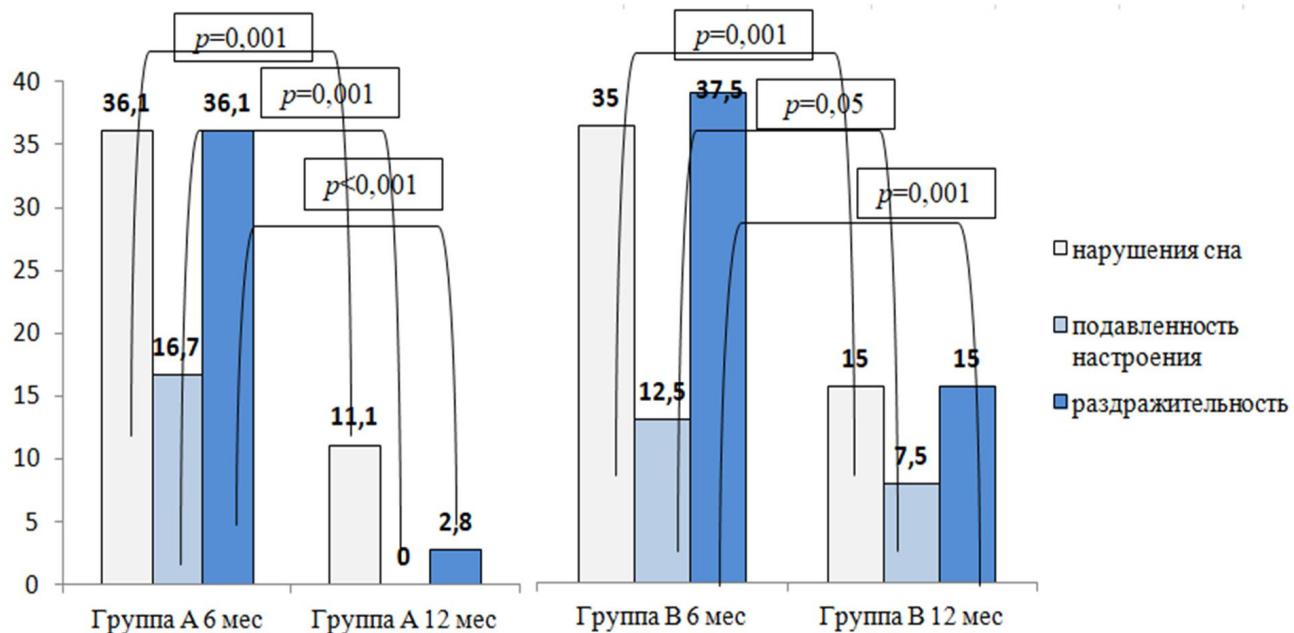


Рисунок 52 – Количество симптомов «материнской хандры» у женщин с ожирением через 6 и 12 месяцев после родов, %: Группа А – женщины, применяющие программу послеродовой реабилитации; группа В – женщины с традиционным ведением в послеродовом периоде

Содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови женщин с ожирением оказалось сниженным (таблица 59). Пациентки группы В, которые не принимали холекальциферол в 95 % случаев имели гиповитаминоз D в течение всего года после родов. Программа реабилитации пациенток с ожирением включала дотацию холекальциферола, что позволило уменьшить количество женщин с гиповитаминозом D (менее 30 нг/мл) до 40 % к 6 месяцам после родов. Низкий уровень инсоляции, способствующий недостаточной выработке эндогенного холекальциферола в эпидермисе, значимо влияет на состояние психики.

Дополнительный прием витамина D способствовал снижению риска развития послеродовой депрессии у женщин с ожирением. Однако нормативных значений содержания холекальциферола в сыворотке крови женщин из группы А к 6 месяцам после родов не удалось достичь в 41,8 %

случаев, что требует пересмотра назначения рекомендуемой дозировки витамина под лабораторным контролем (таблица 59). Таким образом, применение программы реабилитации является эффективной мерой по снижению массы тела, увеличению приверженности к грудному вскармливанию, снижению развития риска послеродовой депрессии.

Таблица 59 – Содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови женщин с ожирением сразу после родов и спустя 6 месяцев после родов, $M \pm m$

Группа	Период	$M (SD)$, нг/мл	p, p_1	Дефицит 25(OH)D ₃	Недостаток 25(OH)D ₃	Норма 25(OH)D ₃
Группа II-А, $n = 36/\%$	После родов	29,4 (1,52)	–	5/13,9	13/36,1	18/50,0
	6 мес.	34,0 (1,70)	$p = 0,04$	3/8,3	12/33,3	21/58,4
Группа II-В $n = 36/\%$	После родов	19,7 (0,98)	$p_1 < 0,001$	11/37,5	23/57,7	2/5,0
	6 мес.	20,9 (1,04)	$p_1 < 0,001$	10/40,0	22/55	2/5,0

Примечание: p – относительно группы А после родов; p_1 – относительно группы А через 6 мес.

Устранение избыточного веса способствует изменению самочувствия и уменьшению выраженности неблагоприятных для здоровья факторов риска и заболеваний, коморбидных ожирению. По истечении 6 месяцев после родов нами выявлено снижение числа родильниц, страдающих метаболически ассоциированной болезнью печени в группе с реабилитацией до 7/36 (19,4 %) случаев, $p = 0,02$, в сравнении с женщинами, не применявшими программу реабилитации, где показатель остался на прежнем уровне с 28/40 (65 %) после родов и через 6 месяцев 30/40 (70 %) соответственно (таблица 60).

Активность печеночного фермента холестаза ГГТП снизилась до $9,8 \pm 0,9$ ЕД/мл, тогда как у женщин из группы В этот показатель в 1,5 раза был выше – $16,9 \pm 1,6$ ЕД/мл (таблица 58).

Всем пациенткам с ожирением, с ГСД во время беременности, через 6 недель после родов проводили пероральный глюкозотолерантный тест. В группе В был диагностирован в 3/40 (7,5 %) случаях сахарный диабет, это потребовало консультации и назначения терапии врачом-эндокринологом (таблица 60). В группе А нарушений углеводного обмена в послеродовом периоде установлено не было ($p = 0,001$).

Таблица 60 – Показатели заболеваний печени и нарушений углеводного обмена в группах после родов, *n/%*

Показатель	Группа II-А (n = 36)	Группа II-В (n = 40)	<i>p</i>
МАЖБП (первый триместр беременности)	16/44,4	28/65	0,01
МАЖБП (через 6 месяцев программы)	7 /19,4	30/70	< 0,001
Активность γ -ГТП, ЕД/мл (через 6 месяцев после родов), <i>M (SD)</i>	$9,8 \pm 0,9$	$16,9 \pm 1,6$	< 0,001
ГСД во время настоящей беременности	4/11,1	20/50	< 0,001
СД, 2-й тип	0	3 /7,5	0,109

Примечание: *p* – относительно группы II-В.

Предложенная нами программа послеродовой реабилитации, применяемая в течение 6–12 месяцев после родов, включающая модификацию образа жизни (правильное питание, достаточные физические нагрузки), дотацию холекальциферола (2000 МЕ/сут), медикаментозную коррекцию ожирения комплексным препаратом «Редуксин» (по завершению грудного вскармливания) на 3 месяца, консультации перинатального психолога, позволила улучшить показатели здоровья женщин с ожирением. К году после родов снизилось количество коморбидной патологии: сахарный диабет, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени.

Печатные работы, в которых опубликованы результаты главы 8 [71, 75, 79, 80].

ГЛАВА 9.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целью настоящего исследования явилось улучшение акушерских исходов у женщин с ожирением на основании поиска и выявления предикторов гестационных осложнений, способов их прогнозирования и создания программ прегравидарной подготовки, ведения беременности, родов, послеродовой реабилитации. На первом этапе у 327 беременных с ожирением (основная группа) выявлены структура и частота реализации осложнений гестации и неблагоприятных акушерских исходов с разным типом и степенью ожирения. Доказана связь дисбаланса адипокинов, гиповитаминоза D, изменений содержания железа и меди в сыворотке крови женщин с ожирением и формированием акушерских осложнений. На основании изученных клинических и биохимических изменений в когорте женщин с ожирением предложены ранние способы прогнозирования гестационного сахарного диабета, плацентарной недостаточности, макросомии и недостаточного роста плода.

На фоне гормональных нарушений, вызванных андроидным типом жироотложения, нарушается репродуктивная функция. При изучении анамнеза пациенток с андроидным ожирением выявлены нарушения менструального цикла ($p = 0,001$), синдром поликистозных яичников ($p = 0,001$), бесплодие в анамнезе ($p = 0,001$). Если зачатие произошло в условиях ожирения, нет сомнений, что метаболически активная жировая ткань окажет отрицательное влияние на течение беременности. Исходы этих нарушений клинически реализовались у пациенток с АТО с начала гестации: угроза невынашивания ($p = 0,02$), самопроизвольный выкидыш ($p = 0,06$). Во второй половине гестации у женщин с ожирением достоверно чаще встречаются гипертензионные нарушения, в том числе преэклампсия ($p < 0,001$), гестационный сахарный диабет ($p < 0,001$), внутрипеченочный холестаз ($p = 0,02$).

Нами показано, что не только ожирение, но и его тип имеет значение в увеличении процента оперативных родов. У женщин с андроидным ожирением

частота кесарева сечения увеличилась до 54,6 % ($p = 0,001$) относительно группы сравнения за счет сформировавшихся гестационных осложнений, что дополнительно служило показаниями для досрочного родоразрешения, из них наиболее тяжелыми были преэклампсия тяжелой степени, HELLP-синдром и дистресс плода. Роды в срок произошли только в 78,7 % случаев при андроидном ожирении ($p = 0,015$), был увеличен процент преждевременных (15,7 против 8,3 %, $p = 0,05$) и запоздалых родов (5,9 против 2,2 %, $p = 0,04$) в сравнении с женщинами с нормальной массой тела.

Обнаружено ухудшение перинатальных исходов у женщин с андроидным типом ожирения – макросомии ($p = 0,001$), фетопатии ($p = 0,001$), необходимости применения пособия по Мак-Робертсу, Рубин 1 и 2 в родах ($p < 0,001$), перинатальной энцефалопатии ($p = 0,001$). Интересно, что в этой же когорте женщин достоверно чаще рождались дети, малые к сроку гестации, – в 12,6 % случаев против 3,3 % из группы женщин с нормальной массой тела ($p = 0,004$). Формирование плацентарной недостаточности по данным гистологического исследования плацент выявлено в 5,1 раз чаще у женщин с ожирением и избыtkом массы тела (55,1 % против 10,8 %, $p < 0,001$), чем у пациенток с нормальным весом. Неполноценность васкуляризации развития хориального дерева плаценты (диссоциация (65,6 % и 23 %, $p < 0,001$), хаотичное ветвление ворсин (11,5 % и 3,0 %, $p = 0,04$), облитерирующая ангиопатия стволовых и опорных ворсин (32,6 % против 6,1 %, $p < 0,001$) приводит к снижению ее функциональной активности, нарушению синтеза и метаболизма гормонов, нарушает трофическую функцию плаценты. У родильниц с андроидным типом ожирения в 3,5 раз чаще возникали нагноение послеоперационных швов ($p < 0,001$), в 5,5 раз – субинволюция матки ($p < 0,001$), чем в группе сравнения. Нами выявлены нарушения лактационной функции у пациенток с ожирением – лактостаз у каждой третьей (32,4 % против 27,7 %, $p = 0,88$) и гипогалактия (18,5 % против 9,4 %, $p = 0,01$), при этом в 3 раза чаще у женщин с АТО ($p < 0,001$). В основной группе у женщин в 2 раза чаще обнаружены признаки послеродовой депрессии ($p = 0,028$). Чаще выявлялась коморбидность патологии у пациенток с ожирением

и избыtkом массы тела в сравнении с женщинами с нормальным весом: хроническая артериальная гипертензия (30,6 % против 1,7 %, $p < 0,001$), метаболически ассоциированная болезнь печени (54,5 % против 21,1 %, $p < 0,001$), болезни вен нижних конечностей (31,5 % против 14,4 %, $p < 0,001$).

В сыворотке крови беременных с ожирением выявлен дисбаланс адипокинов. Содержание лептина в сыворотке крови здоровых беременных с нормальной массой тела оказалось в 1,5 раза выше, чем у небеременных женщин ($p = 0,02$), и в 4 раза ниже, чем у беременных с ожирением ($p < 0,001$). Выявлена прямая умеренная корреляционная связь ИМТ с уровнем лептина ($r = 0,464$; $p = 0,04$). При делении пациенток по типу ожирения в подгруппах оказалось, что содержание лептина в каждой из подгрупп было выше при АТО, чем при ГТО. Содержание растворимых рецепторов лептина в сыворотке крови женщин с ожирением оказалось достоверно ниже, чем у беременных с нормальным весом и небеременных женщин. Уровень РРЛ не зависел от типа ожирения, однако самые низкие показатели обнаружены у женщин с андроидным ожирением III степени, при этом выявлена умеренная обратная корреляция РРЛ и ИМТ ($r = -0,404$; $p = 0,04$). Достоверные межгрупповые различия в зависимости от степени ожирения по содержанию лептина и РРЛ выявлены только между женщинами из групп I и III степени ожирения. Средний показатель содержания адипонектина в сыворотке беременных женщин с нормальной массой тела был достоверно выше, чем у беременных с повышенной массой тела ($13,6 \pm 0,5$ и $7,1 \pm 0,7$ мкг/мл, $p < 0,01$). Выявлена умеренная обратная корреляция содержания адипонектина и ИМТ ($r = -0,452$; $p = 0,02$). Рассчитан индекс отношения лептина к адипонектину (ИЛА). Этот показатель в группе женщин с нормальной массой тела составил $1,1 \pm 0,1$, а в группе женщин с ожирением индекс увеличивался до $8,3 \pm 0,6$. Межгрупповые различия в показателе ИЛА при делении пациенток по степени ожирения были статистически значимыми и дали прямую умеренную корреляционную зависимость от ИМТ ($r = 0,892$; $p = 0,001$). При делении пациенток с ожирением по типам оказалось, что самый выраженный дисбаланс адипокинов и более

высокий показатель ИЛА обнаружен в группе беременных с АТО. Используя логистический многофакторный анализ выявлены следующие независимые значимые показатели прогноза плацентарной недостаточности: андроидный тип ожирения ($OR\ 7,355$ [95 % CI: 2,164–18,465], $p = 0,03$), индекс отношения лептина к адипонектину (ИЛА) > 5 ($OR\ 8,689$ [95 % CI: 3,420–15,811], $p = 0,02$). При ИЛА > 5 у женщин с АТО плацентарная недостаточность регистрируется в 86,0 % случаев, тогда как при ГТО – только в 21,3 % ($p = 0,001$). Возникновение плацентарной недостаточности при андроидном ожирении сопровождается дисбалансом адипокинов, который проявляется снижением адипонектина и повышением лептина и выражается индексом (ИЛА) отношения лептина к адипонектину ≥ 5 , по сравнению с женщинами с гиноидным типом ожирения, где показатель индекса ИЛА < 5 ($p < 0,05$). Таким образом, использование индекса отношения лептина к адипонектину у женщин с ожирением андроидного типа позволяет прогнозировать плацентарную недостаточность и формировать группу риска с первого триместра беременности (патент № 2738708 от 15.12.2020).

Проведен расчет индекса свободного лептина (ИСЛ) как отношение лептина к лептиновым рецепторам, умноженное на 100. Чем выше этот показатель, тем более несостоительным является receptor лептина, формируется лептинерезистентность. При увеличении массы тела ИСЛ возрастал, а при морбидном ожирении оказался почти в три раза выше, чем у беременных в основной группе (таблица 23). При расчете ИСЛ выявлена умеренная прямая корреляция с ИМТ беременных в первом триместре ($r = 0,491$; $p = 0,02$). При делении женщин с ожирением по типам оказалось, что АТО вызывает более значимое повышение ИСЛ, чем ГТО. У беременных с андроидным ожирением III степени ИСЛ в 16 раз превышает данный показатель у беременных с нормальной массой тела ($p < 0,001$).

Индекс свободного лептина использовался для прогнозирования формирования макросомии. Установлено, что от матерей с ожирением в три раза чаще рождаются крупные плоды, чем у женщин с нормальной массой тела (16,8 против 5 %, $p = 0,04$). Разработан способ прогнозирования

макросомии в первом триместре беременности путем расчета индекса свободного лептина (ИСЛ), характеризующего лептинорезистентность, значение ИСЛ ≥ 500 свидетельствует о высоком риске формирования макросомии (патент № 2779994 от 16.09.2022).

Содержание резистина в сыворотке крови беременных женщин с нормальной массой тела составило $6,2 \pm 0,5$ нг/мл, при ожирении достоверно увеличивалось до $9,0 \pm 0,8$ нг/мл, $p = 0,03$. При делении на группы по типу ожирения у женщин с АТО обнаружено превышение содержания резистина почти в два раза по сравнению с женщинами из группы ГТО ($13,4 \pm 1,1$ и $7,9 \pm 0,9$ нг/мл, $p < 0,001$).

Содержание витамина D в сыворотке крови беременных женщин определяли по содержанию 25-гидроксихолекальциферола ($25(\text{OH})\text{D}_3$). Выявлен гиповитаминоз D (недостаток и дефицит) у небеременных с нормальной массой тела в 61 % случаев, беременность и ожирение усугубляют этот показатель до 94 %. Среднее содержание $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови всех женщин (небеременных, беременных с нормальной и повышенной массой тела) не достигало принятой в России нормы (30 нг/мл). Выявлена заметная обратная корреляционная зависимость между ИМТ и содержанием $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови беременных с ожирением ($r = -0,527$; $p = 0,03$). При делении пациенток по типу ожирения при АТО показатель оказался ниже, чем при ГТО. Для прогнозирования гестационного сахарного диабета были использованы выявленные предикторы: андроидный тип ожирения при показателе относительного риска $OR = 6,56$ [CI = 2,09–20,64], $p < 0,001$; дефицит витамина D (по уровню $25(\text{OH})\text{D}_3 < 20$ нг/мл) $OR = 4,55$ [ДИ = 0,72–28,7], $p < 0,001$; гипoadипонектинемия (уровень адипонектина < 10 мкг/мл) $OR = 1,38$ [CI = 0,49–3,87], $p = 0,01$. Возникновение гестационного сахарного диабета у женщин с андроидным типом ожирения прогнозируется при снижении $25(\text{OH})\text{D}_3$ менее 20 нг/мл и адипонектина менее 10 мкг/мл (патент № 2686069 от 13.06.2018). Это дает возможность врачу акушеру-гинекологу сформировать группу риска и персонифицированно подойти к ведению беременности и родов у женщин с ожирением.

Изучены показатели обмена железа и меди в сыворотке крови беременных с ожирением. Анемия является частым гестационным осложнением, а иногда фоном, на котором происходит зачатие. Нами выявлено 20 % случаев дагестационной анемии и 25 % случаев анемии в первом триместре беременности у женщин с ожирением. Содержание гемоглобина в крови небеременных пациенток составило $123,6 \pm 6,8$ г/л, здоровых беременных женщин – $116,5 \pm 8,9$ г/л, что соответствовало нормативным показателям. В группе беременных с избыточной массой тела и ожирением выявлена анемия со средним значением гемоглобина $104,9 \pm 6,7$ г/л ($p = 0,05$). Железо в сыворотке беременных женщин с ожирением достоверно ниже, чем у беременных с нормальной массой тела. Содержание трансферрина в сыворотке крови всех беременных женщин оказалось повышенным по сравнению с небеременными пациентками. Особенно значимые изменения обнаружены у беременных пациенток с ожирением. Содержание ферритина в сыворотке крови у беременных с ожирением повышалось почти в два раза и имело заметную силу корреляции с ИМТ ($r = 0,656$; $p = 0,01$).

Содержание меди в сыворотке крови небеременных с нормальной массой тела составило $17,9 \pm 0,8$ мкмоль/л, что почти в два раза ниже, чем содержание меди при беременности и в 2,5 раза ниже, чем у беременных с ожирением. При делении пациенток по типу ожирения не обнаружено отличий по содержанию меди в сыворотке крови. Медианное значение содержания церулоплазмина в сыворотке крови беременных с нормальной массой тела повышалось в 1,7 раза, а у беременных с ожирением – в 2,5 раза по сравнению с показателем небеременных пациенток. При вычислении коэффициента корреляции обнаружена прямая заметная сила связи содержания церулоплазмина и ИМТ беременных ($r = 0,522$ при $p = 0,04$). При распределении беременных по типу ожирения, более высокий показатель церулоплазмина оказался в группе женщин с АТО. Процент свободной меди, не связанной в сыворотке крови с белками, является расчетным показателем по отношению церулоплазмина к меди. Процент содержания свободной меди в сыворотке крови небеременных

женщин с нормальной массой тела не отличался от такового у беременных с нормальной массой тела, при ожирении процент увеличивался в два раза и достоверно изменялся у женщин с III степенью ожирения $26,0 \pm 2,1\%$, $p = 0,01$ и при АТО III степени $26,2 \pm 2,9\%$, $p = 0,048$.

Разработан способ прогнозирования недостаточного роста плода у беременных в первом триместре по проценту свободной меди. Показано, что у женщин с ожирением с повышенным содержанием свободной меди $\geq 25\%$ в плацентарной ткани в 1,5 раза чаще формируются изменения, характерные для плацентарной недостаточности (тромбоз, диссоциированное развитие ворсин, отложение фибринолиза), при этом в 6,4 раза чаще формируется задержка роста плода, чем в группе пациенток с содержанием свободной меди менее 25 %, $p = 0,001$. Формирование недостаточного роста плода у женщин с ИМТ $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ сопровождается высоким уровнем свободной меди – $32,7 \pm 0,23\%$ – в сравнении с беременными без плацентарной недостаточности $11,8 \pm 0,16\%$ ($p < 0,001$). При ожирении у беременных, в крови которых определили показатель свободной меди $> 25\%$ в 38,5 % случаев сформировался недостаточный рост плода в сравнении с женщинами с ожирением при показателе свободной меди $\leq 25\%$, где реализация недостаточного роста плода (задержка роста плода) произошла только в 6 % случаев ($p = 0,001$). Разработан способ прогнозирования недостаточного роста плода у пациенток с ожирением при определении показателя свободной меди $> 25\%$ (патент № 2785904 от 14.12.2022).

Активность фермента ГГТП у женщин с нормальной массой тела (небеременных и беременных) составила $6,1 \pm 3,2$ и $6,3 \pm 2,9 \text{ ЕД}/\text{л}$; $p = 0,96$, не отличалась в группах. Однако при III степени ожирения активность ГГТП возрастила до $43,2 \pm 7,1 \text{ ЕД}/\text{л}$ ($p < 0,001$), превышая в семь раз показатель женщин с нормальным весом. Выявлено увеличение риска развития холестатического гепатоза беременных у женщин с ожирением ($OR = 2,135$ [CI: 1,071–4,258], $p = 0,06$).

Таким образом, на основании полученных данных, используя биохимические и клинические показатели, предложены способы прогнозирования

таких акушерских осложнений, как гестационный сахарный диабет, плацентарная недостаточность, макросомия и недостаточный рост плода.

На II этапе исследования провели разработку и оценку эффективности программ ведения женщин с ожирением с прегравидарного этапа до периода реабилитации после родов. Выявив предикторы формирования акушерских осложнений у женщин с ожирением, на втором этапе исследования внедрили алгоритм ведения пациенток с ожирением, включающий четыре программы, начиная с прегравидарного этапа до 6–12 месяцев после родов (Приложение А). С этой целью сформированы две группы: группа А ($n = 80$) с применением комплексной программы и группа В ($n = 62$) традиционного ведения. На прегравидарном этапе через три месяца следования программе произошло снижение массы тела пациенток в среднем на 7,52 кг [CI: 3,5–11,8 кг], что составило $8,3 \pm 1,7\%$ от исходного веса. Обнаружена нормализация содержания 25(OH)D₃ у женщин с ожирением I и II степени ($37,4 \pm 4,4$ нг/мл и $30,2 \pm 3,9$ нг/мл соответственно). Женщины с морбидным ожирением не достигли нормальных значений, показатель 25(OH)D₃ составил $28,6 \pm 2,9$ нг/мл, что объясняется обратной корреляцией ИМТ и 25(OH)D₃, степень ожирения усугубляет недостаток витамина D.

В группе женщин после применения программы произошли изменения содержания адипокинов: лептин снизился в 2,2 раза, $p < 0,001$; растворимый рецептор лептина в 1,4 раза, $p = 0,05$. Содержание адипонектина достоверно увеличилось в 1,4 раза ($p = 0,01$), резистина повысилось по сравнению с показателями до применения программы, но не достигло значений женщин с нормальной массой тела ($p = 0,77$). В группе пациенток через три месяца после применения программы снизилось количество женщин с железодефицитом в два раза (12,3 против 25 % ($p = 0,04$)), при этом содержание железа в сыворотке крови увеличилось до $19,1 \pm 1,7$ мкмоль/л ($p = 0,005$), а содержание ферритина составило $28,5 \pm 2,3$ нг/мл ($p = 0,002$). Содержание «свободной» меди в сыворотке крови женщин с ожирением после применения программы снизилось до $17,2 \pm 1,8\%$, $p = 0,02$.

Клинические исходы в группе женщин с ожирением, применявших программу, оказались значительно лучше. Показатель зачатий составил 83,4 % в группе женщин, применявших программу, в 4,5 раза меньше выявлено случаев репродуктивных потерь (2,5 % по сравнению с пациентками, не проходившими программу прегравидарной подготовки – 11,2 %, $p = 0,001$). До применения программы прегравидарной подготовки содержание 25(OH)D₃ в сыворотке крови пациенток с ожирением составило $20,7 \pm 1,9$ нг/мл. После применения программы этот показатель достоверно увеличился до $31,8 \pm 4,2$ нг/мл, $p = 0,01$. Нормализация липидного обмена, компенсация дефицитов витамина D и железа способствовала снижению акушерских осложнений у женщин с ожирением, использовавших комплексную программу. Во время беременности пациентки группы А (II-А) продолжили реализацию программ, что способствовало снижению общей гестационной прибавке массы тела, которая составила $11,9 \pm 1,1$ кг против $18,8 \pm 1,9$ кг в группе В (II-В) ($p = 0,002$). Чрезмерная прибавка веса за беременность наблюдалась в пять раз реже (10,3 и 50,9 %, $p = 0,002$). Значимыми критериями эффективности программ явилось снижение количества осложнений гестации: плацентарных нарушений 22 % по сравнению с 50,1 % у пациенток, не применяющих программу ($p = 0,02$), гестационного сахарного диабета до 11,9 % по сравнению с 49,0 % ($p = 0,001$), реже формировался недостаточный рост плода 2,9 % в сравнении с 16,3 % ($p = 0,01$). У женщин, реализующих комплексную программу оздоровления, роды в срок происходили достоверно чаще (88,3 и 65,4 %, $p < 0,001$), чем у женщин с традиционным способом ведения. Реже встречались аномалии родовой деятельности 27,9 % против 45,4 %, $p = 0,04$; послеродовые кровотечения 7,4 % против 20,0 %, $p = 0,01$, акушерские манипуляции при дистоции плечиков встречались реже – 2,9 % против 23,5 %, $p = 0,001$. Закономерным следствием снижения акушерских осложнений является уменьшение перинатальных проблем. У женщин, следовавших оздоровительной программе, не регистрировали диабетическую фетопатию 0 % против 14,5 %, $p = 0,02$, переломы ключицым 0 % против 12,7 %, $p = 0,03$,

реже рождались маловесные дети 2,9 % против 16,3 %, $p = 0,01$, меньше выявлялась перинатальная энцефалопатия 48,5 % против 72,7 %, $p < 0,001$. Компенсация дефицита железа у матерей из группы II-А способствовала снижению анемии у новорожденных в 2,7 раза. Таким образом, в группе, где женщины следовали программам, зарегистрированы лучшие исходы гестации и родов. Результатами применения программы реабилитации явились: снижение веса у пациенток на $7,68 \pm 1,2$ кг, большая приверженность к грудному вскармливанию к девятому месяцу после родов – 16,7 % и 7,5 % ($p = 0,05$), снижение риска развития послеродовой депрессии – 11,1 % и 22,5 %, ($p = 0,18$). Устранение избыточного веса способствовало уменьшению встречаемости МАЖБП, коморбидной ожирению (19,4 % против 70,0 %, $p < 0,001$). Сахарный диабет 2-го типа через шесть месяцев после родов выявлен только в группе женщин с традиционным ведением беременности (7,5 % случаев, $p = 0,01$).

Таким образом, ожирение способствует формированию акушерских осложнений, что связано с дисбалансом адипокинов, дефицитом 25-гидроксихолекальциферола, изменениями в обмене железа и меди. Выявлены предикторы акушерских осложнений, что позволило разработать способы их прогнозирования: плацентарную недостаточность по индексу отношения лептина к адипонектину более или равном 5; гестационный сахарный диабет по дефициту витамина D и показателю адипонектина менее 10 мкг/мл; макросомию по индексу свободного лептина более 500; недостаточный рост плода по проценту свободной меди более 25 %. На основании полученных результатов исследования можно констатировать, что разработанные методы прогнозирования акушерских осложнений и комплексная программа ведения женщины с ожирением на этапах прегравидарной подготовки, во время беременности, в родах и реабилитация после родов показали высокую эффективность по сравнению со стандартными базовыми мероприятиями по оказанию медицинской помощи женщинам с ожирением в системе родовспоможения. Данные методики позволяют воздействовать на звенья патогенеза ожирения, значительно изменяя профиль

адипокинов, содержание 25-гидроксихолекальциферола, железа и меди. Программы являются доступными, патогенетически обоснованными для любых медицинских организаций и могут быть рекомендованы для широкой практики.

Диссертационное исследование характеризуется новым решением проблемы беременности в условиях ожирения. Уникальность исследования заключается в оценке патогенетических факторов при ожирении у женщин репродуктивного возраста, начиная с этапа прегравидарной подготовки, заканчивая послеродовым периодом. Проведенное исследование позволило предложить способы прогнозирования гестационного сахарного диабета, плацентарной недостаточности, макросомии, задержки роста плода на раннем этапе беременности, снизить риски их формирования. Предложен комплексный алгоритм ведения пациенток с ожирением с этапа прегравидарной подготовки, во время беременности и после родов. Разработаны и внедрены методические рекомендации. Программы применимы и могут быть внедрены на любом уровне медицинских организаций, оказывающих помощь женщинам по профилю «Акушерство». Полученные новые научные данные и их практическое внедрение открывают перспективное направление по дальнейшему изучению адипокинов и показателей минерального обмена в прогнозировании гестационных осложнений у женщин с ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение способствует формированию акушерских осложнений, что связано с дисбалансом адипокинов, дефицитом 25-гидроксихолекальциферола, изменениями в обмене железа и меди. Выявлены предикторы акушерских осложнений, что позволило разработать способы их прогнозирования: **плацентарную недостаточность** по индексу отношения лептина к адипонектину ≥ 5 ; **гестационный сахарный диабет** по дефициту витамина D < 20 нг/мл и показателю адипонектина < 10 мкг/мл; **макросомию плода** по индексу свободного лептина > 500 ; **недостаточный рост плода** по расчету процента свободной меди более $> 25\%$. Разработанные комплексные программы ведения женщин с ожирением показали высокую эффективность, позволяя воздействовать на звенья патогенеза ожирения, являясь доступным инструментом профилактики акушерских осложнений у женщин с ожирением. Предложенная дотация витамина D 2000 МЕ/сут способствовала нормализации показателя 25(OH)D₃ у пациенток с I и II степенью ожирения. Женщины с ожирением III степени требуют персонифицированного назначения витамина D в зависимости от выявленного уровня 25(OH)D₃. Предложенные способы прогнозирования и программы ведения женщин с ожирением рекомендованы для практического здравоохранения, что позволяет улучшить показатели здоровья матери и плода.

ВЫВОДЫ

1. Ожирение беременных повышает вероятность реализации акушерских и перинатальных осложнений. При андроидном типе ожирения вероятность гестационных осложнений возрастает: гестационного сахарного диабета $OR\ 4,23$ [95 % CI: 2,27–7,88], $p = 0,001$, плацентарной недостаточности $OR\ 10,89$ [95 % CI: 6,21–19,09], $p = 0,001$, преэклампсии $OR\ 9,19$ [95 % CI: 3,64–23,20], $p = 0,001$, нарушений родовой деятельности $OR\ 3,15$ [95 % CI: 1,92–5,18], $p = 0,001$, послеродовых гноино-септических осложнений $OR\ 7,96$ [95 % CI: 4,25–14,90], $p = 0,001$, нарушений лактации $OR\ 2,36$ [95 % CI: 1,45–3,84], $p = 0,01$ и неблагоприятных перинатальных исходов: рождение детей с макросомией $OR\ 5,72$ [95 % CI: 2,55–12,81], $p = 0,001$, недостаточным ростом плода $OR\ 3,96$ [95 % CI: 1,46–10,77], $p = 0,001$, перинатальной энцефалопатией $OR\ 6,66$ [95 % CI: 3,71–11,96], $p = 0,001$.

2. В сыворотке крови беременных с ожирением установлен дисбаланс адипокинов в виде повышения лептина в 4 раза ($p = 0,001$), резистина в 1,5 раза ($p < 0,001$), снижения содержания адипонектина в 2 раза ($p = 0,01$), растворимых рецепторов лептина в 1,5 раза ($p = 0,02$). Степень ожирения коррелирует с лептином ($r = 0,464$; $p = 0,04$), растворимыми рецепторами лептина ($r = -0,404$; $p = 0,04$) и адипонектином ($r = -0,452$; $p = 0,02$). Самый выраженный дисбаланс адипокинов, более высокий индекс отношения лептина к адипонектину обнаружен у беременных с андроидным типом ожирения. При увеличении массы тела повышается индекс свободного лептина ($r = 0,892$; $p = 0,001$), что свидетельствует о нарастании лептинорезистентности.

3. Дефицит и недостаток витамина D выявлен в 1,54 раза чаще у беременных с ожирением, по сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста с нормальной массой тела. Гиповитаминоз D сохраняется в послеродовом периоде у 95 % родильниц. Средние показатели 25-гидроксихолекальциферола не достигают нормы в группах беременных при

нормальном весе и при ожирении. Содержание 25(OH)D₃ заметно обратно коррелирует с ИМТ женщин ($r = -0,527$; $p = 0,03$). Самый низкий показатель содержания 25(OH)D₃ обнаружен при андроидном типе III степени ожирения ($p < 0,001$).

4. Предикторами гестационного сахарного диабета явились показатель 25(OH)D₃ менее 20 нг/мл ($OR = 4,55$) и адипонектина менее 10 мкг/мл ($OR = 1,37$). Разработан способ прогнозирования гестационного сахарного диабета в первом триместре беременности у женщин с андроидным типом ожирения.

5. Ожирение беременных повышает вероятность анемии $OR 1,33$ [95 % CI: 0,39–4,57], $p = 0,04$, независимо от типа и степени ожирения. Ожирение у беременных ассоциировано со снижением в сыворотке крови содержания железа, увеличением трансферрина, ферритина, церулоплазмина, активности гамма-глутамилтранспептидазы. ИМТ у женщин с андроидным типом ожирения заметно коррелирует с содержанием ферритина ($r = 0,656$; $p = 0,01$) и церулоплазмина ($r = 0,522$ при $p = 0,04$).

6. Риск макросомии при ожирении беременной возрастает в 3,3 раза, при андроидном типе ожирения – в 4,6 раза. Разработан способ прогнозирования макросомии в первом триместре беременности путем расчета индекса свободного лептина (ИСЛ), характеризующего лептинорезистентность, значение ИСЛ > 500 свидетельствует о высоком риске формирования макросомии.

7. Повышение расчетного показателя свободной меди ($Cu_{\text{своб}}$) $> 25 \%$ является прогностическим фактором недостаточного роста плода у женщин с ожирением ($OR = 4,09$). При повышении показателя $Cu_{\text{своб}} > 25 \%$ в 38,5 % ($p = 0,001$) формируется недостаточный рост плода.

8. Разработан способ прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных женщин с ожирением, где предиктором является индекс отношения лептина к адипонектину (ИЛА), равный или более 5. Вероятность плацентарной недостаточности у женщин с ожирением выше, чем у пациенток с нормальной массой тела $OR 7,33$ [95 % CI: 4,66–11,52], $p = 0,001$.

9. Внедрение программы прегравидарной подготовки для женщин с ожирением (модификация образа жизни, прием холекальциферола в дозировке 2000 МЕ/сут и препаратов железа, медикаментозная коррекция веса) способствует снижению веса на $8,3 \pm 1,7 \%$, повышению 25(OH)D₃, при достижении нормы этого показателя у женщин с I-II степенью ожирения, нормализации уровня адипокинов, способствуя 83,4 % случаев зачатий и снижая вероятность репродуктивных потерь в первом триместре *OR* 4,96 [95 % CI: 0,99–24,80], *p* = 0,001.

10. При использовании программы ведения беременности и родов улучшаются акушерские исходы: снижается частота гестационного сахарного диабета в 4,1 раза (*p* = 0,001), плацентарной недостаточности в 2,6 раза (*p* = 0,001), макросомии в 2,1 раза (*p* = 0,01), недостаточного роста плода в 5,6 раз (*p* = 0,001), диабетическая фетопатия не формируется (*p* = 0,002); перинатальные исходы: реже возникает перинатальная энцефалопатия в 1,5 раза (*p* = 0,03), анемия новорожденного в 2,7 раза (*p* = 0,002). Послеродовая реабилитация женщин с ожирением способствует снижению массы тела в среднем на $8,1 \pm 1,5 \%$, уменьшению метаболически ассоциированной болезни печени в 2,3 раза (*p* = 0,01), нивелируя развитие сахарного диабета II типа, увеличивает приверженность к грудному вскармливанию к 9 месяцам после родов (*p* = 0,05).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем женщинам с ожирением целесообразно рекомендовать в 6–9 недель беременности определять тип ожирения и биохимические показатели: 25-гидроксихолекальциферол, лептин, растворимый receptor лептина, адипонектин, медь и церулоплазмин с целью раннего прогнозирования плацентарной недостаточности, гестационного сахарного диабета, макросомии и недостаточного роста плода.

2. С целью прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных с ожирением рекомендуется в первом триместре определять индекс соотношения лептина к адипонектину и при ИЛА ≥ 5 необходимо включить пациентку в группу риска по плацентарной недостаточности.

3. Для стратификации риска гестационного сахарного диабета в первом триместре беременным с андроидным типом ожирения рекомендовано определить содержание 25(OH)D₃, адипонектина в сыворотке крови и при дефиците витамина D и гипoadипонектинемии < 10 мкг/мл прогнозировать риск развития ГСД.

4. Для раннего прогнозирования макросомии плода рекомендуется определить наличие лептинерезистентности по индексу свободного лептина (ИСЛ). При обнаружении ИСЛ > 500 следует отнести женщину в группу риска по макросомии.

5. Целесообразно отнести в группу риска по недостаточному росту плода женщин с ожирением с первого триместра беременности при определении расчетного показателя свободной меди $> 25\%$.

6. Для женщин с ожирением следует рекомендовать назначение витамина D в дозировке 2000 МЕ в сутки. При известном уровне 25-гидроксихолекальциферола необходимо произвести подбор лечебной дозы согласно клиническим рекомендациям «Дефицит витамина D».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АТО – андроидный тип ожирения
ВБНК – варикозная болезнь вен нижних конечностей
ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
ВПР – врожденный порок развития
ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
ВТЭ – венозная тромбоэмболия
ГСД – гестационный сахарный диабет
ГТО – гиноидный тип ожирения
ДИ – доверительный интервал
ДП – дистресс плода
ЕРП – естественный путь родоразрешения
ЖДА – железодефицитная анемия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИзбМТ – избыток массы тела
ИЛА – индекс «лептин/адипонектин»
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинерезистентность
ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
ИСЛ – индекс свободного лептина
ИФА – иммуноферментный анализ
ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность
ЗРП – задержка роста плода
КС – кесарево сечение
КР – клинические рекомендации
ЛР – лептинорезистентность

- МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
- МАРС – междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины
- МВП – межворсинчатое пространство
- МС – метаболический синдром
- НЖО – нарушение жирового обмена
- НМЦ – нарушения менструального цикла
- ОБ – окружность бедер
- ОПВ – околоплодные воды
- ОПП – ограничительный тип пищевого поведения
- ОТ – окружность талии
- ПА – половой акт
- ПЭДА – периуральная анальгезия
- ПОНРП – преждевременная отслойка normally расположенной плаценты
- ПРД – послеродовая депрессия
- ПН – плацентарная недостаточность
- ПЭ – преэклампсия
- РД – родовая деятельность
- РПП – расстройства пищевого поведения
- РРТф – растворимый рецептор трансферрина
- СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
- СЖК – свободные жирные кислоты
- СПЯ – синдром поликистозных яичников
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ФА – физическая активность
- ФПК – фетоплацентарный комплекс
- ЦНС – центральная нервная система
- ЧГПМ – чрезмерная гестационная прибавка массы
- ШМ – шейка матки
- ЭкПП – экстернальный тип пищевого поведения

ЭмПП – эмоциогенный тип пищевого поведения

ESPD – Edinburgh Post Natal Depression

FSFI – Female Sexual Function Index

HRP – репортная молекула пероксидазы хрена

HELLP – Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet

MET – metabolic equivalent of task – метаболический эквивалент труда при расчете физической активности

25-OH(D)₃ – 25 гидроксихолекальциферол

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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. – (Серия «Национальные руководства»).
2. Аметов, А.С. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию: учебное пособие / А.С. Ахметов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 380 с.
3. Андреева, Е.Н. Эндокринная гинекология: избранные семинары / Е.Н. Андреева, О.Р. Григорян. – М. : МЕДпресс-информ, 2023. – 436 с.
4. Ассоциации экспрессии адипоцитокинов и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при стабильной ишемической болезни сердца / Е.В. Белик, О.В. Груздева, Д.А. Бородкина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26 (3). – С. 46–54.
5. Баев, О.Р. Родовой травматизм новорожденных / О.Р. Баев, А.Р. Гайдарова, А.Л. Караваева // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11 (2). – С. 67–73.
6. Баева, И.Ю. Актуальные вопросы ведения беременности и родов при крупном плоде (обзор литературы) / И.Ю. Баева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2024. – № 2. – С. 56–63. – URL : <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-2/1-9.pdf> (дата обращения: 16.04.2024).
7. Баранов, И.И. Междисциплинарное руководство по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов / И.И. Баранов, В.В. Дорофеев, Е.И. Зазерская. – СПб. : Эко-Вектор, 2020. – 79 с.
8. Барсуков, И.А. Ожирение и инсулинерезистентность: механизмы развития и пути коррекции / И.А. Барсуков, А.А. Демина // РМЖ. – 2021. – Т. 29. – № 2. – С. 26–30.
9. Беременность – естественная модель метаболического синдрома: результаты динамического исследования физиологической гестации /

И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Р.Г. Шмаков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 9. – С. 88–96. – DOI: <https://DOI.ORG/10.18565/aig.2020.9.88-96>

10. Беременность, роды и перинатальные исходы при метаболическом синдроме / Е.В. Муковникова, А.А. Оразмурадов, И.Н. Костин [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12. – Спецвыпуск. – С. 128–133.

11. Болезни жировой ткани / под общ. ред. И.И. Дедова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 224 с.

12. Вахрушина, А.С. Роль в чрезмерной прибавке массы тела в формировании осложнений, определяющих тактику родоразрешения: специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Вахрушина Анна Сергеевна. – М., 2019. – 25 с.

13. Вербовой, А.Ф. Значение адипокинов в клинической практике / А.Ф. Вербовой, И.А. Цанава // Фарматека. – 2019. – № 14. – С. 40–46.

14. Вербовой, А.Ф. Ожирение – основа метаболического синдрома / А.Ф. Вербовой, Н.И. Вербовая, Ю.А. Долгих // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 142–149.

15. Веселовская, Н.Г. Ожирение и беременность: сердечно-сосудистые и метаболические риски / Н.Г. Веселовская, Г.А. Чумакова // Российский кардиологический журнал. – 2019. – № 4. – С. 48–52.

16. Вислоцкий, Н.А. Международный опыт применения препаратов витамина D с целью профилактики осложнений беременности и неблагоприятных перинатальных исходов (обзор литературы) / Н.А. Вислоцкий, С.В. Хабаров // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – № 3. – С. 47–53.

17. Витамин D (стериоидный гормон) и заболевания нервной системы (обзор литературы) / Д.А. Новотный, Н.Г. Жукова, Л.П. Шперлинг [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2020. – Т. 40. – № 5. – С. 24–37.

18. Владимирова, Ю.В. Предикторы лептиновой резистентности у детей с экзогенно-конституциональным ожирением (обзор литературы) / Ю.В. Владимирова, В.А. Жирнов // Пульс. – 2020. – № 22 (4). – С. 146–150.

19. Влияние витамина D на течение беременности и здоровье новорожденных и детей раннего возраста: современный взгляд на проблему / И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, В.В. Зубков [и др.] // Русский медицинский журнал. Мать и Дитя. – 2020. – № 3. – С. 174–181.
20. Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин / Л.И. Мальцева, Э.Н. Васильева, Т.Г. Денисова [и др.] // Практическая медицина. – 2020. – Т. 18. – № 2. – С. 12–20.
21. Влияние массы и характера распределения жировой ткани на содержание лептина у беременных в различные сроки гестации / Н.Б. Чабанова, Т.Н. Василькова, В.А. Полякова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т.16. – № 1. – С. 55–61.
22. Внутрипеченочный холестаз при беременности: клинические рекомендации [электронный ресурс] / Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. – 2024. – URL : https://disuria.ru/_ld/15/1518_kr24O26p6MZ.pdf (дата обращения 7.09.2024).
23. Возможности прогнозирования патологии плода при плацентарной недостаточности с первого триместра беременности [Электронный ресурс] / С.А. Рябова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – URL : <https://science-education.ru/ru/article/view?id = 25176> (дата обращения: 01.05.2024).
24. Волкова, Н.И. Гестационный сахарный диабет / Н.И. Волкова, Н.Ю. Давиденко, Ю.С. Дегтярева // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 9. – С. 174–179.
25. Гамма-глутамилтранспептидаза – перспективный биологический маркер сердечной недостаточности / А.М. Алиева, И.Е. Байкова, К.В. Воронкова [и др.] // Клиницист. – 2022. – № 16 (1). – С. 12–20. – DOI: 10.17650/1818-8338- 2022-16-1-K643.
26. Генетика ожирения: современное состояние проблемы / А.В. Киселева, А.Н. Мешков, А.И. Ершова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24 (12). – С. 89–96.

27. Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовые наблюдение: клинические рекомендации [Электронный ресурс] / Одобрено научно-практическим Советом Минздрава РФ. – 2024. – URL : https://opc33.ru/wp-content/uploads/2021/07/kr_gsd_2020.pdf (дата обращения: 12.10.2024).
28. Гестационный сахарный диабет: прогнозирование у женщин с анемическим синдромом / А.А Епишкина-Минина, М.Б. Хамошина, А.А. Оразмурадов [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8. – № 3. – С. 47–54.
29. Гетерогенность анемического синдрома при ожирении и гестационном сахарном диабете / Н.М. Старцева, М.И. Свиридова, В.А. Учампрена [и др.] // Женское здоровье и репродукция: сетевое издание. – 2021. – № 2 (49). – URL : <https://whfordoctors.su/statyi/geterogennost-anemicheskogo-sindroma-pri-ozhireniyu-i-gestacionnom-saharnom-diabete/> (дата обращения: 5.07.2025 г.).
30. Громова, О.А. Витамин D смена парадигмы / О.А. Громова, И.Ю. Торшин. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2021. – 736 с.
31. Грушевская, Ю.В. Влияние антиоксидантной терапии на метаболические нарушения у больных с эндометриозом на фоне железодефицитной анемии / Ю.В. Грушевская, И.М. Быков, А.С. Шевченко // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2023. – Т. 13. – № 3. – С. 14–20.
32. Демичева, Т.П. Статистический анализ распространенности болезней эндокринной системы в Пермском крае (по различным источникам информации) [Электронный ресурс] / Т.П. Демичева, С.П. Шилова // Электронный журнал «Социальные аспекты здоровья населения». – 2016. – URL : http://vestnik.mednet.ru/content/view/1285/30/lang_ru/ (дата обращения: 16.09.2024).
33. Дисфункция жировой ткани (адипозопатия) как основной механизм метаболического синдрома / А.Х. Каде, Е.А. Чабанец, С.А. Занин [и др.] // Вопросы питания. – 2022. – Т. 91. – № 1 (539). – С. 27–36.

34. Драпкина, О.М. Эпигенетика ожирения / О.М. Драпкина, О.Т. Ким // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – № 6. – С. 2632.
35. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации. [Электронный ресурс] / Железодефицитная анемия: клинические рекомендации [Электронный ресурс] / Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. – 2024. – URL : https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/669_2 (дата обращения: 07.09.2024).
36. Зазерская, И.Е. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины / И.Е. Зазерская. – СПб. : Эко-Вектор, 2017. – 151 с.
37. Здравоохранение в России. 2023: стат. сб. / Росстат. – М., 2023. – 179 с.
38. Значение исследования ферритина в клинической практике (лекция для практикующих врачей) / Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, Е.В. Бурнашева [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2024. – № 5 (3). – С. 102–113.
39. К вопросу о прогнозировании формирования крупного плода у женщин с ожирением / И.В. Савельева, Е.А. Бухарова, О.В. Широкова [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 35. – № 4. – Р. 65–70.
40. К вопросу о течении беременности и родов при метаболическом синдроме у матери / С.В. Баринов, И.В. Савельева, С.И. Блауман [и др.] // Сборник «Доказанное и сомнительное в акушерской практике». Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора А.А. Летучих. – 2020. – С. 24–34.
41. Кажина, М.В. Беременность на фоне ожирения: дебют метаболического синдрома матери и программирование метаболического синдрома плода (клиническая лекция) / М.В. Кажина // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – Т. 7. – № 6. – С. 1241–1250.
42. Камышников, В.С. Методы клинических и лабораторных исследований / В.С. Камышников. – М. : МЕДпресс-информ, 2022. – 736 с.
43. Каракалис, Л.Ю. Влияние повышенной массы тела и ожирения на частоту гинекологической патологии, течение родов, послеродовый период и

состояние новорожденных / Л.Ю. Каракалис, М.Н. Могилина // Гинекология. – 2016. – Т. 18. – № 6. – С. 67–70.

44. Карелина, О.Б. Особенности содержания лептина у беременных с ожирением и их новорожденных / О.Б. Карелина, Н.В. Артымук // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2. – № 3. – С. 21–27.

45. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D: МКБ-10 E55, E55.9, M83» / И.И. Дедов [и др.] / Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». – Москва, 2023. – 56 с. – Текст: электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ (проект). – URL : [http://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf) (дата обращения: 22.05.2024).

46. Кравчук, Ю.А. Современные возможности диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени с позиции новых клинических рекомендаций / Ю.А. Кравчук // РМЖ. – 2025. – № 3. – С. 29–34.

47. Краснопольский, В.И. Система оценки степени тяжести фетоплацентарной недостаточности у беременных и рожениц / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова // Российский вестник акушерства-гинекологии. – 2008. – № 5. – С. 87–95.

48. Кривенко А.С. Акушерские и перинатальные исходы у пациентов с изменениями массы тела в интергенетическом интервале: специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология»: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Кривенко Анна Сергеевна. – Смоленск, 2020. – 42 с.

49. Крышня, М.А. Функциональные расстройства печени I триместра беременности / М.А. Крышня, Е.В. Мозговая // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 11. – С. 14–22.

50. Купина, А.Д. Роль витамина D в репродуктивном здоровье женщин / А.Д. Купина, Ю.А. Петров // Вопросы питания. – 2021. – Т. 90. – № 1. – С. 6–14.

51. Ланец, И.Е. Современные взгляды на роль витамина D в организме человека / И.Е. Ланец, Е.В. Гостищева // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2022. – № 5. – С. 39–45.

52. Лапин, А. Растворимый рецептор трансферрина (soluble transferring receptor sTfR) новый параметр для определения статуса железа / А. Лапин // Лабораторная медицина. – 2002. – № 5. – С. 9–12.
53. Лукина, Е.А. Дефицитное время / Е.А. Лукина // Non nocere. Новый терапевтический журнал. – 2025. – № 7. – С. 122–131.
54. Маев, И.В. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый // Consilium Medicum. – 2022. – № 24 (5). – С. 325–332.
55. Майборода, А.А. Пищевой метаболизм и ожирение (потребление и депонирование) / А.А. Майборода // Байкальский медицинский журнал. – 2023. – Т. 2. – № 4. – С. 72–84.
56. Макарова, Е.Л. Адаптация новорожденных от женщин с нарушением жирового обмена / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина // V Пичугинские чтения. Актуальные проблемы современной педиатрии: материалы российской научно-практической конференции с международным участием. – Пермь, 2017. – С. 277–282.
57. Макарова, Е.Л. Адипокины и белки обмена железа в сыворотке крови беременных с ожирением / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 4. – С. 40–41.
58. Макарова, Е.Л. Адипокины и белки обмена железа в сыворотке крови беременных с ожирением / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина // II объединенный научный форум. VI съезд физиологов СНГ. VI съезд биохимиков России. IX Российской симпозиум «Белки и пептиды». Научные труды. Союз физиологических обществ стран СНГ; Российское общество биохимиков и молекулярных биологов. – М., 2019. – С. 93–94.
59. Макарова, Е.Л. Активность ГГТП и содержания адипокинов в сыворотке крови беременных с ожирением / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина // Сборник научных статей XII Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке». – Казань, 2020. – С. 297–300.
60. Макарова, Е.Л. Биохимические показатели в прогнозировании акушерских осложнений на раннем сроке беременности у женщин с ожирением /

Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина // Научный вестник Омского государственного медицинского университета. – Омск, 2023. – Т. 3. – № 1 – С. 28–29.

61. Макарова, Е.Л. Висцеральное ожирение – фактор риска формирования гестационных осложнений / Е.Л. Макарова // Тезисы XII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя». – М., 2021. – С. 133.

62. Макарова, Е.Л. Витамин D₃ – необходимый компонент на этапе прегравидарной подготовки / Е.Л. Макарова, А.А. Олина // Фарматека. – 2019. – Т. 26. – № 6. – С. 42–46. – URL : <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2019.6.42-46>

63. Макарова, Е.Л. Влияние беременности на показатели обмена железа и меди у женщин с нормальной массой тела и женщин с ожирением / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66. – № 4. – С. 205–209. – URL : <http://dx.doi.org/110.51620/0869-2084-2021-66-4-205-209>

64. Макарова, Е.Л. Влияние витамина D на содержание адипонектина в сыворотке крови беременных / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина // Сборник научных статей X Юбилейной Российской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке». – Казань, 2018. – С. 439–442.

65. Макарова, Е.Л. Влияние витамина D на статус адипокинов в сыворотке крови беременных / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина, М.М. Падруль // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 3. – № 26. – С. 39–40.

66. Макарова, Е.Л. Влияние гормонов жировой ткани беременной женщины на состояние здоровья новорожденного / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина, М.М. Падруль // Сборник материалов научно-практической краевой конференции с международным участием, посвященной 95-летию ГДКБ № 3. – Пермь, 2018. – С. 108–111.

67. Макарова, Е.Л. Влияние массы тела на содержание лептина в сыворотке беременных / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина, М.М. Падруль // Материалы научной сессии Пермского государственного медицинского

университета им. ак. Е.А. Вагнера «Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале». – Пермь, 2015. – Т. III. – С. 86–88.

68. Макарова, Е.Л. Влияние метода родоразрешения на течение послеродового периода и развитие осложнений у женщин / Е.Л. Макарова // VII Ежегодные Чтения памяти доктора Ф.Х. Граля Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции для врачей. – Пермь, 2021. – С. 62–70.

69. Макарова, Е.Л. Влияние прегравидарной программы на адипокиновый статус и показатели обмена железа / Е.Л. Макарова, М.М. Падруль, Н.А. Терехина // Акушерство и гинекология. – 2025. – № 8-1. – С. 25.

70. Макарова, Е.Л. Влияние программы послеродовой реабилитации на сексуальную функцию женщины с ожирением / Е.Л. Макарова // X Ежегодные Чтения памяти доктора Ф.Х. Граля. Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции для врачей. – Пермь, 2024. – С. 77–85.

71. Макарова, Е.Л. Дисбаланс адипокинов в крови беременных при ожирении / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина, М.М. Падруль // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33. – № 5. – С. 38–42.

72. Макарова, Е.Л. Коррекция пищевого поведения беременных с ожирением [Электронный ресурс] / Е.Л. Макарова, А.А. Олина // Женское здоровье и репродукция. – 2022. – № 4(55). – URL : <https://journalgynecology.ru/statyi/vozmozhnosti-korrekcii-pishhevogo-povedenija-beremennyh-s-ozhireniem/> (дата обращения: 21.02.2022).

73. Макарова, Е.Л. Медицинская реабилитация женщин с ожирением после родов / Е.Л. Макарова, А.А. Олина // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 1. – С. 147–154. – URL : <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.1.147-154>

74. Макарова, Е.Л. Ожирение и гиповитаминос D, как фактор риска послеродовых осложнений / Е.Л. Макарова, М.М. Падруль // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 36. – № 5. – С. 5–10. – URL : <https://dx.doi.org/10.17816/pmj3655 %10>

75. Макарова, Е.Л. Оценка статуса витамина D в сыворотке крови беременных с ожирением, связь с риском развития осложнений / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина, М.М. Падруль // «Актуальные вопросы медицины». Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием, том II «Актуальные вопросы медицинской науки». – Пермь, 2018. – С. 23–25.
76. Макарова, Е.Л. Оценка факторов риска развития избыточной массы тела и ожирения у женщин репродуктивного возраста / Е.Л. Макарова, А.А. Олина, М.М. Падруль // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 38–46. – URL : <https://dx.doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.04>
77. Макарова, Е.Л. Оценка эффективности программы послеродовой реабилитации женщин с ожирением / Е.Л.Макарова, Н.А.Терехина // Материалы научно-практической конференции в рамках 11-го Российского конгресса лабораторной медицины. – М., 2025. – С. 132.
78. Макарова, Е.Л. Оценка эффективности программы послеродовой реабилитации и ее влияние на психологический статус женщин с ожирением / Е.Л. Макарова // XI Ежегодные Чтения памяти доктора Ф.Х. Граля. Сборник научных трудов межрегиональной научно-практической конференции для врачей. – Пермь, 2025. – С. 222–228.
79. Макарова, Е.Л. Оценка эффективности программы прегравидарной подготовки у женщин с ожирением / Е.Л.Макарова, Н.А.Терехина // Материалы научно-практической конференции в рамках 11-го Российского конгресса лабораторной медицины. – М., 2025. – С. 113–114.
80. Макарова, Е.Л. Показатели обмена железа в сыворотке крови беременных при экстрагенитальной патологии / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина // Уральский медицинский журнал. – 2020. – Т. 188. – № 5. – С. 146–151. – URL : <https://dx.doi.org/10.25694/URMJ.2020.05.30>
81. Макарова, Е.Л. Показатели обмена железа в сыворотке крови беременных с анемиями. Медицинский алфавит / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина, М.М. Падруль // Современная лаборатория. – 2013. – Т. 2. – № 11. – С. 58–59.

82. Макарова, Е.Л. Предикторы акушерских осложнений в I триместре беременности / Е.Л. Макарова, М.М. Падруль, Н.А. Терехина // Материалы XV Регионального научно-образовательного форума «Мать и Дитя» и Пленума правления РОАГ. – М., 2022. – С. 34–36.
83. Макарова, Е.Л. Предикторы послеродовой депрессии / Е.Л. Макарова // Сборник материалов XIII Регионального научно-образовательного форума «Мать и дитя». – Казань, 2020. – С. 48–49.
84. Макарова, Е.Л. Предикторы постнатального стресса у женщин с ожирением / Е.Л. Макарова // Обрети свое завтра: психическое здоровье человека, общества, риски и вызовы XXI века: материалы межрегиональной научно-практической конференции. – Пермь, 2020. – С. 47–54.
85. Макарова, Е.Л. Предикторы развития гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т. 20. – № 4. – С. 26–29.
86. Макарова, Е.Л. Прогнозирование гестационных осложнений на раннем сроке беременности / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина // Материалы научно-практической конференции в рамках VIII Российского конгресса лабораторной медицины. – М., 2022. – С. 107–108.
87. Макарова, Е.Л. Прогнозирование задержки роста плода у женщин с ожирением / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина, М.М. Падруль // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41. – № 4. – С. 52–58. – URL : <https://dx.doi.org/10.17816/pmj41452 %58>
88. Макарова, Е.Л. Прогнозирование риска развития гестационного сахарного диабета у женщин с андроидным типом ожирения / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина // Медицинская биохимия – от фундаментальных исследований к клинической практике. Традиции и перспективы. Сборник научных трудов Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 90-летию профессоров А.Ш. Бышевского и Р.И. Лифшица. – Тюмень, 2019. – С. 98–100.
89. Макарова, Е.Л. Прогнозирование формирования фетоплацентарной недостаточности у женщин с ожирением / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66. – № 4S. – С. 41.

90. Макарова, Е.Л. Роль комплексной программы прегравидарной подготовки женщин с ожирением в профилактике гестационных осложнений / Е.Л. Макарова, А.А. Олина, Н.А. Терехина // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 4. – С. 182–189. – URL : <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.4.182-188>
91. Макарова, Е.Л. Способ прогнозирования макросомии у беременных с ожирением / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина, М.М. Падруль // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 10. – № 1. – С. 11–17. – URL : <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-1-11-17>
92. Макарова, Е.Л. Способы прогнозирования крупного плода и плода с задержкой развития у женщин с ожирением в раннем сроке беременности / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина // Биохимия человека: Материалы всероссийской конференции с международным участием / под редакцией В.С.Покровского. – М. : Е-Ното, 2024. – С. 132.
93. Макарова, Е.Л. Статус адипокинов в сыворотке крови беременных с ожирением / Е.Л. Макарова, Н.А. Терёхина, М.М. Падруль // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60/ – № 9. – С. 61–62.
94. Макарова, Е.Л. Течение беременности у пациенток с ожирением в Пермском крае / Е.Л. Макарова, А.А. Олина, М.М. Падруль // Сборник трудов научно-практической конференции, посвященной 100-летию медицинского образования в Пермском крае «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии, неонатологии и неонатальной хирургии». – Пермь, 2015. – С. 37–44.
95. Макросомия плода: акушерские и перинатальные исходы / А.К. Аязбеков, Р.Г. Нурхасимова, А.М. Курманова [и др.] // Вестник КАЗНМУ. – 2022. – № 1. – С. 37–42.
96. Материнское ожирение и система «мать–плацента–плод»: доказанные механизмы влияния / Н.Н. Смирнова, Н.Б. Куприенко, Ю.В. Петренко [и др.] // Children's medicine of the North-West. – 2021. – Т. 9. – № 3. – С. 31–40.
97. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова,

Г.А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 1. – С. 5–99.

98. Метаболические нарушения при адипоцитокиновом дисбалансе и гестационные осложнения / Н.Б. Чабанова, С.И. Матаев, Т.Н. Василькова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2017. – № 14 (1). – С. 9–16.

99. Наркевич, А.Н. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях / А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов // Социальные аспекты здоровья. – 2019. – № 6. – С. 10.

100. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение: рекомендации для терапевтов, 3-я версия / Л.Б. Лазебник, Е.В. Голованова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 1 (1). – С. 4–52.

101. Нейромедиаторы и нейропептиды – биомаркеры метаболических нарушений при ожирении / И.В. Гмошинский, С.А. Апрятин, В.А. Шипелин [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2018. – № 64 (4). – С. 258–269.

102. Никитюк, Д.Б. Способ оценки индивидуального потребления пищи методом 24-часового суточного воспроизведения питания / Д.Б. Никитюк. – М. : Изд-во ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологий», 2016. – 38 с.

103. Нормальная беременность: клинические рекомендации [Электронный ресурс] / Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. – 2023. – URL : https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288_2 (дата обращения: 07.09.2024).

104. Нормальный послеродовый период (послеродовая помощь и обследование): клинические рекомендации [Электронный ресурс] / Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. – 2024. – URL : https://disuria.ru/_ld/14/1488_kr24O73O92MZ.pdf (дата обращения: 07.09.2024).

105. Нутрициология и образ жизни при беременности / Н.Ю. Новикова, В.И. Цибизова, Т.М. Первунина [и др.] // Российский журнал персонализированной медицины. – 2023 – Т. 3. – № 2 – С. 82–92.

106. О роли дисметаболической перегрузки железом в формировании неалкогольной жировой болезни печени и индукции нарушений углеводного

обмена / Н.Н. Мусина, Я.С. Славкина, Д.А. Петрухина [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2023. – Т. 20. – № 3. – С. 259–268.

107. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М., 2024. – 364 с.

108. Ожирение и репродуктивная функция у женщин: эпигенетические и сомато-психологические особенности / Е.Н. Андреева, Ю.С. Абсатарова, Е.В. Шереметьева [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2019. – № 16 (2). – С. 9–15.

109. Ожирение и репродуктивное здоровье – «ноктюрн» современной коморбидности / В.Е. Радзинский, М.Р. Оразов, В.Е. Балан [и др.] // Клинический разбор в общей медицине. – 2024. – № 4. – Т. 5. – С. 24–30.

110. Ожирение как фактор развития гестационного сахарного диабета / С.Д. Османова, С.Г. Цахилова, М.А. Царькова [и др.] // Фарматека. – 2022. – Т. 9. – № 6. – С. 76–79.

111. Ожирение у женщин: актуальные аспекты репродуктивного здоровья / Ю.С. Артеменко, М.Б. Хамошина, В.А. Рябова [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – № 16 (5). – С. 32–39.

112. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики. Перспективы / под ред. В.Е. Радзинского. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 500 с.

113. Ожирение: Клинические рекомендации [Электронный ресурс] / Одобрено научно-практическим Советом Минздрава РФ. – 2024. – URL : https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/28_3 (дата обращения: 16.12.2024).

114. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов / О.М. Драпкина, И.В. Самородская, М.А.Старинская [и др.]. – СПб. : СпецЛит, 2021. – 180 с.

115. Олина, А.А. Потребление беременными витаминов и минералов как профилактика акушерских и перинатальных осложнений / А.А. Олина, Г.К. Садыкова // Женская клиника. – 2020. – № 2. – С. 46–56.

116. Олина, А.А. Роль фолиевой кислоты в профилактике акушерских осложнений у беременных с нарушением жирового обмена / А.А. Олина,

Т.А. Метелева, Е.Л. Макарова // Материалы научной сессии Пермского государственного медицинского университета им. ак. Е.А. Вагнера «Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале». – Пермь, 2015. – Т.III. – С. 97–99.

117. Осадчук, А.М. Ожирение и рак. Две стороны одной проблемы / А.М. Осадчук, И.Д. Лоранская, М.А. Осадчук // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24. – № 8. – С. 95–100.

118. Осложнения беременности у женщин с метаболическим синдромом / О.В. Папышева, Г.А. Котайш, А.А. Оразмурадов [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости, мнения, обучение. – 2018. – № 3. – С. 18–22.

119. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с ожирением / И.В. Савельева, С.В. Баринов, С.И. Блауман [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17. – № 5. – С. 29–34.

120. Особенности углеводного обмена и системы гемостаза при преэклампсии и синдроме задержки роста плода у беременных с гестационным сахарным диабетом / Н.В. Палиева, Т.Л. Боташева, Ю.А. Петров [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 2. – С. 69–76.

121. Отт, А.В. Лептинорезистентность как значимый предиктор метаболически тучного фенотипа ожирения / А.В. Отт, Г.А. Чумакова, Н.Г. Веселовская // Доктор.Ру. – 2018. – № 8 (152). – С. 30–35.

122. Падруль, М.М. Оценка инсулинерезистентности у пациенток с ожирением / М.М. Падруль, Ф.Х. Алиева // Уральский медицинский журнал. – 2019. – Т. 183. – № 15. – С. 51–53.

123. Патент № 2246733 С1 Российская Федерация, МПК G 01 N 33/74. Способ прогнозирования внутриутробной задержки развития плода: № 2003116361/15 : заявл. 2.06.2003 : опубл. 20.02.2005 / Орлов А.В., Крукиер И.И., Маркарьян И.В., Друккер Н.А. [и др.] ; заявитель и патентообладатель Ростовский НИИ акушерства и педиатрии МЗ. – Бюл. № 5. – 5 с.

124. Патент № 2346280 С1 Российская Федерация, МПК G 01 N 33/68. Способ прогноза развития хронической фетоплацентарной недостаточности у

женщин с ожирением во втором триместре беременности: № 2007138805/15 : заявл. 18.10.2007: опубл. 10.02.2009 / Макаренко Л.В, Башмакова Н.В., Мазуров А.Д. ; заявитель и патентообладатель ФГБУ "НИИ ОММ" Минздрава России. – Бюл. № 4. – 5 с.

125. Патент № 2589663 С1 Российская Федерация, А61В 5/00, G01N 33/48(2006.01). Способ прогноза риска развития гестационного сахарного диабета: № 2015116995/14 : заявл. 05.05.2015: опубл. 10.07.2016 / Ларькин Д.М., Башмакова Н.В., Дерябина Е.Г., Мазуров А.Д.; заявитель и патентообладатель ФГБУ "НИИ ОММ" Минздрава России. – Бюл. № 19. – 6 с.

126. Патент № 2686069 Российская Федерация, МПК G01 N 33/48. Способ прогнозирования гестационного сахарного диабета у женщин с андроидным типом ожирения: № 20181219: заявл. 13.06.2018: опубл. 24.04.2019 / Макарова Е.Л., Терехина Н.А., Падруль М.М.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера. – Бюл. № 12. – 5 с. – URL : <https://findpatent.ru/patent/268/2686069.html>

127. Патент № 2738708 Российская Федерация, МПК A61 B5/107. Способ прогнозирования фетоплацентарной недостаточности у беременных женщин с андроидным типом ожирения: № 2020124870: заявл. 17.07.2020: опубл. 15.12.2020 / Макарова Е.Л., Терехина Н.А., Падруль М.М. ; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера – Бюл. № 35. – 6 с. – URL : <https://findpatent.ru/patent/273/2738708.html>

128. Патент № 2779994 Российская Федерация, МПК G01 N 33/53. Способ прогнозирования макросомии у беременных женщин с андроидным типом ожирения в первом триместре беременности: № 2021119340: заявл. 30.06.2021: опубл. 16.09.2022 / Макарова Е.Л., Терехина Н.А., Падруль М.М.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера. – Бюл. № 26. – 8 с. – URL : <https://findpatent.ru/patent/277/2779994.html>

129. Патент № 2785904 Российская Федерация, МПК G01 N 33/52. Способ прогнозирования синдрома задержки развития плода у беременных женщин с ожирением: № 2022125228: заявл. 26.09.2022: опубл. 14.12.2022/

Макарова Е.Л., Терехина Н.А., Падруль М.М.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера. – Бюл. № 35. – 6 с. – URL : <https://findpatent.ru/patent/278/2785904.html>

130. Патофизиология плаценты и плода при сахарном диабете / Р.В. Капустин, А.Р. Оноприйчук, О.Н. Аржанова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 6. – С. 79–92.

131. Петренко, Ю.В. Инсулиноподобный фактор роста и его динамика у детей первого года жизни, рожденных от матерей с ожирением / Ю.В. Петренко, Д.О. Иванов, М.А. Мартягина // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 1. – С. 13–20.

132. Петров, Ю.А. Патогенетические аспекты нарушения репродуктивного здоровья у женщин с ожирением / Ю.А. Петров, Н.В. Палиева, Д.З. Аллахяров // Современные проблемы науки образования. – 2022. – № 1. – С. 102–109.

133. Петров, Ю.А. Фетальное программирование – способ предупреждения заболеваний во взрослом возрасте / Ю.А. Петров, А.Д. Купина // Медицинский совет. – 2020. – № 13. – С. 50–56.

134. Питание и диабет. Патофизиология и лечение / под ред. Э.Ч. Опары, С.Д. Джека; пер. с англ.; Под ред. А.С. Аметова, О.П. Пьяных. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 536 с.

135. Показатели минерального обмена и ферменты холестаза при остром панкреатите и алкогольной интоксикации / Н.А. Терехина, Г.А. Терехин, Е.В. Жидко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61. – № 9. – С. 603–604.

136. Попыхова, Э.Б. Адипокины – биомаркеры алиментарного ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (обзор литературы) / Э.Б. Попыхова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2025. – № 70 (5). – С. 326–333.

137. Послеродовая депрессия – факторы риска развития, клинические и терапевтические аспекты / М.А. Макарова, Ю.Г. Тихонова, Т.И. Авдеева

[и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – № 13 (4). – С. 75–80.

138. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. Версия 3.1 / В.Е. Радзинский [и др.]. – М. : StatusPraesens, 2024. – 124 с.

139. Прилуцкая, В.А. Особенности содержания висфатина и лептина у крупновесных к сроку гестации новорожденных и их матерей / В.А. Прилуцкая, А.В. Сукало, А.В. Гончарик // Педиатрия. Восточная Европа. – 2021. – Т. 9. – № 3 – С. 357–368.

140. Прогнозирование задержки роста плода у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н.Е. Кан, Э.Ю. Амирасланов, В.Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 22–26.

141. Прохоренко, Т.С. Перспективные маркеры риска развития и прогноза течения гестационного сахарного диабета / Т.С. Прохоренко, Т.В. Саприна, С.В. Будеева // Терапевтический архив. – 2016. – № 4. – С. 112–116.

142. Радзинский, В.Е. Предиктивное акушерство / под ред. В.Е. Радзинского, С.А. Князева, И.Н. Костина. – М. : Медиабюро Статус Презенс, 2021. – 520 с.

143. Раннее прогнозирование развития плацентарной недостаточности у женщин, страдающих ожирением / Н.С. Даценко, И.О. Маринкин, Т.М. Соколова [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. – 2021. – Т. 8. – № 1. – С. 40–47.

144. Распространение ожирения в различных социально-демографических группах населения России / А.Н. Мартинчик, К.Э. Лайкам, Н.А. Козырева [и др.] // Вопросы питания. – 2021. – № 3 (535). – С. 67–76.

145. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома / О.Ю. Кытикова, М.В. Антонюк, Т.А. Кантур [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – № 18 (3). – С. 302–312.

146. Резник, В.А. Распространенность и лабораторные маркеры послеродовой депрессии / В.А. Резник, Е.В. Козырко, О.В. Рязанова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 4. – С. 19–29.

147. Резолюция национального междисциплинарного совета экспертов «Высокодозный витамин D (Девилам) в практике акушера-гинеколога» / Е.Н. Андреева, Н.В. Артымук, А.Ф. Веснина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2024. – № 70 (2). – С. 103–116.
148. Роль адипокинов и грелина в регуляции овариальной функции при ожирении / А.И. Абдусаламова, О.А. Беттихер, К.А. Руденко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – № 3. – С. 324–331.
149. Роль ожирения в развитии репродуктивных нарушений у женщин: пути преодоления [Электронный ресурс] / К.В. Азизова, С.В. Дора, А.Р. Волкова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 1. – URL : <https://science-education.ru/ru/article/view?id = 32440> (дата обращения: 16.09.2024).
150. Романцова, Т.И. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении / Т.И. Романцова, Ю.П. Сыч // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16. – № 4. – С. 3–17.
151. Романцова, Т.И. Жировая ткань: цвета, депо и функции / Т.И. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2021. – № 18 (3) – С. 282–301.
152. Салухов, В.В. Ожирение как фактор онкологического риска. Обзор литературы / В.В. Салухов, Д.В. Кадин // Медицинский совет. – 2019. – Т. 4. – С. 94–102.
153. Саргсян, В.Г. Взаимосвязь стресса и ожирения / В.Г. Саргсян, О.В. Косматова // Профилактическая медицина. – 2024. – Т. 27. – № 5. – С. 123–127. – DOI: 10.17116/profmed202427051123.
154. Серегина, Д.С. Клинические особенности течения родов и морфологические аспекты состояния рецепторного профиля у рожениц с ожирением / Д.С. Серегина, Г.Х. Талибова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70. – № 5. – С. 73–82.
155. Серегина, Д.С. Ожирение – ведущее патогенетическое звено патологического течения беременности и родов / Д.С. Серегина, И.П. Николаенков, Т.У. Кузьминых // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 2. – С. 73–82.

156. Систематический анализ молекулярного синергизма фолиевой кислоты и фумарата железа при железодефицитной анемии / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетруашвили [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – № 12. – С. 178–186.

157. Смирнова, Е.Н. Содержание лептина, растворимых рецепторов лептина и индекса свободного лептина у пациентов с метаболическим синдромом / Е.Н. Смирнова, С.Г. Шуклина // Ожирение и метаболизм. – 2017. – № 14 (1). – С. 30–34.

158. Современные данные о влиянии витамина D на иммунитет и роль в профилактике острых респираторных инфекций [Электронный ресурс] / А.В. Костромин, Л.Д. Панова, В.А. Малиевский [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 5. – URL : <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29186> (дата обращения: 21.07.2024).

159. Современные подходы к оценке степени перинатального риска / Н.А. Стеценко, И.Б. Фаткуллина, Л.А. Файзуллина [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2022. – Т. 16. – № 4. – С. 438–449.

160. Сомнология и медицина сна: национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / под ред. М.Г. Полуэктова. – 2-е изд., доп. и перераб. – М. : Медконгресс, 2020. – 662 с.

161. Состояние системы антиоксидантной защиты и цитокиновый профиль крови в различные сроки физиологически протекающей беременности / И.И. Павлюченко, О.С. Безрукова, В.Я. Зобенко [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2020. – Т. 10(2). – С. 40–47.

162. Способ ранней диагностики крупного плода / И.Ю. Баева, О.Д. Константинова, И.И. Каган [и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2023. – № 3 (94). – С. 74–79.

163. Степанковская, Г.К. Способ прогнозирования родов крупным плодом. / Г.К. Степанковская, А.Н. Карпенко, Т.И. Пушкарева // Бюллетень «Открытия. Изобретения». – 1988. – № 29. – С. 177.

164. Суплотова, Л.А. К вопросу о патогенетических механизмах влияния ожирения на уровень витамина D / Л.А. Суплотова, В.А. Авдеева, Л.Я. Рожинская // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 169–174.

165. Танянский, Д.А. Влияние адипонектина на обмен углеводов, липидов и липопротеинов: анализ сигнальных механизмов / Д.А. Танянский, А.Д. Денисенко // Ожирение и метаболизм. – 2021. – № 18 (3). – С. 103–111.
166. Тарабрина, А.А. Висцеральное ожирение: терминология, измерение и связь с воспалением / А.А. Тарабрина, Л.М. Огородова, О.С. Федорова // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – № 21 (4). – С. 293–297.
167. Тезиков, Ю.В. Плацентарная недостаточность: механизмы развития, прогнозирование, диагностика, профилактика, акушерская тактика / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов. – Самара : ООО «Издательско-полиграфический комплекс «Право», 2024. – 508 с.
168. Терехина, Н.А. Влияние ожирения на содержание витамина D в сыворотке крови беременных / Н.А. Терехина, М.М. Падруль, Е.Л. Макарова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1. – № 12. – С. 10–12.
169. Терехина, Н.А. Влияние бактериофага на содержание железа и меди в сыворотке крови беременных с пиелонефритом / Н.А. Терехина, М.М. Падруль, Е.Л. Макарова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 6. – С. 23–33.
170. Терехина, Н.А. Диагностическое значение определения меди при заболеваниях печени / Н.А. Терехина, Е.В. Жидко, Д.В. Зитта // Лабораторная служба. – 2018. – № 2. – С. 84–85.
171. Терехина, Н.А. Прогностическое значение определения содержания витамина D в сыворотке крови беременных с ожирением / Н.А. Терехина, Е.Л. Макарова, М.М. Падруль // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2016. – Т. 3. – № 19. – С. 97–98.
172. Тиньков, А.А. Нарушения обмена химических элементов при ожирении и ассоциированных метаболических расстройствах и роль их коррекции в профилактике метаболического синдрома: специальность 14.03.03 «Патологическая физиология»: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Тиньков Алексей Алексеевич; Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова. – Ярославль, 2022. – 48 с.

173. Торшин, И.Ю. Систематический анализ взаимосвязей между неалкогольной жировой болезнью печени и перегрузкой тканей железом: перспективные направления применения полипептидной терапии / И.Ю. Торшин, О.А. Громова, Т.Е. Богачева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 218 (10). – С. 139–152. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-139-152.
174. Уровень гормонов метаболического баланса в крови беременных при макросомии плода / Р.С. Геворкян, А.Н. Рымашевский, А.Е. Волков [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. – С. 17–25.
175. Физиологическая и патологическая роль жировой ткани в атерогенезе / Н.С. Курочкина, И.В. Сергиенко, А.Б. Попова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2020. – № 3 (40). – С. 15–29.
176. Фисенко, А.П. Профилактика ожирения у детей: учебное пособие / А.П. Фисенко, В.А. Петерковой, С.Г. Макаровой. – М. : Полиграфист и издатель, 2020. – 140 с.
177. Характеристики пищевого поведения и уровень гормонов, регулирующих аппетит у пациентов с СД 2 типа и индексом массы тела выше 35 / Е.В. Тихоненко, У.А. Цой, Е.Ю. Васильева [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2018. – № 15 (1). – С. 30–38.
178. Царева, С.Н. Роль абдоминального ожирения у беременных в формировании плацентарной недостаточности и преэклампсии / С.Н. Царева, В.П. Царев // Медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 28–32.
179. Чабанова, Н.Б. Клинические и гормонально-метаболические ассоциации у беременных с гестационным сахарным диабетом и макросомией плода / Н.Б. Чабанова, Т.П. Шевлюкова, Т.Н. Василькова // Практическая медицина. – 2018. – № 6. – С. 72–76.
180. Чаулин, А.М. О биологической роли лептина / А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева // Научное обозрение. Биологические науки. – 2021. – № 1. – С. 32–38.
181. Шевлюкова, Т.П. Неалкогольная жировая болезнь печени и беременность / Т.П. Шевлюкова, И.А. Булатова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41. – № 3. – С. 77–85. – DOI: 10.17816/pmj41377 %85.

182. Шкала пренатального этапа оценки перинатального риска в баллах при беременности / Г.А. Пенжоян, Е.Ф. Филлипов, Н.В. Мингалева [и др.] // Методические рекомендации для врачей. – Краснодар, 2021. – 79 с.
183. Эрратология: диссертация по клинической медицине / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, И.Н. Костин [и др.]. – М. : StatusPraesens, 2024. – 192 с.
184. Южакова А.Е. Роль жировой ткани в поддержании гомеостаза углеводного обмена / А.Е. Южакова, А.А. Нелаева, Ю.В. Хасанова // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – № 5. – С. 44–48.
185. A novel body mass index reference range – an observational study / S.S. Morais, M. Ide, A.M. Morgan [et al.] // Clinics. – 2017. – Vol. 72. – № 11. – P. 698–707.
186. Abraham, T. The Relationship between Obesity and Pre-Eclampsia: Incidental Risks and Identification of Potential Biomarkers for Pre-Eclampsia / T. Abraham, A.M.P. Romani // Cells. – 2022. – Vol. 11. – P. 1548. – DOI: 10.3390/cells11091548.
187. Achari, A.E. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction / A.E. Achari, S.K. Jain // Int J Mol Sci. – 2017. – Vol. 8 (6). – P. 1321.
188. Adipokines and Endothelium Dysfunction Markers in Pregnant Women with Gestational Hypertension / E. Poniedziałek-Czajkowska, R. Mierzynski, D. Dłuski [et al.] // International Journal of Hypertension. – 2019. – Article ID 7541846. – DOI: 10.1155/2019/7541846.
189. Adiponectin and Inflammation in Health and Disease: An Update / A.G. Geagea, S. Mallat, C.F. Matar [et al.] // Open Medicine Journal. 2018. – № 5 (1). – P. 20–32. – DOI: 10.2174/1874220301805010020.
190. Adiponectin: An Indicator for Metabolic Syndrome / S. Yosaei, M. Khodadost, A. Esteghamati [et al.] // Iranian Journal of Public Health. – 2019. – Vol. 48. – № 6. – P. 1106–1115.
191. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition / K. Khoramipour, K. Chamari, A.A. Hekmatikar [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol. 13 (4). – P. 1180.

192. Adiponectin-leptin ratio is a functional biomarker of adipose tissue inflammation / G. Frühbeck, V. Catalán, A. Rodríguez [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11. – № 2. – P. 454.
193. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk / G. Frühbeck, V. Catalán, A. Rodríguez [et al.] // Adipocyte. – 2018. – Vol. 7 (1). – P. 57–62. – DOI: 10.1080/21623945.2017.1402151.
194. Adipose tissue macrophages as potential targets for obesity and metabolic diseases / X. Li, Y. Ren, K. Chang [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – № 14. – P.1153915. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1153915.
195. Adipose tissue macrophages: unique polarization and bioenergetics in obesity / H.L. Caslin, M. Bhanot, W.R. Bolus [et al.] // Immunol Rev. – 2020. – Vol. 295 (1). – P. 101–113.
196. Alves, F.C. Maternal and long-term offspring outcomes of obesity during pregnancy / F.C. Alves, A. Moreira, O. Moutinho // Arch Ginecol Obstet. – 2024. – Vol. 309 (6). – P. 2315–2321.
197. 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(5). – P. 425–430. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2021.07.005>.
198. AMA Adopts New Policy Clarifying Role of BMI as a Measure in Medicine. – URL : <https://americanmedspa.org/news/ama-adopts-new-policy-clarifying-role-of-bmi-as-a-measure-in-medicine> (дата обращения 1.07.2025 г.).
199. Armstrong, K.A. Annals Clinical Decision Making: Using a Diagnostic Test / K.A. Armstrong, J.P. Metlay // Ann Intern Med. – 2020. – Vol. 172 (9). – P. 604–609. – DOI: 10.7326/M19-1940.
200. Assessing the variability and predictability of adipokines (adiponectin, leptin, resistin and their ratios) in non-obese and obese women with anovulatory polycystic ovary syndrome / C. Obirikorang, W.K. Owiredu, S. Adu-Afram [et al.] // BMC Research Notes. – 2019. – № 12. – P. 513.

201. Association between anthropometric markers of adiposity, adipokines and vitamin D levels / P. Patriota, S. Rezzi, I. Guessous [et al.] // Scientific Reports. – 2022. – № 12. – article number 15435.
202. Association between Gestational Weight Gain, Gestational Diabetes Risk, and Obstetric Outcomes: A Randomized Controlled Trial Post Hoc Analysis / D. Simmons, R. Devlieger, A. Assche [et al.] // Nutrients. – 2018. – Vol. 10 (11). – P. 1568. – DOI: 10.3390/nu10111568.
203. Association between maternal nutrition and fetal developmental profile: Do leptin and adiponectin have a significant role? / E.R. Abdelhamid, A.H. Kamhawy, M.A. Gad [et al.] // Curr Pediatr Res. – 2021. – Vol. 25(9). – P. 862–874.
204. Association between metabolic healthy obesity and female infertility: the national health and nutrition examination survey, 2013–2020 / J. Tang, Y. Xu, Z. Wang [et al.] // BMC Public Health. – 2023. – Vol. 23. – P. 1524.
205. Association between vitamin D levels in early pregnancy and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis / K. Fatima, M. Asif, K. Nihal [et al.]. // J Family Med Prim Care. – 2022. – Vol. 11. – № 9. – P. 5569–5580.
206. Association of Antenatal Risk Score With Maternal and Neonatal Mortality and Morbidity / M.Y. Al-Hindi, T.A. Al Sayari, R. Al Solami [et al.] // Cureus. – 2020. – Vol. 12(12). – P. e12230. – DOI: 10.7759/cureus.12230.
207. Association of Leptin with Glucose Intolerance and Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women: Prospective Analytical Case-Control Study / M. Obradovic, E.S. Milovanovic, S. Soskic [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2021. – Vol. 12. – P. 585887.
208. Association of Leptin With Obesity and Insulin Resistance / R. Kumar, K. Mal, M.K. Razaq [et al.] // Cureus. – 2020. – Vol. 12. – № 12. – P. e12178.
209. Avelar, A.P. The relationship between obesity and infertility: A literature review / A.P. Avelar, A.C. Pereira, M.J. Requeijo // Research, Society and Development. – 2023. – Vol. 12. – № 8. – P. e.0312842803. – DOI: 10.33448/rsd-v12i8.42803.

210. Aydogan, M.B. Obesity and IVF: weighing in on the evidence / M.B. Aydogan, A.M. Quaas // J. Assist. Reprod. Genet. – 2021. – Vol. 38. – № 2. – P. 343–345.
211. Babu, S. The Physiological Roles of Adipokines and Their Pathological Interventions / S. Babu, S.D. Mandal // Bull. Env. Pharmacol. Life Sci. – 2023. – Vol 12 (5). – P. 328–336.
212. Bairqdar, A. Functionally Significant Variants in Genes Associated with Abdominal Obesity: A Review / A. Bairqdar, D. Ivanoshchuk, E. Shakhtshneider // Journal Pers. Med. – 2023. – № 1 (13). – P. 460.
213. Benachi, A. Relationship between vitamin D status in pregnancy and the risk for preeclampsia: a nested case-control study / A. Benachi, A. Baptiste, J. Taieb // Clin Nutr. – 2020. – Vol. 39 (2). – P. 440–446.
214. Bibliometric analysis of vitamin D and obesity research over the period 2000 to 2023 / X. Song, S. Qin, S. Chen [et al.] // Front. Pharmacol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1445061. – DOI: 10.3389/fphar.2024.1445061.
215. 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-ltzel, T. Wallstrom // PLoS One. – 2022. – DOI: 10.1371/journal.pone.0263685.
216. Bravo, C.M. Serum copper levels and risk of major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis / C.M. Bravo, E.S. Iborte, M.L. Lorca // Front. Cardiovasc. Med., Sec. Cardiovascular Epidemiology and Prevention. – 2023. – Vol. 10. – DOI: 10.3389/fcvm.2023.1217748.
217. Breastfeeding Practices and Problems Among Obese Women Compared with Nonobese Women in a Brazilian Hospital / M.R. Perez, L.S. de Castro, Y.S. Chang [et al.] // Womens Health Rep (New Rochelle). – 2021. – Vol. 2 (1). – P. 219–226.
218. Castillo, J.J. Gene-nutrient interactions and susceptibility to human obesity / J.J. Castillo, R.A. Orlando, W.S. Garver // Genes & Nutrition. – 2017. – № 12. – P. 2–9.

219. Castillo-Castrejon, M. Placental Nutrient Transport in Gestational Diabetic Pregnancies / M. Castillo-Castrejon, T.L. Powell // Front Endocrinol (Lausanne). – 2017. – Vol. 8. – P. 306.
220. Chavakis, T. Macrophage function in adipose tissue homeostasis and metabolic inflammation / T. Chavakis, V.I. Alexaki, A.W. Ferrante // Nat Immunology. – 2023. – Vol. 24 (5). – P. 757–766.
221. Chen, Y. Roles of Vitamin D in Reproductive Systems and Assisted Reproductive Technology / Y. Chen, X. Zhi // Endocrinology. – 2020. – Vol. 161 (4). – P. 1–12.
222. Cheng Y.C. The effect of Vitamin D supplement on negative emotions: A systematic review and meta-analysis / Y.C. Cheng, Y.C. Huang, W.L. Huang // Depress Anxiety. – 2020. – Vol. 37 (6). – P. 549–564.
223. Cin, N.A. Vitamin D Deficiency During the First Trimester of Pregnancy and the Risk of Developing Gestational Diabetes Mellitus / N.A. Cin, M. Yalcin, H. Yardimci // J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. – 2022. – Vol. 51 (5). – P. 526–535.
224. Clinical practice guidelines for healthy eating for the prevention and treatment of metabolic and endocrine diseases in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists/the American College of Endocrinology and the Obesity Society / J.M. Gonzalez-Campoy, S.T. St Jeor, K. Castorino [et al.] // Endocrine Practice. – 2013. – Vol. 19. – Suppl. 3. – P. 1–82.
225. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update: cosponsored by American association of Clinical endocrinologists / American College of Endocrinology, the Obesity Society, American Society for metabolic & Bariatric surgery, Obesity medicine Association, and American Society of Anesthesiologists // Bariatric Surgery Guidelines, Endocr Pract. – 2019. – Vol. 25. – № 12. – P. 1346–1359.
226. Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion // Fertil Steril. – 2021. – Vol. 116. – № 5. – P. 1266–1285.

227. Complex cesarian Section / S. Felis, S. Belmartino, M. Bertoni [et al.] // Journal of Emergency Medicine Trauma & Surgical Care. – 2023. – Vol. 9. – P. 64. – DOI:10.24966/ETS-8798/100064.
228. Copper and lipid metabolism: A reciprocal relationship / B. Blades, S. Ayton, Y.H. Hung [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects. – 2021. – Vol. 1865. – № 11. – P. 129979.
229. Copper homeostasis and neurodegenerative diseases / Y. Wang, D. Li, K. Xu [et al.] // Neural. Regent Res. – 2025. – Vol. 20. – № 11. – P. 3124–3143. – DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-24-00642.
230. Copper sources for SOD1 activation / S.D. Boyd, M.S. Ullrich, A. Skopp [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2020. – Vol. 9. – № 6. – P. 500.
231. Copper-instigated modulatory cell mortality mechanisms and progress in oncological treatment investigations / L. Gao, A. Zhang // Front. Immunol. – 2023. – Vol. 14. – P. 1236063. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1236063.
232. Correlation between adiponectin level and the degree of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / M.S. Mohamed, T.M. Youssef, E.E. Abdullah [et al.] // Egypt Liver Journal. – 2021. – Vol. 11. – P. 78.
233. Data-driven biological subtypes of depression: Systematic review of biological approaches to depression subtyping / L. Beijers, K.J. Wardenaar, H.M. van Loo [et al.] // Molecular Psychiatry. – 2019. – Vol. 24. – № 6. – P. 888–900.
234. Dati, F. Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP Reference Material (CRM 470) / F. Dati, G. Schumann, L. Thomas // Eur J Clin Chem Clin Biochem. – 1996. – Vol. 34. – № 6. – P. 517–520.
235. Delvin, E. Trace elements: functions and assessment of status through laboratory testing. Contemporary Practice in Clinical Chemistry (Fourth Edition) / E. Delvin. – 2020. – P. 324.
236. Desoye, G. Diabetes mellitus, obesity and the placenta / G. Desoye, M. Cervar-Zivkovic // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. – 2020. – Vol. 47. – P. 65–79.

237. Diagnosis and management of macrosomia and shoulder dystocia: a comprehensive review of major guidelines / S. Giouleka, I. Tsakiridis, E. Ralli [et al.] // *Obstet Gynecol Surv* – 2024. – Vol. 79 (4). – P. 233–241. – DOI: 10.1097/OGX.0000000000001253.
238. Dolton, P. The intergenerational transmission of body mass index across countries / P. Dolton, M. Xiao // *Economics and Human Biology*. – 2017. – Vol. 2 (24). – P. 140–152.
239. Dornbush, S. Physiology, Leptin / S. Dornbush, N.R. Aeddula // 2020. – In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – PMID: 30725723.
240. Editorial: Perinatal hypoxic-ischemic brain injury: Mechanisms, pathogenesis, and potential therapeutic strategies / X. Chen, S.N. Malaeb, J. Pan [et al.] // *Frontiers Cellular Neuroscience*. – 2022. – Vol. 16. – DOI: 10.3389/fncel.2022.1086692.
241. Effect of Vitamin D Supplementation on Serum 25-Hydroxyvitamin D and Homeostatic Model of Insulin Resistance Levels in Healthy Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis / S.M. Sharafi, M. Yazdi, M. Goodarzi-Khoigani [et al.] // *Iran J Med Sci*. – 2023. – Vol. 48. – № 1. – P. 4–12.
242. Effects of High-Dose Vitamin D Supplementation on Placental Vitamin D Metabolism and Neonatal Vitamin D Status / A.L. Vestergaard, M.K. Andersen, H.H. Andersen [et al.] // *Nutrients*. – 2024. – Vol. 16 (13). – P. 2145.
243. Effects of vitamin D in pregnancy on maternal and offspring health-related outcomes: An umbrella review of systematic review and meta-analyses / M.C. Chien, C.Y. Huang, J.H. Wang [et al.] // *Nutr Diabetes*. – 2024. – Vol. 14 (1). – P. 35.
244. Efficacy of vitamin D supplementation on the incidence of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / K. Moghib, T.I. Ghanm, A. Abunamoos [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2024. – № 24. – P. 852. – DOI: 10.1186/s12884-024-07081-y .
245. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications / I.K. Kwaifa, H. Bahari, Y.K. Yong [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10 (2). – P. 291. – DOI: 10.3390/biom10020291.

246. Engin, A. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on preadipocytes and macrophages: hypoxia hypothesis / A. Engin // Advances in experimental medicine and biology. – 2017. – Vol. 960. – P. 305–326.
247. Engin, A. The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation / A. Engin // Advances in experimental medicine and biology. – 2017. – Vol. 960. – P. 221–245.
248. ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy / V. Regitz-Zagrosek, J.W. Roos-Hesselink, J. Bauersachs [et al.] // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39 (34). – P. 3165–3241.
249. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of liver diseases in pregnancy / European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology. – 2023. – Vol. 79. – P. 768–828.
250. Evsyukova, I.I. Molecular mechanisms of the functioning system mother–placenta–fetus in women with obesity and gestational diabetes mellitus / I.I. Evsyukova // Molecular medicine. – 2020. – Vol. 18. – P. 11–15. – DOI: 10.29296/24999490-2020-01-02.
251. Fetal circulating human resistin increases in diabetes during pregnancy and impairs placental mitochondrial biogenesis / S. Jiang, A.M. Teague, J.B. Tryggestad [et al.] // Mol Med. – 2020. – Vol. 26. – P. 76.
252. Frigolet, M.E. The colors of adipose tissue / M.E. Frigolet, R. Gutierrez-Aguilar // Gac. Med. Mex. – 2020. – Vol. 156. – № 2. – P. 142–149.
253. From the Sun to the Cell: Examining Obesity through the Lens of Vitamin D and Inflammation / A.D. Popa, O. Niță, L. Caba [et al.] // Metabolites. – 2023. – Vol. 14 (1). – P.4.
254. Fukai, T. Copper transporters and copper chaperones: roles in cardiovascular physiology and disease / T. Fukai, M. Ushio-Fukai, J.H. Kaplan // American Journal of Physiology-Cell Physiology. – 2018. – Vol. 315. – № 2. – P. 186–201.
255. Gene expression of leptin genes, leptin receptor isoforms and inflammatory cytokines in placentas from obese women – association with body

weight at sunset and fetal impairment / M. Allbrand, D. Eklund, Y. Cao [et al.] // Placenta. – 2022. – № 117. – С. 64–71.

256. Gestational Diabetes and C-Reactive Protein/Albumin Ratio in Pregnancy: A Prospective Study / E.U. Ozdemir, G.N. Buyuk, E.M. Erol Koc [et al.] // Yonsei Med Journal. – 2024. – Vol. 65. – № 7. – P. 413–417.

257. Gestational diabetes and risk of future diabetes in a multi-ethnic population / N. Tsur, M. Frankel, A. Cahn [et al.] // J Diabetes Complications. – 2024. – Vol. 38(4). – P. 120–155.

258. Glenn, T. Impact of obesity on male and female reproductive outcomes / T. Glenn, A.L. Harris, S.R. Lindheim // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2019. – Vol. 31. – № 4. – P. 201–206.

259. Global Physical Activity Surveillance [Электронный ресурс]. – URL : <http://www.who.int/chp/steps/GPAQ/ru> (дата обращения: 24.01.2024).

260. Goldsammmer, M. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis / M. Goldsammmer, Z. Merhi, E. Buyuk // Reprod Biol Endocrinol. – 2018. – Vol. 16 (1). – P. 45.

261. Groupe de travail RIHN Adipokines. Rôles biologiques à multiples facettes de la leptine [Multifaceted biological roles of leptin] / R. Charchour, D. Dufour-Rainfray, G. Morineau [et al.] // Ann Biol Clin (Paris). – 2020. – Vol. 78. – № 3. – P. 231–242.

262. Guideline No. 391-Pregnancy and Maternal Obesity Part 1: Pre-conception and Prenatal Care No. 392-Pregnancy and Maternal Obesity Part 2: Team Planning for Delivery and Postpartum Care / C. Maxwell, L. Gaudet, G. Cassir [et al.] // J Obstet Gynaecol Can. – 2019. – Vol. 41 (11). – P. 1660–1675.

263. Guideline No. 442: Fetal Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management in Singleton Pregnancies / J. Kingdom, E. Ashwal, A. Lausman [et al.] // J Obstet Gynaecol Can. – 2023. – Vol. 45 (10). – P. 102154.

264. Gupta, R. Cabacungan E.T. Neonatal birth trauma: analysis of yearly trends, risk factors, and outcomes / R. Gupta, E.T. Cabacungan // J. Pediatr – 2021. – Vol. 2. – P. 174–180. e3.

265. Gut microbiota and therapy for obesity and type 2 diabetes / L. Zhang, P. Wang, J. Huang [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1333778. – DOI: 10.3389/fendo.2024.1333778.
266. Hare, D.J. Hepcidin: a real-time biomarker of iron need / D.J. Hare // *Metalloomics*. – 2017. – Vol. 9. – № 6. – P. 606–618.
267. Harmancioglu, B. Maternal high fat diets: impacts on offspring obesity and epigenetic hypothalamic programming / B. Harmancioglu, S. Kabaran // *Front Genet*). – 2023. – Vol. 11 (14). – P. 1158089.
268. Has the prevalence of overweight, obesity and central obesity levelled off in the United States? Trends, patterns, disparities, and future projections for the obesity epidemic / Y. Wang, M.A. Beydoun, J. Min [et al.] // *Int J Epidemiol*. – 2020. – Vol. 49. – P. 810–823.
269. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years / GBD 2015 Obesity Collaborators, A. Afshin, M.H. Forouzanfar [et al.] // *Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 13–27.
270. Hepcidin across pregnancy and its correlation with maternal markers of iron and inflammation, maternal body weight outcomes and offspring neurodevelopmental outcomes: A systematic review and meta-analysis / D. Ssewanyana, S.L. Borgue, S.J. Lye [et al.] // *AJOG Global Reports*. – 2023. – Vol. 3 (3). – P. 100222.
271. Hieronimus B. Influence of maternal and paternal pre-conception overweight/obesity on offspring outcomes and strategies for prevention / B. Hieronimus, R. Ensenauer // *European Journal of clinical nutrition*. – 2021. – № 75. – P. 1735–1744.
272. High-Dose Vitamin D Supplementation Significantly Affects the Placental Transcriptome / A.L. Vestergaard, M.K. Andersen, R.V. Olesen [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 7. – № 15 (24). – P. 5032. – DOI: 10.3390/nu15245032.
273. Holick, M.F. The One-Hundred-Year Anniversary of the Discovery of the Sunshine Vitamin, D3: Historical, Personal Experience and Evidence-Based Perspectives / M.F. Holick // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – P. 593.

274. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond Study / F. Cyprian, E. Lefkou, K. Varoudi [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2019. – № 10. – P. 412–418. – DOI: 10.3389/fimmu.2019.02739.
275. Inflammatory and anti-inflammatory markers in plasma: from late pregnancy to early postpartum / E. Bränn, A. Edvinsson, A. Rostedt Punga [et al.] // *Sci. Rep.* – 2019. – № 9 (1). – P. 1863.
276. Institute of Medicine. Nutrition during pregnancy: Part 1: Weight gain, Part 2: Nutrient supplements. [Электронный ресурс]. – URL : <http://nationalacademies.org/hmd/reports/1990/nutrition-during-pregnancy-part-i-weight-gain-part-ii-nutrient-supplements.aspx> (дата обращения: 19.09.2024).
277. Insulin and Body mass index decrease serum soluble receptor levels in humans / C. Sommer, K.G. Vangberg, G.H. Moen [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2023. – Vol. 108 (5). – P. 1110–1119. – DOI: 10.1210/clinem/dgac699.
278. Interplay of adiponectin and resistin in type 2 diabetes: Implications for insulin resistance and atherosclerosis / R. Abudalo, A. Alqudah, E. Qnais [et al.] // *Pharmacia*. – 2024. – Vol. 71. – № 10. – P. 1–8.
279. Involvement of leptin in the molecular physiology of the placenta / M. Schanton, J.L. Maymo, A. Pérez-Pérez [et al.] // *Reproduction*. – 2018. – Vol. 155 (1). – P. 1–12.
280. Iron and copper: critical executioners of ferroptosis, cuproptosis and other forms of cell death / Y. Li, Y. Du, Y. Zhou [et al.] // *Cell Commun Signal*. – 2023. – Vol. 21. – P. 327–337. – DOI: 10.1186/s12964-023-01267-1.
281. Iron levels and markers of inflammation in a population of adults with severe obesity, a cross-sectional study / D. Laudisio, G. de Alteriis, C. Vetrani [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15 (21). – P. 4702.
282. Jakubiec-Wisniewska, K. Effect of Vitamin D Supplementation on the Fetal Growth Rate in Pregnancy Complicated by Fetal Growth Restriction / K. Jakubiec-Wisniewska, H. Huras, M. Kolak // *Children (Basel)*. – 2022. – № 9 (4). – P. 549.
283. Jaroslawska, J. In Vivo Regulation of Signal Transduction Pathways by Vitamin D Stabilizes Homeostasis of Human Immune Cells and Counteracts

Molecular Stress / J. Jaroslawska, C. Carlberg // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24 (19). – P. 14632. – DOI: 10.3390/ijms241914632.

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

285. Kereliuk, SM Recent experimental studies of maternal obesity, diabetes during pregnancy and the developmental origins of cardiovascular disease / S.M. Kereliuk, V.W. Dolinsky // Int J Mol Sci. – 2022. – V. 23. – P. 4467. – URL : <https://DOI.ORG/10.3390/ijms23084467>

286. Khanna, D. Pathophysiology of obesity / D. Khanna, A. Rehman // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2022. – Jun 11. – P. 450.

287. Kim, J. Obesity in Pregnancy / J. Kim, A. Ayabe // 2023 Aug 8. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – Jan. 2024. – PMID: 34283479.

288. Kratzsch, J. Circulating Soluble Leptin Receptor and Free Leptin Index during Childhood, Puberty, and Adolescence / J. Kratzsch, A. Lammert, A. Bottner // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – Vol. 87. – № 10. – P. 4587–4594.

289. Kulhanek, V. Comparison of four methods for the estimation of gammaglutamyltranspeptidase activity in biological fluids / V. Kulhanek, D.M. Dimov // Clin. Chem. Acta. – 1967. – Vol. 12. – № 2. – P. 271–277.

290. Kunutsor, S.K. Circulating Serum Copper Is Associated with Atherosclerotic Cardiovascular Disease, but Not Venous Thromboembolism: A Prospective Cohort Study / S.K. Kunutsor, R.S. Dey, J.A. Laukkanen // Pulse (Basel). – 2021. – Vol. 9 (3–4). – P. 109–115.

291. Lancet Diabetes & Endocrinology Commission on the Definition and Diagnosis of Clinical Obesity / F. Rubino, R.L. Batterham, M. Koch [et al] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2023. – Vol. 11. – P. 226–228. – DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00058-X.

292. Landers, J.W. Determination of serum copper and iron in a single small sample / J.W. Landers, B. Zak // Am J. Clin. Pathol. – 1958. – Vol. 29. – № 6. – P. 590–592.
293. Large for Gestational Age in the Non-Diabetic Guideline. – 2022. – Guideline Ref: 623. – Version № 2.0. – P. 5–7.
294. Late Pregnancy Vitamin D Deficiency is Associated with Doubled Odds of Birth Asphyxia and Emergency Caesarean Section: A Prospective Cohort Study / H. Augustin, S. Mulcahy, I. Schoenmakers [et al.] // Maternal and Child Health Journal. – 2020. – № 24. – P. 1412–1418.
295. LeDuc, C.A. The role of leptin in the development of energy homeostatic systems and the maintenance of body weight / C.A. LeDuc, A.A. Skowronski, M. Rosenbaum // Frontiers in physiology. – 2021. – Vol. 12. – DOI: 10.3389/fphys.2021.789519.
296. Lee, M.-J. Vitamin D Enhancement of Adipose Biology: Implications on Obesity-Associated Cardiometabolic Diseases / M.-J. Lee // Nutrients. – 2025. – Vol. 17 (3). – P. 586. – DOI: 10.3390/nu17030586.
297. Leptin action in normal and pathological pregnancies / A. Pérez-Pérez, A. Toro, T. Vilariño-García [et al.] // J Cell Mol Med. – 2017. – Vol. 22 (2). – P. 716–727. – DOI: 10.1111/jcmm.13369.
298. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication / M. Obradovic, E. Sudar-Milovanovic, S. Soskic [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2021. – Vol. 12. – P. 585887. – DOI: 10.3389/fendo.2021.585887.
299. Leptin in cord blood associates with asthma risk at age 3 in the offspring of women with gestational obesity / J.A. Castro-Rodriguez, E. Forno, P. Casanello [et al.] // Ann. Am. Thorac. Soc. – 2020. – Vol. 17. – № 12. – P. 1583–1589. – DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202001-080OC>.
300. Leptin, resistin and visfatin as useful predictors of gestational diabetes mellitus / A.T. Bawah, M.M. Seini, A. Abaka-Yawason [et al.] // Lipids Health Dis. – 2019. – Vol. 18. – P. 221.
301. Lesson on obesity and anatomy of adipose tissue: new models of study in the era of clinical and translational research / T. Luka, S. Pezzino, S. Puleo [et al.] // Journal of Translational Medicine. – 2024. – Vol. 22. – P. 764.

302. Liu, R. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond / R. Liu, B.S. Nikolajczyk // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1587.
303. Longitudinal analysis of genetic susceptibility and BMI throughout adult life / M. Song, Y. Zheng, L. Qi [et al.] // *Diabetes.* – 2018. – Vol. 67 (2). – P. 248–255.
304. Loos, R. The genetics of obesity: from discovery to biology / R. Loos, G. Yeo // *Nat Rev Genet.* – 2022. – Vol. 23 (2). – P. 120–133.
305. Machmaud, R. Genetics of Obesity in Humans / R. Machmaud, V. Kimonis, M.G. Butler // *J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23. – P. 11005. – DOI: 10.3390/ijms231911005.
306. Maternal adipokines longitudinally measured across pregnancy and their associations with neonatal size, length, and adiposity / S.N. Hinkle, S. Rawal, D. Liu [et al.] // *Int J Obes (Lond).* – 2019. – Vol. 43 (7). – P. 1422–1434. – DOI: 10.1038/s41366-018-0255-2.
307. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis / J. Beta, N. Khan, A. Khalil [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 54. – P. 308–318.
308. Maternal and post-weaning diet interaction alters hypothalamic gene expression and modulates response to high-fat diet in male offspring / K. Page, R. Malik, J. Ripple [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2009. – Vol. 297. – P. 1048–1057.
309. 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. – № 1. – P. 118–127.
310. Maternal Obesity and the Uterine Immune Cell Landscape: The Shaping Role of Inflammation / L.S. Germain, B.S. Esteban, J. Baltayeva [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2020. – Vol. 21 (11). – P. 3776.
311. Maternal obesity-related placental dysfunction: From peri-conception to late gestation / E. Amabebe, N.M. Ikumi, K. Pillay [et al.] // *Placenta and Reproductive Medicine.* – 2023. – Vol. 2. – P. 2–12.

312. Maternal serum leptin, adiponectin, resistin and monocyte chemoattractant protein-1 levels in different types of diabetes mellitus / R.V. Kapustin, O.N. Arzhanova, S.V. Chepanov [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2020. – Vol. 254. – P. 284–291.
313. Maternal vitamin D status, fetal growth patterns, and adverse pregnancy outcomes in a multi-site prospective pregnancy cohort / C. Beck, N.R. Blue, R.M. Silver [et al.] // American Journal of Clinical Nutrition. – 2024. – Vol. 11 (18). – DOI: 10.1016/j.ajcnut.2024.11.018.
314. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy / E. M. Curtis, R. J. Moon, N. C. Harvey, C. Cooper // Br. Med. Bull. – 2018. – Vol. 126. – № 1. – P. 57–77.
315. McIlwraith, E.K. Hypothalamic reproductive neurons communicate through signal transduction to control reproduction / E.K. McIlwraith, D.D. Belsham // Mol Cell Endocrinol. – 2020. – Vol. 518. – P. 110971.
316. Metabolic Syndrome Severity Predicts Mortality in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / M.I. Elsaied, J.F.P. Bridges, N. Li [et al.] // Gastro Hep Advances. – 2022. – № 1. – P. 445–456.
317. Molecular functions of ceruloplasmin in metabolic disease pathology / Z. Liu, M. Wang, C. Zhang [et al.] // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. – 2022. – № 15. – P. 695–711.
318. Mondal, L. Identification of high risk pregnancy by a scoring system and its association with perinatal outcome of mothers admitted in antenatal ward / L. Mondal, S. Vahitha, N.S. Kubera // Int J Sci Res. – 2019. – Vol. 8 (9). – P. 82–85.
319. Næss-Andresen, M. Serum Ferritin, Soluble Transferrin Receptor, and Total Body Iron for the Detection of Iron Deficiency in Early Pregnancy: A Multiethnic Population-Based Study With Low Use of Iron Supplements / M. Næss-Andresen, A. Eggemoen // Am J Clin Nutr. – 2019. – Vol. 109. – № 3. – P. 566–575.
320. Navti, O.B. Venous thromboembolism in pregnant obese Individuals / O.B. Navti, S. Pavord // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2024. – Vol. 94. – P. 102471.

321. Neal, K. Obesity Class Impacts Adverse Maternal and Neonatal Outcomes Independent of Diabetes / K. Neal, S. Ullah, S.J. Glastras // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – DOI: 10.3389/fendo.2022.832678.
322. Nguyen, M.T. Evaluation and Management of Fetal Macrosomia / M.T. Nguyen, J.G. Ouzounian // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2021. – Vol. 48 (2). – P. 387–399.
323. Nieuwenhuis, D. Adipokines: A gear shift in puberty / D. Nieuwenhuis, I. Arnoldussen, A. Kiliaan // *Obesity Reviews*. – 2020. – Vol. 21 (2).
324. Nimitphong, H. Vitamin D regulation of adipogenesis and adipose tissue functions / H. Nimitphong, E. Eunmi Park, M. Lee // *Nutr Res Pract.* – 2020. – Vol. 14. – № 6. – P. 553–567.
325. No global consensus: a cross-sectional survey of maternal weight policies / C. Scott, C.T. Andersen, N. Valdez [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2014. – Vol. 14. – P. 167.
326. Non-Skeletal Activities of Vitamin D: From Physiology to Brain Pathology / G. Bivona, L. Agnello, C. Bellia [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2019. – Vol. 55. – № 7. – P. 341.
327. Obesity and cancer: a current overview of epidemiology, pathogenesis, outcomes, and management / S. Pati, W. Irfan, A. Jameel [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2023. – Vol. 15 (2). – P. 485. – DOI: 10.3390/cancers15020485.
328. Obesity and its impact on female reproductive health: unraveling the connections / L. Zheng, L. Yang, Z. Guo [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1326546. – DOI: 10.3389/fendo.2023.1326546.
329. Obesity and recurrent miscarriage: a systematic review and metaanalysis / M.B. Cavalcante, M. Sarno, A.B. Peixoto [et al.] // *J Obstetrics Gynaecol Res.* – 2019. – № 45. – P. 30–38.
330. Obesity in prenatal medicine: a game changer? / N.C. Prodan, M. Schmidt, M. Hoopmann [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2024. – Vol. 309. – P. 961–974. – DOI: 10.1007/s00404-023-07251-x.
331. Obesity is a risk factor for iron deficiency and anemia: a case control study / A.S. Nassar, M.F. Allam, M.A. Samy [et al.] // *Ain Shams Medical Journal*. – 2021. – Vol. 72 (4). – P. 891–898.

332. Obesity, Adipose Tissue and Vascular Dysfunction / M. Koenen, M. A. Hill, P. Cohen [et al.] // Circ Res. – 2021. – Vol. 128. – № 7. – P. 951–968.
333. Obstetric outcomes during delivery hospitalizations among obese pregnant women in the United States / M. Rubens, V. Ramamoorthy, A. Saxena [et al.] // Scientific reports. – 2022. – Vol. 15. – P. 6862. – DOI: 10.1038/S41598-022-10786-9.
334. Ogurtsova, K. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 / K. Ogurtsova // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2017. – Vol. 128. – P. 40–50.
335. Okosun, I.S. Commingling effect of gynoid and android fat patterns on cardiometabolic dysregulation in normal weight American adults / I.S. Okosun, J.P. Seale, R. Lyn // Nutrition & Diabetes. – 2015. – Vol. 5. – № 5. – P. e155.
336. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia / D.I. Chiarello, C. Abad, D. Rojas [et al.] // Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. – 2020. – Vol. 1866 (2). – P. 165354. – DOI: 10.1016/j.bbadi.2018.12.005.
337. Palacios, C. Vitamin D supplementation for women during pregnancy / C. Palacios, L.K. Kostiuk, J.P. Pena-Rosas // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. – Vol. 7 (7). – PMID: 31348529.
338. Peng, Y. Incidence and factors influencing delayed onset of lactation: a systematic review and meta-analysis / Y. Peng, K. Zhuang, Y. Huang // Int Breastfeed J. – 2024. – Vol. 19 (1). – P. 59.
339. Poblete, J.A. Obesity and Gestational diabetes in pregnant care and clinical practice / J.A. Poblete, P. Olmos // Curr Vasc Pharmacol. – 2021. – Vol. 19. – № 2. – P. 154–164.
340. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion // Fertility and sterility. – 2021. – Vol. 116. – P. 1266–1285.
341. 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 (12). – P. 1684–1697. – DOI: 10.1038/s41430-021-00902-9.

342. PregFIGO Working Group on Hyperglycemia in Pregnancy. Towards a global consensus on GDM diagnosis: Light at the end of the tunnel? / A. Kapur, H.D. McIntyre, H. Divakar [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2020. – Vol. 149. – P. 257–261.
343. Prepregnancy Obesity Is Not Associated with Iron Utilization during the Third Trimester / M.D. Koenig, E. Klikuszowian, K.O. Brien [et al.] // Journal of Nutrition. – 2020. – Vol. 150 (6). – P. 234–240.
344. Prevalence of vitamin D deficiency in the pregnant women: an observational study in Shanghai, China / H. Li, J. Ma, R. Huang [et al.] // Archives of Public Health. – 2020. – Vol. 78. – P. 31–38.
345. Prijadi, S.M. The association between vitamin D levels and postpartum depression: a review / S.M. Prijadi, C.F. Kusuma, I.M. Puspitasari // Pharmacia. – 2023. – Vol. 70 (1). – P. 21–26.
346. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review / L. Crovesy, D. Masterson, E.L. Rosado // Eur J Clin Nutr. – 2020. – Vol. 74. – P. 1251–1262. – DOI: 10.1038/s41430-020-0607-6.
347. Rajab, R. The relationship between Body Mass Index (BMI) and Cesarean delivery rate / R. Rajab, A.H. Yousef, S. Maafa // Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies-Health Sciences Series. – 2022. – Vol. 44. – P. 445–463.
348. Rajendra, A. Serum adiponectin in Indian women with polycystic ovary syndrome / A. Rajendra, S. Thilak, V. Ganesh // Bioinformation. – 2023. – Vol. 19 (2). – P. 206–210.
349. Recent progress in metabolic reprogramming in gestational diabetes mellitus: a review / Y. Xie, S. Lin, B. Xie [et al.] // Front. Endocrinol. – 2024. – Vol. 14. – P. 1284160. – DOI: 10.3389/fendo.2023.1284160.
350. Relationship between adiponectin and muscle mass in patients with metabolic syndrome and obesity / D. Luis, D. Primo, O. Izaola [et al.] // Diabetes Complications. – 2024. – Vol. 38 (4). – P. 108706.
351. 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.] // J. Diabetes. Res. – 2020. – Vol. 4. – 6303820.

352. Resistin in metabolism, inflammation, and disease / D. Tripathi, S. Kant, S. Pandey [et al.] // The FEBS Journal. – 2020. – T. 287. – C. 3141–3149.
353. Resistin: A reappraisal / E. Acquarone, F. Monacelli, R. Borghi [et al.] // Mechanisms of Ageing and Development. – 2019. – Vol. 178. – P. 46–63.
354. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling / L. Schummers, J.A. Hutcheon, L.M. Bodnar [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 125. – № 1. – P. 133–143.
355. Risk of cesarean delivery for women with obesity using a standardized labor induction protocol / R.F. Hamm, C.P. Teeffey, C.D. Dolin [et al.] // Am. J. Perinatol. – 2021. – Vol. 38. – № 14. – P. 1453–1458. – DOI: 10.1055/s-0041-1732459.
356. Risk of Iron Overload in Obesity and Implications in Metabolic Health / A. Moore Heslin, A. O'Donnell, M. Buffini [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol. 2. – № 13 (5). – P. 1539.
357. Role of Leptin in Mood Disorder and Neurodegenerative Disease / X. Zou, L. Zhong, C. Zhu [et al.] // Front. Neurosci. – 2019. – Vol. 13. – P. 378.
358. Role of soluble transferring receptor in diagnostic work up for the assessment of iron status and iron deficiency / M.N. Bhuiyan, S. Giti, M. Akhter [et al.] // Haematology Journal of Bangladesh. – 2022. – Vol. 6. – № 2. – P. 13–19.
359. Ruderman, N.B. The “metabolically-obese,” normal-weight individual / N.B. Ruderman, S.H. Schneider, P. Berchtold // Am J Clin Nutr. – 1984. – Vol. 34. – P. 1617–1621.
360. Ruggiero, A.D. Adipose Tissue Macrophage Polarization in Healthy and Unhealthy Obesity / A.D. Ruggiero, C.C. Chuang Key, K. Kavanagh // Frontiers in Nutrition. – 2021. – Vol. 8. – DOI: 10.3389/fnut.2021.625331.
361. Ruiz, L.M. Role of copper on mitochondrial function and metabolism / L.M. Ruiz, A. Libedinsky, A.A. Elorza // Front Mol Biosci. – 2021. – № 24 (8). – DOI: 10.3389/fmolb.2021.711227.
362. Ryan, D.H. Guideline Recommendations for Obesity Management / D.H. Ryan, S. Kahan // Med Clin North Am. – 2018. – Vol. 102 (1). – P. 49–63.

363. Saeed, M.W. Association of Serum Leptin and Adiponectin Concentrations with Type 2 Diabetes Biomarkers and Complications Among Saudi Women / M.W. Saeed, N.D. Binjawhar // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2023. – Vol. 16. – P. 2129–2140.
364. Saponaro, F. An update on Vitamin D metabolism / F. Saponaro, A. Saba, R. Zucchi // *Int. Journal Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21 (18). – P. 65–73.
365. Seneviratne, S.N. Fetal programming of obesity and type 2 diabetes / S.N. Seneviratne, S. Rajindrajith // *World Journal Diabetes.* – 2022. – № 13 (7). – P. 482–497.
366. Serial measurement of uterine blood flow from mid to late gestation in growth restricted pregnancies induced by overnourishing adolescent sheep dams / J.M. Wallace, J.S. Milne, M. Matsuzaki [et al.] // *Placenta.* – 2008. – Vol. 9. – № 8. – P. 718–724.
367. Serum copper levels and risk of major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis / C. Muñoz-Bravo, E. Soler-Iborte, M. Lozano-Lorca [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* Sec. *Cardiovascular Epidemiology and Prevention.* – 2023. – Vol. 10. – P. 20–27. – DOI: 10.3389/fcvm.2023.1217748.
368. Serum levels of copper, iron, and manganese in women with pregnancy, miscarriage, and primary infertility / M.G. Skalnaya, A.A. Tinkov, Y.N. Lobanova [et al.] // *Journal Trace Elem Med Biol.* – 2019. – Vol. 56 – P. 124–130. – DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.08.009.
369. Serum resistin increases in gestational diabetes but does not differ among various trimesters / T. Ferdousi, T. Tofail, S. Jahan [et al.] // *Heliyon.* – 2024. – Vol. 11 (1). – P. e41085.
370. Serum vitamin D levels in relation to abdominal obesity: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies / Z. Hajhashemy, F. Shahdadian, R. Ziae [et al.] // *Obes Rev.* – 2021. – Vol. 22. – № 2. – P. e13134.
371. Shaik, N.F. Incidence of Postpartum Depression in Primiparous Women with Obesity and Gestational Diabetes Mellitus: A Retrospective Study / N.F. Shaik, A.B. Shaik // *Sch J App Med Sci.* – 2023. – Vol. 11. – № 5. – P. 850–856.

372. Stewart, D.E. Postpartum Depression: Pathophysiology, Treatment, and Emerging Therapeutics / D.E. Stewart, S.N. Vigot // Annu Rev Med. – 2019. – Vol. 27 (70). – P. 183–196.
373. Structural insights into the mechanism of leptin receptor activation / R.A. Saxton, N.A. Caveney, M.D. Moya-Garzon [et al.] // Nature Communications. – 2023. – Vol. 14. – Article number: 1797. – DOI: 10.1038/s41467-023-37169-6.
374. Syk, M. Plasma levels of leptin and adiponectin and depressive symptoms in young adults / M. Syk, S. Ellström, J. Mwinyi // Psychiatry Res. – 2019. – Vol. 272 (2). – P. 1–7.
375. Szymczak-Pajor, I. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance / I. Szymczak-Pajor, A. Śliwińska // Nutrients. – 2019. – Vol. 11. – № 4. – P. 794.
376. Tatsuo, K. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity / K. Tatsuo, V.A. Michael, S. Rosario // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2021. – Vol. 320 (3). – P. 375–391.
377. The therapeutic effects of vitamin D3 administration on the embryo implantation / Y.G. Lee, D. Lee, H. Cha [et al.] // Biomed Pharmacother. – 2024. – Vol. 176. – P. 116853.
378. The Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) for assessment of restraint, emotional and external eating behavior / T. Van Strien, J. Frijters, G. P. Bergers [et al.] // Int. J. Eating Disord. – 1986. – Vol. № 2. – P. 188–204.
379. The effect of vitamin D deficiency during pregnancy on adverse birth outcomes in neonates: a systematic review and meta-analysis / Z. You, H. Mei, Y. Zhang [et al.] // Frontiers in Pediatrics. – 2024. – Vol. 12. – DOI: 10.3389/fped.2024.1399615.
380. The effects of leptin on human cytotrophoblast invasion are gestational age and dose-dependent / K.K. Rumer, S. Sehgal, A. Kramer [et al.] // Front. Endocrinol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1386309. – DOI: 10.3389/fendo.2024.1386309.
381. The impact of obesity-related neuroinflammation on postpartum depression: A narrative review / K. Lourdes, D.H. Salla, M.P. Oliveira [et al.] // Int J Dev Neurosci. – 2022. – Vol. 82(5). – P. 375–384.

382. The impact of pre-pregnancy BMI on maternal depressive and anxiety symptoms during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and meta-analysis / B.A. Dachew, G. Ayano, K. Betts [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2021. – Vol. 281. – P. 321–330. – DOI: 10.1016/j.jad.2020.12.010.
383. The interplay between obesity, immunosenescence, and insulin resistance / G. Shimi, M.H. Sohouli, A. Ghorbani [et al.] // Immun Ageing. – 2024. – Vol. 21 (13) – DOI: 10.1186/s12979-024-00414-72013.
384. The Leptin Resistance / J. Liu, X. Yang, S. Yu [et al.] // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2018. – Vol. 1090. – P. 145–163.
385. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction / R.L. Zur, J.C. Kingdom, W.T. Parks [et al.] // Obstetrics and gynecology clinics of North America. – 2020. – Vol. 47. – № 1. – P. 81–98.
386. The profiles of soluble adhesion molecules in the «great obstetrical syndromes» / N. Docheva, R. Romero, P. Chaemsathong [et al.] // J Maren Fetal Neonatal Med. – 2018. – № 1. – P. 24.
387. The Relationship between Maternal Plasma Leptin and Adiponectin Concentrations and Newborn Adiposity / N.P. Castro, V.V. Euclides, F.A. Simões [et al.] // Nutrients. – 2017. – Vol. 9 (3). – P. 182. – DOI: 10.3390/nu9030182.
388. The relationship between serum copper and overweight / Obesity: a Meta-analysis / K. Gu, X. Li, W. Xiang [et al.] // Biological Trace Element Research. – 2020. – Vol. 194 (2). – DOI: 10.1007/s12011-019-01803-6.
389. The Role of Leptin in Fetal Growth during Pre-Eclampsia / V. Knegt, P. Hedley, J. Kanters [et al.] // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22. – № 9. – P. 4569.
390. The Role of the Adipokines in the Most Common Gestational Complications / P. Gutaj, R. Sibiak, M. Jankowski [et al.] // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21 (24). – P. 9408. – DOI: 10.3390/ijms21249408.
391. The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of the Art / C. Argano, L. Mirarchi, S. Amodeo [et al.] // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24 (20). – P. 15485.

392. Thilak, S. Association of obesity and insulin resistance to gestational diabetes mellitus / S. Thilak, A. Rajendra, V. Ganesh // Bioinformation. – 2023. – Vol. 28 (19 (2)). – P. 211–214.
393. Type 1 and type 2 diabetes after gestational diabetes: a 23 year cohort study / A. Auvinen, K. Luiro, J. Jokelainen [et al.] // Diabetologia. – 2020. – Vol. 63. – P. 2123–2128.
394. Udomsinprasert, W. Vitamin D and liver fibrosis: Molecular mechanisms and clinical studies / W. Udomsinprasert, J. Jittikoon // Biomed Pharmacother. – 2019. – Vol. 109. – P. 1351–1360.
395. Unger, R.H. Lipoapoptosis: its mechanism and its diseases / R.H. Unger, L. Orci // Biochim Biophys Acta. – 2002. – Vol. 1585 (2–3). – P. 202–212.
396. Unveiling Gestational Diabetes: An Overview of Pathophysiology and Management / R. Mittal, K. Prasad, J.R.N. Lemos [et al.] // International Journal of molecular sciences. – 2025. – Vol. 26. – № 5. – P. 2320. – DOI: 10.3390/ijms26052320.
397. Variations in blood copper and possible mechanisms during pregnancy / L. Guan, Y. Wang, L. Lin [et al.] // Biological trace element research. – 2024. – Vol. 202. – P. 429–441.
398. Visceral adipose tissue and residual cardiovascular risk: a pathological link and new therapeutic options / A. Cesario, V. Acerbo, F. Fimiani [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. – 2023. – Vol. 10. – DOI: 10.3389/fcvm.2023.1187735.
399. Vitamin D and Dyslipidemia: Is There Really a Link? / A.A. Refaie, L. Baldassini, C. Mondillo [et al.] // Nutrients. – 2024. – Vol. 16 (8). – P. 1144.
400. Vitamin D and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / A. AlSubai, M.H. Baqai, H. Agha [et al.] // Sage Open Medicine. – 2023. – Vol. 11. – DOI: 10.1177/20503121231212093.
401. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide / K. Amrein, M. Scherkl, M. Hoffmann [et al.] // European journal of clinical nutrition. – 2020. – Vol. 74 (11). – P. 1498– 1513. – DOI: 10.1038/s41430-020-0558-y

402. Vitamin D supplementation in a post-pandemic era: A narrative review / P.G. Bopape, C. Wagenaar, M. Poka [et al.] // S Afr Fam Pract. – 2023. – Vol. 17 (65). – P. 1–6.
403. Vitamin D and preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / A. AlSubai, M.H. Baqai, H. Agha [et al.] // SAGE Open Med. – 2023. – Vol. 11. – P. 20503121231212093.
404. Vitamin D Deficiency as a Risk Factor of Preeclampsia during Pregnancy / C. Giourga, S.K. Papadopoulou, G. Voulgaridou [et al.] // Diseases. – 2023. – Vol. 11 (4). – P. 158.
405. Wagner, C.L. Early-Life Effects of Vitamin D: A Focus on Pregnancy and Lactation / C.L. Wagner, B.W. Hollis // Ann Nutr Metab. – 2020. – Vol. 76. – Suppl 2. – P. 16–28.
406. WHO: Global Database on Body Mass Index [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index> (дата обращения: 09.01.2024).
407. Wild, R. Effect of pregnancy on lipid metabolism and lipoprotein levels / R. Wild, K.R. Feingold // Endotext, MDText.com, Inc. – 2019. – 230 p.
408. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behavior / F.C. Bull, S.S. Al-Ansari, S. Bidle // Br. J. Sports Med. – 2020. – Vol. 54. – № 24. – P. 1451–1462.
409. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight // World Health Organization. – Geneva, 2021.
410. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults / L. Abarca-Gómez, Z.A. Abdeen, Z.A. Hamid [et al.] // The Lancet. – 2017. – № 390 (10113). – P. 2627–2642.
411. Wu, C. Vitamin D Supplementation for the Outcomes of Patients with Gestational Diabetes Mellitus and Neonates: A Meta-Analysis and Systematic Review / C. Wu, Y. Song, X. Wang // Int J Clin Pract. – 2023. – Vol. 2023. – P. 1907222.

412. Wu, L. Direct and Indirect Evidence of Effects of *Bacteroides* spp. on Obesity and Inflammation / L. Wu, S.H. Park, H. Kim // Int J Mol Scin. – 2023. – Vol. 25 (1). – P. 438.
413. Xiang, S. The essential trace element copper in human physiology and pathology / S. Xiang, Y. Liu // Univ. Chem. – 2022. – Vol. 37. – P. 7–13.
414. Zakirova, N.I. Fetal macrosomia. Obstetric and perinatal outcomes / N.I. Zakirova, N.E. Abdullaeva, D.S. Xaydarova // International Journal of Medical Sciences And Clinical Research. – 2024. – № 4 (02). – P. 82–86.
415. Zhu, Z. Epigenetic Programming and Fetal Metabolic Programming / Z. Zhu, F. Cao, X. Li // Front. Endocrinol. – 2019. – Vol. 10. – P. 764. – DOI: 10.3389/fendo.2019.00764.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Таблица 1 – Классификация с учетом значения индекса массы тела (ИМТ), индекса Кетле (ВОЗ, 2009)	21
Рисунок 1 – Дизайн, I этап	60
Рисунок 2 – Дизайн, II этап	61
Таблица 2 – Опросник нарушений характеристик сна	71
Таблица 3 – Референсные значения содержания адипонектина в сыворотке здоровых доноров	75
Таблица 4 – Референсные значения содержание сывороточного ферритина в крови женщин	77
Таблица 5 – Социально-гигиеническая характеристика беременных женщин	81
Таблица 6 – Характеристика пищевого поведения беременных	85
Таблица 7 – Гинекологическая заболеваемость у пациенток сравниваемых групп	86
Таблица 8 – Экстрагенитальная заболеваемость у пациенток с ожирением	87
Таблица 9 – Осложнения гестации у пациенток с ожирением и избыточной массой тела	90
Таблица 10 – Гестационные осложнения у женщин с ожирением и у женщин с андроидным типом ожирения (ATO) и гиноидным типом ожирения (GTO)	91
Рисунок 3 – Сопутствующая экстрагенитальная патология у женщин с ожирением	92
Таблица 11 – Количество экстрагенитальных заболеваний у беременных с избытком массы тела и разными типами ожирения	93
Рисунок 4 – Доля срочных, преждевременных и запоздалых родов у женщин с ожирением	93

Рисунок 5 – Методы родоразрешения у женщин с разными типами ожирения	94
Таблица 12 – Показания для оперативного родоразрешения у женщин с разными типами ожирения (n в группах, количество беременных родоразрешенных только оперативным путем)	95
Таблица 13 – Количество осложнений и акушерских пособий у пациенток с ожирением в родах	96
Таблица 14 – Количество послеродовых осложнений у женщин с ожирением	97
Таблица 15 – Эпизиотомия и разрывы мягких тканей промежности в родах у женщин в группах	99
Таблица 16 – Вес плода при рождении, оценка по шкале Апгар (1-я и 5-я минуты после родов) у пациенток с ожирением	100
Таблица 17 – Количество перинатальных осложнений у новорожденных, родившихся от пациенток с разными типами ожирения	102
Таблица 18 – Отношение шансов вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ожирением	103
Таблица 19 – Отношение шансов вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений у женщин с андроидным типом ожирения	104
Таблица 20 – Отношение шансов вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений у женщин с гиноидным типом ожирения	105
Таблица 21 – Гистологические признаки плацент у пациенток с ожирением	106
Рисунок 6 – Количество женщин с ожирением, имеющих плацентарную недостаточность	107
Таблица 22 – Содержание лептина и растворимого рецептора лептина (РРЛ) в сыворотке крови женщин	110
Рисунок 7 – Корреляционная взаимосвязь содержания лептина (нг/мл) в сыворотке крови женщин и ИМТ	111

Рисунок 8 – Содержание лептина в сыворотке крови беременных в зависимости от типа и степени ожирения	112
Рисунок 9 – Корреляционная взаимосвязь содержания растворимых рецепторов лептина (нг/мл) и ИМТ	113
Рисунок 10 – Корреляционная взаимосвязь содержания лептина (нг/мл) и РРЛ (нг/мл) у женщин с ожирением	113
Рисунок 11 – Корреляционная взаимосвязь ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) по оси Y и индекса свободного лептина по оси X	114
Таблица 23 – Индекс свободного лептина (ИСЛ) у женщин в зависимости от степени и типа ожирения	115
Таблица 24 – Содержание адипонектина и резистина в сыворотке крови женщин в зависимости от степени и типа ожирения	116
Рисунок 12 – Содержание адипонектина в сыворотке крови беременных	117
Рисунок 13 – Содержание адипонектина (мкг/мл) в сыворотке крови беременных в зависимости от ИМТ	118
Таблица 25 – Содержание глюкозы в плазме (натощак) беременных с ожирением разной степени и типа (первый триместр)	118
Таблица 26 – Показатель индекса лептин/адипонектин (ИЛА) у женщин с разной степенью и типом ожирения	119
Рисунок 14 – Показатель индекса отношения лептина к адипонектину (ИЛА)	120
Таблица 27 – Отношение шансов в группах по выявлению риска плацентарной недостаточности	122
Таблица 28 – Логистический регрессионный анализ – взаимосвязь между потенциальными прогностическими факторами и развитием плацентарной недостаточности	123
Рисунок 15 – ROC-кривая модели прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных с ожирением	124
Таблица 29 – Результаты логистической регрессии прогноза макросомии у беременных с ожирением	126

Рисунок 16 – ROC-кривая модели прогнозирования макросомии у беременных с ожирением в первом триместре	127
Таблица 30 – Содержание 25(OH)D ₃ в сыворотке крови беременных с разной степенью и типом ожирения	128
Рисунок 17 – Содержание 25OH(D) ₃ в сыворотке крови женщин	129
Таблица 31 – Содержание 25(OH)D ₃ в сыворотке крови женщин в зависимости от времени года	130
Рисунок 18 – Сезонная корреляция ИМТ (по степени) и содержанию 25(OH)D ₃ в сыворотке крови беременных с ожирением	131
Рисунок 19 – Частота встречаемости недостатка и дефицита витамина D у женщин репродуктивного возраста	132
Рисунок 20 – Корреляционная зависимость содержания 25(OH)D ₃ (нг/мл) в сыворотке и ИМТ (кг/м ²) беременных	132
Рисунок 21 – Содержание 25(OH)D ₃ (нг/мл) в сыворотке крови беременных с ожирением	133
Рисунок 22 – Содержание 25(OH)D ₃ в сыворотке крови беременных с разной степенью и типом ожирения	134
Таблица 32 – Содержание 25(OH)D ₃ в сыворотке крови родильниц	135
Таблица 33 – Прогностические факторы развития гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением в первом триместре беременности	136
Таблица 34 – Результаты логистической регрессии по прогнозу гестационного сахарного диабета у беременных с ожирением	137
Рисунок 23 – ROC-кривая модели прогнозирования ГСД у беременных с ожирением	138
Рисунок 24 – Количество женщин с риском развития послеродовой депрессии в группах	139
Рисунок 25 – Индекс свободного лептина у женщин с ожирением	140
Таблица 35 – Расчет относительного риска развития послеродовой депрессии у родильниц с ожирением	140

Рисунок 26 – Содержание 25(OH)D ₃ в сыворотке крови женщин с риском развития послеродовой депрессии	141
Таблица 36 – Расчет балльного риска формирования послеродовой депрессии у женщин с ожирением	142
Рисунок 27 – Содержание гемоглобина в крови беременных	143
Таблица 37 – Содержание железа, трансферрина в сыворотке крови беременных женщин с разной степенью и типом ожирения	144
Рисунок 28 – Содержание железа (мкмоль/л) в сыворотке крови беременных	145
Рисунок 29 – Содержание трансферрина (мг/дл) в сыворотке крови беременных	146
Рисунок 30 – Содержание ферритина (мкг/л) в сыворотке крови беременных	147
Таблица 38 – Содержание ферритина в сыворотке крови беременных женщин с ожирением	147
Рисунок 31 – Содержание ферритина (мкг/л) в сыворотке крови в зависимости от ИМТ беременных	148
Таблица 39 – Содержание меди, церулоплазмина в сыворотке крови беременных с ожирением	149
Рисунок 32 – Содержание меди (мкмоль/л) в сыворотке крови беременных с ожирением	150
Рисунок 33 – Содержание церулоплазмина в сыворотке крови беременных с ожирением	150
Рисунок 34 – Корреляционная связь содержания церулоплазмина (мг/л) и ИМТ (кг/м ²) у женщин с ожирением	151
Таблица 40 – Содержание «свободной» меди у беременных с ожирением	152
Таблица 41 – Расчет относительного риска развития недостаточного роста плода (задержка роста плода) у женщин с ожирением при содержании свободной меди в сыворотке крови > 25 %	153
Рисунок 35 – Количество случаев плацентарной недостаточности и задержки роста плода у женщин с ожирением	154

Таблица 42 – Результаты логистической регрессии по прогнозу недостаточного роста плода у беременных	154
Рисунок 36 – ROC-кривая модели прогнозирования задержки роста плода у женщин с ожирением	155
Таблица 43 – Активность ГГТП в сыворотке крови беременных с разной степенью и типом ожирения	156
Таблица 44 – Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска (ATO III степень ожирения), критерий оценки силы связи	157
Таблица 45 – Характеристика женщин в группах II этапа исследования	161
Рисунок 37 – Гинекологическая заболеваемость у женщин с ожирением	161
Рисунок 38 – Динамика веса у женщин с ожирением из группы прошедших прегравидарную подготовку	162
Рисунок 39 – Обеспеченность витамином D (по показателю 25(OH)D ₃) женщин с ожирением, прошедших и не прошедших прегравидарную подготовку	163
Таблица 46 – Содержание 25(OH)D ₃ в сыворотке крови женщин до и после применения программы комплексной подготовки к беременности	164
Таблица 47 – Содержание лептина, адипонектина, резистина, растворимого рецептора лептина в сыворотке крови женщин до и после применения программы прегравидарной подготовки	165
Рисунок 40 – Показатель анемии у женщин с ожирением, прошедших и не прошедших прегравидарную подготовку	167
Рисунок 41 – Алгоритм диагностики анемии у беременных с ожирением	167
Таблица 48 – Параметры показателей обмена железа в сыворотке крови женщин с ожирением до и после применения программы прегравидарной подготовки	168
Рисунок 42 – Содержание гемоглобина (г/л), сывороточного железа (мкмоль/л), ферритина (мкг/дл) у женщин с ожирением до и после программы прегравидарной подготовки	169

Таблица 49 – Содержание церулоплазмина (мг/л), меди (мкг/дл), «свободной» меди (%) в сыворотке крови женщин с ожирением до и после применения программы прегравидарной подготовки	170
Таблица 50 – Активность ГГТП (ЕД/л) в сыворотке крови женщин до и после применения программы прегравидарной подготовки	171
Рисунок 43 – Корреляционная зависимость ИМТ и активности ГГТП (ЕД/л) у женщин с ожирением	171
Таблица 51 – Содержание лептина, адипонектина, растворимого рецептора лептина в сыворотке крови женщин в 1 триместре беременности, ИЛА, ИСЛ	175
Таблица 52 – Содержание 25(OH)D ₃ в сыворотке крови и глюкозы плазмы натощак у женщин с ожирением	176
Таблица 53 – Содержание церулоплазмина (мг/л), меди (мкг/дл), «свободной» меди (%) в сыворотке крови женщин с ожирением	176
Рисунок 45 – Гестационная прибавка веса у женщин с ожирением по триместрам	177
Рисунок 46 – Ранние потери беременности (первый триместр) у женщин с ожирением, применявших и не применявших программу ведения беременности	178
Рисунок 47 – Количество акушерских осложнений у женщин с ожирением, применявших и не применявших программу ведения беременности	178
Рисунок 48 – Количество акушерских осложнений у женщин с ожирением	179
Таблица 54 – Количество акушерских осложнений у женщин с ожирением в группах и риск их формирования	180
Таблица 55 – Характеристика родов у женщин с ожирением, применявших и не применявших программу ведения родов	183
Рисунок 49 – Количество сверхранних, преждевременных, срочных и запоздалых родов у женщин с ожирением, применявших (группа А) и не применявших программу ведения родов (группа В)	184

Таблица 56 – Количество осложнений, диагностированных в I-II периоде родов у женщин с ожирением	187
Таблица 57 – Количество осложнений в III периоде родов и раннем послеродовом периоде у женщин с ожирением	188
Таблица 58 – Перинатальные показатели и осложнения у женщин с ожирением, применявших программу ведения беременности и родов	190
Рисунок 50 – Количество пациенток с ожирением, сохранивших грудное вскормливание поквартально в течение 12 месяцев после родов	193
Рисунок 51 – Потеря веса у женщин с ожирением, применявших программу послеродовой реабилитации	193
Рисунок 52 – Количество симптомов «материнской хандры» у женщин с ожирением через 6 и 12 месяцев после родов	195
Таблица 59 – Содержание 25(OH)D ₃ в сыворотке крови женщин с ожирением сразу после родов и спустя 6 месяцев после родов	196
Таблица 60 – Показатели заболеваний печени и нарушений углеводного обмена в группах после родов	197

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Программа прегравидарной подготовки женщин с ожирением

(дополнительно к рекомендациям МАРС, КР «Нормальная беременность»)

Цель: повышение эффективности зачатий у пациенток с ожирением.
Клинические критерии эффективности: снижение массы тела на 7–10 %, зачатие в течение года; **биохимические критерии эффективности:** 25(OH)D₃ ≥ 30 нг/мл; ферритин ≥ 30нг/мл ИЛА ≤ 5, ИСЛ ≤ 500, процент свободной меди < 25 % в первом триместре наступившей беременности.

Исследование	Расшифровка
Физикальное обследование	
Измерение ОТ, ОБ, расчет коэффициента отношения ОТ/ОБ с целью диагностики абдоминального ожирения	
Лабораторные диагностические исследования	
Сыворотка крови	ферритин, 25(OH)D ₃
Консультации специалистов	
Врач эндокринолог	Исключение вторичного ожирения
Врач диетолог	Рекомендации по питанию (диета с дефицитом килокалорий, сбалансированная по пищевым ингредиентам). Ведение «Дневника питания»
Врач/ инструктор лечебной физкультуры	Рекомендации по оптимальному режиму физической нагрузки с учетом лишнего веса
Врач акушер-гинеколог	Информирование о снижении гинекологических, акушерских и перинатальных рисков, связанных с ожирением при потере массы тела на 7–10 %.
Медикаментозные методы лечения	
Витамин D	2000 МЕ в сутки, при известном показателе 25(OH)D ₃ менее 30 нг/мл – коррекция дозы согласно КР «Дефицит витамина D»
Препараты для лечения ожирения	Согласно КР «Ожирение» в течение не менее 3 месяцев
Контрацептивное средство	Персонифицированный подбор в соответствии с критериями приемлемости и предпочтениями пациентки на период фармакотерапии ожирения

Программа ведения беременности у женщин с ожирением

(дополнительно к КР «Нормальная беременность»)

Цель: снижение количества акушерских осложнений во время гестации.

Клинические критерии эффективности: гестационная прибавка массы тела не > 9 кг, отсутствие репродуктивных потерь, осложнений: ГСД, ПЭ, АГ при беременности, плаценто-ассоциированных осложнений, макросомии, ЗРП; **биохимические критерии эффективности:** $25(\text{ОН})\text{D}_3 \geq 30\text{нг}/\text{мл}$; ферритин $\geq 30 \text{ нг}/\text{мл}$, ИЛА ≤ 5 , ИСЛ ≤ 500 , процент свободной меди $\leq 25 \%$.

Исследование	Расшифровка
Физикальное обследование	
Измерение ОТ, ОБ, расчет коэффициента К (ОТ/ОБ)	при первом визите 6–9 недель беременности
Лабораторные диагностические исследования	
Сыворотка крови (6–9 недель беременности)	лептин, растворимый рецептор лептина, адипонектин, расчет индексов ИЛА, ИСЛ, ферритин, медь, церулоплазмин, расчет процента свободной меди, $25(\text{ОН})\text{D}_3$
Формирование групп риска по развитию гестационного сахарного диабета, плацентарной недостаточности, макросомии, недостаточного роста плода	
Инструментальные методы исследования	
КТГ	с 35° недель еженедельно до родов
Консультации специалистов	
Врач акушер-гинеколог	при первом визите информирование о рисках потенциальных трудностей УЗ визуализации плода, интранатального мониторинга сердцебиений плода, анестезией, кесаревым сечением, грудным вскармливанием
	при каждом визите проведение консультации, направленной на модификацию образа жизни
Врач диетолог	при первом визите, далее по необходимости рекомендации по питанию. Ведение «Дневника питания»
Врач/инструктор лечебной физкультуры	при первом визите, далее по необходимости рекомендации по оптимальному режиму физической нагрузки с учетом противопоказаний
Врач анестезиолог-реаниматолог	$37^\circ\text{--}38^\circ$ недель беременности для определения анестезиологических рисков в родах
Медикаментозные методы лечения	
Витамин D ₃	2000 МЕ в сутки, при известном показателе $25(\text{ОН})\text{D}_3$ менее 30 нг/мл – коррекция дозы согласно КР «Дефицит витамина D»

Программа ведения родов у женщин с ожирением

(дополнительно к КР «Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании»)

Цель: снижение количества акушерских и перинатальных осложнений.

Клинические критерии эффективности: роды срочные, нормовесный плод, отсутствие акушерских осложнений в родах и раннем послеродовом периоде, становление достаточной лактации, оценка плода по шкале Апгар > 7 баллов, отсутствие перелома ключицы, диабетической фетопатии у новорожденного; **биохимический критерий эффективности:** $25(\text{OH})\text{D}_3 \geq 30 \text{ нг/мл}$.

Ведение родов через естественные родовые пути	
Индукция родов	при ИМТ $\geq 35 \text{ кг}/\text{м}^2$ в сроке 40 ¹ недель
Наличие рубца на матке	УЗИ расчет предполагаемого размера плода за 1–3 дня до родов или в первом периоде родов.
I период родов	Антепатальный мониторинг сердцебиений плода (при нормальной КТГ – в течение 30 мин каждые 2 ч), при сомнительном типе КТГ, потере сигнала > 30 % – постоянный мониторинг в положении стоя, сидя, на боку, при потере сигнала > 50 % – дополнительно предусмотреть возможность определения сердцебиения плода с помощью УЗИ
II период родов	При ИМТ $\geq 40 \text{ кг}/\text{м}^2$ предусмотреть наличие ассистента (врач акушер-гинеколог) в родовой
Оперативное абдоминальное родоразрешение	
Обработка операционного поля	При ИМТ $\geq 40 \text{ кг}/\text{м}^2$ у женщины или при наличии кожно-жировой деформации живота (<i>panniculus</i>) при любой степени ожирения обработку операционного поля проводить с помощью ассистента
Интраоперационно	При ИМТ $\geq 40 \text{ кг}/\text{м}^2$ у женщины предусмотреть наличие второго ассистента во время операции кесарева сечения, наличие вакуум-экстрактора в операционной
Консультации специалистов	
Врач акушер-гинеколог / врач неонатолог/акушерка /детская медицинская сестра, прошедшие обучение по вопросам консультирования по грудному вскармливанию (1 сутки после родов)	
Медикаментозные методы лечения	
Витамин D ₃	2000 МЕ в сутки, при известном показателе $25(\text{OH})\text{D}_3$ менее 30 нг/мл – коррекция дозы согласно КР «Дефицит витамина D»

Программа послеродовой реабилитации женщин с ожирением

(дополнительно к КР «Нормальный послеродовый период
(послеродовая помощь и обследование)

Цель: обеспечение реабилитации женщин после родов.

Клинические критерии эффективности: снижение массы тела 7–10 %, продолжительность грудного вскармливания не менее 6 месяцев, отсутствие послеродовой депрессии; *биохимические критерии эффективности:* $25(\text{OH})\text{D}_3 \geq 30\text{нг}/\text{мл}$; ферритин $\geq 30\text{нг}/\text{мл}$.

Исследование	Расшифровка
Физикальное обследование, анкетирование	
Измерение ОТ, ОБ, коэффициент ОТ/ОБ	3–7 сутки после родов (первый прием амбулаторно после родов)
Анкетирование по шкале риска послеродовой депрессии	3–7-е сутки, 3 и 6 месяцев после родов
Лабораторные диагностические исследования	
Сыворотка крови 3–7 сутки после родов	$25(\text{OH})\text{D}_3$
Консультации специалистов	
Врач акушер-гинеколог	проведение обучения пациентки, направленное на модификацию образа жизни, вопросам грудного вскармливания
Врач диетолог	однократно после родов и по необходимости рекомендации по питанию
Врач/инструктор лечебной физкультуры	однократно после родов и по необходимости по оптимальному режиму физической нагрузки с учетом противопоказаний
Медицинский психолог	по данным анкетирования при наличии средней и тяжелой степени риска послеродовой депрессии
Медикаментозные методы лечения	
Витамин D ₃	2000 МЕ в сутки, при известном показателе $25(\text{OH})\text{D}_3$ менее 30 нг/мл – коррекция дозы согласно КР «Дефицит витамина D»
Препараты для лечения ожирения	После прекращения грудного вскармливания, согласно КР «Ожирение»

Патенты на изобретение

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

на изобретение

№ 2686069

**Способ прогнозирования гестационного сахарного диабета
у женщин с андроидным типом ожирения**

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера" Министерства
здравоохранения Российской Федерации (РУ)*

Авторы: *Макарова Елена Леонидовна (РУ), Терёхина Наталья
Александровна (РУ), Падруль Михаил Михайлович (РУ)*

Заявка № 2018121907

Приоритет изобретения 13 июня 2018 г.

Дата государственной регистрации в
Государственном реестре изобретений
Российской Федерации 24 апреля 2019 г.

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает 13 июня 2038 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Иавлюев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

на изобретение

№ 2738708

Способ прогнозирования фетоплацентарной недостаточности у беременных женщин с андроидным типом ожирения

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Пермский государственный медицинский университет
имени академика Е.А. Вагнера" Министерства
здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Макарова Елена Леонидовна (RU), Терехина Наталья
Александровна (RU), Падруль Михаил Михайлович (RU)*

Заявка № 2020124870

Приоритет изобретения 17 июля 2020 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 15 декабря 2020 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 17 июля 2040 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Иалиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2779994

Способ прогнозирования макросомии у беременных женщин с андроидным типом ожирения в первом триместре беременности

Патентообладатель: *федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Макарова Елена Леонидовна (RU), Терехина Наталья Александровна (RU), Падруль Михаил Михайлович (RU)*

Заявка № 2021119340

Приоритет изобретения **30 июня 2021 г.**

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **16 сентября 2022 г.**

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает **30 июня 2041 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов



Акты внедрения в учебный и лечебный процесс

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ПЕРМСКОГО КРАЯ**

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ПЕРМСКОГО КРАЯ
«ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА ИМ. М.А. ТВЕРЬЕ»**

Ул. Братьев Игнатьевых, д.2, г.Пермь, 614990
 Тел./факс (342) 221 75 20
 E-mail: nsch9@yandex.ru
 ОГРН 1185958071848
 ИНН 5905059183

№ _____
 На № _____ от _____

АКТ О КЛИНИЧЕСКОМ ВНЕДРЕНИИ

Авторы внедрения: Макарова Елена Леонидовна, Падруль Михаил Михайлович, Терехина Наталья Александровна.

Источник предложения: патент «Способ прогнозирования гестационного сахарного диабета у женщин с андроидным типом ожирения», регистрационный номер 2686069 от 13.06.18г.

Объект внедрения: способ прогнозирования гестационного сахарного диабета у беременных с андроидным типом ожирения. Способ осуществляют следующим образом: нарушение жирового обмена устанавливают у женщин на основании вычисления индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывают как отношение массы тела (кг) в I триместре беременности к росту (m^2). Проводят измерение окружности талии и окружности бедер у женщин. Высчитывают коэффициент К- отношение окружности талии к окружности бедер в сантиметрах. При К менее 0,8 - гинойдный тип ожирения, при К более 0,8 выставляли диагноз андроидного типа ожирения. Содержание адипонектина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, витамина D₃ (холекальциферола) проводили иммуноэлектрохемилюминесцентным методом. Таким образом, в крови у беременной женщины с андроидным типом ожирения определяли содержание витамина D₃ (холекальциферола) и адипонектина, и при значении холекальциферола <20 нг/мл и адипонектина < 10 нг\мл прогнозировали развитие гестационного сахарного диабета у женщин с ИМТ более 30 кг\m². Женщину консультировали по вопросам питания, физической нагрузке, возможной прибавке массы тела, контролировали состояние плода.

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – заместителя главного врача по акушерству и гинекологии, к.м.н. врача высшей категории И.Э.Андреевой, членов комиссии: заведующей отделением патологии беременности к.м.н. врача высшей категории А.В. Петуховой, врача акушера-гинеколога высшей категории И.Э. Казаковой удостоверяем, что патент «Способ прогнозирования гестационного сахарного диабета у женщин с андроидным типом ожирения», регистрационный номер 2686069 от 13.06.18г. в рамках диссертационной работы Е.Л. Макаровой используется для прогнозирования развития гестационного сахарного диабета у беременных с нарушением жирового обмена в ГБУЗ ПК МСЧ № 9 имени М.А. Тверье с 02.09.2019 г.

Председатель
Члены комиссии

И.Э. Андреева
А.В. Петухова
И.Э. Казакова



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России)
ИНН 5902290120/КПП 590201001
ОГРН 1025900528873
ОКПО 01963404 ОКТМО 57701000
614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, 26
Тел. (342) 217-20-20, факс (342) 217-20-21
Телефон для справок: (342) 212-04-04
E-mail: rector@psma.ru

№ _____
На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ
проректор по образовательной деятельности
ФГБОУ ВО «ПГМУ им.академика
Е.А.Вагнера Минздрава России,
д.м.н., профессор Миннаева Н.В.

«_ » 2020г



АКТ

Внедрения в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1
ФГБОУ ВО «ПГМУ им.академика Е.А.Вагнера Минздрава России патента на изобретение
№2686069 от 13.06.2018г «Способ прогнозирования гестационного сахарного диабета у
женщин с андроидным типом ожирения» (опубл. 24.04.2019г).

Мы, нижеподписавшиеся, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 профессор М.М.Падруль, доценты кафедры Садыкова Г.К., Кобайдзе Е.Г. удостоверяем, что результаты, разработанного профессором Падрулем М.М., профессором Терехиной Н.А., врачом акушером-гинекологом Макаровой Е.Л. способа прогнозирования гестационного сахарного диабета у женщин с андроидным типом ожирения внедрены в лекционный курс по акушерству и гинекологии для студентов лечебного, педиатрического факультетов (лекции по темам: «Патология беременности», «Экстрагенитальная патология») с 1.09.2019г.

Сущность внедрения: при ожирении в результате дисбаланса адипонектина и дефиците холекальциферола формируется риск развития гестационного сахарного диабета.

Может быть использовано для прогнозирования развития гестационного сахарного диабета.

Зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1,
профессор, д.м.н.

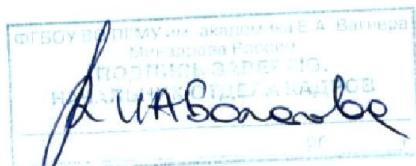
 Падруль М.М.

Доцент кафедры акушерства и гинекологии №1, к.м.н.

 Садыкова Г.К.

Доцент кафедры, акушерства и гинекологии №1, к.м.н.

 Кобайдзе Е.Г.





УТВЕРЖДАЮ
Главный врач ГБУЗ ПК «ПККБ»
Касатов А.В.
2020г

**АКТ
О КЛИНИЧЕСКОМ ВНЕДРЕНИИ**

Авторы внедрения: Макарова Елена Леонидовна, Падруль Михаил Михайлович
Терехина Наталья Александровна.

Источник предложения: патент «Способ прогнозирования гестационного сахарного диабета у женщин с андроидным типом ожирения», регистрационный номер 2686069 от 13.06.18г.

Объект внедрения: способ прогнозирования гестационного сахарного диабета у беременных с андроидным типом ожирения. Способ осуществляют следующим образом: нарушение жирового обмена устанавливают у женщин на основании вычисления индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывают как отношение массы тела (кг) в I триместре беременности к росту (m^2). Проводят измерение окружности талии и окружности бедер у женщин. Высчитывают коэффициент К- отношение окружности талии к окружности бедер в сантиметрах. При К менее 0,8 - гиноидный тип ожирения, при К более 0,8 выставляли диагноз андроидного типа ожирения. Содержание адипонектина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, витамина D₃ (холекальциферола) проводили иммуноэлектрохемилюминесцентным методом. Таким образом, в крови у беременной женщины с андроидным типом ожирения определяли содержание витамина D₃ (холекальциферола) и адипонектина, и при значении холекальциферола <20 нг/мл и адипонектина < 10 нг\мл прогнозировали развитие гестационного сахарного диабета у женщин с ИМТ более 30 кг\м². Женщину консультировали по вопросам питания, физической нагрузке, возможной прибавке массы тела, контролировали состояние плода. Получен патент.

Использовано с 9.01.2020г в рамках диссертационного исследования
Макаровой Е.Л.

Заключение: может быть использовано в Перинатальных центрах, акушерских стационарах, женских консультациях для прогнозирования развития гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением. Метод прост в выполнении, не требует сложных расчетов.

Заместитель главного врача
по медицинской части


B.V. Балакирева

Заведующий родовым отделением
с операционными ПКПЦ


A.N. Марков

Врач акушер – гинеколог родового отделения
с операционными ПКПЦ


Э.Э. Гильдерман

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России)
ИНН 5902290120/КПП 590201001
ОГРН 1025900528873
ОКПО 01963404 ОКТМО 57701000
614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, 26
Тел. (342) 217-20-20, факс (342) 217-20-21
Телефон для справок: (342) 212-04-04
E-mail: rector@psma.ru**

№ _____
На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ
проректор по образовательной деятельности
ФГБОУ ВО «ПГМУ им.акад.
Е.А.Вагнера Минздрава России,
профессор Минаева Н.В.



2023г

АКТ

Внедрения в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «ПГМУ им.акад. Е.А.Вагнера Минздрава России патента на изобретение №2738708 от 17.07.2020г «Способ прогнозирования фетоплацентарной недостаточности у беременных женщин с андроидным типом ожирения» (опубл. 15.12.2020г).

Мы, нижеподписавшиеся, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2 д.м.н., профессор Сандакова Е.А., д.м.н. доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 Ракитина Ю.В., к.м.н. доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 Касатова Е.Ю. удостоверяем, что результаты разработанного профессором Падрулем М.М., профессором Терехиной Н.А., врачом акушером-гинекологом Макаровой Е.Л. способа прогнозирования фетоплацентарной недостаточности у беременных женщин с андроидным типом ожирения внедрены в лекционный курс по акушерству и гинекологии для студентов стоматологического, медико-профилактического факультетов, врачей акушеров-гинекологов на циклах повышения квалификации (лекции по теме «Экстрагенитальная патология») с 01.09.2022г.

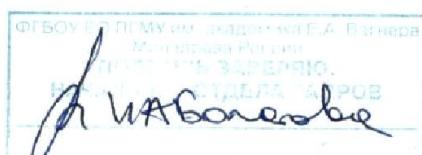
Сущность внедрения: при ожирении в результате дисбаланса адипокинов (лептина и адипонектина) формируется риск развития фетоплацентарной недостаточности.

Может быть использовано для прогнозирования развития плацентарной недостаточности с раннего срока беременности.

Зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2, профессор Сандакова Е.А.

Доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 Ракитина Ю.В.

Доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 Касатова Е.Ю.



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России)
ИНН 5902290120/КПП 590201001
ОГРН 1025900528873
ОКПО 01963404 ОКТМО 57701000
614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, 26
Тел. (342) 217-20-20, факс (342) 217-20-21
Телефон для справок: (342) 212-04-04
E-mail: rector@psma.ru

На № _____ № _____
от _____

УТВЕРЖДАЮ
проректор по образовательной
деятельности
ФГБОУ ВО «ПГМУ им.академика
Е.А.Вагнера Минздрава России,
д.м.н., профессор Минаева Н.В.



АКТ

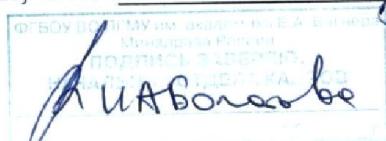
**Внедрения в учебный процесс кафедры биохимии ФГБОУ ВО «ПГМУ
им.академика Е.А.Вагнера Минздрава России патента на изобретение
№2738708 от 17.07.2020г «Способ прогнозирования фетоплацентарной
недостаточности у беременных женщин с андроидным типом ожирения»
(опубл. 15.12.2020г).**

Мы, нижеподписавшиеся, заведующая кафедрой профессор д.м.н. Терехина Н.А., доцент кафедры к.м.н. Рейк С.Э., доцент кафедры к.м.н.Акимов П.А. удостоверяем, что результаты, разработанного профессором Падрулем М.М., профессором Терехиной Н.А., врачом акушером-гинекологом Макаровой Е.Л. способа прогнозирования фетоплацентарной недостаточности у беременных женщин с андроидным типом ожирения внедрены в лекционный курс по биохимии для студентов лечебного, педиатрического, медико-профилактического и стоматологического факультетов (лекция по теме «Патология жирового обмена с 1.10.2022г. Сущность внедрения: при ожирении в результате дисбаланса адипокинов (гиперлептинемия и гипoadипонектинемия) формируется риск развития фетоплацентарной недостаточности. Способ может быть использован для прогнозирования формирования фетоплацентарной недостаточности у беременных с андроидным типом ожирения с раннего срока беременности.

Зав.кафедрой, профессор, д.м.н. Терехина Терехина Н.А.

Доцент кафедры, к.м.н. Рейк Рейк С.Э.

Доцент кафедры, к.м.н. Акимов Акимов П.А.



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России)
ИНН 5902290120/КПП 590201001
ОГРН 1025900528873
ОКПО 01963404 ОКТМО 57701000
614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, 26
Тел. (342) 217-20-20, факс (342) 217-20-21
Телефон для справок: (342) 212-04-04
E-mail: rector@psma.ru

На № _____ от _____

№ _____

УТВЕРЖДАЮ
проректор по образовательной деятельности
ФГБОУ ВО «ПГМУ им.акад.
Е.А.Вагнера Минздрава России,
профессор Минаева Н.В.

«16» ____ 2022г



АКТ

Внедрения в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «ПГМУ им.акад. Е.А.Вагнера Минздрава России патента на изобретение №2779994 от 30.06.2021г «Способ прогнозирования макросомии у беременных с андроидным типом ожирения в первом триместре беременности» (опубл. 16.09.2022г).

Мы, нижеподписавшиеся, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 д.м.н., профессор Падруль М.М., д.м.н. профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Кобайдзе Е.Г., к.м.н. доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Садыкова Г.К. удостоверяем, что результаты, разработанного профессором Падрулем М.М., профессором Терехиной Н.А., врачом акушером-гинекологом Макаровой Е.Л. способа прогнозирования макросомии у беременных женщин с андроидным типом ожирения внедрены в лекционный курс по акушерству и гинекологии для студентов лечебного, педиатрического факультетов (лекции по темам: «Экстрагенитальная патология у беременных», «Патологическое акушерство») с 01.10.2022 г.

Сущность внедрения: во время беременности с раннего срока (1 триместр) при ожирении в результате лептинерезистентности формируется риск развития крупного плода (макросомии).

Может быть использовано для прогнозирования развития макросомии с ранних сроков беременности.

Зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1, профессор Падруль М.М.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Кобайдзе Е.Г.

Доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 Садыкова Г.К.



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России)
ИНН 5902290120/КПП 590201001
ОГРН 1025900528873
ОКПО 01963404 ОКТМО 57701000
614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, 26
Тел. (342) 217-20-20, факс (342) 217-20-21
Телефон для справок: (342) 212-04-04
E-mail: rector@psma.ru

На № _____ от _____
№ _____

УТВЕРЖДАЮ
проректор по образовательной
деятельности
ФГБОУ ВО «ПГМУ им.академика
Е.А.Вагнера Минздрава России,
д.м.н., профессор Минаева Н.В.

«10» ____ 2022



АКТ

Внедрения в учебный процесс кафедры биохимии ФГБОУ ВО «ПГМУ
ФГБОУ ВО «ПГМУ им.академика Е.А.Вагнера Минздрава России патента на
изобретение №2779994 от 30.06.2021г «Способ прогнозирования макросомии
у беременных с андроидным типом ожирения в первом триместре
беременности» (опубл. 16.09.2022г).

Мы, нижеподписавшиеся, заведующая кафедрой профессор д.м.н. Терехина Н.А., доцент кафедры к.м.н. Реук С.Э., доцент кафедры к.м.н.Акимов П.А. удостоверяем, что результаты, разработанного профессором Падрулем М.М., профессором Терехиной Н.А., врачом акушером-гинекологом Макаровой Е.Л. способа прогнозирования макросомии у беременных женщин с андроидным типом ожирения внедрены в лекционный курс по биохимии для студентов лечебного, педиатрического, медико-профилактического и стоматологического факультетов (лекция по теме «Патология жирового обмена с 1.10.2022г.

Сущность внедрения: во время беременности с раннего срока (1 триместр) при ожирении в результате лептинорезистентности формируется риск развития крупного плода (макросомии). Способ может быть использован для прогноза этого гестационного и перинatalного осложнения.

Зав.кафедрой, профессор, д.м.н.

Терехина Н.А.

Доцент кафедры, к.м.н.

Реук С.Э.

Доцент кафедры, к.м.н.

Акимов П.А.





**АКТ
О КЛИНИЧЕСКОМ ВНЕДРЕНИИ**

Авторы внедрения: к.м.н., врач акушер-гинеколог Макарова Е.Л., профессор, д.м.н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГОУ ВПО «ПГМУ им.ак.Е.А.Вагнера» Падруль М.М., профессор, д.м.н., зав. кафедрой биохимии ФГОУ ВПО «ПГМУ им.ак.Е.А.Вагнера» Терехина Н.А.

Источник предложения: патент «Способ прогнозирования макросомии у беременных женщин с андроидным типом ожирения в 1 триместре беременности», регистрационный номер 279994 от 16.09.22г.

Объект внедрения: прогнозирование развития макросомии достигается путем определения типа и степени ожирения при первом скрининговом посещении беременной женской консультации при постановке на диспансерный учет по беременности, с определением наличия лептинерезистентности с расчетом индекса И (лептин/растворимые рецепторы лептина)×100. При И>500 прогнозируют макросомию у беременной женщины с ИМТ более 30 кг/м². Пациентку относят к группе риска по развитию макросомии. Получен патент.

Использовано с 1.10.2022г в рамках докторской диссертационного исследования Макаровой Е.Л. Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя заведующей женской консультации ГБУЗ ПК «ГКБ им.М.А.Тверье» врача акушера-гинеколога высшей квалификационной категории к.м.н. Трушкова А.Г., врачей акушеров-гинекологов высшей квалификационной категории: д.м.н Пирожниковой Н.М., к.м.н. Ломаевой И.Б. удостоверяем, что патент «Способ прогнозирования макросомии у беременных женщин с андроидным типом ожирения в 1 триместре беременности», регистрационный номер 279994 от 16.09.22г. используется для прогнозирования макросомии у женщин с нарушениями жирового обмена с первого триместра беременности в ГБУЗ ПК «ГКП №2» с 1.10.2022года.

Председатель:

Трушков А.Г.

Члены комиссии:

Пирожникова Н.М.

Ломаева И.Б.



**АКТ
О КЛИНИЧЕСКОМ ВНЕДРЕНИИ**

Авторы внедрения: к.м.н., врач акушер-гинеколог Макарова Е.Л., профессор, д.м.н., зав. кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГОУ ВПО «ПГМУ им.ак.Е.А.Вагнера» Падруль М.М., профессор, д.м.н., зав. кафедрой биохимии ФГОУ ВПО «ПГМУ им.ак.Е.А.Вагнера» Терехина Н.А.

Источник предложения: патент «Способ прогнозирования фетоплацентарной недостаточности у беременных женщин с андроидным типом ожирения», регистрационный номер 2738708 от 15.12.20г.

Объект внедрения: способ прогнозирования фетоплацентарной недостаточности (ФПН) у беременных с андроидным типом ожирения. Беременной в первом триместре рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), относили ее к соответствующей степени ожирения, рассчитывали коэффициент К- отношение окружности талии к окружности бедер в сантиметрах. При К менее 0,8 устанавливали гиноидный тип ожирения, при К более 0,8 выставляли диагноз андроидного типа ожирения. Далее с этого этапа участвовали в прогнозировании только беременные с андроидным типом ожирения. В сыворотке крови определяли содержание адипонектина, лептина методом ИФА. На основании полученных данных высчитывали индекс (И) путем соотношения содержания лептина к адипонектину. При значении И больше или равном 5 прогнозировали развитие фетоплацентарной недостаточности у женщин с ИМТ более 30 кг/м². Для профилактики развития ФПН женщину консультировали по вопросам питания, физической нагрузке, возможности ведения «Дневника питания», проводили антенатальный мониторинг состояния плода и фетоплацентарного комплекса. Получен патент.

Использовано, с 1.10.2022г в рамках диссертационного исследования Макаровой Е.Л.

Заключение: метод прогнозирования ФПН у беременных с ожирением может быть использован с первого триместра беременности в медицинских организациях по профилю «Акушерство и гинекология» в амбулаторных и стационарных условиях.

Мы нижеподписавшиеся. комиссия в составе: председателя зам.главного врача к.м.н. Трушков А.Г., членов комиссии: врач акушер-гинеколог Пирожникова Н.М., врач акушер гинеколог к.м.н. Ломаева И.Б. удостоверяем, что патент «Способ прогнозирования фетоплацентарной недостаточности у беременных женщин с андроидным типом ожирения», регистрационный номер 2738708 от 15.12.20г. в рамках диссертационной работы к.м.н. Макаровой Е.Л. используется для прогнозирования фетоплацентарной недостаточности у беременных с ожирением в ГБУЗ ПК «ГКБ им.М.А.Тверье» с 1.10.2022года.

Зам.главного врача

к.м.н. Трушков А.Г.

Врач акушер-гинеколог

Пирожникова Н.М.

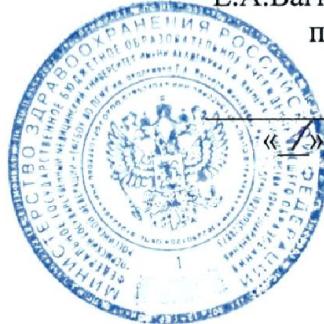
Врач акушер-гинеколог

Ломаева И.Б.

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России)
ИНН 5902290120/КПП 590201001
ОГРН 1025900528873
ОКПО 01963404 ОКТМО 57701000
614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, 26
Тел. (342) 217-20-20, факс (342) 217-20-21
Телефон для справок: (342) 212-04-04
E-mail: rector@psma.ru**

№ _____
На № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ
проректор по образовательной деятельности
ФГБОУ ВО «ПГМУ им.акад.
Е.А.Вагнера Минздрава России,
профессор Минаева Н.В.



«1» *сентябрь* 2023г

АКТ

Внедрения в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «ПГМУ им.акад. Е.А.Вагнера Минздрава России патента на изобретение №2785904 от 26.09.2022г «Способ прогнозирования синдрома задержки развития плода у беременных женщин с ожирением» (опубл. 14.12.2022г).

Мы, нижеподписавшиеся, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №2 д.м.н., профессор Сандакова Е.А., д.м.н. доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 Ракитина Ю.В., к.м.н. доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 Касатова Е.Ю. удостоверяем, что результаты, разработанного профессором Падрулем М.М., профессором Терехиной Н.А., врачом акушером-гинекологом Макаровой Е.Л. способа прогнозирования синдрома задержки развития плода у беременных с ожирением внедрены в лекционный курс по акушерству и гинекологии для студентов стоматологического, медико-профилактического факультетов, врачей акушеров-гинекологов на циклах повышения квалификации (лекции по темам: «Экстрагенитальная патология у беременных») с 01.02.2023 г.

Сущность внедрения: во время беременности с раннего срока (1 триместр) при ожирении нарушен обмен меди, повышается содержание свободной меди более 25%, что приводит к микротромбозам, формированию риска задержки развития плода.

Может быть использовано для прогнозирования развития синдрома задержки развития плода с ранних сроков беременности.

Зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2, профессор *Е.А. Сандакова* Е.А.

Доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 *Ю.В. Ракитина* Ю.В.

Доцент кафедры акушерства и гинекологии №2 *Е.Ю. Касатова* Е.Ю.

