

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ 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 ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

3.1.4 – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

**Научные консультанты –**  
доктор медицинских наук,  
профессор М.М. Падруль  
доктор медицинских наук,  
профессор Н.А. Терехина

Пермь 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ОЖИРЕНИИ И ВЛИЯНИЕ ЕГО НА АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ (обзор литературы) .....	15
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	55
2.1. Материалы и программа научного исследования .....	55
2.2. Методы научного исследования .....	63
2.2.1. Клинические методы .....	63
2.2.2. Биохимические методы .....	69
2.2.3. Статистические методы .....	74
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ .....	77
3.1. Характеристика анамнестических данных .....	77
3.2. Анализ гестации и родов .....	85
3.3. Анализ перинатальных исходов .....	96
ГЛАВА 4. АДИПОКИНЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ .....	104
ГЛАВА 5. ВИТАМИН D В ПРОГНОЗИРОВАНИИ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ .....	124
ГЛАВА 6. ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА И МЕДИ, ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТАЗА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ .....	142
ГЛАВА 7. ПРОГРАММА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ НА ЭТАПАХ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ .....	161
7.1. Оценка ведения женщин с ожирением на этапе прегравидарной подготовки .....	161
7.2. Оценка ведения женщин с ожирением на этапе беременности .....	176
ГЛАВА 8. ПРОГРАММА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ В РОДАХ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ .....	184
8.1. Оценка ведения женщин с ожирением в родах .....	184
8.2. Оценка ведения женщин с ожирением в послеродовом периоде .....	194
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	205
ВЫВОДЫ .....	231
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	234
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	236
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	238
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	283

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Проблема ожирения в современном мире приобретает масштабы эпидемии. Увеличение запасов жировой ткани опасно для человека в любом возрасте [3; 42; 74; 75; 84; 317]. В настоящее время демографические показатели нашей страны меняются не в лучшую сторону – уменьшается количество молодого трудоспособного населения, увеличивается возраст первых родов, вернулся отрицательный прирост. В таких условиях здоровье каждой молодой женщины 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» [1; 13; 31; 215; 252]. 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 [63; 91; 148; 151; 172]. Ожирение, являясь патологическим состоянием, выходит на лидирующие позиции в экстрагенитальной патологии, уступая лишь анемиям, провоцирует и усугубляет развитие акушерских и перинатальных осложнений [3; 5; 11; 74; 69; 84; 130; 216; 317; 334].

Факторы развития ожирения многочисленны и могут воздействовать как совместно, так и обособленно. Наиболее распространенными из них являются: особенности образа жизни (переедание, гиподинамия), нарушения функции эндокринной системы, генетическая предрасположенность [89; 74; 106; 340; 359]. 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, инсулинорезистентность, тогда как клинически это проявляется гипертензией, сахарным диабетом [19; 74; 78; 109; 145; 359; 369]. Репродуктивное здоровье пациентов неразрывно связано с общесоматическим. Ожирение ассоциировано со снижением фертильности, 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 [10; 62; 63; 92; 106; 107; 116; 120; 157; 259; 295; 299; 350; 413].

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 [15; 20; 40; 61; 180; 359; 369; 398]. Беременность и ожирение являются взаимозависимыми факторами, повышающими риск развития нарушений липидного и углеводного обмена, формируя акушерские, перинатальные и соматические осложнения. Дисбаланс адипокинов ассоциирован с развитием окислительного стресса, запуском проангиогенных процессов, усиливающих активность сосудисто-эндотелиального фактора роста и формирующих эндотелиальную дисфункцию. Это является основой патогенеза в формировании «больших акушерских синдромов» [356; 387]. 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 [5; 75; 105; 107; 168]. Адипокины могут быть

использованы в качестве биомаркеров метаболических расстройств и связанных с ними заболеваний [26; 56; 145; 162; 259; 326].

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 [51]. Особенности метаболизма витамина D и наличие тканевых ядерных рецепторов к 1-альфа,25-дигидроксивитамину D<sub>3</sub>, 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 [37]. 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 [137; 210; 280; 399]. В литературе широко обсуждается вопрос корреляции дефицита витамина D и осложнений беременности: невынашивание, плацентарная недостаточность, преэклампсия, гестационный сахарный диабет и др. [29; 174; 182; 273; 283; 301; 329; 405].

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 [39; 49; 184; 195]. Обсуждаются такие 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») [39]. Интересна роль меди как металла-синергиста, участвующего в кроветворении. Медь способствует депонированию в печени железа, использованию его для синтеза гемоглобина и, таким образом, стимулирует кроветворную функцию костного мозга. 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 [20].

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 – персонафицированный 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**

Разработка способов прогнозирования гестационных осложнений, на основании поиска и выявления их предикторов у женщин с ожирением и создание программ прегравидарной подготовки, ведения беременности, родов, послеродовой реабилитации для улучшения акушерских и перинатальных исходов.

### **Задачи исследования**

1. Определить влияние типа и степени ожирения женщины на частоту осложнений беременности, родов послеродового периода и перинатальные исходы.

2. Оценить и определить прогностическую значимость содержания адипокинов в сыворотке крови женщин репродуктивного возраста на прегравидарном этапе, во время беременности, после родов в зависимости от степени и типа ожирения.

3. Проанализировать содержание 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D<sub>3</sub>) в сыворотке крови женщин с ожирением до беременности, во время беременности, в послеродовом периоде в зависимости от степени и типа ожирения с целью прогностической значимости акушерских осложнений.

4. Выявить предикторы гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением в первом триместре беременности и разработать способ его прогнозирования.

5. Оценить прогностическую значимость показателей железа и меди, активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) у женщин с ожирением в развитии акушерских осложнений.

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. Разработать и оценить эффективность программы прегравидарной подготовки у женщин с ожирением.

9. Разработать и проанализировать результаты применения программ ведения беременности, родов и послеродовой реабилитации у женщин с ожирением, используя показатели адипокинового статуса, содержания 25(ОН)D<sub>3</sub>, показатели обмена железа и меди.

### **Новизна исследования**

Ожирение беременных сопровождается дисбалансом адипокинов: повышением лептина и резистина, снижением содержания растворимых рецепторов лептина и адипонектина. У женщин с ожирением формируется лептинорезистентность.

Впервые в первом триместре беременности для прогнозирования плацентарной недостаточности использован индекс отношения лептина к адипонектину (ИЛА), равный или  $>5$ , рассчитанный в первом триместре беременности у женщин с андроидным типом ожирения.

Впервые установлено, что низкие уровни 25(ОН)D<sub>3</sub> и адипонектина в сыворотке крови беременных с андроидным типом ожирения в первом триместре беременности являются предикторами гестационного сахарного диабета. В Пермском крае в 61 % случаев небеременных женщин репродуктивного возраста, в 94 % случаев при беременности выявлен гиповитаминоз D.

Зафиксировано увеличение содержания антиоксидантов церулоплазмина и трансферрина в сыворотке крови беременных с



ожирением. Обнаружена гиперферритинемия при анемическом синдроме у беременных с ожирением. Выявлена корреляция показателей сывороточного ферритина и церулоплазмينا с индексом массы тела беременных в зависимости от степени и типа ожирения.

Впервые использован индекс свободного лептина для прогнозирования макросомии в первом триместре беременности у женщин с андронидным типом ожирения.

Впервые рассчитан процент свободной меди у беременных с ожирением в зависимости от типа и степени ожирения на основании содержания общей меди и сывороточного церулоплазмينا. На основании показателя свободной меди  $\geq 25\%$  прогнозировали задержку роста плода у беременных с ожирением, начиная с первого триместра.

Разработаны и внедрены программы прегравидарной подготовки, ведения беременности и родов, послеродовой реабилитации у женщин с ожирением, проведена клиническая и биохимическая оценка эффективности этих программ.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выявлены предикторы акушерских осложнений и предложены способы их прогнозирования. 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. Выявлена прогностическая роль лептинорезистентности в развитии макросомии плода и влияние избыточного содержания свободной меди на формирование задержки развития плода у женщин с ожирением. Эффективность программ прегравидарной подготовки, ведения беременности, родов и послеродовой реабилитации у женщин с ожирением подтверждена с помощью клинических и биохимических показателей. Внедренные программы позволят

оптимизировать работу акушеров-гинекологов, улучшить материнские и перинатальные исходы у женщин с ожирением.

### **Методология и методы исследования**

В работе применена общенаучная методология, базирующаяся на совокупном подходе с использованием формально-логических, общенаучных и специальных методов. Объект исследования – женщины (беременные и небеременные) с ожирением различной степени и типа. Предмет исследования – содержание адипокинов (лептин, растворимый рецептор лептина, адипонектин, резистин), 25-гидроксиголекальциферола, 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. Ожирение беременных характеризуется нарушением баланса адипокинов и ассоциировано с более высоким риском формирования акушерских осложнений. При андроидном типе ожирения дисбаланс адипокинов, определяемый в первом триместре в сыворотке крови беременных, выраженный индексом ИЛА (ИЛА = лептин/адипонектин), является предиктором формирования плацентарной недостаточности. Расчет индекса свободного лептина беременным с ожирением позволяет прогнозировать риск макросомии с первого триместра беременности.

2. Гиповитаминоз D ассоциирован с ожирением беременных. Недостаток 25-гидроксиголекальциферола, низкий уровень адипонектина у беременных с андроидным ожирением являются предикторами гестационного сахарного диабета в первом триместре беременности.

3. Беременность в сочетании с ожирением способствует формированию изменений показателей обмена железа и меди: увеличению трансферрина, ферритина, меди, церулоплазмينا и уменьшению содержания сывороточного

железа. Расчетный показатель процента свободной меди является предиктором задержки развития плода у беременных с ожирением при значении  $Cu_{\text{своб}}$ , равном и более 25 %.

4. Прегравидарная подготовка женщин с ожирением, включающая снижение веса на 7–10 % от исходного, нормализацию адипокинового профиля, восполнение дефицита витамина D и железа является основой для снижения акушерских осложнений. Внедрение программ ведения женщин с ожирением от подготовки беременности до реабилитации после родов позволяет значимо сократить количество осложнений и улучшить состояние здоровья матери и плода.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Положения диссертационной работы соответствуют формуле специальности 3.1.4.-«акушерство и гинекология». Научные результаты диссертационного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2,4,5 паспорта акушерства и гинекологии.

#### **Степень достоверности**

Все использованные методические приемы (клинический анализ течения беременности, родов и послеродового периода у матерей и новорожденных, иммуноферментный анализ сыворотки крови, биохимический анализ крови) и способы статистической обработки соответствуют поставленным цели и задачам и позволяют получить достоверные результаты. Диссертация выполнена на достаточном клиническом материале (327 пациенток с ожирением, 180 женщин группы сравнения (с нормальной массой тела при беременности) и 20 женщин контрольной группы вне беременности с нормальной массой тела). Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на результатах собственных исследований, проанализированы с помощью адекватной

статистической обработки и соответствуют поставленным цели и задачам диссертации.

### **Апробация работы**

Основные положения научного исследования были доложены на XI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2017), I Национальном конгрессе с международным участием «Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (Москва, 2019), всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Медицинская биохимия – от фундаментальных исследований к клинической практике. Традиции и перспективы», посвященной 90-летию профессоров А.Ш. Бышевского и Р.И. Лифшица (Тюмень, 2019), VI Съезде биохимиков России (Дагомыс, 2019), межрегиональной научно-практической конференции «Женская микробиота – грани проблемы» (Пермь 2019), региональной школе РОАГ (Пермь, 2019, 2021, 2022), межрегиональной научно-практической конференции «Гормоны в жизни женщины» (Пермь, 2020), краевой научно-практической конференции «Беременность высокого риска. Проблемы и пути решения» (Пермь, 2020), XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2020), VIII Российском конгрессе лабораторной медицины (Москва, 2022), научно-практической конференции «Экстрагенитальные заболевания и беременность: нарушения фертильности, осложнения гестации» (Ижевск, 2022), XV Региональном научно-образовательном Форуме «Мать и Дитя» (Санкт-Петербург, 2022), научно-практической конференции «Здравоохранение-2023. Мужское и женское здоровье» (Казань, 2023), всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты клинико-лабораторного консилиума» (Омск, 2023).

Диссертационная работа апробирована 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, 2023). Диссертационное исследование выполнено в рамках комплексных тем научных исследований кафедры акушерства и гинекологии № 1 (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор М.М. Падруль) «Профилактика заболеваний репродуктивной системы и связанных с ней систем в различные периоды жизни женщины», номер государственной регистрации 121040500255-5 (2021–2026 гг.), и кафедры биологической химии (заведующая кафедрой – д.м.н., профессор Н.А. Терехина) «Поиск и использование новых метаболических предикторов и маркеров для совершенствования прижизненной и постмортальной диагностики заболеваний», номер государственной регистрации 121040600128-1 (2021–2026 гг.), в соответствии с утвержденным планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

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», женской консультации ГБУЗ ПК «ГКП № 2», клинического медицинского центра планирования семьи ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера. Результаты научной работы используются в образовательном процессе на кафедрах акушерства и гинекологии № 1 и № 2, биологической химии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера».

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 28 научных работ, 18 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, из них 15 статей в журнале квартилей Q1–Q2, восемь статей, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus), четыре патента на изобретение, одно учебно-методическое пособие «Гестационный сахарный диабет».

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 290 страницах текста; состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материала и методов научного исследования, глав с результатами собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Список литературы представлен 417 источниками, из них 268 работ зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 53 таблиц и 54 рисунков.

## **Личный вклад автора**

Диссертант совместно с научными консультантами сформировала концепцию и дизайн научного исследования. На основании большого объема литературных данных автором выделены наиболее значимые факторы, влияющие на развитие гестационных осложнений у женщин с ожирением. Автор консультировал и наблюдал женщин на этапе прегравидарной подготовки, беременности и лично участвовал в родоразрешении пациенток, ведении женщин на послеродовом этапе. Диссертантом лично производился забор и подготовка к исследованию биохимического материала для

биохимических анализов, оформлялись протоколы информированного согласия на исследование. Автор самостоятельно провел обработку полученных результатов, обобщил и произвел статистический анализ полученных данных. Результаты научного исследования использованы для прогнозирования и профилактики рисков акушерских и перинатальных осложнений, на их основании оформлены четыре патента на изобретение. Диссертант совместно с научными консультантами готовил и оформлял публикации научных работ, патентов по теме диссертации. Полученные результаты представлены автором на российских, межрегиональных научно-практических конференциях, конгрессах и форумах.

# Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ОЖИРЕНИИ И ВЛИЯНИЕ ЕГО НА АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ (обзор литературы)

## *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 [413]. От коморбидных состояний, связанных с избыточной массой тела, ежегодно погибает более 3 млн человек [3; 252; 414]. 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 [87]. Заболеваемость ожирением увеличилась в г. Перми и Пермском крае с начала века в 4,8 раза [43; 128]. 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 [15]. 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 [74; 122]. В последние годы было создано значительное количество рекомендаций профессиональных сообществ по лечению ожирения [74; 160; 243; 245; 311; 413].

Причины формирования ожирения многочисленны, действуют системно или каждая сама по себе. 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]. Однако идентифицированные локусы, как правило, обуславливают различия в индексе массы тела (ИМТ) менее чем на 5 % [68; 118]. Генетическая карта ожирения в настоящее время состоит из двухсот пятидесяти трех локусов [68]. Достоверными исследованиями подтверждены двадцать две ассоциации генов, включая гены, ответственные за образование гормонов лептина, меланокортина, провоспалительных цитокинов и других биологически активных веществ [410; 415]. Описаны случаи мутации гена, кодирующего синтез лептина или его рецептора, которые приводят к развитию тяжелого морбидного ожирения с рождения [221]. В иных случаях ожирение не сопровождается генетической передачей признака потомству и зависит от эпигенетических факторов. У людей с экстремальным ожирением (ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>) частота встречаемости мутации гена составляет 1–2,5 %, что при наличии высокой распространенности ожирения свидетельствует об ограниченной роли истинной генной мутации в развитии ожирения [236]. 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 [84; 235]. 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 [57; 73; 80].

Хронический стресс способствует развитию ожирения или усугубляет состояние при избыточной массе тела [90]. Повышенная выработка адреналина организмом расходует гликоген в печени, мобилизуя жир из депо. Большую роль в развитии ожирения играет мышечная слабость – саркопения [15]. 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 [74; 91]. В экспериментальных условиях на протяжении четырех поколений подтверждено влияние микробиоты матери на флору у плода [383]. Кишечная микрофлора пациенток с ожирением отличается от таковой у здоровых. Изучение видового состава показало, что при догестационном 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 при беременности: женщины с нормальным весом имеют тенденцию к увеличению титра бифидобактерий [363].

Нормальный диапазон ИМТ составляет 18,50–24,99 кг/м<sup>2</sup> (по данным ВОЗ, 2009). Индекс массы тела 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 [268; 413] (Таблица 1).

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

ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Масса тела	Риск сопутствующих заболеваний
< 16	Истощение	–
< 18,49	Дефицит веса	Есть риск иных заболеваний
18,5–24,99	Норма	Среднестатистический
25–29,99	Избыточная масса тела (предожирение)	Повышенный
30–34,99	Ожирение 1-й степени	Высок
35–39,99	Ожирение 2-й степени	Очень высок
>= 40	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 [68; 74]. Итоги исследований свидетельствуют, что ИМТ выступает показателем анатомической массы в организме и не позволяет определять количество жира и его дисфункцию. Также в рекомендациях Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI, США) и рекомендациях Европейского общества кардиологов (2013) говорится, что ИМТ не выступает надежной оценкой наличия жировой ткани, может как недооценивать, так и переоценивать ее содержание. 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 [68].

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, периваскулярном пространстве, имbibирует паренхиматозные органы, что приводит к неблагоприятным клиническим последствиям [121]. В связи с этим важно классифицировать тип отложения жировой ткани: андройдное (абдоминальное, центральное, висцеральное, «верхний» тип) и гиноидное (ягодично-бедренное, фемоглютеральное, «нижний» тип). Согласно российским клиническим рекомендациям «Ожирение» (2020) андройдный тип диагностируют при окружности талии 80 см и более у женщин, более 94 см у мужчин [74]. По рекомендации ВОЗ (2009) для установления андройдного ожирения 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 – андройдный тип ожирения (АТО) [413]. Тип жировотложения признается важным прогностическим фактором риска гипертонии, гиперлипидемии, ишемической болезни сердца, диабета и преждевременной смерти [15; 74; 306].

Существует классификация по этиопатогенетическому принципу: первичное ожирение: алиментарно-конституциональное, гипоталамическое (не все исследователи признают его существование), вторичное или симптоматическое ожирение: эндокринно-метаболическое (синдром Кушинга и др.), церебральное и др. [121].

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 [346]:

– *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.

### *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 [414]. 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 [15; 25; 46]. Известен целый ряд заболеваний, ассоциированных с ожирением:

– *болезни сердечно-сосудистой системы*: артериальная гипертензия (АГ) – в 34–64 %, сердечная недостаточность (СН), легочное сердце, болезни вен, тромбоэмболические катастрофы: инсульты, инфаркты, тромбоэмболия легочной артерии [3; 414];

– *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 %, боли в спине, миалгии, нарушение равновесия [3; 414];

– *болезни желудочно-кишечного тракта*: грыжи, гастроинтестинальный рефлюкс, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, желчно-каменная болезнь – в 34–45 % [136];

– *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 [3; 94; 235].

Экспертами ВОЗ установлена прямая корреляция между ИМТ и онкозаболеваемостью [187]. Выявлена взаимосвязь повышения показателя смертности от различных видов рака, включавших 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 [187]. В целом ожирение формирует прирост онкозаболеваемости на 1/5, являясь фактором риска [183]. Установлены эпидемиологические связи между количеством жировой ткани и риском развития сахарного диабета у 50 % пациентов с ИМТ  $>27$  кг/м<sup>2</sup>, более чем у 75 % с ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup> [61; 163; 411].

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 [25; 46; 109; 359]. Состояние инсулинорезистентности (ИР) при метаболическом синдроме – это главное звено в патогенезе АГ, дислипидемии, ИБС, нарушения углеводного обмена, гемостаза, обмена мочевой кислоты [10; 68; 141; 119; 205]. 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 [43; 343].

#### *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 [40].

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 [15]. 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 [76]. 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, влияющие не только на центры голода и насыщения в гипоталамусе, но и являющихся регуляторами выработки гонадотропных гормонов [3; 84; 76; 164]. При недостаточном количестве жира и малом количестве адипокинов задерживается начало пубертата [251]. На адипоцитах располагается большой набор поверхностных рецепторов. Липолиз стимулируется адреналином, норадреналином, гипофизарными гормонами (адренкортикотропный, тиреотропный, меланоцитстимулирующий, липотропный, лютеинизирующий и соматотропный) [80; 204]. В результате действия этих гормонов повышается активность аденилатциклазы, увеличивается образование цАМФ, активизируются липазы [135]. Липолиз увеличивается при голодании, продолжительной физической активности, охлаждении, стрессе [204]. Регуляция поглощения глюкозы жировой тканью и синтеза жиров из углеводов осуществляется под действием инсулина, за счет угнетения выработки свободных жирных кислот при ингибировании активности гормонально-зависимой липазы. 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 инсулинорезистентности (ИР) сопряжено почти всегда с ожирением [10; 135]. Отмечено изменение инсулиноподобного фактора роста не только у женщин с ожирением, но и рожденных ими детей [103]. 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 [119; 239; 320; 351]. 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 [202; 219; 220; 289]. Макрофаги образуют короноподобные структуры вокруг погибших адипоцитов. Каждый килограмм лишнего жира приводит к накоплению до 30 млн макрофагов; продукция провоспалительных цитокинов резко возрастает [156]. Гормоны жировой ткани служат сигнальными пептидами, а нарушение их выработки приводит к воспалению, патологической передаче сигнала, в результате ухудшая биометаболизм [40; 119]. 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 [83; 118]. Запасание жиров адипоцитами отражается в усилении экспрессии адипонектина, повышающего чувствительность к инсулину, и лептина, связанного с ангиогенезом [160]. Аномальные уровни адипокинов ассоциированы с

нарушением обмена углеводов – ИР и СД 2-го типа [212; 217]. Высокие уровни инсулина в совокупности с действием лютеинизирующего гормона отрицательно влияют на выработку глобулинсвязывающего половые гормоны стероида, формируется гиперандрогения, а клинически у пациентки – ановуляция [31]. Такие женщины чаще имеют висцеральный тип ожирения, их фертильность снижается, для наступления спонтанной беременности требуется больше времени, даже у пациенток с регулярными овуляторными циклами [171; 177].

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 [40; 153; 211]. Лептин определяется как нейрогормон, воздействует на гипоталамус, влияя на энергетический обмен, регулирует аппетит и незаменим для становления и функционирования репродуктивной функции [395]. Под действием лептина в клетках гипоталамуса усиливается транскрипция около 80 генов. Основные изученные эффекты лептина опосредуются через его рецепторы в гипоталамусе. Основное его влияние осуществляется через экспрессию нейрогормонов, регулирующих нейроэндокринную функцию и энергетический обмен (расход и потребление) [61; 286]. 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 [61]. Лептин ответственен за стимуляцию выработки контррегуляторного в отношении нейропептида Y глюкагоноподобного пептида-1, который нивелирует аппетит и нормализует

пищевое поведение [61]. Известно, что лептин секретируется не только клетками мезенхимы, но и вырабатывается яичниками, а во время беременности – плацентой [133]. Всё это закономерно говорит о его регуляторной роли в репродукции, когда возможна нормальная менструальная функция и фертильность. Общее количество лептина в организме пропорционально массе жировой ткани и выше у женщин [179]. 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 [200]. Изучена динамика лептинемии при беременности: особенно значимо повышение его происходит во втором триместре – на 30–100 % [285; 352; 354]. 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 [266; 395]. Пациенты с ожирением продолжают «переедать», несмотря на свой повышенный уровень лептина, что свидетельствует о нарушении у них механизма обратной связи в системе «лептин – рецептор» [27]. Наибольший дисбаланс происходит в жировой ткани, расположенной вокруг внутренних органов, нарушается 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 [166; 220]. Гиперсекреция лептина подавляет образование инсулина, нарушает взаимодействие его с рецепторами, формируя ИР в скелетных мышцах и жировой ткани [61]. 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 инсулинозависимой 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 лептинорезистентности, инсулинорезистентности, стимулируя и поддерживая эндотелиальную дисфункцию [160; 180].

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 *apM1* (*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 [61]. 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 [61]. Исследования многих специалистов указывают на то, что

содержание сывороточного адипонектина находится в обратной зависимости не только от индекса массы тела, но и отношения окружности талии к окружности бедер, содержания триглицеридов и выраженности гипергликемии, отражая инсулинорезистентность [161; 163; 245; 246; 305]. 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 [161; 392]. Точкой 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 адгезия моноцитов и тромбоцитов, блокируется выработка цитокинов макрофагами и снижается экспрессия С-реактивного протеина в жировой ткани [165]. Воспалительный процесс при достаточном уровне адипонектина подавляется. Известно, что адипонектин способен ингибировать выработку тестостерона, и это также является защитным механизмом для сохранения фертильности [159]. 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 [165]. 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 [199].

Интересен в прогнозировании коморбидных состояний при ожирении индекс отношения лептина к адипонектину (ИЛА) [79; 321]. В настоящее время он рассматривается как возможный маркер воспаления. Кардиологи, пульмонологи, терапевты используют его в работе для прогнозирования рисков заболеваний, связанных с эндотелиальной дисфункцией: сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома, бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца [79; 381]. 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 [229; 331; 369]. Резистин состоит из 114 аминокислотных остатков, принадлежит к семейству цистеинсодержащих С-терминальных доменовых 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, секретируемого 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 [409]. 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 повышено [309]. Видимо, этот механизм срабатывает при формирующейся во время беременности физиологической инсулинорезистентности, являясь компенсаторной реакцией [58]. Уровень экспрессии гена резистина значительно выражен в

жировых клетках абдоминальной области, в адипоцитах подкожно-жировой клетчатки экспрессия резистина не так выражена.

### *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 [39; 49]. 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. Как металл с переменной валентностью, железо в составе негемовых энзимов (каталазы, 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 [39]. При ожирении часто диагностируется анемия [49; 184; 388]. 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- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 вместе с адипокинами (лептин, резистин) [49]. Основной мишенью действия гепсидина является ферропортин, который осуществляет трансмембранный перенос железа в макрофагах, гепатоцитах, дуоденальных энтероцитах. 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 [249; 388]. 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. 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 [39]. 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/мл. Возможно увеличение этого показателя во время гестации, при остром и хроническом стрессе, дисфункции щитовидной железы, при болезнях печени, при ЖДА. Особенно



высок показатель меди у человека при врожденных, генетически обусловленных заболеваниях, например, болезни Вильсона – Коновалова, а показатели обмена меди служат маркерами патологии печени [131]. 90 % меди, содержащейся в организме, тесно связано с острофазным белком ферроксидазной активности церулоплазмином (ЦП), который осуществляет в периферическом кровотоке смену валентности железа с двухвалентного на трехвалентное путем окисления [36]. Избыточное количество меди может привести к нестабильности и повреждению клеток из-за окислительного потенциала свободного металла. Предотвращение поступления меди в дозах, превышающих физиологические, в норме регулируется гомеостатическими механизмами. Однако в исследованиях было показано, что  $\text{Cu}^{2+}$  повреждает клетки и вызывает экспрессию тканевого прокоагулянтного фактора [23; 388]. Такие изменения в организме могут привести к развитию внутрисосудистого свертывания крови и формирования тромбов. Несвязанная медь (так называемая свободная фракция) может оказать токсическое действие на клетки организма, увеличивать агрегацию тромбоцитов, изменять коагуляционный потенциал крови, формируя условия для тромботических рисков [388]. В организме человека фермент церулоплазмин защищает от избытка меди, связывая ее. Одна молекула этого фермента способна связывать шесть атомов  $\text{Cu}^{2+}$ . 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 [255]. 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 [36]. 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 [127; 233; 234]. 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 [17; 82]. Особые изменения минерального обмена (железа и меди) при ожирении происходят во время гестации. С началом беременности концентрация меди в сыворотке крови повышается, затем несколько снижается, доходя до минимума к родам [270]. 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 [16]. Со второй половины беременности увеличивается образование глобулинов-переносчиков металлов, что объясняет повышение содержания в сыворотке крови здоровых беременных трансферрина и церулоплазмينا. Интерпретация показателя сывороточного железа затруднена у пациенток с заболеваниями кишечника и печени, при особенностях диеты, при приеме некоторых лекарственных препаратов [222]. Более чем у половины беременных выявлен железодефицит. Однако часть пациенток, страдающих инфекционной патологией, имеют функциональный дефицит железа и не всегда требуют ферротерапии [281]. С пищей в организм беременной поступает до 20 % железа, остальные 80 % возвращаются в кровотоки 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 мембраны происходит окисление железа двухвалентного в трехвалентное с помощью церулоплазмينا [36]. 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 [36]. 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 энтероцита в кровь ферропортина [230]. Абсорбция железа из кишечника замедляется или останавливается, железо накапливается в энтероцитах, 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 [237]. 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.

*Особенности метаболизма витамина D при ожирении*

Производные витамина D являются гормонами, а некоторыми авторами относятся к адипоцитокинам [207; 314]. 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(OH)D<sub>3</sub> и 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 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. 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-ангиотензиновой систему, аполипопротеин E, фактор роста эндотелия сосудов и полимеразы-1 [37; 137]. Протеины, транскрипция которых обеспечивается за счет рецепторов витамина D, обеспечивают всасывание кальция и фосфора в кишечнике, транспортировку кальция в депо костей, иммуномодуляцию, влияют на липидный и углеводный обмены [167; 254; 378; 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, тестикулы, матка, молочная железа, плацента), становится безусловной связь влияния витамина D на репродуктивное здоровье человека [37; 48; 51]. Витамин D регулирует основные гены-мишени, связанные с имплантацией [402], играет роль в формировании иммунотолерантности и повышает результативность ЭКО [51;

72; 400], поддерживает нормальное течение беременности, рост плода, контролирует секрецию плацентарных гормонов и ограничивает синтез провоспалительных цитокинов. 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 [29; 228; 277; 303]. Фундаментальные исследования указывают на многочисленные корреляционные механизмы влияния гиповитаминоза D на развитие инсулинорезистентности и, как следствие, сахарного диабета [175; 366]. Выявлен генетический вклад полиморфизма гена CYP27B1, что способствует изменению содержания гидроксиколекальциферола у больных гестационным сахарным диабетом (ГСД) [227; 301]. Уровень 25(OH)D<sub>3</sub> 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)D<sub>3</sub> и чувствительностью к инсулину [227; 301]. Исследования отечественных и зарубежных авторов указывают на высокую распространенность гиповитаминоза D у женщин репродуктивного возраста, независимо от географического расположения места проживания пациенток [37; 51; 273; 283]. 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 [267]. 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 [404], однако исследования продолжаются. Низкий уровень 25(OH)D<sub>3</sub> 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 [156; 182; 329]. 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 [152; 401; 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) [254; 400]. При коррекции гиповитаминоза D риск развития преэклампсии у беременных снижался [37; 228; 304; 404]. Определена связь между невынашиванием беременности и гиповитаминозом D [37; 51; 72; 401]. Огромное значение витамин 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 за путем влияния на активность миометрия. Как любая мышечная ткань, клетки миометрия подвержены влиянию ионизированного кальция, а этот процесс регулируется витамином D. Merewood et al. (2009) показали обратную корреляционную связь частоты оперативного абдоминального родоразрешения и содержания витамина D. Женщины с уровнями 25(OH)D<sub>3</sub> менее 15 нг/мл родоразрешались путем кесарева сечения почти в четыре раза чаще [174]. 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 [139; 142]. 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 при гестации, начиная с детского и подросткового возраста, чаще болеют хроническими аутоиммунными заболеваниями: бронхиальной астмой, рассеянным склерозом, сахарным диабетом первого типа, шизофренией [283; 366].

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

При ожирении происходят нарушения углеводного обмена (гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе), липидного (формирование абдоминального ожирения, триглицеридемия) и белкового (дисбаланс синтеза протеинов в печени, нарушение пуринового обмена) обмена [15; 26; 42; 88; 157]. 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 [47; 123; 144; 148; 319]. 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 [203; 316; 319]. Ожирение влияет на развитие синдрома

поликистозных яичников (СПЯ), который выявляется у каждой второй женщины, в основном при абдоминальном ожирении [31; 173; 306]. Риск бесплодия возрастает соответственно степени ожирения пациентки [61; 171; 321; 368]. Афertilityность чаще связана с более низкой рецептивностью эндометрия, с нарушением суб- и эндометриального кровотока [223; 260; 319]. Потеря лишних килограммов способствует нормализации репродуктивной функции [53; 61; 69; 196]. Доказано, что снижение веса на 5–7 % у женщин с нарушением жирового обмена приводит к восстановлению ежемесячной овуляции, увеличивает процент зачатий и улучшает исходы беременности. 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 [315]. Акушерская патология у женщин с ожирением возникает в 45–85 % [63; 75; 122; 130; 146; 190; 292; 315]. 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 [14; 66; 75; 116; 190]. Обнаружена прямая связь артериальной гипертензии беременных, преэклампсии с ожирением [75; 139; 141; 167; 185; 326], их распространенность в популяции около 10 % [75; 216; 335]. При наличии сочетания андроидного ожирения и метаболического синдрома формирование преэклампсии происходит у каждой второй пациентки [145; 155]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия стимулируют реабсорбцию  $\text{Na}^+$  и воды в почках, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем, гипертрофию и ремоделирование стенок сосудов и сердца, что является важнейшими патогенетическими звеньями гипертензии [75; 216; 335]. Кроме того, гиперлептинемия при ожирении расценивается как важный механизм



формирования преэклампсии за счет нарушения обмена веществ и недостаточности гомеостатических компенсаторных механизмов во время беременности [75; 326; 390]. Некоторые авторы считают гиперлептинемию компенсаторной [98; 106; 267]. 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 [250; 253; 327]. Зачастую во время беременности впервые выявляют нарушения углеводного обмена. В норме при беременности формируется физиологическая инсулинорезистентность, за счет гиперинсулинемии и снижения чувствительности рецепторов к нему [109; 296; 325]. Оказывают влияние гормоны противоположного действия инсулину: плацентарный лактоген и фактор роста инсулина, хорионический гонадотропин, половые гормоны, кортизол, адипоцитокينات. Механизм влияния их направлен на обеспечение энергии в системе «мать – плацента – плод» за счет стимуляции липолиза и кетогенеза [35; 63; 238]. После родов все изменения нивелируются. В условиях прегестационного ожирения, особенно абдоминального, которое чаще всего уже ассоциировано с инсулинорезистентностью, происходит срыв адаптации и развивается гестационный сахарный диабет [385]. В 1980 г. ВОЗ впервые обратилось к проблеме изучения ГСД, вводит 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 [332]. Риск его развития в популяции составляет 5–6 %, при ожирении возрастает в 4 раза [91; 155]. 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 [350]. Гиперлептинемия вносит свой вклад в развитие ГСД, при этом активируются стресс-киназы, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли, С-реактивный протеин, что усугубляет инсулинорезистентность [178; 201; 379;

393]. Так, Qiu et al. обследовали 823 женщины в период с 13 недель беременности до родов и обнаружили выраженную линейную корреляцию между увеличением уровня материнского сывороточного лептина и риском развития ГСД, где при увеличении концентрации лептина на каждые десять единиц увеличивается риск развития ГСД на 20 % [262]. Провоспалительные факторы (лептин, фактор некроза опухоли, С-реактивный белок) повышаются уже с первого триместра беременности и служат маркерами инсулинорезистентности [326; 334]. 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 [324; 369]. Высокий уровень гормона прогестерона необходим для нормального течения беременности. У женщин с ожирением содержание прогестерона в адипоцитах в несколько раз выше, чем в плазме [222]. Известно, что этот гормон обладает глюкокортикоидной активностью, способствует изменениям в углеводном обмене у беременной, усугубляя периферическую инсулинорезистентность. Таким образом, при ожирении задействованы основные механизмы инсулинорезистентности: снижение количества и аффинности рецепторов (рецепторный уровень), нарушение транспорта с помощью трансмембранных переносчиков, нарушение и передачи сигнала и фосфорилирования (постмембранный уровень), поступление глюкозы в ткани снижается [144; 191; 396]. Женщины с ожирением «вступают в беременность» с патологически увеличенными, эндокринно и паракринно более «агрессивными» адипоцитами [19; 144; 261; 345]. При рекомендуемых нормах питания для беременных [59; 86] 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 [19; 88; 111; 155; 192].

Кроме того, на фоне гиперинсулинемии 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, маловесные плоды для срока гестации) [120; 144; 321; 417]. 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 [111]. Гиперандрогения и дисбаланс других половых гормонов создают условия, в 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, неполноценностью формирования и созревания ворсинчатого дерева в первую фазу инвазии трофобласта, и как итог – развитие гипоплазии плаценты [5; 47; 111; 189; 339]. В условиях ожирения, при имеющемся избытке поступления жиров и углеводов, происходит нарушение трофической функции плаценты, связанное с изменением белкового, пуринового и аминокислотного обменов [91; 181]. В этих видах обмена важную роль играет печень. У женщин с ожирением печень имbibирована жиром, функционал клеток снижается, падает белокобразовательная функция гепатоцитов, снижается поступление незаменимых аминокислот [17; 41; 77; 82; 96; 394]. Беременность при ожирении матери протекает с напряжением компенсаторно-приспособительных механизмов в фетоплацентарном комплексе [107], у каждой второй женщины при абдоминальном ожирении диагностируется плацентарная недостаточность – от компенсированного состояния до

декомпенсации [32; 66; 107; 131]. В связи с вышеперечисленными осложнениями у женщин с ожирением шанс родить здорового ребенка снижен [295]. Серьезные осложнения возникают у женщин с ожирением, связанные с нарушением гемостаза. Ожирение, как и сама беременность, – факторы риска венозной тромбоземболии. Сочетание этих двух факторов увеличивает риск тромбозов, особенно после родов, и может стать причиной материнской смертности [358]. Однако взаимосвязи ожирения с кровотечениями не обнаружено. Schummers, J.A. Hutcheon, L.M. Vodnar et. al. (2015) по результатам четвертьмиллионного когортного исследования не выявили связь послеродовых, в том числе массивных, кровотечений с индексом массы тела [347].

Мировая проблема – репродуктивные потери. Невынашивание и недонашивание беременности наблюдается в 15–37 % случаев у женщин с ожирением [47; 120; 144]. Репродуктивные потери полиэтиологичны и часто являются следствием воспаления, гормонального дисбаланса (гипопрогестеронемия, гиперинсулинемия, резистентность рецепторов), децидуального старения и сосудистых аномалий [26]. Процент оперативного родоразрешения у женщин с ожирением (планового и экстренного) возрастает в 2–4 раза, по сравнению с женщинами нормального веса [263; 348]. Показаниями для экстренного кесарева сечения чаще являются аномалии родовой деятельности или неудачные попытки индукции родов [14]. Большой объем жировой ткани способствует увеличению продолжительности времени операции и возникновению интраоперационно технических сложностей [130]. 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 [130; 318]. 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 [338]. 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 [272]. В условиях избытка жировой ткани у матери гормоны-регуляторы лактационной функции разбалансированы, возникают препятствия для нормального лактогенеза у женщины [272]. 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 [194; 338]. Стоит отметить высокую частоту послеродовой депрессии у женщин с ожирением – до 10 % [112; 117; 225; 370; 382]. Это может быть связано с дисбалансом гормонов при избытке жира, физической усталости матери, имеющей ожирение, недосыпанием, влиянием режима кормления младенца, изменением уклада жизни, в том числе сексуальной, беспокойством за свое здоровье [384]. В совокупности это может вывести женщину из психологического равновесия, усугубить состояние стресса и привести к депрессии [247; 333; 384; 389]. В такой ситуации возникает изменение регуляции стресс-системы, что приводит к нарушению адаптации организма и возникновению заболеваний обмена веществ [24]. Изменение веса во время беременности и после родов, чаще всего сохраняющийся привес рассматриваются как один из стрессорных факторов для матери: переживания за внешний вид, обвисший живот, стрии на коже, формируется дисморфофобия [21; 153]. 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. Систематический обзор и метаанализ 44 когортных исследований продемонстрируют, что даже умеренное повышение индекса массы тела беременной способствует повышению риска антенатальной асфиксии плода, мертворождения и перинатальной смертности [190]. 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 % [7; 147; 168; 275; 312]. Известно, что при макросомии риск неонатальной заболеваемости возрастает: травмы, поражения нервной системы разного генеза, метаболические расстройства [147]. Перинатальная заболеваемость и смертность выше при макросомии в 5–10 раз [55]. 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. 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 [412]. Гиперлептинемия при ожирении матери оказывает влияние на стимуляцию

синтеза соматотропина. В связи с этим у беременных с ожирением чаще формируется макросомия плода [98; 364]. Предложено определение концентрации соматотропного гормона крови у беременных в третьем триместре в качестве прогностического критерия развития макросомии плода [138]. Экспериментально установлено, что введение экзогенного лептина восстанавливает секрецию соматотропина за счет увеличения синтеза релизинг-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 [98]. Макросомия увеличивает риски травматизма новорожденного и является фактором риска развития родовой травмы, поражения как центральной, так и периферической нервной системы [9; 18; 28; 64]. Родовая травма ЦНС может проявляться как общемозговыми симптомами, так и симптомами повреждения ствола головного мозга [64; 101; 240]. 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 [101]. Другим проявлением клинического несоответствия в родах при макросомии является дистоция плечиков, которая часто осложняется травмой плечевого сплетения, переломом ключицы [168; 264]. Частота перинатальной энцефалопатии при макросомии плода составляет 4,7–76 %, в том числе в 40 % случаев она является сочетанной и проявляется синдромом двигательной дисфункции [52]. Часто у детей, рожденных с весом более 4000 г, формируются метаболические расстройства: неонатальная гипер- или гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипербилирубинемия, что требует дополнительной лечебной коррекции [312]. Еще более значимыми являются отдаленные последствия рождения крупным и гигантским плодом, оказывая влияние на здоровье во взрослом возрасте [213; 214; 300; 370]. Современные

научные исследования в области генетики позволяют определять эпигенетическое программирование потомства (взаимодействие между генами и окружающей средой) [188; 375; 408]. Избыточное потребление насыщенных жиров во время беременности изменяет экспрессию генов гипоталамуса у плода [215]. Наиболее изучены гены, ответственные за синтез орексигенных гормонов и их рецепторов (NPY, POMC и др.), регулирующих аппетит и энергетический обмен у потомства [294]; гены, ответственные за продукцию рецепторов лептина, при нарушении чувствительности которых может формироваться лептинорезистентность у плодов-макросомов [290]; гены, ответственные за выработку гипоталамических пептидов, синтезирующих галанин, энкефалин и др. у плода, которые увеличивают риск развития ожирения в будущем [298]; гены, ответственные за синтез адипонектина (защитного гормона, определяющего чувствительность к инсулину, снижающего печеночный глюконеогенез и увеличивающего расход сахара и жира в мышцах) [205]. 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 [89; 232; 298]. Материнское ожирение программирует повышенный риск развития гиперпластического ожирения у детей через экспрессию генов, путем повышения дифференциации стволовых клеток в адипоциты [308]. Выявлено уменьшение длины теломер в развивающемся организме, что инициировано ожирением матери, и это является механизмом внутриутробного программирования [342]. Белковая недостаточность, гипоксия, которые выявляются у беременной с ожирением, способствуют закладке программы риска развития ожирения у потомства [89; 203; 340]. 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 взрослой жизни [248; 312]. В эксперименте показано, что гиперкалорийная диета может спровоцировать не только макросомию, но издержку роста плода [365]. 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 [224]. Таким образом, внутриутробная среда регулирует не только риск развития заболевания, но также момент его возникновения и степень тяжести [370].

*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 [7; 52; 147]. 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. Встречаемость ГСД во всем мире растет, и показатель в среднем составляет 7–10 %, при ожирении показатель возрастает до 25–30 % [322]. Опираясь на клинические рекомендации «Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение» (2020), в России проводится двухэтапная диагностика нарушений углеводного обмена при беременности [33]. 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 [114; 257]. В 2013 г. опубликованы результаты метаанализа, подтверждающие взаимосвязь между наличием аллеля T гена rs7903146 фактора транскрипции TCF7/L2 с развитием ГСД [274]. 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 [11]. Недостатками данного способа является позднее прогнозирование и сложная методика расчета. Большое значение в прогнозировании ГСД, по мнению М.Б. Хамошиной и соавт. (2020), имеет, что кроме возраста, ИМТ, сывороточного уровня глюкозы как рутинного теста, срабатывает показатель гемоглобина крови. Анемия в первом триместре является предиктором риска развития ГСД у беременных с

исходно низким риском при его рутинной оценке [34]. 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 данный предиктор должен быть применен с осторожностью ввиду частого формирования при ожирении «анемии перераспределения», так называемой анемией хронического заболевания [49]. 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 инсулинорезистентности. Прогностическими факторами для развития ГСД некоторые авторы определили сочетание гиперлептинемии, повышенного уровня интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли (ФНО), моноцитов, С-реактивного белка (СРБ), витамина D [205; 227; 262; 334; 337]. K.Y. Lain et al. (2008) позиционируют гипoadипонектинемию в первом триместре беременности как маркер развития ГСД [226]. Низкий уровень холекальциферола снижает выработку инсулина и его рецепторную чувствительность при гестации [301; 377], а также влияет на функции Th1-, Th2-лимфоцитов и T-регуляторных клеток [150], 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 референтных границ содержания этого витамина во время гестации. S.J. Yang et al. (2014) продемонстрировали истощение запасов магния у пациенток с ГСД в послеродовом периоде [367]. 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 доплерометрией. Преимущества этого метода бесспорны: доступность, безопасность и высокая информативность [65; 244]. Однако при гестации, осложненной ожирением, чувствительность ультразвукового метода снижается и требует использования дополнительных маркеров. При этом у женщины с ожирением риск развития ФПН увеличен [5; 103; 107; 109; 116; 145]. В акушерской практике известен способ прогноза формирования ФПН, предложенный Л.В. Макаренко с соавт. (2007), путем исследования аминокислотного спектра крови и расчета коэффициента [12]. 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) проведён анализ возможности развития плацентарной недостаточности (ПН) у беременных с ожирением в зависимости от содержания оментина и адипонектина в сыворотке крови женщин на 8–9-й неделе беременности [116]. 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 (РАРР-А), фетальный гемоглобин, фактор роста плаценты – показали высокую прогностическую значимость выделения беременных в группу риска по ПН [32]. 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 [131]. 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). Эти нарушения внутриутробного состояния плода часто сочетаются и формируют перинатальную заболеваемость [9; 63; 193]. 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 [12; 113; 116]. И.Ю. Басовой с соавт. предложено проведение ультразвукового исследования плода дважды – в 23–24 и 27–28 недель беременности с необходимым приростом массы плода более 20 % [6]. 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 [129]. Интранатальная методика (первый период родов) прогноза низкоспецифична, при ошибке прогноза – рождении крупного плода – способствует увеличению плодового и материнского травматизма при родах *per vias naturalis*. 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) [102]. Определяют ЗРП по уровню инсулиноподобного фактора роста (ИФР) и сосудисто-эндотелиального фактора роста (СЭФР) в сыворотке крови беременных путем расчета коэффициент их отношения [129]. Эти прогнозные модели не учитывают фактор материнского ожирения, при котором эти лабораторные показатели (VEGF, ИФР, СЭФР) изначально не укладываются в референсные значения [141]. У.А. Дулеповой в 2011 г. с целью прогнозирования этой патологии предложено определять уровень 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  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы эритроцитов крови. Авторами выявлена высокая корреляция субклинического течения гипотиреоза и ПРД [117]. Исследования в этом направлении единичны и требуют широкого распространения. 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. 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 персонализации, приводящей к чрезмерной активности при переоценке перинатального риска и дефициту необходимой помощи при его недооценке [151; 172]. 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» (2021), где рекомендуется женщинам, готовящимся к беременности, снизить массу тела с помощью модификации образа жизни, медикаментозных и/или хирургических методов [74]. В протоколе «Преграavidарная подготовка» междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины МАРС (2020) для женщин с ожирением кроме предложенных мероприятий, рекомендовано восполнение дефицита витаминов и минералов: фолиевой кислоты – 400–800 мг в сутки, витамина D – 600–800 МЕ в сутки [115], рекомендациями отдельных авторов [95].

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 2014–2020 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 (2021–2026 гг.), 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 (2021–2026 гг.). 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 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  $>25$  кг/м<sup>2</sup> ( $n=327$ ), с ИМТ 20–25 кг/м<sup>2</sup> ( $n=180$ ). Анализ акушерских исходов, осложнений (ПЭ, невынашивание, патология плаценты и пуповины, ГСД, оперативное родоразрешение, ГСИ) 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, церулоплазмينا, 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

Когортное рандомизированное проспективное контролируемое исследование. Методом случайной выборки определены 1410 женщин 18–49 лет с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>. Отобрана группа (n=121) для наблюдения с прегравидарного этапа с применением Программы. Через три месяца в научном исследовании остались 80 пациенток (проведены биохимические исследования). Из этой группы наступившую беременность диагностировали у 68 женщин. Их них определена группа А (основная, n=36), которым применяли комплексную Программу ведения беременности, родов и послеродовой реабилитации. Методом случайной выборки определена группа В (сравнения, n=62), беременные с ожирением (беременность 6–9 недель), которым оказывали помощь в соответствии с Приказом 680н, Программу не применяли.

**Группа А (основная), женщины с ожирением, применявшие программы, n=68** (прегравидарный этап) и 36 (беременность, послеродовой период)

Ожирение I ст., n=24 (13)

Ожирение II ст., n=21 (9)

Ожирение III ст., n=23 (15)

**Группа В (сравнения), женщины с ожирением традиционного ведения, n=62**

Ожирение I ст., n=28

Ожирение I ст., n=18

Ожирение I ст., n=16

**Истинное экспериментальное исследование (исход – роды, n=72):**

- Комплексная оценка акушерских осложнений, функции лактации, соматического здоровья (АГ, СД, стеатоз) через 6–12 месяцев после родов.
- Анкета питания, анкета нарушений пищевого поведения, сексуальной функции.
- Биохимические показатели (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-гидрокси-холекальциферола

Статистическая обработка и оценка результатов показателей

Рисунок 2 – Дизайн, II этап

I ЭТАП. Выполнено проспективное обсервационное когортное клиническое исследование, в которое были включены 1534 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 2009 г., – 12 822 человека. Выбор беременных осуществляли методом случайной выборки. Объем выборки определяли по формуле при известной генеральной совокупности:

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

где  $n$  – объем выборки;

$t$  – коэффициент доверия;

$\sigma^2$  – выборочная дисперсия;

$N$  – число единиц в генеральной совокупности;

$\Delta$  – предельно заданная ошибка выборки [81].

В нашем случае:  $N$  – численность популяции составила 12 822 человек;  $t$  – коэффициент доверия или критерий достоверности (равен 1,96);  $\Delta$  – предельно заданная ошибка выборки – допустимая величина отклонения выборочной средней от генеральной средней, принята равной 5 %;  $\sigma^2$  – 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 равно или  $> 25$  кг/м<sup>2</sup>).

По данным отчетной статистики Пермьстата, формы № 12, отчетных форм проведения профилактических осмотров трудоспособного населения этот показатель разнится и составляет от 15 до 28 % [87]. Нами использована максимальная доля признака – 28 %. Путем математического подсчета выяснили необходимое количество пациенток с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> (женщины 18–49 лет). Частоту встречаемости избытка массы тела и ожирения взяли 28 % (2012), соответственно численность выборки по расчету должна составить 275 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. Индекс массы тела более 25,0 кг/м<sup>2</sup>.

*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 18–24,9 кг/м<sup>2</sup>. Пациенткам проведена оценка роста-весовых характеристик: классифицированы по степени и типу ожирения. Всем пациенткам 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 УЗ-сканирование 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 когортное рандомизированное контролируемое экспериментальное исследование. 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  $30 \text{ кг/м}^2$ ) 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 2016 г., – 11 766 женщин. Выбор пациенток осуществляли методом случайной выборки. Объем выборки определяли по формуле для расчета выборки при проведении исследования, в котором предполагается сравнение двух групп:

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

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) [3; 5; 43; 74];

$Q_1$  – 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 % [243]. Используя формулу, путем математического подсчета необходимый объем выборки составил 62,11 человека. Через три месяца в Программе остались 80 женщин, которым проведены биохимические методы исследования с определением в сыворотке железа, меди, трансферрина, ферритина, церулоплазмينا, растворимого рецептора лептина, 25-гидроксиколекальциферола. Пациенткам применялась программа прегравидарной подготовки

(Приложение 1). В течение года забеременели 68 женщин. При наступлении беременности в исследовании согласились участвовать 36 пациенток (Группа А, основная). Из 68 беременных пациенток 11 человек переехали в другой регион проживания, 21 пациентка отказалась от участия в Программе.

Женщинам основной группы ( $n=36$ ) применяли комплексную программу ведения беременности, родов и послеродовой реабилитации (см. Приложение 1). Группу сравнения (группа В,  $n=62$ ) составили беременные женщины в первом триместре с ожирением в возрасте 18–49 лет, обратившиеся в Центр, этим женщинам оказывали помощь в соответствии с Приказом № 572н от 1.11.2012, Программу не применяли. Группа сравнения 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  $30 \text{ кг/м}^2$ .

*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 (по биохимическим показателям) составили здоровые женщины репродуктивного возраста с ИМТ  $18\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$ .

Объем исследования включал в себя анализ жалоб, сбор анамнеза жизни, акушерско-гинекологического анамнеза, клинический осмотр, УЗИ плода (согласно Приказу № 572н от 1.11.2012г Министерства здравоохранения



России «Об утверждении порядка по оказанию медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением вспомогательных технологий)»). 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, сексуальной функции) 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-гидроксиколекальциферола, ГГТП. Дополнительно проведено УЗ-сканирование печени, консультации терапевта. Осуществлена статистическая обработка результатов, оценка эффективности разработанных Программ прегравидарной подготовки, ведения беременности, родов, послеродовой реабилитации у женщин с ожирением по данным клинико-лабораторных исследований. Написаны практические рекомендации.

## 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 женщиной, 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 +0,1 кг. Индекс массы тела рассчитывали как отношение веса в килограммах к росту в квадрате в метрах. При ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> устанавливали избыток массы тела, при ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и выше – ожирение. Основная группа ранжирована на подгруппы: 1-я – избыточная масса тела (ИМТ=25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>); 2-я – ожирение первой степени (ИМТ=30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>); 3-я – ожирение второй степени (ИМТ=35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup>); 4-я – ожирение третьей степени – морбидное (ИМТ более 40,0 кг/м<sup>2</sup>). Всем пациенткам проводили измерение окружности талии в сантиметрах по стандартной методике (измерительной ленты горизонтально на уровне наиболее верхней части гребней подвздошных костей вокруг живота без сдавления кожи в конце выдоха). 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 рандомизировали по типу ожирения.

*Шкалы оценки физической активности, нарушений сна, стереотипа питания, нарушений пищевого поведения, индекса женской сексуальности 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 ранжирована 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) [186; 242].

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  $\geq 600$  MET в неделю [242]. Опросник GPAQ относится к международной системе мониторинга, одобренной ВОЗ – STEPS [186; 242; 391].

Приверженность 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 [85]. Если продуктовый состав соответствовал данным рекомендациям, стереотип питания считали удовлетворительным, в обратном случае – неудовлетворительным.

Оценку нарушений пищевого поведения проводили с помощью опросника [380]. Оценку данных проводили, 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 (ЭМП). 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 безотчетно, без ограничений. Эмоциональное пищевое поведение характерно пациенткам 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. Вейн, 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 [24; 128].

Для оценки риска послеродовой депрессии у всех рожениц использовали Эдинбургскую шкалу (Edinburgh Post Natal Depression – ESPD), которая относится к субъективным шкалам и применяется для скрининга [112]. 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.

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

У всех пациенток определяли Индекс женской сексуальной функции – Female Sexual Function Index (FSFI) через 6 и 12 месяцев после родов путем самоконтролируемого анкетного опроса, включающего 19 пунктов. Полученная сумма в баллах позволяла оценить особенности желанья, возбуждения, lubricации, оргазма, достижения сексуального удовлетворения, наличие диспареунии. Наилучшим результатом считали максимальную сумму баллов.

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 звукопроводимости, ухудшение визуализации вен печени [17].

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 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 30 мм устанавливали многоводие, при менее 10 мм – маловодие. Исследование материнской и плодовой гемодинамики с помощью доплерографии проводили в следующих сосудах: маточных артериях, артерии пуповины, аорте плода, средней мозговой артерии. Оценка этих показателей определялась по систолодиастолическому отношению, отражающему отношение максимальной систолической 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 Nadlok. 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 исследования*

Всем женщинам 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, мечеными 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). 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 <sup>2</sup>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
<25	92	13,6	5,4
25–30	56	13,9	8,6
>30	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.

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 инкубируя в лунках микропланшета спектрофотометра. Лунки покрыты козьими поликлональными антителами к резистину человека. Проведена инкубация (60 мин), далее осуществляли промывание лунок и иммобилизировали 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.

Активность гамма-глутамилтранспептидазы определяли с использованием набора реактивов Gamma-GT FS (DiaSys, Германия) по методу, представленному в [279]. Гамма-глутамилтрансфераза катализирует реакцию переноса глутаминовой кислоты на акцептор – глицил-глицин, с образованием 5-амино-2-нитробензоата. Скорость образования сопровождается повышением оптической плотности образца, прямо

пропорциональна активности гамма-глутамилтрансферазы и измеряется фотометрически при длине волны 405 нм.

В сыворотке крови женщин определяли уровень витамина D по его метаболиту 25-гидроксиколекальциферол ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ ). Определение проводили в сыворотке крови женщин натощак, утром, путем забора крови из локтевой вены. Пользовались методом иммунохемилюминесценции (СМІА) с помощью автоматического биохимического анализатора фирмы Abott Architect 2000, производитель США. Показатели ранжировали в соответствии со следующими значениями: норма витамина D – более 30 нг/мл, недостаток витамина D – 29,9–20 нг/мл, дефицит витамина D – показатель менее 20 нг/мл [8; 44].

Изучали показатели минерального обмена у пациенток. Содержание железа сыворотки крови определяли колориметрическим методом без депротеинизации [282]. 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 [207]. 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) [125] на планшетном спектрофотометре Multiscan Plus spectrophotometer (Labsystem Multiscan Plus, Labsystem, Helsinki, Финляндия). Референсные значения представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Содержание сывороточного ферритина в крови женщин (норма)

Категория женщин	Содержание ферритина, нг/мл
Взрослые женщины	10–150
Беременные, первый триместр	60–90
Беременные, второй триместр	25–70
Беременные, третий триместр	10–15

Содержание меди определяли колориметрическим методом [282]. Содержание церулоплазмينا в сыворотке крови определяли по В.С. Камышникову [54]. Результаты сравнивали с контрольной пробой. Проводили вычисление процентного содержания свободной меди в сыворотке крови женщин. Расчет показателя «свободной» фракции меди ( $Cu_{\text{своб}}$ ) проводили по формуле:

$$Cu_{\text{своб}} = (Cu_{\text{об.}} - (ЦП \cdot 3)) / Cu_{\text{об.}} \cdot 100,$$

где  $Cu_{\text{своб}}$  – процентное содержание «свободной» фракции меди в сыворотке крови, %;

$Cu_{\text{об.}}$  – содержание общей меди в сыворотке крови, мг/дл (для перерасчета из мкмоль/л показатель меди необходимо умножить на коэффициент 63,55);

ЦП – содержание церулоплазмينا в сыворотке крови, мг/мл;

1 – коэффициент пересчета.

Высчитывали индексы, характеризующие дисбаланс адипокинов:

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

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

### 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 Lenovo™, ideapad320 (China) в среде Windows 7. Определение необходимого объема выборок для получения достоверных результатов исследования осуществлялось методом математического планирования [81]. Проводили анализ параметрических и непараметрических распределений величин. Для каждой исследуемой характеристики с нормальным распределением производили расчет статистических параметров:  $M$  – средняя арифметическая величина,  $\sigma$  – 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 ( $Q_1 - Q_3$ ) первая – третья квартиль. Сравнение показателей при непараметрическом распределении использовали  $U$ -критерий Манна – Уитни. Проверку статистической значимости различий переменных проводили по оценке критерия Пирсона ( $\chi^2$ ). 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:

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

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

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

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

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:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}};$$

$$z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n,$$

где  $p$  – вероятность возникновения изучаемого исхода,  $x_1 \dots x_n$  – значения факторов риска, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале,  $a_1 \dots a_n$  – 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  $\chi^2$ . Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, в нашем исследовании служил показатель Найджелкерка.

Применяли 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.

### 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 женщин				
	сравнения группа, <i>n</i> =180	основная группа, <i>n</i> =327	предожи- рение, <i>n</i> =89	АТО, <i>n</i> =108	ГТО, <i>n</i> =130
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> <sub>1</sub>					0,002
Уровень образования, <i>n</i> /%					
Высшее	120 /66,7	159/48,6	32/35,9	52/48,2	75/53,9
<i>p</i> <sub>1</sub>		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<i>p</i> <sub>2</sub>					0,346
Средне- специальное	46/25,6	126/38,5	19/21,34	35/32,4	72/40
<i>p</i> <sub>1</sub>		0,082	0,516	<0,001	<0,001
<i>p</i> <sub>2</sub>					0,197
Среднее	14/7,7	42/12,9	3/3,4	21/19,4	15/6,1
<i>p</i> <sub>1</sub>		<0,001	0,230	<0,001	0,534
<i>p</i> <sub>2</sub>					<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> <sub>1</sub>		0,032	0,066	0,011	0,494
<i>p</i> <sub>2</sub>					0,072
Рабочая	60/33,3	42/12,8	13/14,6	8/7,4	21/16,1
<i>p</i> <sub>1</sub>		<0,001	0,002	<0,001	<0,001
<i>p</i> <sub>2</sub>					0,025
Домохозяйка	8/4,4	36/11,0	5/5,6	11/10,2	20/15,4
<i>p</i> <sub>1</sub>		0,03	0,834	0,110	0,003
<i>p</i> <sub>2</sub>					0,236
Безработная	4/2,2	23/7	4/4,5	11/10,2	8/6,1
<i>p</i> <sub>1</sub>		0,021	0,302	0,004	0,077
<i>p</i> <sub>2</sub>					0,254



Продолжение Таблицы 5

Параметр	Группа женщин				
	сравнения группа, n=180	основная группа, n=327	предожирение, n=89	АТО, n=108	ГТО, n=130
Учащаяся	14/7,9	23/7,0	9/10,1	5/4,6	9/6,9
$p_1$		0,758	0,520	0,298	0,777
$p_2$					0,455
Стереотип питания, n/%					
Удовлетворительный	64/35,5	80/24,4	26/29,2	21/19,4	33/25,4
$p_1$		0,009	0,3	0,004	0,057
$p_2$					0,277
Неудовлетворительный	116/64,5	247/75,6	63/70,8	87/80,6	97/74,6
$p_1$		0,009	0,3	0,004	0,057
$p_2$					0,277
Сон, n/%					
Без нарушений сна	108/60	151/46,1	52/58,4	43/39,8	56/43,0
$p_1$		0,003	0,805	<0,001	0,004
$p_2$					0,612
Пограничные нарушения сна	66/36,7	169/51,6	36/40,5	60/55,6	73/56,1
$p_1$		0,002	0,548	0,002	<0,001
$p_2$					0,927
Выраженные нарушения сна	6/3,3	7/2,1	1/1,1	5/4,6	1/0,9
$p_1$		0,417	0,285	0,579	0,134
$p_2$					0,059
Физическая активность (ФА), n/%					
Низкий	115/63,9	268/81,9	67/75,3	91/84,3	110/84,6
$p_1$		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
$p_2$					0,940
Средний	50/27,8	58/17,7	21/23,6	17/15,7	20/15,3
$p_1$		0,009	0,465	0,02	0,011
$p_2$					0,940
Высокий	15/8,3	1/0,3	1/1,1	0	0
$p_1$		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Курение, n/%					
Курение до беременности	45/25	118/36	30/33,7	41/37,9	40/30,8
$p_1$		0,011	0,134	0,020	0,262
$p_2$					0,244
Курение при беременности	11/20	56/17,1	14/15,7	21/19,4	10/13,8

Параметр	Группа женщин				
	сравнения группа, n=180	основная группа, n=327	предожирение, n=89	АТО, n=108	ГТО, n=130
$p_1$		<0,001	0,011	<0,001	0,585
$p_2$					0,008
Пассивное курение	69/38,3	157/48	38/42,7	61/56,4	60/46,1
$p_1$		0,036	0,492	0,003	0,169
$p_2$					0,113

Примечание:  $p_1$  – в сравнении с беременными с нормальным весом (группа сравнения);  $p_2$  – 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 (см. Таблицу 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. 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 продолжили 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 %) (см. Таблицу 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).

Таблица 6 – Характеристика пищевого поведения беременных

Пищевое поведение беременных	Группа сравнения, $n=180$	Основная группа, $n=327$	$p$
Нормальное пищевое поведение, $n/\%$	117/65	22/6,7	0,001
РПП, итого выявленные в группе, $n/\%$	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, $n/\%$	9/14,3	8/2,6	0,001
Эмоциогенный тип РПП, $n/\%$	10/15,8	115/37,7	0,001
Ограничительный тип РПП, $n/\%$	27/42,9	5/1,63	0,001

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 (см. Таблицу 6). При таком виде РПП основой усиленного реагирования на внешние раздражители (приятный запах, красивый вид блюд и другие) является повышенный аппетит, при этом для таких женщин характерно замедленно наступающее чувство насыщения [341]. На втором месте в основной группе женщин выявлено изолированное эмоциогенное РПП в 37,7 % случаев, что статистически отличалось от группы сравнения,  $p=0,001$ . Этот тип расстройств чаще характеризует эмоционально нестабильное состояние пациентов [142]. Возможно, это связано с «заеданием» эмоций и переживаний во время гестации, тревог о предстоящих родах.

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 преобладали воспалительные заболевания: в основной группе – ВЗОМТ в 40,0 % случаев, в группе сравнения воспалительные заболевания влагалища – в 37,2 %. НМЦ, 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), фертильность восстановили после лечения, в том числе на фоне попыток снижения веса. Не было различий по встречаемости миомы, рубца на матке, специфических ИППП (см. Таблицу 7).

Таблица 7 – Гинекологическая заболеваемость женщин с ожирением

Гинекологические заболевания	Группа женщин, n/%				
	сравнения группа, n=180	основная группа, n=327	предожи- рение, n=89	АТО, n=108	ГТО, n=130
НМЦ в анамнезе	40/22,2	123/37,6	22/24,7	53/49,0	48/36,9
$p_1$		0,001	0,648	0,001	0,005
$p_2$					0,059
СПЯ	26/14,4	74/22,6	12/13,5	48/44,4	14/10,8
$p_1$		0,02	0,832	0,001	0,2
$p_2$					0,001
Заболевания шейки матки в анамнезе	78/43,3	137/41,9	42/47,2	45/41,7	50/38,5
$p_1$		0,755	0,550	0,782	0,390
$p_2$					0,616
Миома матки	6/3,3	7/2,1	1/1,1	4/3,7	2/1,5
$p_1$		0,417	0,285	0,868	0,326
$p_2$					0,289
Рубец на матке после КС	17/9,4	28/8,5	8/9,0	16/14,8	4/3,0
$p_1$		0,739	0,904	0,166	0,028
$p_2$					0,002
Бесплодие в анамнезе	0	43/15,3	0	21/19,4	22/15,4
$p_1$		0,001	0,04	0,001	0,001
$p_2$					0,02
ВЗОМТ в анамнезе	51/28,3	131/40,0	31/34,8	51/47,2	49/37,7
$p_1$		0,009	0,276	0,002	0,08
$p_2$					0,139
ИППП в анамнезе	10/5,6	28/8,6	8/9,0	9/8,3	11/8,5
$p_1$		0,219	0,290	0,358	0,316
$p_2$					0,972
Инфекции влагалища	67/37,2	99/30,3	24/27,0	43/39,8	32/24,6
$p_1$		0,111	0,095	0,662	0,019
$p_2$					0,012

Коэффициент экстрагенитальной патологии на одну женщину в основной группе составил 2,7; а в группе сравнения – 0,6. Наиболее часто в основной группе встречались следующие заболевания: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), артериальная гипертензия (АГ), анемия, хронический пиелонефрит, варикозная болезнь вен нижних конечностей (Таблица 8). В группе сравнения тройка часто выявляемой экстрагенитальной патологии: анемия, хронический пиелонефрит, варикозное расширение вен (см. Таблицу 8).

Таблица 8 – Экстрагенитальная заболеваемость у женщин с ожирением

Экстрагенитальные заболевания	Группы женщин, n/%				
	сравнения группа, n=180	основная группа, n=327	предожи- рение, n=89	АТО, n=108	ГТО, n=130
Анемия	40/20,2	82/25	25/28,0	32/29,6	25/19,2
$p_1$		0,472	0,291	0,160	0,524
$p_2$					0,722
Заболевания сердечно-сосудистой системы					
Артериальная гипертензия	3/1,7	100/30,6	24/27	48/44,4	28/21,5
$p_1$		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
$p_2$					<0,001
Вегетососудистая дистония	12/6,6	15/4,6	4/4,5	5/4,6	6/4,6
$p_1$		0,319	0,479	0,478	0,447
$p_2$					0,996
ВБНК	26/14,4	104/31,5	27/30,3	37/34,2	40/30,8
$p_1$		<0,001	0,003	<0,001	<0,001
$p_2$					0,567
Врожденный порок сердца	0	2/0,61	1/1,1	0	1/0,8
$p_1$		0,294	0,155	1,000	0,239
Заболевания дыхательной системы					
Бронхиальная астма	1 (0,6)	4/1,2	2/1,1	1/0,9	1/0,8
$p_1$		0,467	0,214	0,715	0,817
$p_2$					0,896
Хронический бронхит	4/2,2	32/9,8	8/9,0	14/13,0	10/7,7
$p_1$		0,002	0,012	<0,001	0,023
$p_2$					0,179
Заболевания ЖКТ и печени					
Хронический гастрит	10/5,6	28/8,6	8/9,0	8/7,4	12/9,2
$p_1$		0,020	0,290	0,530	0,214
$p_2$					0,614
Язвенная болезнь желудка/ДПК	0	7/2,1	3/3,4	3/2,8	4/3,0
$p_1$		0,049	0,013	0,025	0,018
$p_2$					0,892
Хронический панкреатит	0	11/3,4	5/5,6	5/4,6	1/0,8
$p_1$		0,013	0,002	0,004	0,239
$p_2$					0,059

Экстрагенитальные заболевания	Группы женщин, n/%				
	сравнения группа, n=180	основная группа, n=327	предожи- рение, n=89	АТО, n=108	ГТО, n=130
Хронический холецистит	4/2,2	50/15,3	20/22,5	28/26,0	12/9,2
$p_1$		<0,001	<0,001	<0,001	0,006
$p_2$					<0,001
Хронический гепатит	0	3/0,9	1/1,1	1/0,9	1/0,8
$p_1$		0,198	0,155	0,196	0,239
$p_2$					0,896
МАЖБП	38/21,1	177/54,5	27/30,3	103/92,6	48/38,5
$p_1$		<0,001	0,097	<0,001	0,003
$p_2$					<0,001
Заболевания мочевых путей					
Хронический пиелонефрит	31/17,2	65/19,9	19/21,3	21/19,4	25/19,2
$p_1$		0,466	0,414	0,636	0,651
$p_2$					0,967
Хронический цистит	4/2,2	14/4,3	5/5,6	4/3,7	5/3,8
$p_1$		0,231	0,146	0,459	0,401
$p_2$					0,955
Мочекаменная болезнь	2/1,1	12/3,7	2/2,2	3/2,8	7/5,4
$p_1$		0,093	0,469	0,295	0,028
$p_2$					0,319
Заболевания эндокринной системы					
Гипотиреоз	12/6,6	18 /5,8	5/5,6	5/4,6	8/6,2
$p_1$		0,596	0,740	0,478	0,857
$p_2$					0,607
Аутоиммунный тиреоидит	2/1,1	4/1,2	1/1,1	1/0,9	2/1,5
$p_1$		0,735	0,556	0,720	0,593
$p_2$					0,421
Заболевания глаз					
Миопия	33/18,3	64/19,6	19/21,3	18/16,7	27/20,8
$p_1$		0,735	0,556	0,720	0,593
$p_2$					0,421
Заболевания ЦНС					
Мигрень	6/3,5	6/1,8	2/2,2	1/0,9	3/2,3
$p_1$		0,289	0,622	0,200	0,596
$p_2$					0,410

## 3.2. Анализ гестации и родов

Проведена оценка течения данной беременности у женщин в группах. В Таблице 9 представлены гестационные осложнения у женщин основной группы, группы сравнения и пациенток с избыточной массой тела.

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

Осложнения гестации	Группа сравнения, $n=180$ , (n/%)	Основная группа, $n=327$ (n/%)	$p$	Группа с ИЗ36МТ, $n=89$ (n/%)	$p$	$p_1$
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	<0,001	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.



Вторая половина беременности была отягощена следующими гестационными осложнениями: преждевременное излитие околоплодных вод (13,7 % в основной группе и 8,9 % в группе сравнения;  $p=0,10$ ); патологическая прибавка веса (43,4 и 32,8 %;  $p=0,53$ ), гестационный сахарный диабет (ГСД) (24,4 и 10,5 %;  $p<0,001$ ), артериальная гипертензия (АГ), вызванная беременностью (16,8 и 9,4 %;  $p=0,02$ ), преэклампсия (ПЭ) умеренная (6,4 и 2,2 % соответственно;  $p=0,03$ ) и ПЭ тяжелая (10,6 и 1,1 %;  $p<0,001$ ), HELLP-синдром (1,2 и 0 %;  $p=0,13$ ), ПН, определяемая клинически в виде нарушения маточно-плацентарного кровотока, дистресса плода (21,3 и 14,4 %;  $p=0,05$ ), ПН, определяемая морфологически при исследовании последов (51,8 и 20,0 %;  $p<0,001$ ), внутрипеченочный холестаз (15,2 и 10 %;  $p=0,02$ ), кровотечение во время беременности (3,0 и 7,2 %;  $p=0,06$ ) (см. Таблицу 9).

В группе женщин 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 ( $p<0,001$ ) (см. Таблицу 9).

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

Количество выявляемой экстрагенитальной патологии возросло в группах. Анемия выросла на 11,3 % в основной группе и на 10,4 % в группе сравнения; 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).

Таблица 10 – Гестационные осложнения у женщин с ожирением и у женщин с андронидным и гиноидным типом ожирения

Осложнение	Группа с ожирением, $n=238$ (n/%)	ГТО, $n=130$ (n/%)	$p$	АТО, $n=108$ (n/%)	$p$	$p_1$
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	36/33,3	0,43	21/16,2	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	0,19
ПН клинически	62/26,1	20/18,5	0,02	22/16,9	0,25	0,31
ПН морфологически	154/64,8	75/57,7	0,18	79/73,1	0,12	0,01
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;  $p_1$  – относительно группы женщин с гиноидным типом ожирения (ГТО).

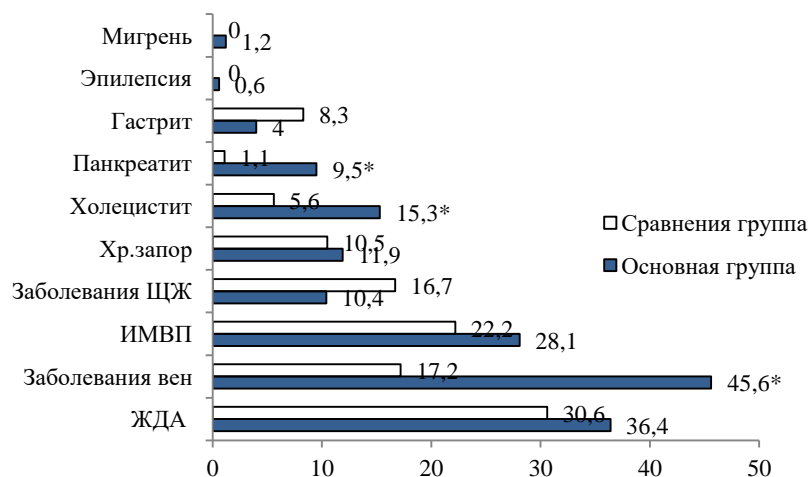


Рисунок 3 – Сопутствующая экстрагенитальная патология у женщин с ожирением, % (\* $p < 0,05$ )

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 (10,4 и 16,7 %,  $p=0,139$ ), где преобладал гипотиреоз (см. 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).

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

Экстрагенитальная патология, выявленная в течение настоящей беременности	Доля пациенток				$p$	Доля пациенток	
	АТО, $n=108$		ГТО, $n=130$			Избыток массы тела, $n=89$	
	абс.	%	абс.	%		абс.	%
Анемия	48	44,4	38	29,2	0,015	33	37,0
ИМВП	27	25	40	30,8	0,325	25	28,0
Гастрит	7	6,5	2	1,5	0,047	4	4,5
Хронический холецистит	12	11,1	9	6,9	0,106	29	32,6
Хронический панкреатит	15	13,9	7	5,4	0,003	9	10,1
Хронический запор	16	14,8	12	9,2	0,057	11	11,2

Заболевания вен нижних конечностей	46	42,6	62	47,7	0,432	41	46
Заболевания щитовидной железы	15	13,9	11	8,5	0,182	8	9
Эпилепсия	1	0,9	0	0	0,226	1	1,1
Мигрень	0	0	3	2,3	0,503	1	1,1

Анализируя сроки родов в группах пациенток, выявлено, что в основной группе роды произошли в срок в 82,5 % случаев, по сравнению с таковыми в группе женщин с нормальной массой тела – в 89,4 %;  $p=0,682$ . При АТО в срок родили еще меньше женщин – 78,6 %, в этой же группе в два раза чаще пациенток родоразрешали досрочно, чем в группе с ГТО (15,5 против 7,8 %, при  $p=0,176$ ) (Рисунок 4).

Женщины из группы с ГТО не отличались сроками родоразрешения от таковых у пациенток с нормальной массой тела.

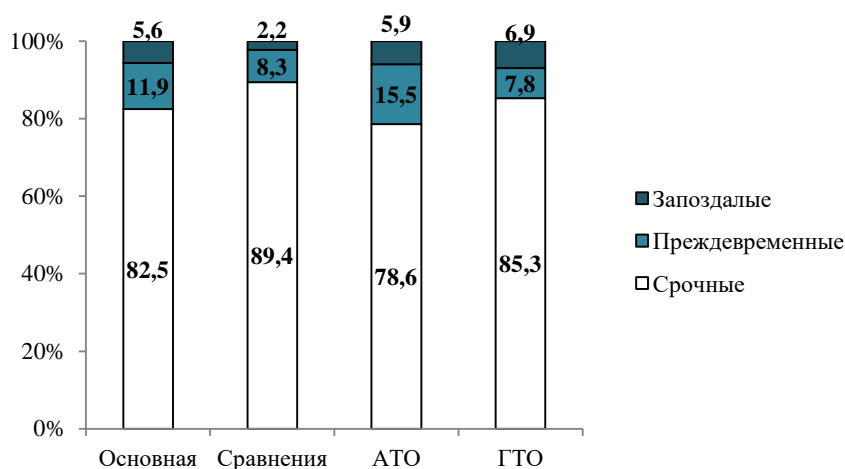


Рисунок 4 – Доля срочных, преждевременных и запоздалых родов у женщин с ожирением, %: О – женщины с ожирением (основная группа); С – женщины с нормальной массой тела (группа сравнения); АТО – женщины с андронидным ожирением; ГТО – женщины с гиноидным ожирением

Сравнивая метод родоразрешения, можно отметить, что в 33,2 % женщин с нормальной массой тела родоразрешены путем кесарева сечения в сравнении с 41,6 % пациенток основной группы,  $p=0,691$ . Самый

высокий процент кесарева сечения выявлен в группе женщин с АТО – 54,3 % ( $p=0,01$  относительно группы сравнения). При гиноидном отложении жира кесарево сечение встречалось реже – в 29,8 % случаев,  $p=0,05$  (Рисунок 5).

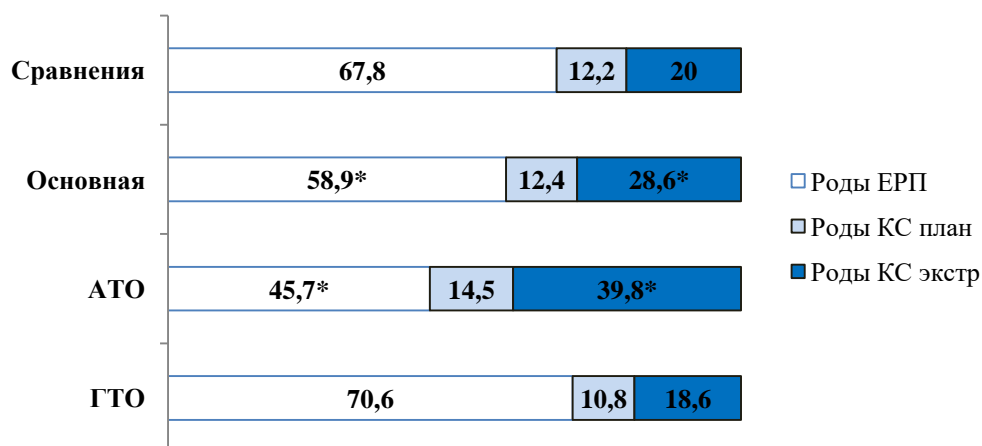


Рисунок 5 – Методы родоразрешения у женщин с разными типами ожирения, %: ЕРП – естественные родовые пути; КС план – плановое абдоминальное оперативное родоразрешение; КС экстр – экстренное абдоминальное оперативное родоразрешение,  
\*  $p<0,05$  (относительно группы сравнения)

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).

Таблица 12 – Показания оперативного родоразрешения у женщин с разными типами ожирения

Родоразрешение показания	Доля пациенток		<i>p</i>	Доля пациенток		<i>p<sub>1</sub></i>
	основная, <i>n</i> =132 ( <i>n</i> /%)	сравнения, <i>n</i> =58 ( <i>n</i> /%)		АТО, <i>n</i> =56 ( <i>n</i> /%)	ГТО, <i>n</i> =38 ( <i>n</i> /%)	
Плановое КС	40/30,3	22/37,9		15/26,7	14/36,8	
Рубец/рубцы на матке	28 /21,1	17/29,3	0,227	9/16	8/21,0	0,539
Тазовое предлежание плода	6/4,3	3/5,2	0,852	2/3,5	4/10,5	0,176
Предлежание плаценты	2/1,5	0/0	0,346	1/1,8	1/2,6	0,781
Экстрагенитальная патология	4/3	2/3,4	0,880	3/5,4	1/2,6	0,521
Экстренное КС	92/69,7	36/62,1	<i>p</i>	41/73,3	24/63,2	<i>p</i>
Нарушения РД	56/42,4	15/25,8	0,030	30/53,5	26/68,4	0,150
Затрудненные роды вследствие несоответствия размеров таза и плода	5/3,8	1/1,7	0,454	4/7,1	1/2,6	0,339
Отсутствие эффекта от родовызывания	12/9,0	4/6,9	0,616	10/17,8	2/5,2	0,05
Дистресс плода	6/4,5	10/17,2	0,004	3/5,4	3/7,9	0,622
Роды, осложнившиеся выходом мекония в околоплодную жидкость	5/3,8	6/10,3	0,075	3/5,4	2/5,2	0,985
ПЭ тяжелой степени, HELLP	8/6,0	0/0	0,056	6/10,7	2/5,2	0,353

Примечание: *p* – по сравнению с группой сравнения; *p<sub>1</sub>* – по сравнению с группой с ГТО.

Показаниями для экстренного родоразрешения оперативным путем в основной группе были нарушения родовой деятельности, клинический узкий таз, неэффективная индукция родов, ПЭ тяжелой степени, дистресс плода, роды,

осложнившиеся выходом мекония в околоплодные воды (см. Таблицу 12).  
Различия в группах недостоверны.

Осложнений в родах представлены в Таблице 13. Выявлено, что у женщин с избытком массы тела и ожирением чаще встречались аномалии родовой деятельности – в 54,4 против 35 % при  $p < 0,001$ , где превалировала слабость РД, что требовало родоусиления (46,1 против 26,1 % при  $p < 0,01$ ) на фоне перидуральной анальгезии (ПЭДА) (54,4 против 28,9 % при  $p < 0,001$ ).

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

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

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

Дистресс плода развился чаще в 2 раза у женщин в группе с большей массой тела (6,7 и 3,3 % соответственно при  $p=0,11$ ). Только в основной группе были следующие осложнения: дистоция плечиков (3,3 %), применение пособий по Мак-Робертсу (3,3 %), Рубин 1,2 (2,1 %). В группе женщин с АТО интранатальные осложнения и пособия в родах встречались чаще, чем в группе женщин с ГТО: нарушения РД (70,3 % при  $p=0,06$ ), ПЭДА (48,5 % при  $p<0,001$ ), дистоция плечиков (6,5 % при  $p=0,2$ ), вакуум-экстракция плода (9,2 % при  $p=0,37$ ). Дистресс плода встречался с одинаковой частотой в группах. Женщины с избыточной массой тела имели частоту интранатальных осложнений, сравнимую с таковой у женщин с нормальным весом (см. Таблицу 13).

Течение послеродового периода у части женщин сопровождалось осложнениями, среди которых преобладали нарушения лактации (лактостаз, гипогалактия) (Таблица 14). Лактостаз встречался в группах с одинаковой частотой (27,7 и 28,4 % при  $p=0,87$ ). Гипогалактия у женщин с лишним весом выявлялась чаще (15,9 против 9,4 % при  $p=0,03$ ), при этом в каждой третьем случае – у женщин с ожирением по андроиному типу (29,6 против 9,2 % в сравнении 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».

Таблица 14 – Количество послеродовых осложнений у женщин с ожирением

Осложнения и пособия	Группа женщин, $n/\%$				
	сравнения, $n=180$	основная, $n=327$	избыток массы тела, $n=89$	АТО, $n=108$	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
<i>p</i>		0,03	0,59	0,01	0,99
<i>p<sub>1</sub></i>					<0,001
Эндометрит	0	4/1,2	0	2/1,8	2/1,5
<i>p</i>		0,25	0,25	0,16	0,2
<i>p<sub>1</sub></i>					
ПРК	4/2,2	18/5,5	3/3,3	6/5,5	9/6,9
<i>p</i>		0,08	0,58	0,13	0,04
<i>p<sub>1</sub></i>					<0,001
Экстирпация матки	1/0,5	3/0,9	0	1/0,9	2/1,5
<i>p</i>		0,66	0,48	0,71	0,38
<i>p<sub>1</sub></i>					0,67
Лактостаз	50/27,7	93/28,4	10/11,2	31/34,2	46/35,3
<i>p</i>		0,87	<0,001	0,87	0,15
<i>p<sub>1</sub></i>					0,27
Гипогалактия	17/9,4	52/15,9	8/9,0	32/29,6	12/9,2
<i>p</i>		0,04	0,9	<0,001	0,95
<i>p<sub>1</sub></i>					<0,001

Примечание: *p* – относительно группы сравнения; *p<sub>1</sub>* – относительно женщин с ГТО.

При изучении частоты возникновения гнойно-септических послеродовых осложнений, оказалось, что у женщин основной группы в каждом десятом случае происходило нагноение послеоперационных швов (9,8 %, *p*=0,03), что встречалось в 2 раза чаще, чем у женщин из группы сравнения (см. Таблицу 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 (15,7 и 6,1 % при *p*<0,001) в сравнении с женщинами из группы ГТО. Субинволюция матки выявлялась в 4 раза чаще у женщин из основной группы (22,3 и 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. Сокращение мышечных волокон замедляется в результате их перерастяжения в процессе беременности или из-за слабой нейрогуморальной

стимуляции. 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 ожирением в 1,2 % случаев субинволюция реализовалась в эндометрит, при этом с одинаковой частотой независимо от распределения жира. Частота возникновения послеродовых кровотечений в группах значимо не отличалась (см. Таблицу 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 с разными типами ожирения

Травматизм	Группа женщин, n/%				
	сравнения, n=180	основная, n=327	избыток массы, тела, n=89	АТО, n=108	ГТО, n=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<sub>1</sub></i>					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<sub>1</sub></i>					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<sub>1</sub></i>					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<sub>1</sub></i>					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<sub>1</sub></i>					0,002

Примечание: *p* – относительно группы сравнения; *p<sub>1</sub>* – относительно женщин с ГТО.

Во втором периоде родов для снижения травматизма матери и плода роженицам исследуемых групп проводилась эпизиотомия в 24,1 % случаев в основной группе и в 19,4 % случаев в группе сравнения ( $p=0,08$ ) (см. Таблицу 15). Разрывы влагалища и половых губ достоверно чаще встречались в группе женщин с ожирением, наиболее часто – в группе с андронидным типом ожирения (см. Таблицу 15).

Риск развития послеродовой депрессии у женщин основной группы выявлен в 21,1 % против 9,2 % ( $p=0,02$ ) у женщин из группы сравнения. Однако ни в одном из случаев в группах не потребовалась консультация психиатра. Пациентки отмечали наиболее часто следующие симптомы: нарушение сна (основная группа – 31,8 % и группа сравнения – 27,7 %;  $p=648$ ), раздражительность (30,4 и 33,8 % соответственно;  $p=873$ ), подавленное настроение (14,4 и 13,8 % соответственно;  $p=611$ ).

В группу лидеров по факторам риска развития постнатального стресса кроме дефицита 25-гидроксиколекальциферола (25ОН(D)) вошли: возраст женщины старше 40 лет [ $RR=2,2$  при ДИ 1,47–4,45], ожирение II степени и выше [ $RR=1,9$  при ДИ 1,42–2,65] и оперативное родоразрешение [ $RR=1,8$  при ДИ 1,39–2,76].

### 3.3. Анализ перинатальных исходов

Средняя масса тела доношенных плодов при рождении значимо не отличалась в группах ( $3730 \pm 180$  и  $3490 \pm 167$  г) (Таблица 16), однако только в группе женщин с ожирением были рождены гигантские плоды в 5 (1,5 %) случаях и гипотрофичные плоды – в 23 (7,2 %).

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

Показатель	Группа женщин				
	сравнения, <i>n</i> =65	основная, <i>n</i> =327	избыток массы тела, <i>n</i> =89	АТО, <i>n</i> =108	ГТО, <i>n</i> =130
Средний вес плода, <i>M</i> ( <i>m</i> )	3490 (167)	3730 (180)	3395 (135)	3885 (144)	3558 (192)
<i>p</i>		0,359	0,672	0,316	0,891
<i>p</i> <sub>1</sub>					0,633
Оценка по шкале Апгар					
1-я минута	7,96 ± 0,16	7,42 ± 0,12	7,65 ± 0,22	7,30 ± 0,41	7,35 ± 0,11
<i>p</i>		0,298	0,773	0,218	0,240
<i>p</i> <sub>1</sub>					0,920
5-я минута	8,91 ± 0,13	8,11 ± 0,14	8,65 ± 0,25	7,77 ± 0,32	8,02 ± 0,44
<i>p</i>		0,452	0,703	0,002	0,126
<i>p</i> <sub>1</sub>					0,423

Примечание: *p* – относительно группы сравнения; *p*<sub>1</sub> – относительно женщин с ГТО.

Крупные плоды рождались у женщин в основной группе чаще (15,3 против 5 %, *p*=0,02). Дистресс плода выявлялся в 2 раза чаще у женщин с большой массой тела (6,8 против 3,9 %, *p*=0,686), ожидаемо балльная оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте составила: 1-я мин: 7,42 ± 0,12 основной группы против 7,96 ± 0,14 группы сравнения; 5-я мин: 8,11 ± 0,14 против 8,91 ± 0,13 соответственно. При этом достоверные отличия выявлены только при оценке на 5-й минуте в группе женщин с АТО по сравнению с женщинами с нормальным весом (см. Таблицу 16).

Только дети, родившиеся от тучных матерей, были переведены на 2-й этап лечения со следующей патологией: диабетическая фетопатия (27/8,4 % случаев), гипотрофия плода (23/7,2 %), перинатальная энцефалопатия гипоксически-травматического генеза (46/14,3 % случаев) (Таблица 17).

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

Перинатальные осложнения	Группа женщин, n/%				ГТО, n=130
	сравнения группа, n=180	основная группа, n=327	избыток массы тела, n=89	АТО, n=108	
Крупный плод	9/5	49/15,3	7/7,8	21/19,4	14/10,8
<i>p</i>		0,001	0,350	0,001	0,056
<i>p<sub>1</sub></i>					0,003
Гигантский плод	0	5/1,5	0	4/3,9	1/0,8
<i>p</i>		0,096	1,0	0,010	0,239
<i>p<sub>1</sub></i>					0,117
Низкая масса тела при рождении	6/3,3	23/7,2	2/2,2	13/12,6	8/6,2
<i>p</i>		0,087	0,622	0,004	0,238
<i>p<sub>1</sub></i>					0,112
Перелом ключицы	2/1,1	8/2,5	0	4/3,9	4/3,1
<i>p</i>		0,262	0,319	0,136	0,216
<i>p<sub>1</sub></i>					0,790
Кефалогематома	4/2,2	7/2,5	1/1,1	3/2,9	3/2,3
<i>p</i>		0,955	0,531	0,767	0,961
<i>p<sub>1</sub></i>					0,818
ПЭП	22/12,2	128/39,9	10/11,2	52/50,5	66/51,1
<i>p</i>		0,001	0,815	0,001	0,001
<i>p<sub>1</sub></i>					0,688
Анемия	4/2,2	18/5,6	2/2,2	7/6,8	9/7,0
<i>p</i>		0,083	0,990	0,068	0,042
<i>p<sub>1</sub></i>					0,893
Диабетическая фетопатия	0	11/3,4	1/1,1	7/6,8	3/2,3
<i>p</i>		0,013	0,155	0,001	0,041
<i>p<sub>1</sub></i>					0,111
Гипербилирубинемия	4/2,2	14/4,4	2/2,2	5/4,9	7/5,4
<i>p</i>		0,231	0,990	0,256	0,138
<i>p<sub>1</sub></i>					0,792

Примечание: *p* – относительно группы сравнения; *p<sub>1</sub>* – относительно женщин с ГТО.

В группе женщин с АТО достоверно чаще рождались дети с нарушениями фетометрических характеристик (крупные и маловесные) (см. Таблицу 17). Не выявлено разницы в группах женщин по развитию такой патологии как перелом ключицы, кефалогематомы и гипербилирубинемии у

новорожденных. Достоверные изменения обнаружены в формировании перинатальной энцефалопатии во всех группах женщин с лишним весом в сравнении с этим параметром в группе женщин с нормальным весом. Эта патология с одинаковой частотой встречалась в группах с разным типом ожирения. В связи с наиболее частой встречаемостью ГСД у женщин с ожирением, особенно при отложении жира по андроидному типу, диабетическая фетопатия у новорожденных достоверно чаще обнаруживалась в группе этих пациенток – в 6,8 %,  $p=0,001$  (см. Таблицу 17). Развитие анемии новорожденных встречалось примерно с одинаковой частотой в группах.

При гистологическом исследовании последов обнаружены признаки морфологических изменений в 52 % случаев (170 женщин) с избытком массы тела и ожирением и в 20 % случаев (36) у женщин с нормальной массой тела. Подробные гистологические признаки изменений в плацентах представлены в Таблице 18. Из всех случаев плацентарной недостаточности морфологически установленная хроническая ПН выявлена в 132 (77,6 %) случаев основной группы и только в 20 (15 %) – в группе сравнения,  $p=0,001$  (см. Таблицу 18). В основной группе состояние декомпенсации ПН при наличии хронической ПН выявлялось у каждой третьей женщины в 30,4 %, состояние субкомпенсации – в 24,1 % случаев (Рисунок 6). В плацентах преобладали циркуляторные нарушения (расстройства маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока), которые обуславливались снижением скорости кровотока и отеком тканей, явлениями склерозирования, отложением кальциевых петрификатов.

Таблица 18 – Гистологические признаки плацент у пациенток с ожирением, *n*/*%*

Гистологические признаки	Основная группа, <i>n</i> = 270	Группа сравнения, <i>n</i> =65	<i>RR</i>	ДИ	<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 стволых 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 стволых 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
Дополн. доля плаценты	4/1,5	1/1,5	0,96	0,10–8,47	0,97
Плацентарная недостаточность (морфологическая)					
Компенсации	121/45,6	58/89,2	–	–	<0,001
Субкомпенсации	65/24	4/6,1	–	–	<0,001
Декмпенсация	84/30,4	35/4,7	–	–	<0,001

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

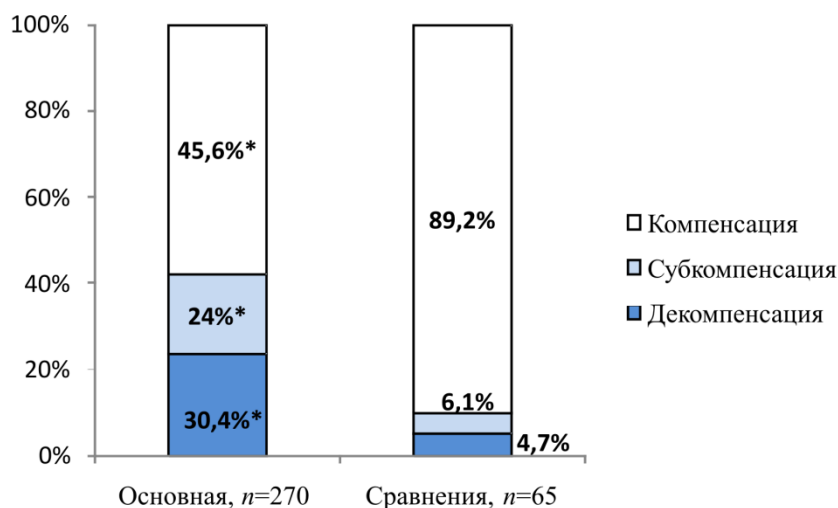


Рисунок 6 – Количество женщин с ожирением, имеющих плацентарную недостаточность, %, \* $p < 0,05$  по отношению к группе сравнения

Подобные изменения существенно уменьшают приток крови в межворсинчатые пространства, способствуют развитию ишемии плаценты. При этом компенсация ПН была выявлена в 89,2 % случаев в группе сравнения и меньше, чем в половине случаев (45,6 %) 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, снижение риска формирования задержки роста плода. В группе женщин с ожирением компенсаторных реакций достоверно больше было выявлено при гистологическом исследовании (35,6 против 6,1 %) (Таблица 18). 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 (32,6 против 4,6 %,  $p=0,05$ ), а микротромбоз пупочной вены обнаружен только у женщин с ожирением – 4,4 %. 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 достоверное различие ( $p=0,05$ ) в группах по диссоциации ворсин (65,6 и 23 %) и склерозированию ворсин (11,9 и 4,6 %). Обнаруженные воспалительные изменения в плацентах (хориоамнионит, децидуит, эндovasкулит, лейкоцитарная инфильтрация как признак воспаления) и сформировавшиеся аномалии строения (краевое прикрепление пуповины, фестончатая плацента и др.) в группах встречались с одинаковой частотой (см. Таблицу 18). Таким образом, развитие хронической ПН при ожирении проявляется нарушением созревания ворсин, диссоциированным маточно-плацентарным и плодово-плацентарным кровотоком. У женщин с ожирением чаще формируются ряд компенсаторных механизмов, способствующих поддержанию кровотока между матерью и плодом (облитерирующая ангиопатия стволых 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 частое 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 и наружных половых органов, варикоз, хронический холецистит, хронический панкреатит, МАЖБП. Женщины с андронидным 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 андронидный вариант отложения 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. Учитывать тип ожирения в практике акушера-гинеколога может быть еще важнее, чем наличие самого ожирения.

### **Результаты главы 3 представлены в следующих работах:**

1. 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, посвященной 95-летию пермской педиатрической школы. – Пермь, 2017. – С. 277–282.
2. 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.
3. 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.

4. 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. – 2020. – № 2. – С. 38–46.

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

#### ГЛАВА 4. АДИПОКИНЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

*Лептин.* 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 19).

Таблица 19 – 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	$9,8 \pm 0,1$	<0,001	<0,001	$12,1 \pm 0,6$	0,00	0,00
Группа сравнения	$15,6 \pm 1,2$	<0,001	<0,001	$11,2 \pm 0,8$	0,00	0,00
Беременные с избыточной массой тела и ожирением (основная группа)	$58,1 \pm 7,1$	–	0,78	$8,7 \pm 0,5$	–	0,63
Беременные с ИзбМТ	$37,9 \pm 4,0$	0,01	<0,001	$10,8 \pm 0,4$	0,00	0,00
Беременные с ожирением	$60,5 \pm 4,8$	0,78	–	$8,3 \pm 0,6$	0,62	–
Беременные с АТО	$62,3 \pm 4,2$	0,61	0,77	$7,1 \pm 0,2$	0,00	0,07
Беременные с ГТО	$55,8 \pm 3,6$	0,77	0,43	$7,9 \pm 0,9$	0,49	0,77
Беременные с ожирением I ст.	$51,3 \pm 5,6$	0,45	0,21	$9,9 \pm 0,7$	0,04	0,06
Беременные с ожирением II ст.	$74,7 \pm 6,5$	0,09	0,08	$7,8 \pm 0,5$	0,28	0,61
Беременные с ожирением III ст.	$83,9 \pm 7,5$	0,01	0,01	$4,7 \pm 0,5$	0,001	0,00
Беременные с ГТО I ст.	$50,0 \pm 4,9$	0,35	0,13	$9,6 \pm 1,1$	0,11	0,03
Беременные с ГТО II ст.	$73,0 \pm 6,3$	0,12	0,12	$8,1 \pm 0,8$	0,39	0,83
Беременные с ГТО III ст.	$80,8 \pm 7,5$	0,03	0,02	$6,2 \pm 0,6$	0,00	0,00
Беременные с АТО I ст.	$52,8 \pm 5,8$	0,56	0,31	$7,4 \pm 0,9$	0,04	0,2
Беременные с АТО II ст.	$76,2 \pm 6,1$	0,05	0,04	$5,1 \pm 0,4$	0,00	0,00
Беременные с АТО III ст.	$88,6 \pm 8,8$	<0,001	<0,001	$3,2 \pm 0,5$	0,00	0,00

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 ( $p=0,00$ ). 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 ( $p=0,001$ ).

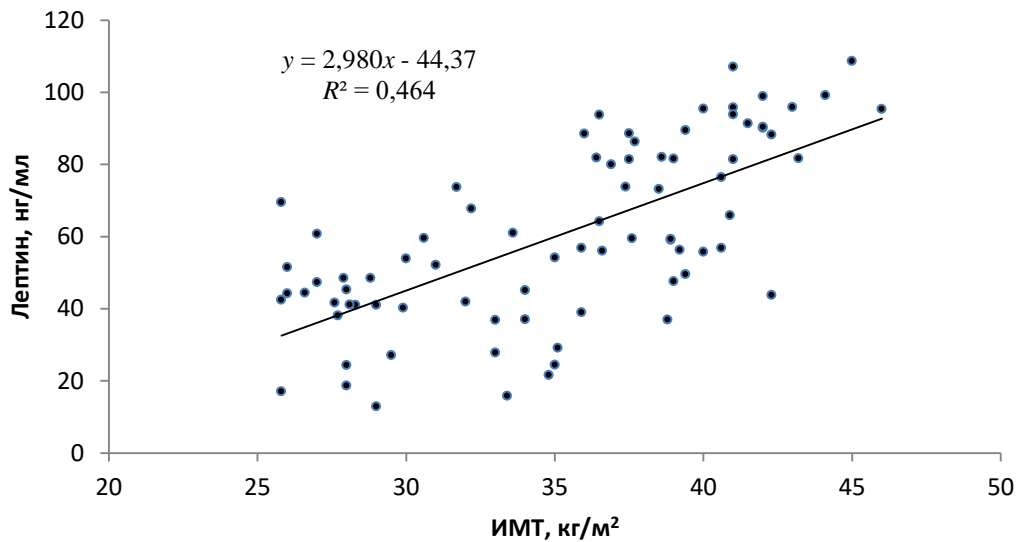


Рисунок 7 – Корреляционная взаимосвязь содержания лептина (нг/мл) в сыворотке крови женщин и ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)

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.

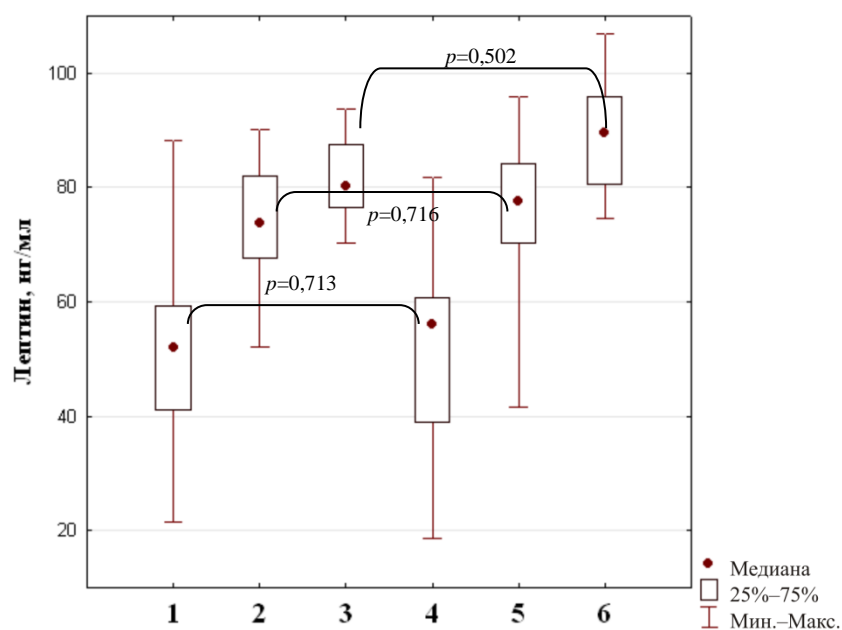


Рисунок 8 – Содержание лептина в сыворотке крови беременных в зависимости от типа и степени ожирения: 1 – беременные с ГТО I степени; 2 – беременные с ГТО II степени; 3 – беременные с ГТО III степени; 4 – беременные с АТО I степени; 5 – беременные с АТО II степени; 6 – беременные с АТО III степени

*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 увеличивался и находился в обратной умеренной корреляции с ИМТ женщин (Рисунок 9).

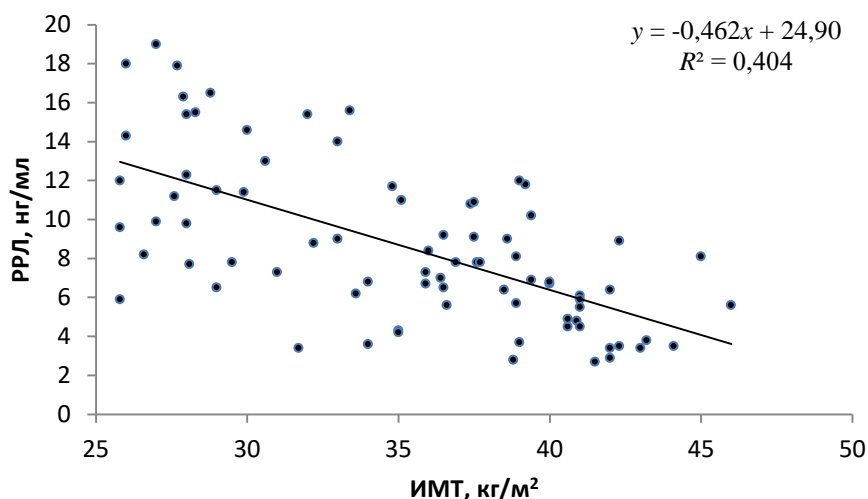


Рисунок 9 – Корреляционная взаимосвязь содержания растворимых рецепторов лептина (нг/мл) и ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)

Кроме того, выявлена заметная обратная корреляционная зависимость содержания PPL с сывороточным лептином у женщин с лишним весом ( $r=-0,511$ ;  $p=0,05$ ) (Рисунок 10).

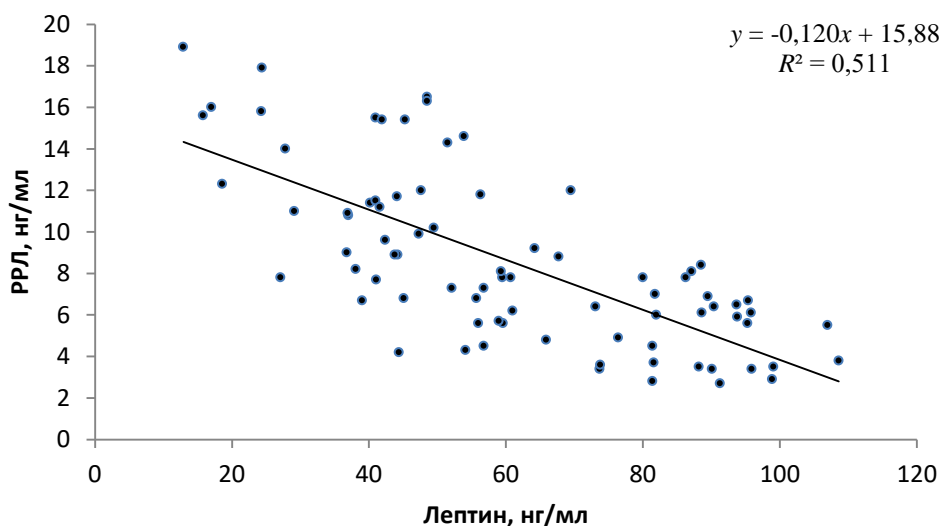


Рисунок 10 – Корреляционная взаимосвязь содержания лептина (нг/мл) и PPL (нг/мл) у женщин с ожирением

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 ( $p=0,001$ ) (см. Таблицу 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,  $p=0,02$  (см. Таблицу 19).

Все большую диагностическую ценность приобретает определение индекса свободного лептина (ИСЛ): отношение между уровнями лептина и растворимыми рецепторами лептина, умноженное на 100 [124; 278]. Чем выше показатель, тем более несостоятельными являются рецепторы лептина, нарушается 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 диетологами используется как маркер нарушения пищевого поведения [142]. 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).

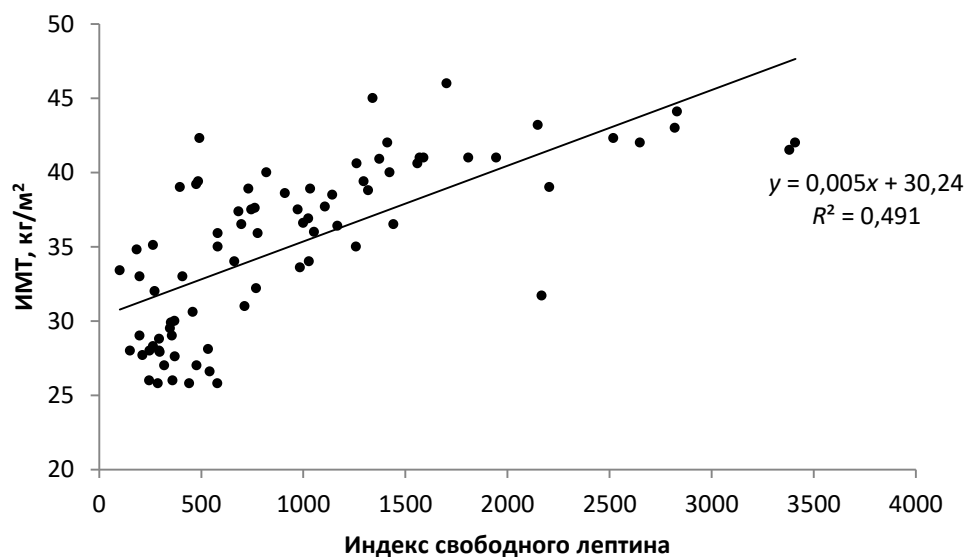


Рисунок 11 – Корреляционная взаимосвязь ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) по оси Y и индекса свободного лептина (ЕД) по оси X



Самый низкий индекс свободного лептина оказался в группе небеременных женщин с нормальной массой тела ( $80,9 \pm 7,6$  ЕД при  $p=0,001$ ) по сравнению с таковыми у беременных с нормальной массой и беременных с лишней массой тела (Таблица 20). При избыточной массе тела ИСЛ составил  $344,6 \pm 18,4$ ; что почти в 2 раза было ниже, чем в основной группе, но выше чем в группе сравнения,  $p=0,001$ .

Таблица 20 – Показатель индекса свободного лептина (ИСЛ) у женщин в зависимости от степени и типа ожирения

Группа	ИСЛ ( $M \pm m$ )	$p$	$p_1$
Контроль	$80,5 \pm 7,6$	<0,001	<0,001
Беременные с нормальной массой тела	$136,7 \pm 10,1$	<0,001	<0,001
Беременные с избыточной массой тела и ожирением	$689,7 \pm 94,2$	–	0,87
Беременные с ИзбМТ	$344,6 \pm 78,4$	<0,001	0,01
Беременные с ожирением	$712,0 \pm 102,1$	0,87	–
Беременные с АТО	$870,2 \pm 99,1$	0,14	0,22
Беременные с ГТО	$644,6 \pm 85,9$	0,68	0,56
Беременные с ожирением I ст.	$521,2 \pm 56,5$	0,13	0,10
Беременные с ожирением II ст.	$932,8 \pm 99,7$	0,08	0,12
Беременные с ожирением III ст.	$1784,0 \pm 160,6$	<0,001	<0,001
Беременные с ГТО I ст.	$436,5 \pm 38,1$	0,01	0,01
Беременные с ГТО II ст.	$887,3 \pm 80,2$	0,08	0,14
Беременные с ГТО III ст.	$1228,0 \pm 185,6$	0,01	0,01
Беременные с АТО I ст.	$652,4 \pm 58,8$	0,73	0,61
Беременные с АТО II ст.	$1405,0 \pm 120,3$	<0,001	<0,001
Беременные с АТО III ст.	$2181,6 \pm 142,6$	<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 жира в организме. При делении женщин с ожирением по типам оказалось, что андройдный 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 –  $2181,6 \pm 142,6$ , и это превысило ИСЛ в сравнении с показателем группы сравнения в 16 раз.

*Адипонектин.* В сыворотке крови здоровых небеременных женщин с нормальной массой тела показатель сывороточного адипонектина составил  $12,45 \pm 0,75$  мкг/мл (Таблица 21).

Таблица 21 – Содержание адипонектина и резистина в сыворотке крови женщин в зависимости от степени и типа ожирения ( $M \pm m$ )

Группа	Адипонектин, мкг/мл ( $M \pm m$ )	Адипонектин		Резистин, нг/мл ( $M \pm m$ )	Резистин	
		$p$	$p_1$		$p$	$p_1$
Контроль	$12,4 \pm 0,7$	<0,001	<0,001	$6,1 \pm 0,4$	<0,001	0,05
Группа сравнения	$13,6 \pm 0,5$	<0,001	<0,001	$6,2 \pm 0,5$	<0,001	0,05
Основная группа	$7,1 \pm 0,7$	–	0,79	$9,0 \pm 0,8$	–	0,58
Беременные с ИзбМТ	$7,4 \pm 0,7$	0,37	0,53	$6,3 \pm 0,7$	<0,001	0,01
Беременные с ожирением	$6,8 \pm 0,8$	0,80	–	$9,8 \pm 1,2$	0,58	–
Беременные с АТО	$4,1 \pm 0,3$	0,00	<0,001	$13,4 \pm 1,1$	<0,001	0,03
Беременные с ГТО	$8,7 \pm 0,8$	0,01	0,07	$7,9 \pm 0,9$	0,36	0,21
Беременные с ожирением I ст.	$6,9 \pm 0,8$	0,67	0,88	$9,8 \pm 0,9$	0,50	1,0
Беременные с ожирением II ст.	$6,3 \pm 0,5$	0,38	0,38	$11,3 \pm 1,6$	0,20	0,45
Беременные с ожирением III ст.	$5,9 \pm 0,5$	0,23	0,30	$10,4 \pm 1,3$	0,36	0,73
Беременные с ГТО I ст.	$9,0 \pm 0,6$	0,05	0,04	$7,0 \pm 0,9$	0,10	0,06
Беременные с ГТО II ст.	$7,8 \pm 0,7$	0,17	0,30	$8,3 \pm 0,9$	0,56	0,32
Беременные с ГТО III ст.	$7,1 \pm 0,8$	1,0	0,82	$7,7 \pm 0,9$	0,28	0,16
Беременные с АТО I ст.	$6,1 \pm 0,7$	0,35	0,43	$12,4 \pm 0,9$	0,03	0,08
Беременные с АТО II ст.	$5,6 \pm 0,4$	0,09	0,15	$14,5 \pm 1,2$	<0,001	<0,001
Беременные с АТО III ст.	$3,9 \pm 0,3$	<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.

Средний показатель содержания 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 21). Жировой тканью выделяются факторы, ингибирующие синтез и секрецию адипонектина [220; 305]. 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 21).

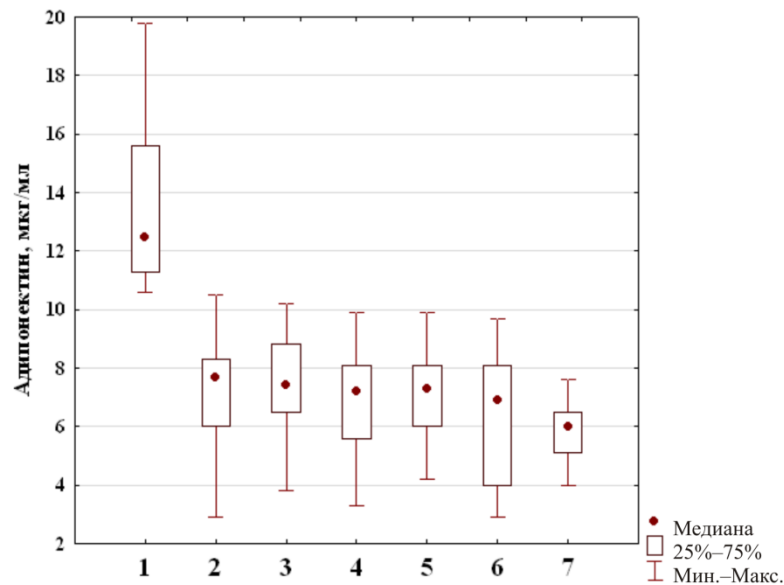


Рисунок 12 – Содержание адипонектина в сыворотке крови беременных, мкг/мл: 1 – беременные с нормальной массой тела; 2 – беременные с избытком массы тела и ожирением; 3 – беременные с избытком массы тела; 4 – беременные с I степенью ожирения; 5 – беременные со II степенью ожирения; 6 – беременные с III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

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

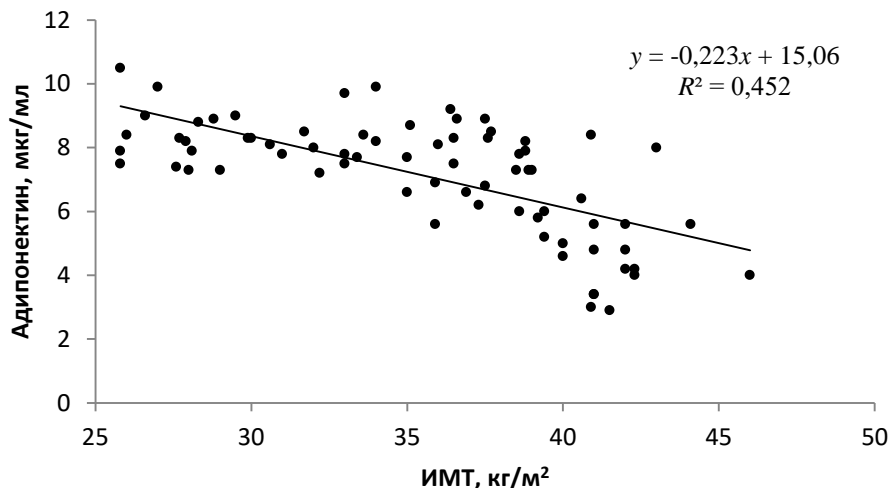


Рисунок 13 – Содержание адипонектина (мкг/мл) в сыворотке крови беременных в зависимости от ИМТ (кг/м<sup>2</sup>)

Низкий уровень этого гормона в сыворотке крови предшествует инсулинорезистентности. Признаков манифестного диабета ни в одной из групп женщин не обнаружено, средние показатели содержания глюкозы в сыворотке крови всех беременных не превышали нормы (Таблица 22).

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 %),  $p=0,05$ .

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 23).

Таблица 22 – Содержание глюкозы в сыворотке крови беременных с ожирением разной степени и типа (первый триместр),  $M \pm m$

Группа	Глюкоза, мкмоль/л	<i>p</i>
Контроль	3,9 ± 0,2	0,9
Беременные с нормальной массой тела	3,8 ± 0,4	–
Беременные с избыточной массой тела и ожирением	4,2 ± 0,3	0,3
Беременные с ИзбМТ	4,1 ± 0,3	0,5
Беременные с ожирением	4,4 ± 0,6	0,4
Беременные с АТО	4,6 ± 0,3	0,1
Беременные с ГТО	4,3 ± 0,5	0,4
Беременные с ожирением I ст.	4,2 ± 0,5	0,5
Беременные с ожирением II ст.	3,9 ± 0,4	0,8
Беременные с ожирением III ст.	4,6 ± 0,5	0,4
Беременные с ГТО I ст.	4,3 ± 0,4	0,4
Беременные с ГТО II ст.	3,9 ± 0,5	0,8
Беременные с ГТО III ст.	4,2 ± 0,6	0,5
Беременные с АТО I ст.	3,5 ± 0,5	0,6
Беременные с АТО II ст.	4,8 ± 0,6	0,1
Беременные с АТО III ст.	4,6 ± 0,4	0,1

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

Таблица 23 – Показатель индекса лептин/адипонектин (ИЛА) у женщин с разной степенью и типом ожирения,  $M \pm m$

Группа	ИЛА ( $M \pm m$ )	<i>p</i>	<i>p<sub>1</sub></i>
Контроль	0,9 ± 0,1	<0,001	<0,001
Группа сравнения	1,1 ± 0,1	<0,001	<0,001
Основная группа	8,1 ± 0,3	–	0,76
Беременные с избыточной массой тела	4,9 ± 0,6	<0,001	<0,001
Беременные с ожирением	8,3 ± 0,6	0,76	–
Беременные с АТО	12,9 ± 0,9	0,01	<0,001
Беременные с ГТО	6,4 ± 0,5	0,01	0,01
Беременные с ожирением I ст.	7,2 ± 0,6	0,18	0,20
Беременные с ожирением II ст.	12,2 ± 0,5	0,01	<0,001
Беременные с ожирением III ст.	15,2 ± 1,1	<0,001	<0,001

Группа	ИЛА ( $M \pm m$ )	$p$	$p_1$
Беременные с ГТО I ст.	$5,0 \pm 0,3$	$<0,001$	$<0,001$
Беременные с ГТО II ст.	$9,2 \pm 0,8$	0,20	0,37
Беременные с ГТО III ст.	$11,9 \pm 1,2$	0,01	$<0,001$
Беременные с АТО I ст.	$8,6 \pm 0,7$	0,51	0,74
Беременные с АТО II ст.	$13,5 \pm 1,1$	$<0,001$	$<0,001$
Беременные с АТО III ст.	$19,2 \pm 1,5$	$<0,001$	$<0,001$

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

В группе женщин с избытком 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) и дали прямую корреляционную зависимость от ИМТ: I степень –  $7,2 \pm 0,6$ ; II степень –  $12,2 \pm 0,5$  ( $p_{I-II}=0,02$ ) III степень –  $15,2 \pm 1,1$  ( $p_{II-III}=0,03$ ).

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).

*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. Резистин при избыточной массе тела и ожирении во время беременности достоверно увеличивался до  $9,0 \pm 0,8$  нг/мл ( $p<0,001$ ) по сравнению со значениями у беременных без ожирения –  $6,2 \pm 0,5$  нг/мл,  $p=0,03$ .

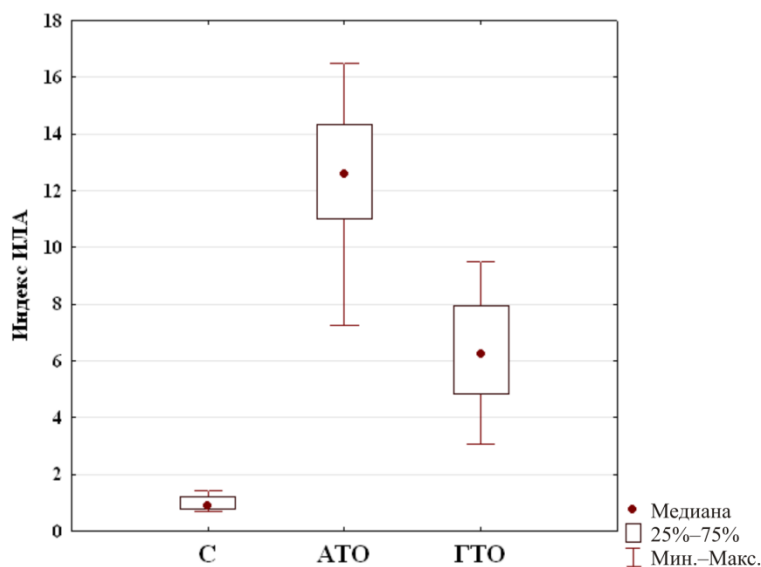


Рисунок 14 – Показатель индекса отношения лептина к адипонектину (ИЛА): С – беременные с нормальной массой тела; АТО – беременные с андроидным типом ожирения; ГТО – беременные с гиноидным типом ожирения

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,  $p=0,05$ ), межгрупповых различий при делении беременных по степени ожирения не установлено. Эти данные подтверждают теорию о выраженной ИР в группе женщин с АТО: у таких пациенток чаще происходит разбалансировка углеводного обмена во время беременности и формирование ГСД.

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.

**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 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. Чувствительность – 0,71, специфичность – 0,83; площадь под ROC-кривой – 0,801 (ДИ 0,639–0,898);  $p=0,05$ .

Логистический регрессионный анализ включал андроидный тип ожирения, ИЛА в качестве зависимых переменных и использовался для выявления независимого фактора, способного предсказать плацентарную недостаточность. При  $p<0,05$  значение считалось статистически значимым. Логистический регрессионный анализ показал, что ИЛА был значительно связан с плацентарной недостаточностью в группе женщин с андроидным типом ожирения ( $OR=5,689$ ;  $p=0,001$ ), а также с более низким уровнем адипонектина (менее 10 нг/мл) ( $OR=2,892$ ;  $p = 0,005$ ) и более высоким уровнем лептина (более 30 нг/ мл) ( $OR = 4,351$ ;  $p=0,001$ ). Таких значительных связей в группе беременных женщин с гиноидным типом ожирения не выявлено (Таблица 24).

Таблица 24 – Отношение шансов в группах по выявлению риска плацентарной недостаточности

Параметр	Лептин	Адипонектин	ИЛА
Фетоплацентарная недостаточность в группе беременных с АТО			
<i>OR</i>	4,351	2,892	5,689
<i>p</i>	0,001	0,005	0,02
Фетоплацентарная недостаточность в группе беременных с ГТО			
<i>OR</i>	0,435	0,831	0,245
<i>p</i>	0,126	0,06	0,09



Однофакторный логистический регрессионный анализ в группе женщин с ожирением выявил ряд статистически значимых предикторных переменных: андройдный тип ожирения, ожирение (ИМТ более 30 мг/м<sup>2</sup>), низкий уровень адипонектина (менее 10 мкг/мл), высокий уровень лептина (более 30 нг/мл), ИЛА (индекс отношения лептина к адипонектину) более 5.

Используя логистический многофакторный анализ, выявлены следующие независимые значимые показатели прогноза плацентарной недостаточности: андройдный тип ожирения (*OR* 7,355 [95 % ДИ: 2,16–18,46], *p*=0,036), индекс отношения лептина к адипонектину (ИЛА) >5 (*OR* 8,689 [95 % ДИ: 3,42–15,81], *p*=0,02) (Таблица 25).

Таблица 25 – Логистический регрессионный анализ – взаимосвязь между потенциальными предикторами и развитием плацентарной недостаточности

Предиктор	<i>B</i>	<i>CO</i>	Вальд ( $\chi^2$ )	<i>p</i>	<i>OR</i>	95 % ДИ для <i>OR</i>		% ВП
АТО	0,251	0,043	7,849	0,03	7,355	2,164	18,465	77 %
ИЛА > 5	0,451	0,187	10,399	0,02	8,689	3,42	15,811	92 %

Примечание: *B* – коэффициент в регрессии, *CO* – стандартная ошибка для коэффициента регрессии, Вальд –  $\chi^2$  Вальда, проверяет нулевую гипотезу о том, что относительный риск плацентарной недостаточности, связанный с данной переменной, равен единице; *p* – достигнутый уровень значимости для критерия  $\chi^2$  Вальда; *OR* – отношение рисков; 95 % ДИ 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 [ДИ 0,699–0,858, *p*=0,04] и качеством прогнозирования *Se*=83 %, *Sp*=76 % (Рисунок 15).

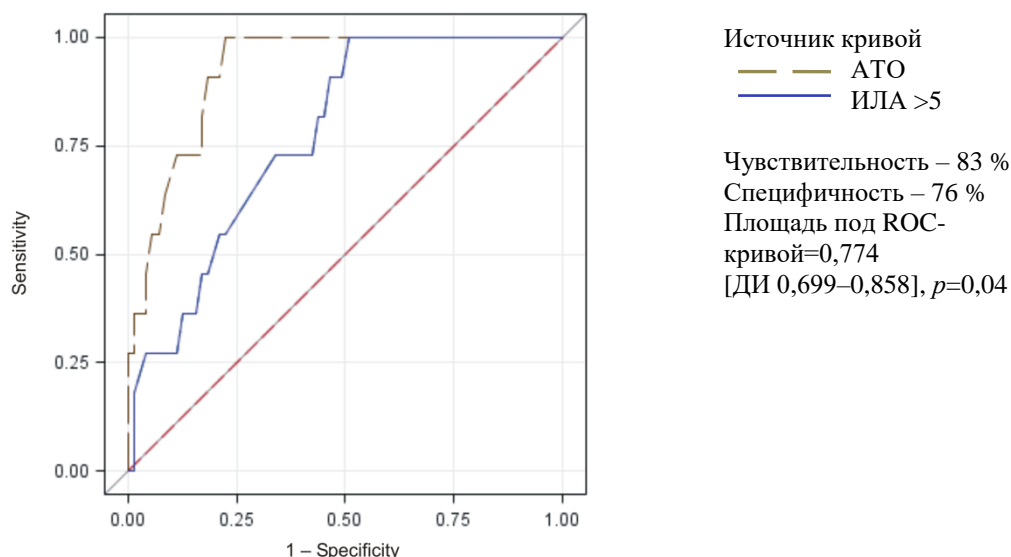


Рисунок 15 – ROC-кривая модели прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных с ожирением

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 86 % случаев, тогда как при ГТО – только в 21,3 % ( $p=0,001$ ). При сравнении процентных долей критерий Хи-квадрат = 30,399 ( $p=0,001$ ), при коэффициенте сопряженности Пирсона 0,527, сила связи относительно сильная. При гиноидном типе ожирения плацентарная недостаточность была выявлена в 57,7 %, при этом ИЛА более 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, 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 ( $p=0,05$ ). 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). 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.

**Прогнозирование макросомии.** При ожирении матери в 20–35 % случаев рождается крупный плод при доношенной беременности (вес более 4000 г), тогда как у женщин с нормальным весом риски не более 10 % [7; 47; 91]. 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,  $p=0,04$ . Макросомия при расчете относительного риска развилась в 2 раза чаще у пациенток с ожирением, чем у женщин с нормальной массой тела ( $RR=1,941$  [ДИ 0,62–6,05]). При делении пациенток по типу ожирения выявлено, что в группе с андроидным типом крупный плод сформировался у каждой четвертой женщины – 23,1 %, при гиноидном типе – лишь у каждой десятой 10,8 %,  $p=0,002$ . Риск макросомии при андроидном типе ожирения в 2,3 раза выше, чем у женщин без ожирения ( $RR=2,736$  [ДИ 0,84–8,84]), а у женщин с

гиноидным типом ожирения остается таким же, как и у женщин с нормальной массой тела ( $RR=1,167$  [ДИ 0,32–4,23]). В качестве предикторов формирования макросомии при беременности отобраны следующие предикторы: андройдный тип ожирения, индекс свободного лептина. Пороговое значение для ИСЛ определено как 500 ЕД. Чувствительность – 0,72, специфичность – 0,81; площадь под ROC-кривой – 0,885 (ДИ 0,622–0,875);  $p=0,05$ . Установлено, что от матерей с ожирением в 3,1 раза чаще рождаются крупные плоды, чем у женщин с нормальной массой тела (16,8 против 5 %  $p=0,05$ ). Андройдный тип ожирения еще в большей степени оказывает влияние на формирование макросомии в каждом пятом случае (23,1 против 10,8 % при ГТО,  $p=0,05$ ). Ранее установлено, что возникновение макросомии при АТО матери сопровождалось изменением продукции и нарушением биодоступности лептина, расчетный индекс свободного лептина составил в среднем  $870,2 \pm 78,1$  (см. Таблицу 20). При проведении анализа взаимосвязи изучаемых предикторов построено 12 уравнений, из которых выбрано уравнение с наиболее предсказательной ценностью. Произведено пошаговое включение предикторов в уравнение, где указан процент верного предсказания. Этот порядок иллюстрирует Таблица 26. Первым шагом включен предиктор АТО, который дал верное предсказание в 60 %, далее включен предиктор ИСЛ при показателе более 500 ЕД, при этом процент верного предсказания повысился до 79.

Таблица 26 – Результаты логистической регрессии прогноза макросомии у беременных с ожирением

Предиктор	B	CO	Вальд ( $\chi^2$ )	$p$	OR	95 % ДИ для OR		% ВП
АТО	0,233	0,022	5,785	0,05	3,051	1,187	4,205	60
ИСЛ>500 ЕД	0,209	0,535	11,355	0,01	9,376	0,996	8,571	79

Примечание: B – коэффициент в регрессии, CO – стандартная ошибка, % ВП – процент верного предсказания.

Для оценки качества полученной модели был выполнен ROC-анализ с площадью под ROC-кривой (AUC) = 0,722 [ДИ 0,646–0,817,  $p=0,05$ ]  $Se=75\%$ ,  $Sp=81\%$ , (Рисунок 16).

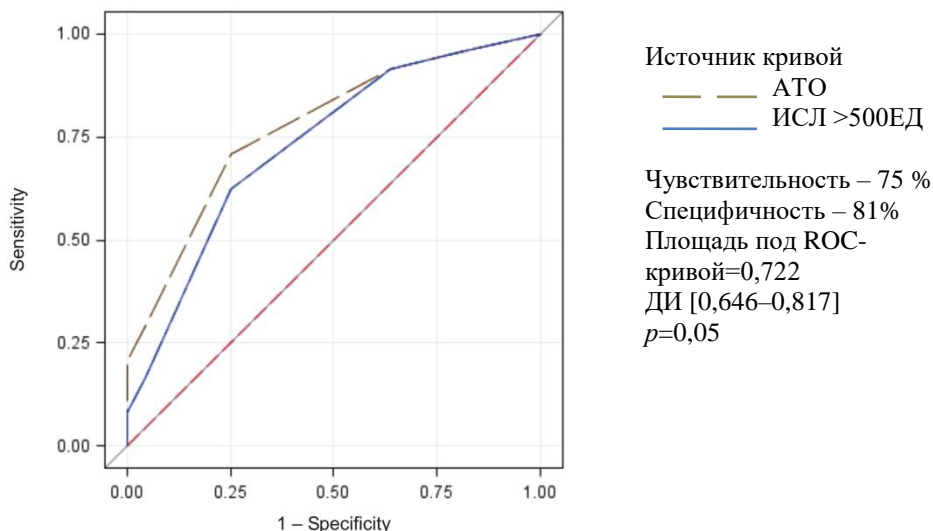


Рисунок 16 – ROC-кривая модели прогнозирования макросомии у беременных с ожирением в первом триместре

Это позволило предложить способ прогнозирования макросомии в первом триместре беременности. Таким образом, наши данные служат подтверждением наличия патогенетической связи макросомии плода и андроидного типа ожирения у матери при дисбалансе адипокинов и формировании лептинорезистентности. 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, и при индексе отношения лептина к растворимым рецепторам лептина, умноженного на 100:  $I \geq 500$  прогнозируют развитие макросомии у беременных женщин с ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$ . Получен патент № 2779994 от 16.09.2022. Женщины с андроидным типом ожирения должны быть отнесены в группу риска по формированию крупного плода, для каждой из них должен быть разработан

персонифицированный план ведения беременности и родов с целью снижения акушерских и перинатальных осложнений.

#### **Результаты главы 4 представлены в печатных работах:**

1. 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.

2. 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.

3. Макарова, Е.Л. Влияние массы тела на содержание лептина в сыворотке беременных / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина, М.М. Падруль // Научная сессия Пермского государственного медицинского университета им. ак. Е.А. Вагнера «Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале. – Пермь, 2015. – Т. III. – С. 86–88.

4. 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.

5. 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.

6. 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 (Приложение). – С. 40–41.

7. Макарова, Е.Л. Адипокины и белки обмена железа в сыворотке беременных / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина // Acta Naturae. – 2019. – Т. 1. – С. 93–94.

8. 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.

9. Макарова, Е.Л. Висцеральное ожирение – фактор риска формирования гестационных осложнений / Е.Л. Макарова // Тезисы XII Всероссийского научно-образовательного Форума «Мать и Дитя». – Москва, 2021.

10. 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.

11. Пат. № 2779994. Российская Федерация. Способ прогнозирования макросомии у беременных женщин с андройдным типом ожирения в первом триместре беременности / Макарова Е.Л., Терехина Н.А., Падруль М.М.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ПГМА им. академика Е.А. Вагнера; № 2021119340: заявл. 30.06.2021; опубл. 16.09.2022; Бюл. № 26

12. Пат. № 2738708. Российская Федерация. Способ прогнозирования фетоплацентарной недостаточности у беременных женщин с андройдным типом ожирения / Макарова Е.Л., Терехина Н.А., Падруль М.М.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО ПГМА им. академика Е.А. Вагнера; № 2020124870: заявл. 17.07.2020; опубл. 15.12.2020; Бюл. № 35

## ГЛАВА 5. ВИТАМИН D В ПРОГНОЗИРОВАНИИ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Среднее содержание 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови небеременных женщин с нормальной массой тела составило 28,5 ± 0,35 нг/мл (Таблица 27), и этот показатель был ниже установленной нормы для женщин Российской Федерации (30 нг/мл) [44].

Таблица 27 – Содержание 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови беременных с разной степенью и типом ожирения, нг/мл ( $M \pm m$ )

Группа	25(OH)D <sub>3</sub> , нг/мл, ( $M \pm m$ )	<i>p</i>	<i>p<sub>1</sub></i>
Контроль	28,3 ± 1,8	0,001	0,001
Беременные с нормальной массой тела (группа сравнения)	25,5 ± 2,6	0,02	0,05
Небеременные с избытком массы тела и ожирением	19,7 ± 2,6	0,43	0,98
Беременные с избыточной массой тела и ожирением (основная группа)	18,4 ± 1,3	–	0,46
Беременные с ИзбМТ	23,8 ± 1,7	0,01	0,001
Беременные с ожирением	19,8 ± 1,2	0,46	–
Беременные с АТО	16,4 ± 1,5	0,32	0,08
Беременные с ГТО	20,3 ± 1,7	0,40	0,81
Беременные с ожирением I ст.	21,6 ± 2,4	0,26	0,5
Беременные с ожирением II ст.	16,9 ± 1,4	0,44	0,13
Беременные с ожирением III ст.	13,8 ± 1,5	0,02	0,001
Беременные с ГТО I ст.	23,4 ± 1,7	0,02	0,09
Беременные с ГТО II ст.	18,3 ± 1,6	0,95	0,48
Беременные с ГТО III ст.	15,9 ± 1,5	0,21	0,04
Беременные с АТО I ст.	19,5 ± 1,7	0,63	0,89
Беременные с АТО II ст.	15,4 ± 1,3	0,08	0,01
Беременные с АТО III ст.	11,7 ± 1,4	0,001	0,001

Примечание: *p* – в сравнении с основной группой (I); *p<sub>1</sub>* – в сравнении с группой с ожирением.



Содержание 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови небеременных с избытком 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 «кумулярует» 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,  $p=0,07$ , в сравнении с небеременными при нормальном весе (см. Таблицу 27).

Содержание 25(OH)D<sub>3</sub> 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).

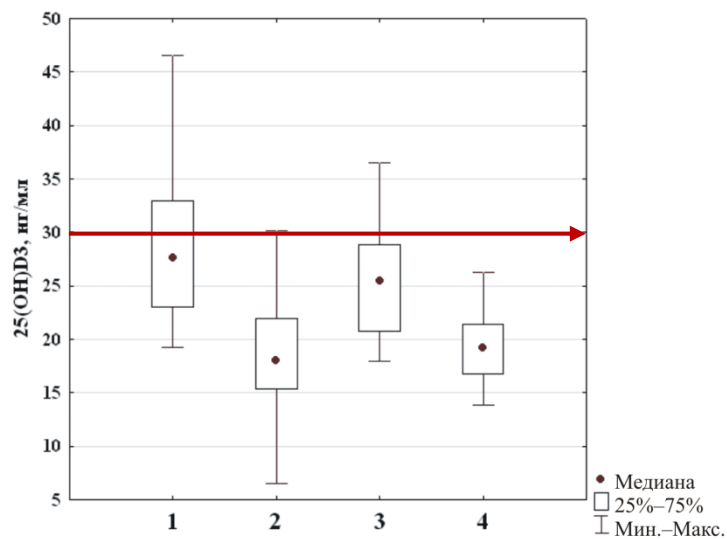


Рисунок 17 – Содержание 25OH(D)<sub>3</sub> в сыворотке крови женщин, нг/мл:  
 1 – небеременные с нормальной массой тела; 2 – беременные с ожирением;  
 3 – беременные с нормальной массой тела; 4 – небеременные с избытком массы тела и ожирением

При изучении содержания 25(OH)D<sub>3</sub> 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 –

$35,0 \pm 0,4$  нг/мл и зима –  $26,7 \pm 0,2$  нг/мл,  $p=0,001$ ; небеременные с ожирением и избытком массы тела: лето –  $23,9 \pm 0,5$  нг/мл и зима –  $18,1 \pm 0,3$  нг/мл,  $p=0,05$  (Таблица 28).

Таблица 28 – Содержание 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови женщин в зависимости от времени года, нг/мл

Группа	Небеременные с нормальной массой тела, $n=81$	Небеременные с избыточной массой тела и ожирением, $n=17$	Беременные с нормальной массой тела, $n=20$	Беременные с избыточной массой тела и ожирением, $n=130$
Среднегодовые показатели, $M \pm m$	$28,3 \pm 2,8$	$19,7 \pm 1,6$	$25,5 \pm 2,9$	$19,3 \pm 1,5$
$p$		$p_{1-2}=0,001$	$p_{1-3}=0,42$	$p_{1-4}=0,006$ $p_{2-4}=0,855$ $p_{3-4}=0,01$
Лето (май – август), $M \pm m$	$35,0 \pm 2,5$	$23,9 \pm 2,5$	$30,1 \pm 2,3$	$24,2 \pm 1,9$
$p$		$p_{1-2}=0,002$	$p_{1-3}=0,15$	$p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,924$ $p_{3-4}=0,05$
Зима (сентябрь – апрель), $M \pm m$	$26,7 \pm 1,9$	$18,1 \pm 2,5$	$25,4 \pm 1,9$	$17,6 \pm 1,3$
$p$		$p_{1-2}=0,008$	$p_{1-3}=0,63$	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}=0,859$ $p_{3-4}<0,001$

При изучении содержания 25(OH)D<sub>3</sub> 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,  $p=0,05$  (см. Таблицу 28). Выявлена обратная корреляционная зависимость степени ожирения и содержания витамина D<sub>3</sub> в сыворотке крови беременных по сезонам (Рисунок 18). Независимо от степени ожирения у всех женщин содержание 25(OH)D<sub>3</sub> 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)D<sub>3</sub> 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). Доказано, что для ангиопротективного, противоопухолевого, антиоксидантного действия витамина D, значение 25(OH)D<sub>3</sub> должно достигать 50–60 нг/мл в сыворотке крови [52; 75; 189]. Верхняя граница нормы содержания витамина D в РФ не установлена, обсуждается показатель 100 нг/мл [37; 44].

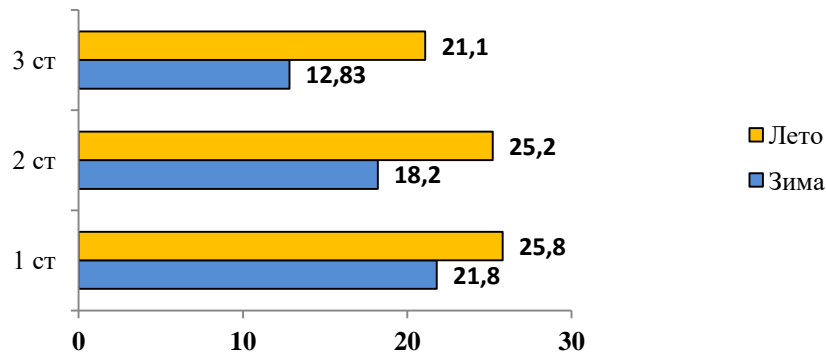


Рисунок 18 – Сезонная корреляция ИМТ (по степени) и содержанию 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови беременных с ожирением

В нашем исследовании установлено, что распространенность гиповитаминоза D (суммарно дефицит и недостаток) по уровню 25(OH)D<sub>3</sub> 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) (см. Рисунок 19). Достоверные отличия установлены только

между группой небеременных с нормальной массой тела и группой беременных с ожирением ( $p=0,001$ ).

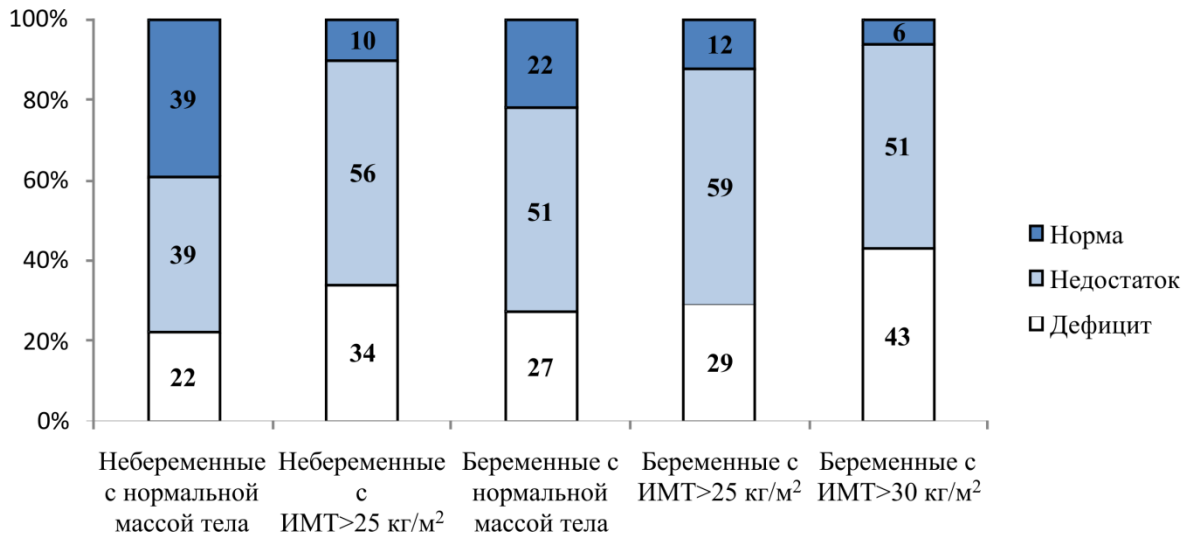


Рисунок 19 – Частота встречаемости недостатка и дефицита витамина D у женщин репродуктивного возраста, %

В сыворотке крови беременных выявлена обратная корреляционная зависимость между ИМТ и содержанием 25(ОН)D<sub>3</sub>,  $r=-0,527$ ,  $p=0,05$  (Рисунок 20).

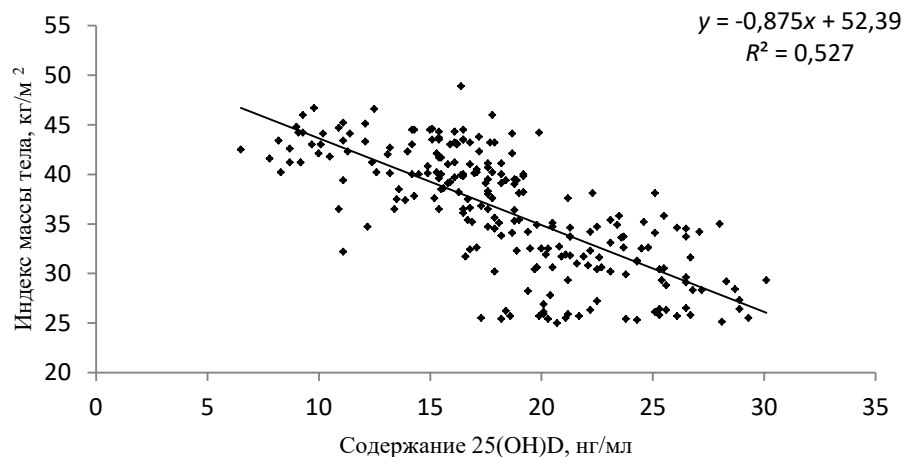


Рисунок 20 – Корреляционная зависимость содержания 25(ОН)D<sub>3</sub> (нг/мл) в сыворотке и ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) беременных

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  $25(\text{OH})\text{D}_3$  обнаружен в группе женщин с морбидным ожирением (III степень) –  $13,8 \pm 1,5$  нг/мл (при  $p=0,04$  в сравнении со II степенью,  $p=0,001$  в сравнении с I степенью ожирения) (см. Таблицу 23).

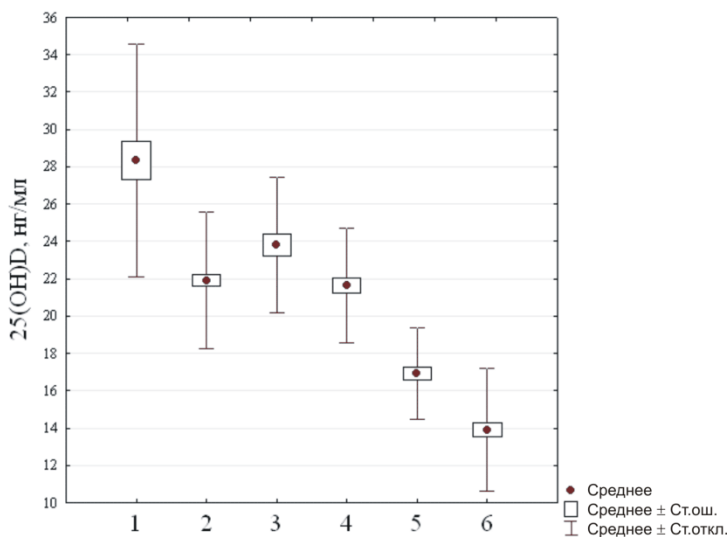
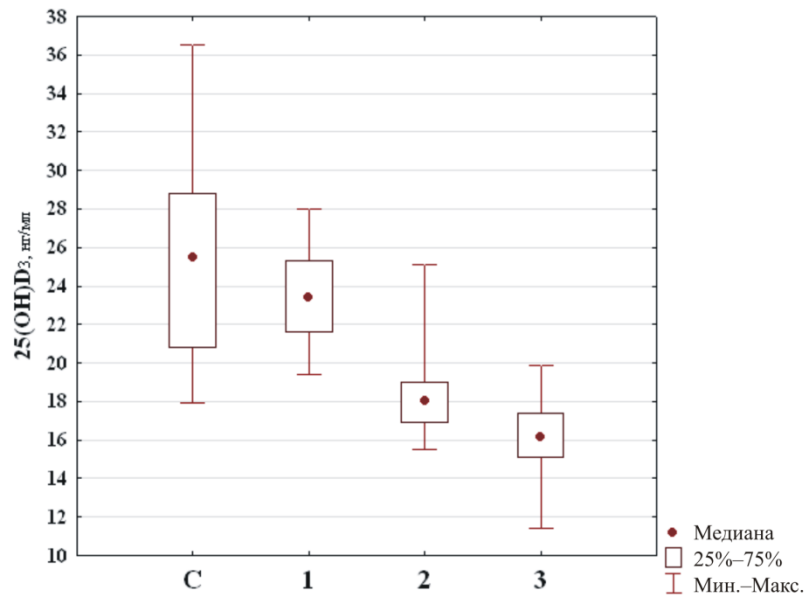


Рисунок 21 – Содержание  $25(\text{OH})\text{D}_3$  (нг/мл) в сыворотке крови беременных с ожирением: 1 – беременные с нормальной массой тела; 2 – беременные с избытком массы тела и ожирением; 3 – беременные с избыточной массой тела; 4 – беременные с ожирением I ст.; 5 – беременные с ожирением II ст.; 6 – беременные с ожирением III ст.

При делении пациенток по типу ожирения оказалось, что при андроидном (висцеральном) распределении жира показатель  $25(\text{OH})\text{D}_3$  был ниже ( $16,43 \pm 0,51$  нг/мл), чем в группе с гиноидным ожирением –  $20,30 \pm 0,72$  нг/мл,  $p=0,001$  (см. Таблицу 27). В группах как с андроидным, так и с гиноидным типом ожирения при подразделении женщин по степеням показатель  $25(\text{OH})\text{D}_3$  снижался при более выраженной степени ожирения (Рисунок 22). Самый низкий уровень  $25(\text{OH})\text{D}_3$  выявили в группе женщин с морбидным андроидным ожирением (см. Таблицу 27).

## Гиноидный тип ожирения



## Андроидный тип ожирения

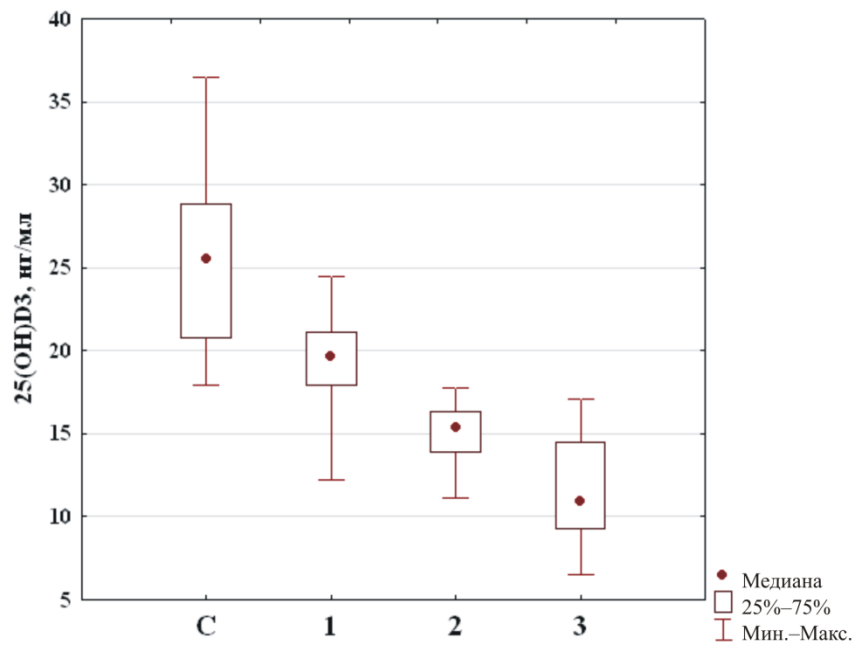


Рисунок 22 – Содержание 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови беременных с разной степенью и типом ожирения:

- С – беременные с нормальной массой тела (группа сравнения);  
 2 – беременные с ожирением I ст.; 3 – беременные с ожирением II ст.;  
 3 – беременные с ожирением III ст.

Витамин D через экспрессию своих рецепторов обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием, регулируя синтез и функции цитокинов и нейтрофилов, макрофагов [37; 51; 126]. В связи с этим ожидаемо снижено защитное действие витамина D при низком его уровне в организме беременных с ожирением.

Изучение содержания 25(OH)D<sub>3</sub> 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 29). Надо отметить, что выявлен прирост 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).

Таблица 29 – Содержание 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови родильниц, нг/мл

Группа	<i>n</i>	<i>M</i> ± <i>m</i> , нг/мл	Дефицит 25(OH)D <sub>3</sub> , %	Недостаток 25(OH)D <sub>3</sub> , %
Родильницы с избыточной массой тела и ожирением	270	20,7 ± 0,1*	47	47
Родильницы с нормальной массой тела	180	25,5 ± 0,2	31	30

Примечание: \* – *p*=0,05 относительно группы сравнения.

Родильницы из этих групп не принимали дополнительно препарат витамина D, использовали комплексные поливитамины, где содержание холекальциферола составляет 400–600 ЕД. Такая дозировка в витаминном препарате является профилактической, не восполняет на должном уровне гиповитаминоз D.

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 (см. Таблицу 22). 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),  $p=0,003$ .

**Прогнозирование гестационного сахарного диабета.** Использовались 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 –  $62,3 \pm 3,2$  нг/мл (см. Таблицу 19) и низкое содержание адипонектина –  $4,18 \pm 0,39$  мкг/мл (см. Таблицу 21). В этой же группе беременных с АТО обнаружены самые низкие показатели содержания 25-гидроксихолекальциферола в сыворотке крови  $16,4 \pm 1,5$  нг/мл (см. Таблицу 27). Для прогнозирования гестационного сахарного диабета предложены предикторы, имеющие наиболее высокий процент верного предсказания: андроидный тип ожирения ( $p=0,001$ ), гиповитаминоз D ( $p=0,05$ ), гипoadипонектинемия ( $p=0,05$ ) (Таблица 30).



Таблица 30 – Предикторы развития гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением в первом триместре беременности

Предиктор	Абсолютный риск в основной группе ( <i>EER</i> )	Абсолютный риск в контрольной группе ( <i>CER</i> )	Относительный риск ( <i>RR</i> )	Нижняя граница 95 % ДИ	Верхняя граница 95 % ДИ
АТО	0,519	0,079	6,568	2,090	20,644
25(ОН)D <sub>3</sub> < 20 нг/мл	0,650	0,143	4,550	0,721	28,732
Адипонектин <10 мкг/мл	0,688	0,500	1,375	0,489	3,868

Для оценки связи изучаемых предикторов риска развития ГСД использовали метод бинарной логистической регрессии, который позволяет проводить расчет вероятности принадлежности конкретной беременной к группе с риском развития ГСД. Перечень факторов риска (предикторов), которые вошли в уравнение логистической регрессии, определены следующие: андроидный тип ожирения, адипонектин менее 10 нг/мл, холекальциферол менее 20 нг/мл (см. Таблицу 28). Пороговое значение для адипонектина определено 10 мкг/мл, чувствительность – 0,61, специфичность – 0,80; площадь под ROC-кривой – 0,761 [ДИ 0,654–0,812],  $p=0,06$ .

Первый шаг с включением предиктора АТО дал 65 % верного предсказания, второй шаг – предиктор 25(ОН)D<sub>3</sub><20 нг/мл с долей верного предсказания до 72 %, и третий шаг с добавлением предиктора содержание адипонектина <10 мкг/мл – до 75 % (Таблица 31).

Таблица 31 – Результаты логистической регрессии по прогнозу гестационного сахарного диабета у беременных с ожирением

Предиктор	<i>B</i>	Вальд ( $\chi^2$ )	<i>p</i>	<i>OR</i>	95 % ДИ для <i>OR</i>		% ВП
АТО	0,0116	4,157	0,01	6,568	2,090	20,644	66 %
25(ОН)D <sub>3</sub> < 20 нг/мл	0,2052	9,644	0,05	4,550	0,721	28,732	72 %
Адипонектин < 10 мкг/мл	0,2281	12,308	0,05	1,375	0,489	3,868	75 %

Примечание: *B* – коэффициент в регрессии; *CO* – стандартная ошибка; % ВП – процент верного предсказания.

Нами получено уравнение с показателем АТО, которое сразу способствовало обеспечению конкордации в 65 %. При накоплении висцерального жира (андроидное ожирение) усугубляются нарушения углеводного обмена – нарастает инсулинорезистентность. Следующим предиктором в уравнение логистической регрессии вошел показатель адипонектина <math><10\text{ мкг/м}</math>. При низком уровне адипонектина (менее 10 нг/мл) теряются его защитные антиатерогенные свойства. Следующим в уравнение логистической регрессии введен показатель содержания 25(OH)D<sub>3</sub> холекальциферола менее 20 нг/мл (дефицит витамина D). Определение содержания витамина D в сыворотке крови беременных с ожирением имеет значение для прогнозирования осложнений матери и плода [29; 51]. Обнаружена прямая корреляция между низким уровнем 25(OH)D<sub>3</sub> и повышенным риском ГСД [174; 303]. Остается неясным вопрос о том, вносит ли вклад недостаточность витамина D в патогенез ГСД. Однако Российская ассоциация эндокринологов перечисляет ГСД в числе заболеваний, ассоциированных с дефицитом витамина D [44], но причинно-следственная связь пока неясна. При включении адипонектина и холекальциферола уровень конкордации достиг 75 %.

Для оценки качества полученной модели использовали построение ROC-кривой: площадь под ROC-кривой составила 0,727 при точке разделения 0,71; чувствительность – 85 %, специфичность – 72 % [ДИ 0,699–0,858],  $p=0,05$  (Рисунок 23).

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). Это дает возможность врачу акушеру-гинекологу сформировать группу риска и персонализированно подойти к ведению беременности и родов у этой категории пациенток.

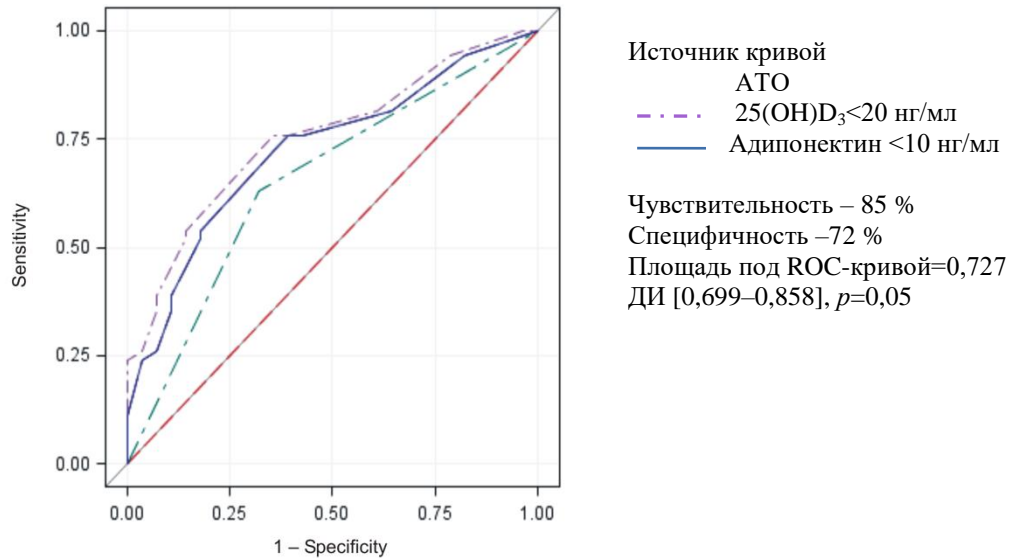


Рисунок 23 – ROC-кривая модели прогнозирования ГСД у беременных с ожирением

**Прогнозирование послеродовой депрессии.** Нарушения метаболизма нейротрансмиттеров (в том числе витамина D, лептина), способствуют развитию послеродовой депрессии у женщин [83]. Постнатальный стресс, является часто встречаемым послеродовым осложнением, приводящим к нарушению качества жизни матери и плода. В группе родильниц основной группы в 21,1 % (57 из 270) случаев обнаружена большая вероятность постнатального стресса (послеродовой депрессии), а в группе сравнения только в 9,2 % (6 из 65) женщин (по анкетированию ESPD) при  $p=0,028$  (Рисунок 24).

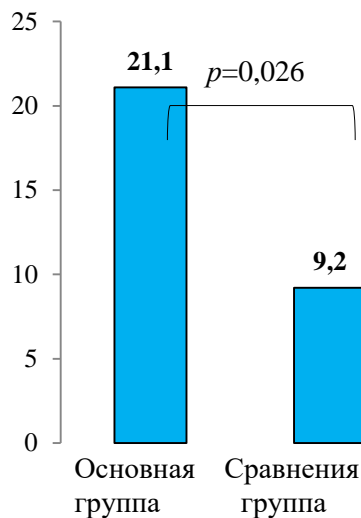


Рисунок 24 – Риск развития послеродовой депрессии у женщин с ожирением, %

Ни в одном из случаев в группах не потребовалась консультация психиатра.

Пациентки отмечали наиболее частые следующие симптомы: нарушение сна в основной группе – 31,8 % (86 из 270 человек) случаев, в группе сравнения – 27,7 % (18 из 65), раздражительность – 30,4 % (82 из 270) и 33,8 % (22 из 65) соответственно, подавленное настроение – 14,4 % (39 из 270) и 13,8 % (9 из 65) соответственно. В инициации послеродовой депрессии участвует комплекс биологических, психологических и 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 % (см. 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. При ожирении беременных выявлен дисбаланс адипокинов (см. главу 2). Каждый гормон-адипокин реализует свое действие через рецепторы к нему, находящиеся в органах и тканях. Рецепторы лептина экспрессируются в мозговых структурах: дугообразное ядро гипоталамуса, обонятельная луковица, дорсальное ядро шва, гиппокамп, кора и ядро солитарного тракта [258].

У женщин с ожирением уровень лептина повышен и положительно коррелирует с индексом массы тела (см. Таблицу 19). 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 (см. Таблицу 20). При достаточном «рабочем» уровне лептина, при низком показателе лептинорезистентности происходит активация нейронов в гиппокампе, снижается уровень бета-амилоида, модулируется микроглия, лептин работает как нейропротектор [353]. В группе женщин с признаками постнатального

стресса индекс свободного лептина оказался повышенным и составил  $1056,4 \pm 276,6$  ЕД относительно такового у женщин без признаков постнатального стресса –  $526,8 \pm 185,4$  ЕД,  $p=0,015$  (Рисунок 25).

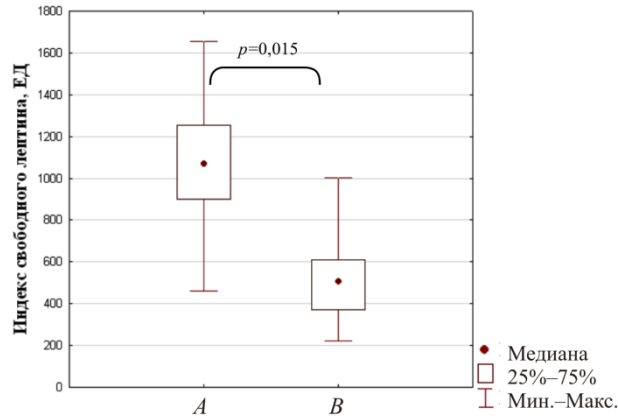


Рисунок 25 – Индекс свободного лептина у женщин с ожирением:  
 A – женщины с высокой вероятностью развития послеродовой депрессии (более 12 баллов по шкале ESP); B – женщины с низкой вероятностью развития послеродовой депрессии (менее 4 баллов по шкале ESP)

При расчете относительного риска (*OR*) развития постнатального стресса нами выявлены наиболее значимые факторы: наличие лептинорезистентности (по уровню индекса свободного лептина  $>500$  ЕД), дефицит витамина D (по уровню  $25(\text{OH})\text{D}_3$  менее 20 нг/мл), ожирение II и III степени (более  $35 \text{ кг/м}^2$ ), возраст старше 40 лет, оперативное родоразрешение (кесарево сечение), начальный уровень образования, семейное положение – одинокая, заболевания желудочно-кишечного тракта (Таблица 32).

Наиболее значимыми оказались следующие предикторы: индекс свободного лептина [*OR* =7,5 при ДИ 3,45–15,67,  $p=0,01$ ] и дефицит  $25(\text{OH})\text{D}_3$  [*OR* =3,2 при ДИ 1,91–5,44,  $p=0,05$ ]. Содержание  $25(\text{OH})\text{D}_3$  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 ( $p=0,391$ ) (Рисунок 26).

Таблица 32 – Расчет относительного риска развития постнатального стресса у рожениц с ожирением

Фактор риска	OR	Нижняя граница 95 % ДИ	Верхняя граница 95 % ДИ	p	Сила связи
Индекс свободного лептина >500 ЕД	7,543	3,451	15,678	0,01	Сильная*
Дефицит 25(ОН)D	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 <sup>2</sup>	1,931	1,426	2,659	0,03	Средняя**
Оперативное абдоминальное родоразрешение	1,856	1,397	2,684	0,05	Средняя**
Уровень образования основное общее	1,790	1,405	2,287	0,05	Средняя**
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  $OR > 1,450$ .

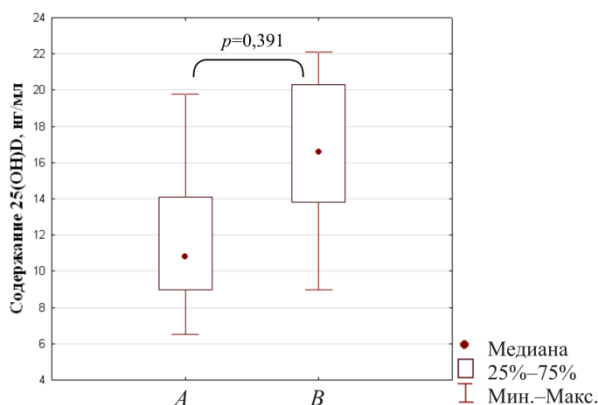


Рисунок 26 – Содержание 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови женщин с риском развития послеродовой депрессии, нг/мл: A – женщины с высокой вероятностью развития послеродовой депрессии (более 12 баллов по шкале ESP); B – женщины с низкой вероятностью развития послеродовой депрессии (менее 4 баллов по шкале ESP).

Таким образом, при наличии сильной связи признака мы определили 2 балла оценки риска развития послеродовой 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 33).

Таблица 33 – Расчет балльного риска формирования посленатального стресса у женщин с ожирением

Фактор риска	Балл
Индекс свободного лептина >500 ЕД	2
Дефицит 25(ОН)D	2
Возраст старше 40 лет	1
ИМТ 35 кг/м <sup>2</sup> и >	1
Оперативное абдоминальное родоразрешение	1
Уровень образования – основное общее (9 классов)	1
Одинокая	1
Итого баллов	

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. Шкала состоит из 10 вопросов (балльный ответ от 0 до 3 в каждом вопросе). Итоговый результат вычисляется путем сложения по всем 10 пунктам. Результаты оценки: 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.

Таким образом, низкий уровень 25(OH)D<sub>3</sub>, менее 20 нг/мл, может служить предиктором в выявлении акушерской патологии у женщин с ожирением.

### **Результаты главы 5 представлены в печатных работах:**

1. 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. Серия: Современная лаборатория. – 2016. – Т. 3, № 19. – С. 97.

2. Макарова, Е.Л. Влияние ожирения на содержание витамина D в сыворотке крови беременных / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина, М.М. Падруль // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2, № 21. – С. 37–39.

3. 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.

4. 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.

5. Макарова, Е.Л. Ожирение и гиповитаминоз D, как фактор риска послеродовых осложнений / Е.Л. Макарова, М.М. Падруль // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 36 (5). – С. 5–10.

6. Макарова Е.Л. Предикторы развития гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – № 4. – С. 26–30.

7. 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. – 2020. – № 2. – С. 38–46.



8. Макарова, Е.Л. Предикторы послеродовой депрессии / Е.Л. Макарова // Сборник материалов «XIII региональный научно-образовательный Форум «Мать и дитя» (Казань, 29–30 июня 2020 г.). – Казань, 2020. – С. 48–49.

9. Макарова, Е.Л. Предикторы постнатального стресса у женщин с ожирением / Е.Л. Макарова // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Обрети свое завтра: психическое здоровье человека, общества, риски и вызовы XXI века» АНО ДПО «Перм ИПК РЗ». – Пермь, 2020.

10. Макарова, Е.Л. Висцеральное ожирение – фактор риска формирования гестационных осложнений / Е.Л. Макарова // Тезисы XII Всероссийского научно-образовательного Форума «Мать и Дитя». – Москва, 2021.

11. Пат. № 2686069. Российская Федерация. Способ прогнозирования гестационного сахарного диабета у женщин с андроидным типом ожирения / Макарова, Е.Л., Терехина Н.А., Падруль М.М.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера», № 20181219; заявл. 13.06.2018; опубл. 24.04.2019; Бюл. № 2.

## ГЛАВА 6. ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА И МЕДИ, ФЕРМЕНТА ХОЛЕСТАЗА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Содержание гемоглобина в сыворотке 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 медианное значение гемоглобина составило  $104,9 \pm 6,7$  г/л ( $p_{\text{к-осн}}=0,45$ ;  $p_{\text{сравн-осн}}=0,05$ ), 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).

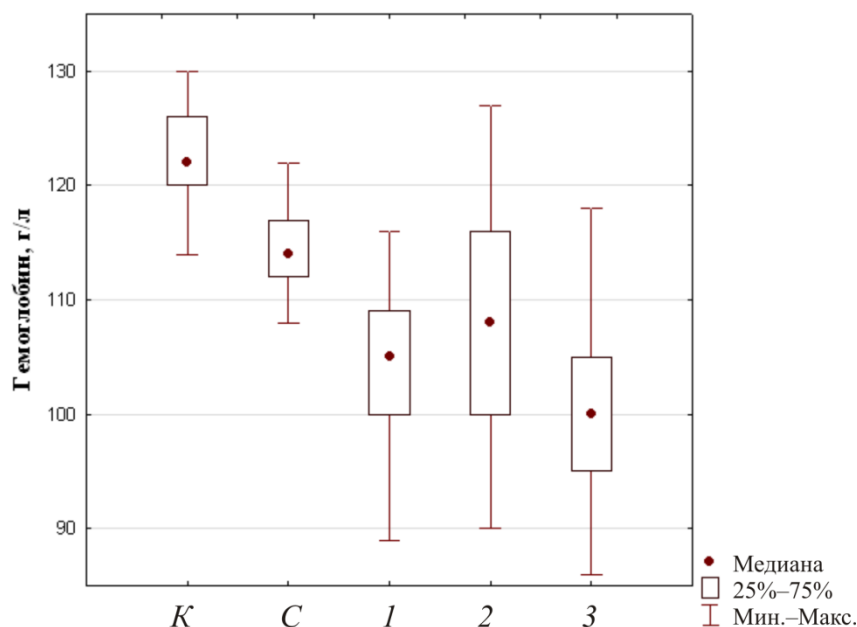


Рисунок 27 – Содержание гемоглобина в крови беременных, г/л:

*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

Показатель сывороточного железа в крови небеременных женщин с нормальной массой тела составил  $22,0 \pm 0,7$  мкмоль/л (Таблица 34). Во время беременности потребности в железе возрастают, средний показатель сывороточного железа в группе 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 макроэлементе не столь значительна. Сывороточное железо в группе беременных женщин с ожирением достоверно оказалось сниженным как по сравнению с группой беременных пациенток с нормальной массой тела ( $p=0,002$ ), так и по сравнению с небеременными женщинами ( $p=0,002$ ) (Рисунок 28).

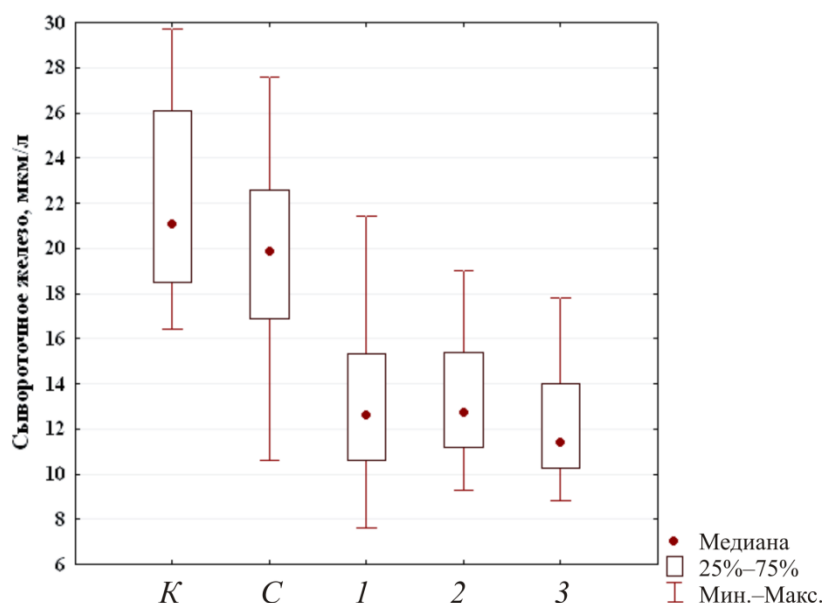


Рисунок 28 – Содержание сывороточного железа (мкмоль/л) в крови беременных: *K* – контроль; *C* – беременные с нормальной массой тела; *I* – беременные с избыточной массой тела и ожирением; *2* – беременные с избыточной массой тела; *3* – беременные с ожирением

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

Таблица 34 – Содержание сывороточного железа, трансферрина в сыворотке крови беременных женщин с разной степенью и типом ожирения ( $M \pm m$ )

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

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

Не установлено межгрупповых различий в содержании сывороточного железа при делении пациенток на подгруппы по степени и типу ожирения (см. Таблицу 34).

Содержание 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 (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. Не установлено корреляции между уровнем трансферрина и индексом массы тела беременных ( $r=0,078$ ;  $p=0,891$ ). Содержание трансферрина у беременных с избыточной массой тела статистически значимо не отличались от содержания этого белка в сыворотке крови беременных с ожирением (см. Таблицу 34).

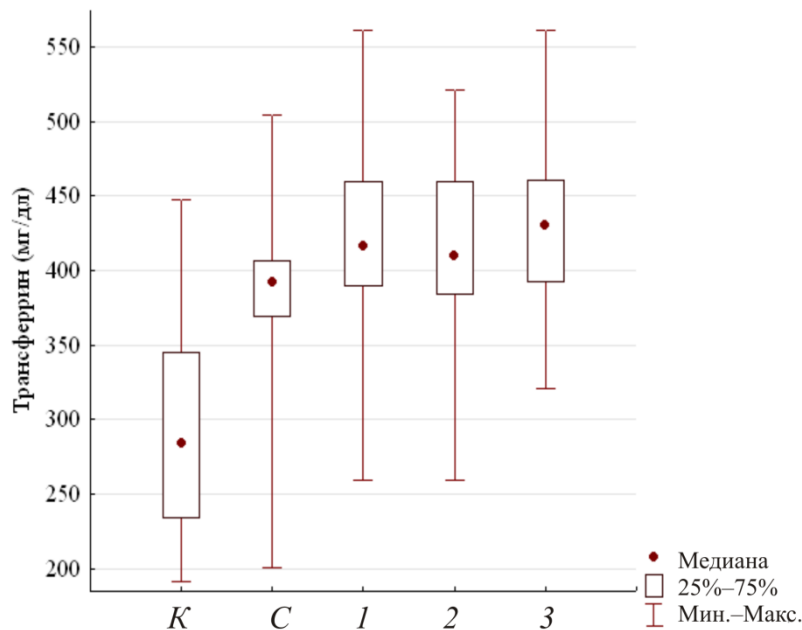


Рисунок 29 – Содержание трансферрина (мг/дл) в сыворотке крови беременных: *K* – контроль; *C* – беременные с нормальной массой тела (группа сравнения); *I* – беременные с избыточной массой тела и ожирением (основная группа); 2 – беременные с избыточной массой тела; 3 – беременные с ожирением

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.

Содержание сывороточного ферритина в группе 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,  $p=0,862$ . 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 35).

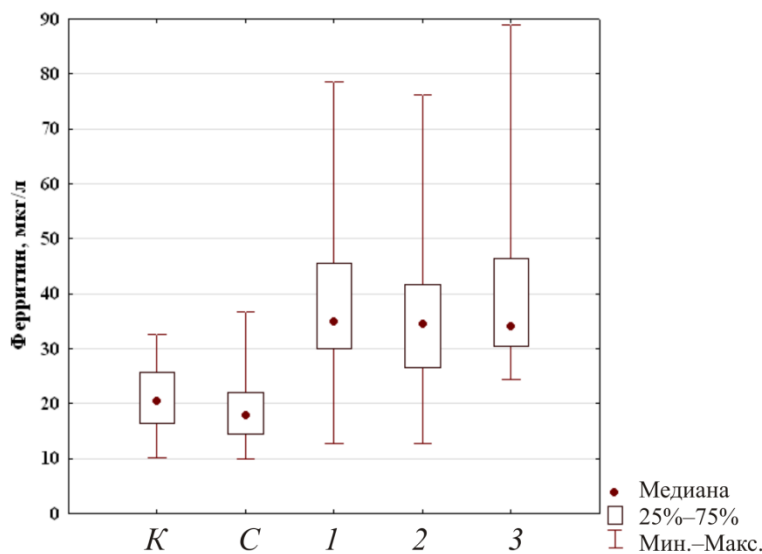


Рисунок 30 – Содержание ферритина (мкг/л) в сыворотке крови беременных: *K* – контроль; *C* – беременные с нормальной массой тела (группа сравнения); *I* – беременные с избыточной массой тела и ожирением (основная группа); *2* – беременные с избыточной массой тела; *3* – беременные с ожирением

Таблица 35 – Содержание ферритина в сыворотке крови беременных женщин с ожирением ( $M \pm m$ )

Группа	Ферритин, мкг/л ( $M \pm m$ )	$p$	$p_1$
Контроль	$21,2 \pm 0,1$	0,01	0,00
Группа сравнения	$19,7 \pm 1,2$	–	0,00
Основная группа	$38,3 \pm 2,9$	<0,001	–
Беременные с ИзбМТ	$34,6 \pm 2,4$	<0,001	0,32
Беременные с ожирением	$39,1 \pm 4,6$	<0,001	0,8
Беременные с АТО	$38,5 \pm 3,9$	<0,001	
Беременные с ГТО	$38,2 \pm 3,7$	<0,001	0,96

Группа	Ферритин, мкг/л ( $M \pm m$ )	$p$	$p_1$
Беременные с ожирением I ст.	34,4 ± 3,1	<0,001	0,98
Беременные с ожирением II ст.	35,4 ± 3,2	<0,001	0,36
Беременные с ожирением III ст.	42,8 ± 5,8	<0,001	0,85
Беременные с ГТО I ст.	37,7 ± 2,9	<0,001	0,48
Беременные с ГТО II ст.	37,3 ± 4,1	<0,001	0,88
Беременные с ГТО III ст.	38,9 ± 3,7	<0,001	0,84
Беременные с АТО I ст.	31,7 ± 3,9	<0,001	0,17
Беременные с АТО II ст.	35,2 ± 4,6	<0,001	0,57
Беременные с АТО III ст.	48,3 ± 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 ( $p=0,02$ ).

Изучено содержание обмена меди и белка, его переносящего, церулоплазмينا в сыворотке крови женщин с ожирением. Содержание общей 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 36).

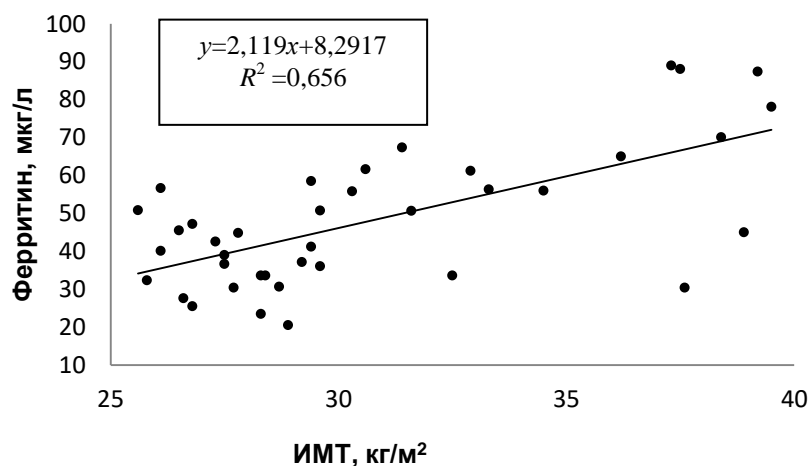


Рисунок 31 – Содержание сывороточного ферритина (мкг/л) в зависимости от ИМТ беременных (кг/м<sup>2</sup>)

Таблица 36 – Содержание общей меди, церулоплазмينا в сыворотке крови беременных с ожирением ( $M \pm m$ )

Группа	Медь общая, мкмоль/л ( $M \pm m$ )	$p$	Церулоплазмин, мг/л ( $M \pm m$ )	$p$
Контроль	17,9 ± 0,8	0,00	398,1 ± 57,9	0,00
Группа сравнения	33,7 ± 2,1	–	677,4 ± 83,4	–
Основная группа	41,4 ± 2,1	0,01	863,2 ± 92,2	0,14
Беременные с ИзбМТ	40,0 ± 3,4	0,12	761,5 ± 81,1	0,47
Беременные с ожирением	42,3 ± 3,9	0,05	964,2 ± 92,7	0,02
Беременные с АТО	44,1 ± 4,8	0,05	1107,7 ± 184,7	0,03
Беременные с ГТО	39,3 ± 3,1	0,14	824,9 ± 95,6	0,24
Беременные с ожирением I ст.	38,4 ± 2,9	0,19	754,1 ± 70,2	0,48
Беременные с ожирением II ст.	39,2 ± 3,4	0,17	822,3 ± 69,9	0,18
Беременные с ожирением III ст.	43,6 ± 3,6	0,02	1059,2 ± 113,4	0,00
Беременные с ГТО I ст.	33,8 ± 2,1	0,06	694,4 ± 89,1	0,88
Беременные с ГТО II ст.	35,1 ± 3,6	0,73	739,0 ± 68,1	0,56
Беременные с ГТО III ст.	42,0 ± 3,4	0,04	1005,6 ± 92,0	0,00
Беременные с АТО I ст.	40,6 ± 4,2	0,15	925,8 ± 81,5	0,01
Беременные с АТО II ст.	43,8 ± 4,0	0,02	1034,4 ± 118,6	0,01
Беременные с АТО III ст.	44,1 ± 4,2	0,03	1252,2 ± 122,7	0,00

Примечание:  $p$  – по сравнению с группой сравнения.



У беременных женщин с ожирением общее содержание меди еще более повышалось –  $42,3 \pm 3,9$  мкмоль/л,  $p=0,05$ , чем у беременных основной группы (Рисунок 32).

Межгрупповые различия при делении женщин по степени ожирения по содержанию сывороточной меди (с поправкой Бонфрони) статистически не значимы между I и II степенями ожирения ( $p=0,9$ ); II и III степенью (0,88), но достоверны при сравнении I и III степени ожирения ( $p=0,02$ ). При делении пациенток на типы ожирения – не обнаружено достоверных отличий по содержанию общей сывороточной меди  $p=0,673$  (см. Таблицу 36).

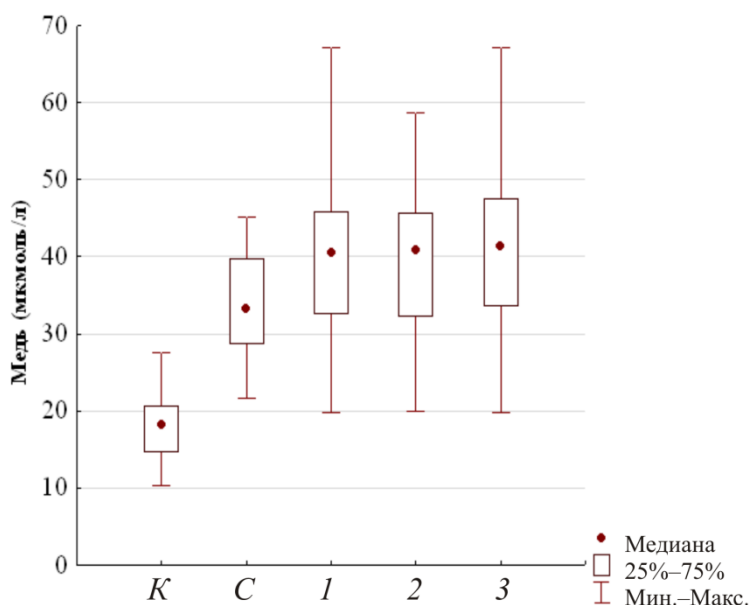


Рисунок 32 – Содержание меди (мкмоль/л) в сыворотке крови беременных с ожирением: *K* – контроль; *C* – беременные с нормальной массой тела (группа сравнения); *I* – беременные с избыточной массой тела и ожирением (основная группа); *2* – беременные с избыточной массой тела; *3* – беременные с ожирением

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

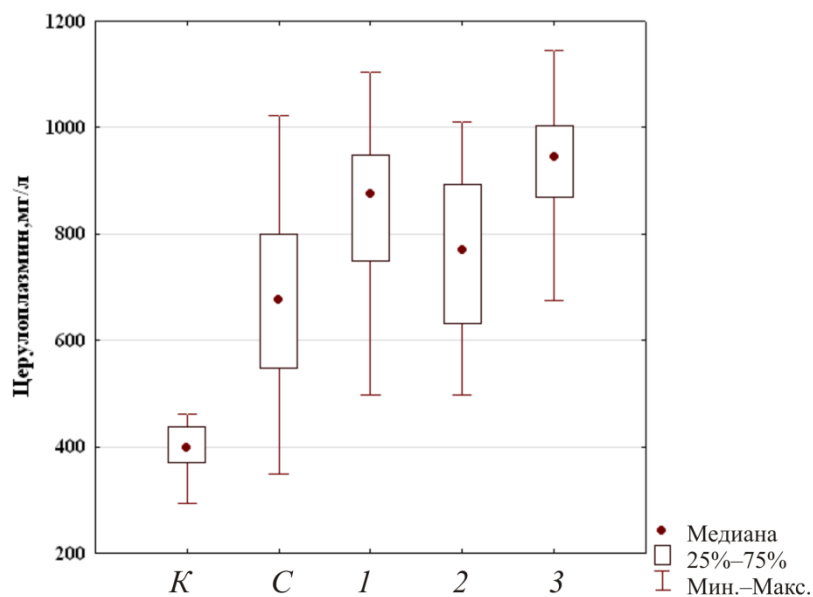


Рисунок 33 – Содержание церулоплазмينا в сыворотке крови беременных с ожирением, мг/л: *K* – контроль; *C* – беременные с нормальной массой тела (группа сравнения); *1* – беременные с избыточной массой тела и ожирением (основная группа); *2* – беременные с избыточной массой тела; *3* – беременные с ожирением

Медианное значение содержания церулоплазмينا 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,  $p=0,00$  (см. Таблицу 36). При ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup> содержание церулоплазмينا оказалось почти в 2 раза выше, чем у небеременных женщин –  $964,2 \pm 92,7$  мг/л ( $p=0,02$ ), и в 1,5 раза выше, чем у беременных с нормальной массой тела –  $677,4 \pm 83,4$  ( $p=0,05$ ) (см. Рисунок 33). При вычислении коэффициента корреляции обнаружена прямая заметная сила связи содержания церулоплазмينا и ИМТ беременных ( $r=0,522$  при  $p=0,05$ ) (Рисунок 34). Белок острой фазы воспаления плазмы крови – церулоплазмин – является главным антиоксидантом, его активная выработка происходит при любом виде воспаления, избыток жировой ткани стимулирует асептический воспалительный процесс [23]. Этим и объясняется корреляция: женщины с ожирением находятся в состоянии хронической воспалительной реакции.

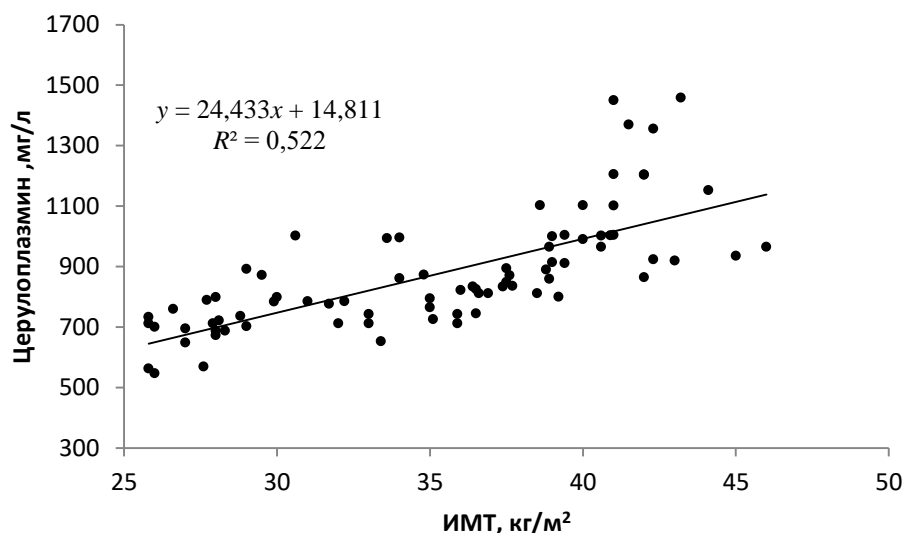


Рисунок 34 – Корреляционная связь содержания церулоплазмينا (мг/л) и ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) у женщин с ожирением

При распределении беременных с ожирением по типу ожирения отмечена тенденция к повышению показателя церулоплазмينا 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 церулоплазмينا. Церулоплазмин позволяет осуществить временное хранение меди в цитоплазме и защищает ткани от ее токсичного воздействия. Церулоплазмин, проявляющий высокую реактивность по отношению к свободным радикалам, играет защитную роль против медь-индуцированной цитотоксичности.

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. Процент содержания свободной меди в сыворотке крови небеременных женщин с нормальной массой тела составил  $7,1 \pm 0,1$  %, и не отличался от такового в группе беременных женщин с нормальной массой тела. В группе беременных с ожирением процент содержания свободной меди увеличивался в 2 раза (Таблица 37). 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 женщин с избытком массы тела в сравнении с женщинами с ожирением ( $15,6 \pm 1,1$  и  $23,0 \pm 1,8$  %;  $p=0,001$ ). Других различий между группами не обнаружено. Предотвращение поступления меди в дозах, превышающих физиологические, в норме регулируется гомеостатическими механизмами. Однако в исследованиях было показано, что  $\text{Cu}^{2+}$  повреждает клетки и вызывает экспрессию тканевого прокоагулянтного фактора [23; 99; 233]. Такие изменения в организме могут привести к развитию внутрисосудистого свертывания крови и формирования тромбов. Выраженная дисфункция эндотелия развивается при нарушениях обмена меди при беременности [271; 407].

Дисбаланс гормонов при ожирении оказывает влияние и на кровообращение в фетоплацентарном комплексе, способствуя формированию петрификатов, кист, мелкоочаговых инфарктов в плаценте. Беременные с ожирением часто дают срыв компенсаторно-приспособительных реакций в комплексе «мать – плацента – плод», а плацентарная недостаточность зачастую носит характер суб- и декомпенсации [107]. Нарушение маточно-плацентарного кровообращения, сопровождающееся снижением скорости кровотока, как в крупных маточных сосудах, так и во всем межворсинчатом пространстве, несмотря на избыточное питание матери, приводит к прогрессирующей плацентарной недостаточности и рождению малых к сроку гестации детей [107; 386].

Таблица 37 – Содержание показателя свободной меди (%) у беременных с ожирением ( $M \pm m$ )

Группа	Свободная медь, % ( $M \pm m$ )	$p$	$p_1$
Контроль	7,1 ± 0,2	0,01	0,00
Группа сравнения	9,8 ± 1,1	–	0,00
Основная группа	19,8 ± 1,1	<0,001	–
Беременные с ИзбМТ	15,6 ± 1,1	0,05	0,05
Беременные с ожирением	23,0 ± 1,8	<0,001	0,13
Беременные с АТО	20,2 ± 2,4	<0,001	0,87
Беременные с ГТО	24,4 ± 2,5	<0,001	0,09
Беременные с ожирением I ст.	21,1 ± 2,4	<0,001	0,62
Беременные с ожирением II ст.	24,9 ± 2,0	<0,001	0,64
Беременные с ожирением III ст.	26,0 ± 2,1	<0,001	0,06
Беременные с ГТО I ст.	19,3 ± 2,8	<0,001	0,86
Беременные с ГТО II ст.	23,8 ± 2,2	<0,001	0,10
Беременные с ГТО III ст.	25,7 ± 1,9	<0,001	0,07
Беременные с АТО I ст.	26,3 ± 3,5	<0,001	0,06
Беременные с АТО II ст.	25,5 ± 3,2	<0,001	0,08
Беременные с АТО III ст.	26,2 ± 3,4	<0,001	0,07

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

Нами отобрана группа *A* (пациентки с содержанием свободной меди >25 % с помощью расчетного коэффициента  $Cu_{\text{своб.}}$ ),  $n=26$ . В группе *B* ( $n=222$ ) показатель свободной меди составил <25 %. Исследование показало, что при повышении содержания свободной меди в сыворотке крови беременных более 25 % в плацентарной ткани в 1,5 раз чаще формируются изменения, характерные для плацентарной недостаточности (тромбоз, диссоциированное развитие ворсин, отложение фибриноида), при этом в 6,4 раза чаще формируется синдром задержки развития плода, чем в группе пациенток с содержанием свободной меди менее 25 % (Таблица 38).

Таблица 38 – Риск развития плацентарной недостаточности и задержки развития плода у женщин с ожирением (при содержании свободной меди в сыворотке крови >25 %)

Осложнение	Абсолютный риск в основной группе ( <i>EER</i> )	Абсолютный риск в контрольной группе ( <i>CER</i> )	Относительный риск ( <i>RR</i> )	95 % ДИ [верхняя: нижняя] граница	
ПН	0,615	0,398	1,548	1,034	2, 316
ЗРП	0,385	0,060	6,385	2,399	16,995

Формирование задержки роста плода при наличии плацентарной недостаточности у женщин с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> сопровождается высоким содержанием свободной меди –  $32,7 \pm 0,23$  % по сравнению с женщинами из группы В, где показатель свободной меди составил  $11,8 \pm 0,16$  % ( $p < 0,001$ ).

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

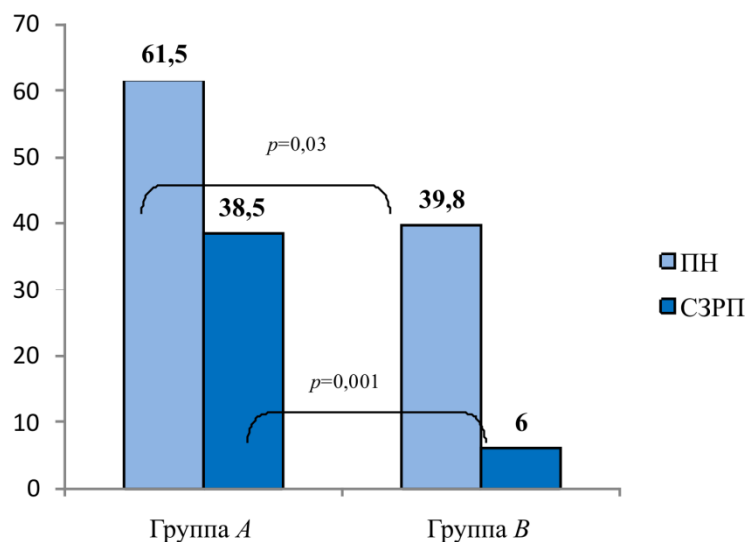


Рисунок 35 – Количество случаев плацентарной недостаточности и задержки роста плода у женщин с ожирением, %: группа А – женщины с ожирением и содержанием индекса свободной меди равно/более 25 %; группа В – женщины с ожирением и содержанием индекса свободной меди менее 25 %

Результаты пошаговой логистической регрессии по прогнозу формирования задержки развития плода представлены в Таблице 39. Первый вклад в прогнозирование задержки роста плода внес фактор плацентарной недостаточности с долей предсказания 62,0 % ( $p=0,01$ ), далее показатель свободной меди >25 % с увеличением доли верного предсказания до 74 % ( $p=0,02$ ).

Таблица 39 – Результаты пошаговой логистической регрессии по прогнозу задержки роста плода у беременных

Предиктор	B	CO	Вальд ( $\chi^2$ )	$p$	OR	95 % ДИ для OR		% ВП
ПН	0,197	0,027	3,298	0,01	6,89	0,918	11,593	62 %
Свободная медь >25 %	0,243	0,017	10,481	0,02	2,18	2,386	8,456	74 %

Примечание: B – коэффициент в регрессии, CO – стандартная ошибка для коэффициента регрессии, Вальд –  $\chi^2$ , проверяет нулевую гипотезу о том, что относительный риск ЗРП, связанный с данной переменной, равен единице;  $p$  – достигнутый уровень значимости для критерия  $\chi^2$  Вальда; OR – отношение рисков; 95 % ДИ 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 0,806 [ДИ 0,646–0,817],  $p=0,05$ , и качеством прогнозирования  $Se=77$  %,  $Sp=81$  % (Рисунок 36).

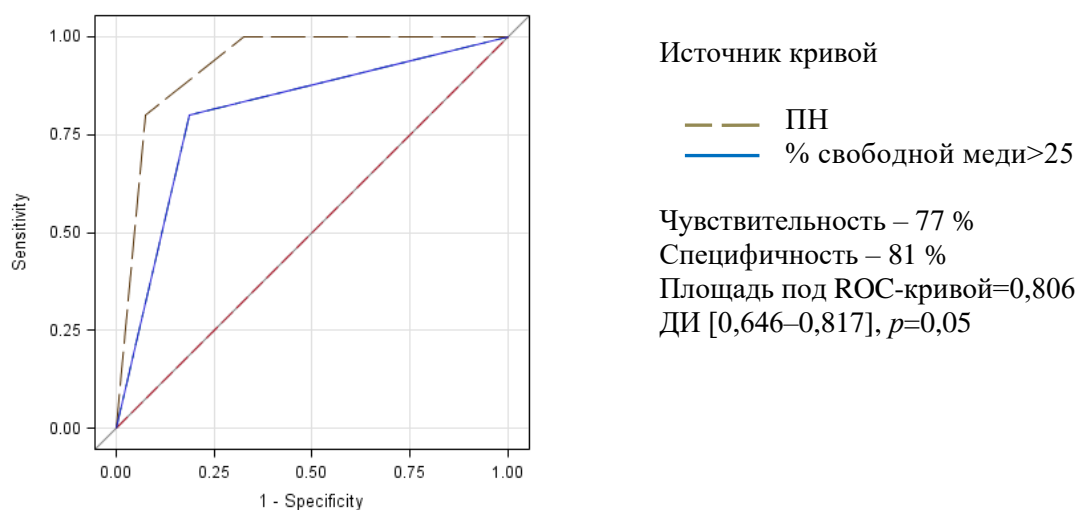


Рисунок 36 – ROC-кривая модели прогнозирования задержки роста плода у женщин с ожирением

Прогнозирование задержки 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 церулоплазмينا и общей меди, по формуле ( $Cu_{своб} = (Cu_{об.} - (ЦП \cdot 3)) / Cu_{об.} \cdot 100$ ) высчитывают процентный показатель содержания свободной меди. При содержании свободной меди более 25 % прогнозируют развитие ПН, реализующейся в ЗРП. Таким образом, показатель  $Cu_{своб}$  (содержание свободной меди в сыворотке крови беременных в процентах) является расчетным показателем риска развития задержки роста плода при плацентарной недостаточности у женщин с ожирением. Получен патент № 2785904 от 26.09.2022.

### **Фермент ГГТП в прогнозировании заболеваний печени у беременных**

Фермент печени гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) отвечает за перенос аминокислот через мембрану внутрь клетки, располагаясь на поверхности самой клетки. При повреждении печени уровень фермента растет. Исследования последних лет показывают связь активности ГГТП и оксидативного стресса, сопровождающего многие патологические состояния [2; 279; 394]. В нашем исследовании не обнаружено изменений активности этого фермента у женщин с нормальной массой тела (небеременных и беременных) –  $6,1 \pm 3,2$  и  $6,33 \pm 2,9$  ЕД/л, при  $p=0,993$  (Таблица 40). В основной группе активность ГГТП увеличилась до  $21,16 \pm 2,52$  ЕД/л при  $p=0,02$ . Надо отметить, что избыточной массе тела достоверных отличий в активности ГГТП в сравнении с женщинами без лишнего веса не выявлено (см. Таблицу 40).



Таблица 40 – Содержание ГГТП в сыворотке крови женщин с разной степенью и типом ожирения ( $M \pm m$ )

Группа	ГГТП, ЕД/л	$p$	$p_1$
Контроль	6,1 ± 3,2	<0,001	<0,001
Группа сравнения	6,3 ± 2,9	<0,001	<0,001
Основная группа	21,1 ± 2,5	–	0,87
Беременные с ИзбМТ	9,1 ± 1,1	<0,001	<0,001
Беременные с ожирением	24,6 ± 4,5	0,56	–
Беременные с АТО	19,3 ± 2,0	0,58	0,28
Беременные с ГТО	22,4 ± 1,8	0,66	0,65
Беременные с ожирением I ст.	10,8 ± 2,0	<0,001	<0,001
Беременные с ожирением II ст.	16,3 ± 1,5	0,09	0,08
Беременные с ожирением III ст.	43,2 ± 7,1	<0,001	0,02
Беременные с ГТО I ст.	13,7 ± 1,9	<0,001	0,02
Беременные с ГТО II ст.	14,9 ± 3,1	<0,001	0,07
Беременные с ГТО III ст.	38,6 ± 6,1	0,09	0,06
Беременные с АТО I ст.	12,1 ± 1,4	<0,001	<0,001
Беременные с АТО II ст.	19,0 ± 3,2	0,59	0,31
Беременные с АТО III ст.	56,7 ± 7,1	<0,001	<0,001

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

Степень ожирения напрямую коррелировала с усилением активности фермента ГГТП. При ожирении, особенно при морбидном, печень компрометирована, формируется метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) [16; 82; 136]. Встречаемость МАЖБП у женщин с ожирением уже до беременности достигала 54,5 % в сравнении с группой женщин с нормальным весом – в 21,1 % случаев,  $p=0,01$ . Активность ГГТП возрастала катастрофически при III степени ожирения, составляя  $43,2 \pm 7,1$  ЕД/л ( $p=0,0001$ ), 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 (см. Таблицу 40).

Количество заболеваний печени – как до беременности – стеатоз (92,6 % при АТО в сравнении с 30,3 % при ГТО,  $p=0,01$ ), 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 %,  $p=0,09$ . При делении беременных по типу и степени ожирения самый высокий показатель оказался в группе женщин с андронидным 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 из группы с III степенью андронидного типа ожирения активность фермента ГГТП превышала 40 ЕД/л, и средний показатель составил  $56,7 \pm 7,1$  ЕД/л. Пациентки андронидного 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 41).

Таблица 41 – 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 андронидном типе ожирения при ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> сопровождается выраженным увеличением активности ГГТП, формированием оксидативного стресса. Таким образом, изучение активности ГГТП может служить предиктором повышенного риска формирования болезней печени, связанных с беременностью.

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

#### **Результаты главы 6 представлены в печатных работах:**

1. Макарова, Е.Л. Статус железа в сыворотке крови беременных с анемиями / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина, М.М. Падруль // Алфавит. Современная лаборатория. – 2013. – № 2. – С. 58–59.

2. 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 (Приложение). – С. 40–41.

3. Макарова, Е.Л. Показатели обмена железа в сыворотке крови беременных при экстрагенитальной патологии / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 5 (188). – С. 146–151.

4. 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.

5. Макарова, Е.Л. Активность гамма-глутамилтранспептидазы и содержания адипокинов в сыворотке крови беременных с ожирением /

Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина // Сборник материалов XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке». – Казань, 2020. – С. 123.

6. Пат. № 2785904. Российская Федерация. Способ прогнозирования синдрома задержки развития плода у беременных женщин с ожирением / Макарова Е.Л., Терехина Н.А., Падруль М.М.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ПГМА им. академика Е.А. Вагнера»; № 2022125228: заявл. 26.09.2022; опубл. 14.12.2022; Бюл. № 35.

## ГЛАВА 7. ПРОГРАММА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ НА ЭТАПАХ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

### 7.1. Оценка ведения женщин с ожирением на этапе прегравидарной подготовки

Разработана программа прегравидарной подготовки, которую применяли пациенткам с ожирением (основная группа А) в течение 3–6 месяцев. Программа дополняла клинический протокол «Нормальная беременность» [86] 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  $K=ОТ/ОБ$ . При  $K$ , равном 0,85 и более, диагностировали андроидный (висцеральный) тип ожирения. Персонифицированно включали женщину в группу риска по развитию ГСД, ПН, макросомии;
- 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). При необходимости проводились персональные консультации с учетом лишнего веса;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

## 2. Лечебные мероприятия (ежедневное назначение препаратов):

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

Женщин наблюдали в течение 3–6 месяцев, отмечали возникающие побочные явления: время, тяжесть, взаимосвязь с лечением, исходы.

Группой сравнения (группа В) стали пациентки с ожирением, не проходившие программу прегравидарной подготовки.

Пациентки обеих групп были сравнимы по возрасту, массе тела, ИМТ, коэффициенту ОТ/ОБ и статистически в группах не отличались (Таблица 42); 59 % пациенток основной группы и 63 % женщин группы сравнения ( $p=0,872$ ) имели андроидный тип ожирения.

Таблица 42 – Характеристика женщин в группах II этапа исследования

Характеристика	Основная группа (А) женщины с ожирением и прегравидарной подготовкой ( $n=36$ ), $M (SD)$	Группа сравнения (В) женщины с ожирением без прегравидарной подготовки ( $n=62$ ), $M (SD)$
Средний возраст, лет	32,6 ± 6,4	29,15 ± 4,5
Вес, кг	92,3 ± 2,3	89,01 ± 3,1
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	36,1 ± 1,4	34,3 ± 2,6
ОТ, см	90,2 ± 2,3	88,4 ± 1,9
ОБ, см	103 ± 4,5	116 ± 3,8
$K (K=ОТ/ОБ)$	0,88 ± 0,26	0,76 ± 0,29

Гинекологическая заболеваемость встречалась примерно с одинаковой частотой в группах и статистически не отличалась (Рисунок 37). Наиболее часто выявлялись инфекции влагалища (33,3 % – группа А и 37 % – группа В,  $p=0,641$ ), ВЗОМТ (44,4 и 45,1 % соответственно,  $p=0,952$ ).

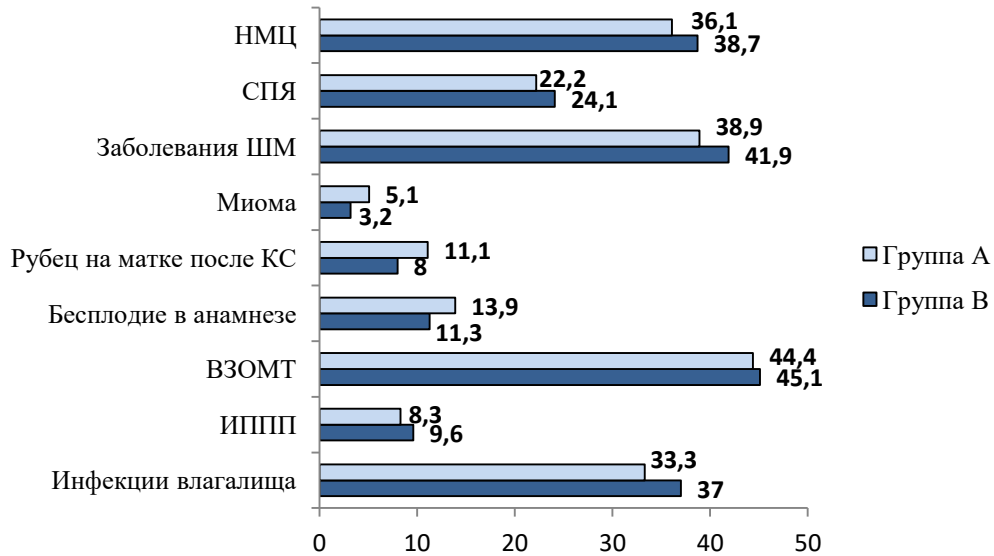


Рисунок 37 – Гинекологическая заболеваемость у женщин с ожирением, %: группа А – пациентки, которым применяли программу прегравидарной подготовки; группа В – пациентки без прегравидарной подготовки

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 питание, приводящее к длительной гипергликемии, дисбаланс микро- и макронутриентов, дефицит клетчатки в питании). Часто обнаруживалась доброкачественная патология шейки матки (38,9 и 41,9 % соответственно,  $p=0,755$ ). Треть пациенток в группах (36,1 и 38,7 %;  $p=0,874$ ) 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 (22,2 и 24,1 %;  $p=712$ ), а при андроидном типе ожирения в три раза чаще (44,1 %) выявлялась данная патология, по сравнению с женщинами с гиноидным типом ожирения (14 %),  $p=0,002$ . Бесплодие в анамнезе также выявлено в обеих группах с одинаковой частотой,  $p=0,937$  (см. 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 (33,75 %) пациенток, чисто прогестиновые средства – 28 (35 %), мужской презерватив – 22 (27,5 %), прерванный половой акт – 3 (3,75 %). Беременностей не зарегистрировано в период медикаментозной коррекции ожирения у женщин основной группы А.

Через три месяца применения программы прегравидарной подготовки снижение массы тела произошло у всех пациенток группы А (Рисунок 38). 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 % от первоначального общего веса. Окружность талии уменьшилась в среднем на  $8,4 \pm 3,9$  см. Несколько женщин (6/36 (16,6 %)) продолжали программу и более длительно (до 6 месяцев), потеряв в среднем еще  $1,9 \pm 0,65$  кг веса.

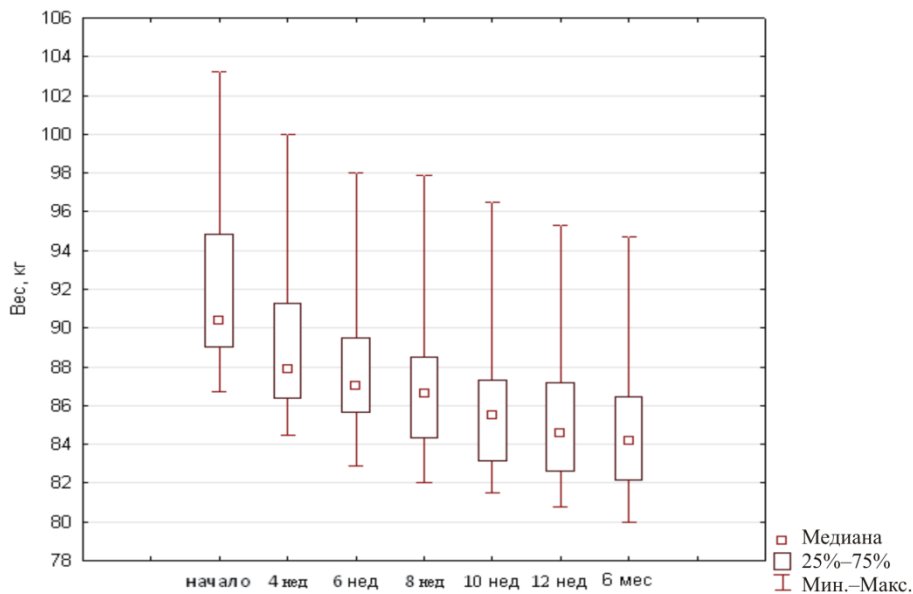


Рисунок 38 – Динамика веса у женщин с ожирением из группы прошедших прегравидарную подготовку, кг



На фоне медикаментозной коррекции веса побочных явлений у пациенток не зарегистрировано. Отмечалась сухость во рту на второй день приема препарата сибутрамина в 16,5 % (6/36) 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 36/43 (83,7 %) женщин, остальные 7/43 (16,3 %) 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). Пациентки обеих групп имели тотальный гиповитаминоз D в 96,8 % случаев в группе А и 93,7 % в группе В;  $p=0,733$ . Каждая третья женщина с нормальной массой тела (группа контроля) имела низкое обеспечение этим витамином 15/20 (75 %).

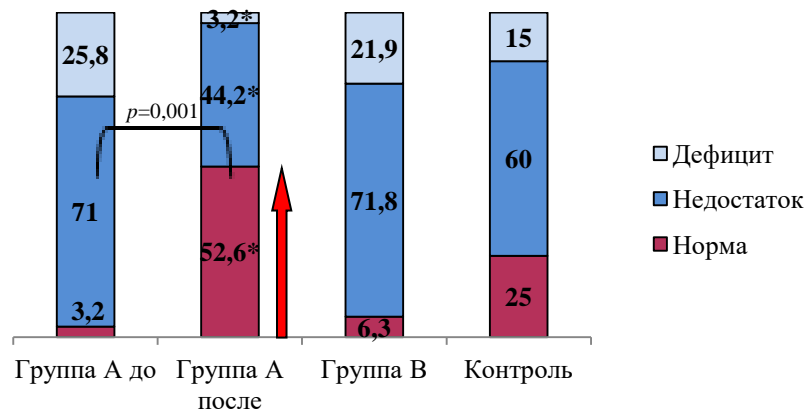


Рисунок 39 – Обеспеченность витамином D (по показателю 25(OH)D<sub>3</sub>) женщин с ожирением, прошедших и не прошедших прегравидарную подготовку, %: группа А до – женщины с ожирением до прегравидарной подготовки; группа А после – женщины с ожирением через три месяца после проведения прегравидарной подготовки; группа В – женщины с ожирением без прегравидарной подготовки, контроль – женщины с нормальной массой тела, \*  $p<0,05$  относительно группы А до применения программы

Известно, что достаточный уровень витамина D нормализует процессы регуляции овуляции, имплантации плодного яйца, секреторную функцию эндометрия, поддерживая чувствительность тканей к гормональным влияниям [37; 51]. После медикаментозной коррекции дефицита витамина D в течение трех месяцев обнаружено значимое повышение содержания холекальциферола в группе женщин с ожирением I степени – с  $23,7 \pm 1,9$  до  $36,3 \pm 2,3$  нг/мл ( $p=0,04$ ) и II степени – с  $21,6 \pm 1,7$  до  $31,8 \pm 3,4$  нг/мл ( $p=0,001$ ) (Таблица 43).

Таблица 43 – Содержание 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови женщин до и после применения программы комплексной подготовки к беременности

Группа	25(ОН)D <sub>3</sub> , нг/мл	T-критерий	p
Женщины без ожирения, n=20	$28,0 \pm 1,1$	–	–
Женщины с ожирением до программы, n=80	$20,7 \pm 1,9$	–	–
Женщины ожирение после программы, n=36	$30,3 \pm 2,4$	1,94	0,05
Женщины с ожирением I ст. до программы, n=24	$23,7 \pm 1,9$	–	–
Женщины с ожирением I ст. после программы, n=13	$36,3 \pm 2,3$	2,06	0,04
Женщины с ожирением II ст. до программы, n=21	$21,6 \pm 1,7$	–	–
Женщины с ожирением II ст. после программы, n=9	$31,8 \pm 3,4$	2,18	0,03
Женщины с ожирением III ст. до программы, n=23	$16,8 \pm 1,9$	–	–
Женщины с ожирением III ст. после программы, n=14	$27,1 \pm 1,8$	1,84	0,06
Женщины с ожирением группы 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(ОН)D<sub>3</sub> с  $16,8 \pm 1,9$  нг/мл увеличилось только до  $27,1 \pm 1,8$  нг/мл ( $p=0,06$ ) при норме 30 нг/мл. Так как содержание 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови женщин коррелировало с ИМТ, женщины с III степенью ожирения требуют назначения больших доз

витамина D. В группе женщин без применения программы уровень 26(OH)D<sub>3</sub> в первом триместре составил  $18,4 \pm 1,2$  нг/мл.

Влияние программы на адипокиновый профиль пациенток выявило значимые положительные результаты (Таблица 44). Снижение веса на 5–10 % от исходного у женщин с ожирением улучшает показатели липидного обмена [6; 102; 135; 146; 147]. В нашей группе совокупная потеря веса составила 8,7 % [ДИ 3,4–19,5]. Произошло снижение содержания лептина ( $28,4 \pm 3,3$  нг/мл) и соответственно повышение растворимых рецепторов лептина ( $12,6 \pm 1,6$  нг/мл) в сыворотке крови через три месяца применения программы, и показатели почти достигли уровня содержания в крови здоровых женщин.

Таблица 44 – Содержание лептина, адипонектина, резистина, растворимого рецептора лептина в сыворотке крови женщин до и после применения программы прегравидарной подготовки

Группа	Лептин, нг/мл ( $M \pm m$ )	Адипонектин, мкг/мл ( $M \pm m$ )	РРЛ, нг/мл ( $M \pm m$ )	Резистин, нг/мл ( $M \pm m$ )
Женщины без ожирения, $n=20$	$9,8 \pm 1,8$	$14,4 \pm 1,1$	$14,1 \pm 1,2$	$6,7 \pm 0,8$
Женщины (все) с ожирением до программы, $n=80$	$63,0 \pm 5,4$	$6,9 \pm 0,8$	$9,0 \pm 0,9$	$5,9 \pm 0,7$
Женщины (все) с ожирением после программы, $n=36$	$28,4 \pm 3,3$	$9,8 \pm 0,9$	$12,6 \pm 1,6$	$6,2 \pm 0,8$
$p$ (до – после программы)	<0,001	0,056	0,06	0,77
Женщины с ожирением I ст. до программы, $n=24$	$43,1 \pm 3,9$	$7,3 \pm 0,8$	$8,6 \pm 0,7$	$6,8 \pm 0,6$
Женщины с ожирением I ст. после программы, $n=13$	$23,9 \pm 1,14$	$11,9 \pm 1,3$	$13,8 \pm 1,1$	$6,5 \pm 0,7$
$p$ (до – после программы)	<0,001	0,04	<0,001	0,74
Женщины с ожирением II ст. до программы, $n=21$	$60,9 \pm 5,8$	$6,7 \pm 0,9$	$6,8 \pm 0,9$	$7,2 \pm 0,8$
Женщины с ожирением II ст. после программы, $n=9$	$26,7 \pm 2,4$	$7,44 \pm 1,1$	$10,3 \pm 1,7$	$7,43 \pm 0,6$
$p$ (до – после программы)	<0,001	0,62	0,07	0,92
Женщины с ожирением III ст. до программы, $n=23$	$71,5 \pm 1,0$	$6,36 \pm 0,9$	$4,7 \pm 0,9$	$7,6 \pm 0,8$
Женщины с ожирением III ст. после программы, $n=14$	$33,9 \pm 2,4$	$7,17 \pm 0,8$	$7,2 \pm 1,1$	$7,4 \pm 0,7$
$p$ (до – после программы)	<0,001	0,56	0,08	0,85

Содержание адипонектина после проведенной комплексной подготовки всех беременных с ожирением увеличилось с  $6,9 \pm 0,8$  до  $9,8 \pm 0,9$  мкг/мл,  $p=0,06$ , и приблизилось к показателю здоровых женщин –  $14,4 \pm 1,1$  мкг/мл (Рисунок 40).

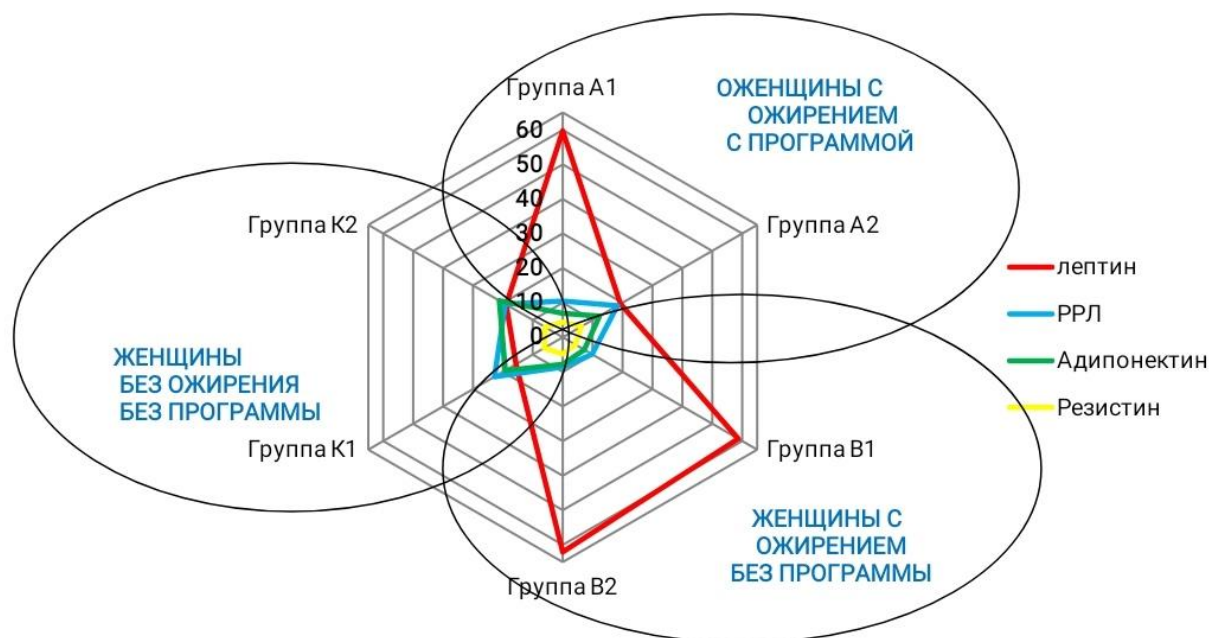


Рисунок 40 – Адипокиновый профиль в группах (содержание лептина, нг/мл; растворимого рецептора лептина, нг/мл; адипонектина, мкг/мл; резистина, нг/мл в сыворотке крови): группа А1 – женщины с ожирением до начала применения программы (основная группа); А2 – женщины с ожирением через три месяца после применения программы; В1 – женщины с ожирением без программы (группа сравнения); В2 – женщины с ожирением через три месяца без программы; К1 – женщины без ожирения (группа контроля); К2 – женщины без ожирения через три месяца

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. 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 (см. Таблицу 37). Возможно, сохраняющийся дисбаланс гормонов у женщин с ИМТ более  $35 \text{ кг/м}^2$  является следствием хронического воспалительного процесса при выраженном ожирении. Показатель содержания резистина в сыворотке крови женщин с ожирением при делении на подгруппы до и после применения программы достоверно не изменялся (см. Таблицу 37).

Крайне важна прегравидарная подготовка для ликвидации дисбаланса витаминов и минералов у женщин накануне беременности. Анемия является коморбидным состоянием у больных с ожирением [39]. Важно 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 (25,5 %) и у каждой пятой с нормальным весом (18,2 %),  $p=0,07$  (Рисунок 41).

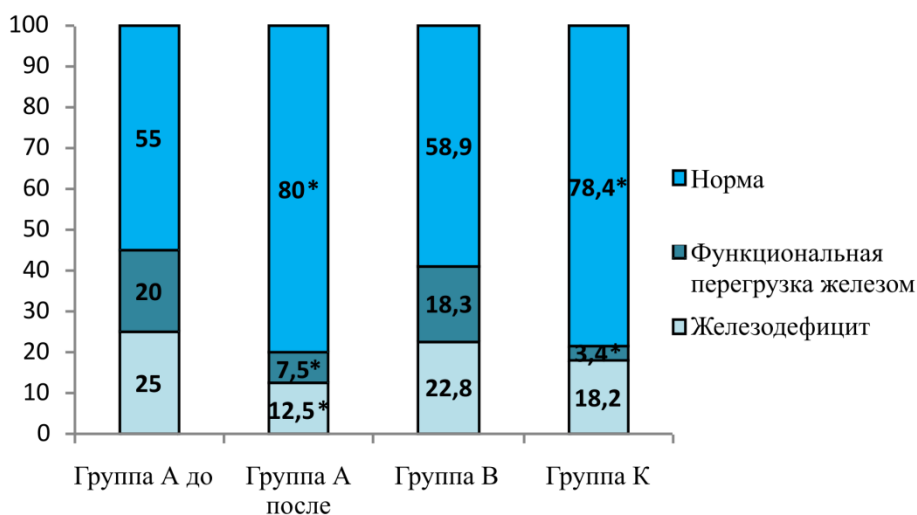


Рисунок 41 – Показатель анемии у женщин с ожирением, прошедших и не прошедших прегравидарную подготовку, %:

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

Диагноз устанавливали по уровню гемоглобина в общем анализе крови по содержанию менее 110 г/л [50]. Далее для дифференциальной диагностики патогенетического типа анемии дополнительно изучали содержание ферритина и растворимых рецепторов трансферрина (Рисунок 42). При выявлении железодефицита в программу подготовки к беременности этой пациентки добавляли препараты железа в дозировке 100–200 мг в сутки в течение трех месяцев в зависимости от выраженности анемии. 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 20 мкмоль/л, содержании растворимых рецепторов трансферрина более 400 ЕД/мл [50; 67; 71; 86; 310]. Препараты железа таким пациенткам не назначали.



Рисунок 42 – Алгоритм диагностики анемии у беременных с ожирением

В группах женщин с ожирением выявлено, что у каждой пятой пациентки (19,2 % – группа А; 18,3 % – группа В;  $p=0,773$ ) определялся синдром перегрузки железом (преимущественно у женщин с морбидным ожирением), тогда как в группе с нормальным весом была только одна (5 %) такая пациентка,  $p_A=0,02$  и  $p_B=0,05$ . Системный гомеостаз железа поддерживается гормоноподобным механизмом отрицательной обратной связи с помощью гормона гепсидина [249]. 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 12,5 % (см. Рисунок 41), депо железа наполнилось, этому соответствовали показатели обмена железа (Таблица 45).

Таблица 45 – Параметры показателей обмена железа в сыворотке крови женщин с ожирением до и после применения программы прегравидарной подготовки

Группа	Гемоглобин, г/л	Ферритин, мкг/л	РРТф, МЕ/мл	Транс-феррин, мкг/дл	Сывороточное железо, мкмоль/л
Женщины без ожирения, $n=20$	$123,6 \pm 17,6$	$23,8 \pm 4,6$	$321,5 \pm 39,4$	$280 \pm 22,3$	$22,0 \pm 2,5$
Женщины с ожирением до программы, $n=80$	$114,5 \pm 38,3$	$33,1 \pm 7,2$	$515,1 \pm 72,4$	$318,2 \pm 29,8$	$14,3 \pm 2,6$
Женщины с ожирением после программы, $n=36$	$121,8 \pm 25,4$	$30,4 \pm 6,9$	$442,4 \pm 68,5$	$305,6 \pm 31,9$	$18,7 \pm 2,0$
$p$	0,584	0,706	0,02	0,771	0,172
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, $n=15$	$122,6 \pm 17,8$	$28,5 \pm 2,3$	$583,7 \pm 62,0$	$370,2 \pm 38,8$	$19,1 \pm 1,7$
$p$	0,32	0,002	0,16	0,688	0,004
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, $n=14$	$112,3 \pm 19,7$	$39,5 \pm 3,6$	$360,3 \pm 32,4$	$310,2 \pm 36,6$	$15,8 \pm 1,6$
$p$	0,569	0,393	0,913	0,828	0,842

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

Содержание ферритина увеличилось до  $28,5 \pm 2,3$  мкг/л,  $p=0,02$ ; сывороточного железа – до  $19,1 \pm 1,7$  мкмоль/л,  $p=0,004$ ; 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,  $p=0,16$  (см. Таблицу 45). 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 [67; 310]. В группе женщин с синдромом перегрузки железа после проведения программы количество таких пациенток уменьшилось в три раза и составило 7,8 % (Рисунок 43).

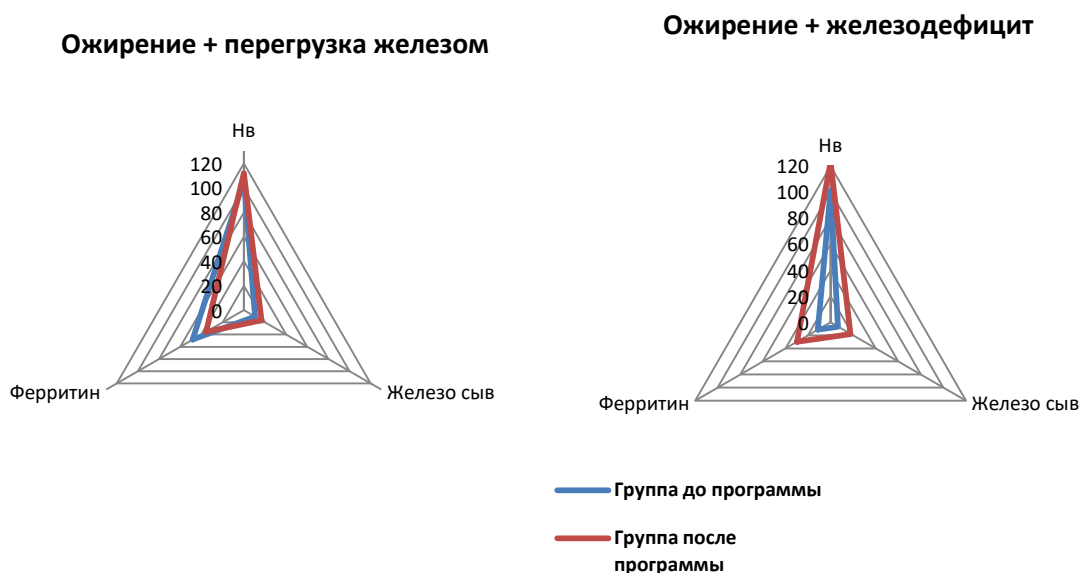


Рисунок 43 – Содержание гемоглобина (г/л), сывороточного железа (мкмоль/л), ферритина (мкг/л) у женщин с ожирением до и после программы прегравидарной подготовки



При снижении массы тела женщин нами 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  $112,3 \pm 17,7$  г/л,  $p=0,569$ , однако данные статистически незначимы. Препараты железа женщины не принимали. Выход из депо и переход железа в активный функционал способствуют возрастанию содержания гемоглобина в сыворотке крови женщин с ожирением без ферротерапии и включению его в дыхательную функцию, нивелируя гипоксию.

В группе женщин с ожирением при функциональной перегрузке железом выявлено самое значимое увеличение содержания антиоксиданта церулоплазмينا в сыворотке крови –  $726,8 \pm 61,6$  мг/л, что характеризует активацию хронического воспалительного процесса (Таблица 46).

Таблица 46 – Содержание церулоплазмينا (мг/л), сывороточной меди (мкг/дл), свободной фракции 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 фракция меди, % ( $M \pm m$ )
Женщины без ожирения, $n=20$	$398,1 \pm 57,9$	$33,7 \pm 2,1$	$9,8 \pm 1,1$
Женщины с ожирением до программы, $n=80$	$671,4 \pm 63,6$	$44,2 \pm 4,5$	$23,9 \pm 2,2$
Женщины с ожирением после программы, $n=36$	$523,0 \pm 63,7$	$39,8 \pm 3,5$	$17,2 \pm 1,8$
$p$	0,03	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, $n=15$	$521,6 \pm 50,1$	$37,0 \pm 2,9$	$21,9 \pm 1,2$
$p$	0,167	0,865	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, $n=14$	$604,1 \pm 78,7$	$42,8 \pm 4,0$	$23,2 \pm 2,7$
$p$	0,129	0,629	0,336

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 церулоплазмينا с  $671,4 \pm 63,6$  до  $523,0 \pm 63,7$  мг/л,  $p=0,03$ , сывороточной меди – с  $44,2 \pm 4,5$  до  $39,8 \pm 3,5$ ,  $p=0,44$  и свободной фракции меди – с  $23,9 \pm 2,2$  до  $17,2 \pm 1,8$  %,  $p=0,02$  (см. Таблицу 46). Снижение церулоплазмينا, 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;  $p=0,004$ , но и в подгруппах при делении их на истинный железодефицит и синдром перегрузки железом (Таблица 47).

Таблица 47 – Содержание ГГТП (ЕД/л) в сыворотке крови женщин до и после применения программы прегравидарной подготовки

Группа	ГГТП, ЕД/л ( $M \pm m$ )	T-критерий	p
Женщины без ожирения, n=20	$6,30 \pm 0,4$	–	–
Женщины (все) с ожирением до программы, n=80	$21,2 \pm 0,2$	–	–
Женщины (все) ожирение после программы, n=36	$11,2 \pm 0,2$	4,17	0,004
Женщины с ожирением и железодефицитом до программы, n=20	$22,1 \pm 0,8$	–	–
Женщины с ожирением и железодефицитом после программы, n=15	$14,2 \pm 1,01$	4,13	0,002
Женщины с ожирением и перегрузкой железа до программы, n=16	$20,58 \pm 2,1$	–	–
Женщины с ожирением и перегрузкой железа после программы, n=14	$12,5 \pm 0,8$	3,53	0,01

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

Активность фермента ГГТП находилась в прямой заметной корреляционной зависимости от массы тела пациенток (Рисунок 44).

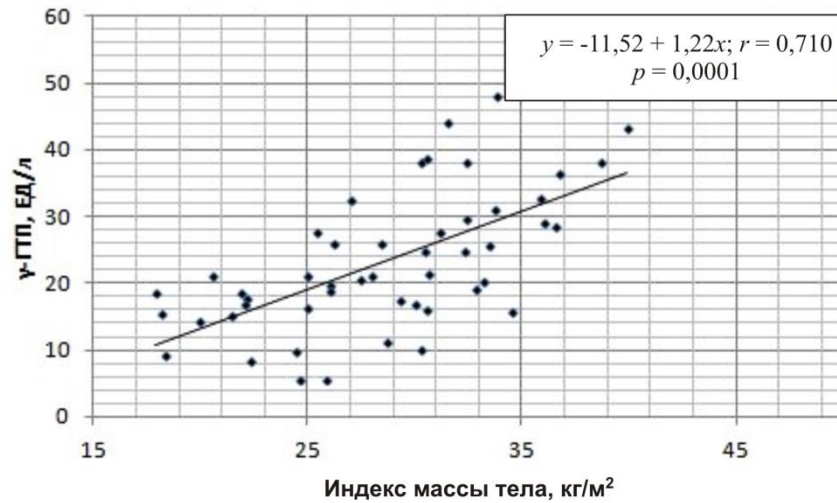


Рисунок 44 – Корреляционная зависимость ИМТ и активности ГГТП, ЕД/л, у женщин с ожирением

Особенно значительное увеличение активности фермента ГГТП наблюдается у женщин с III степенью ожирения ( $43,2 \pm 7,1$  против  $6,3 \pm 0,4$  ЕД/л у женщин с нормальной массой тела,  $p=0,001$ ). При выраженном ожирении формируется МАЖБ печени. Распространенность стеатоза печени в общемировой популяции колеблется от 6,3 до 37,3 %, выявляется в любой возрастной группе, но при ожирении – распространенность заболевания значительно выше и достигает 62–93 % [82]. После применения программы прегравидарной подготовки активность фермента ГГТП снизилась в 2 раза (см. Таблицу 47). Нормализация баланса адипокинов, в первую очередь повышение адипонектина (см. Таблицу 44), стимулирует гепатопротекторный эффект, увеличивает жизненный потенциал клеток печени и повышает их чувствительность к инсулину, подавляя воспаление и фиброгенез в печеночной ткани [41; 82].

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, дала лучший результат –

меньшее количество репродуктивных потерь в первом триместре беременности за счет нормализации содержания адипокинов в сыворотке крови (содержание лептина снизилось, растворимых рецепторов лептина и адипонектина повысилось), снижения количества женщин с гиповитаминозом D и нормализации показателей обмена железа и меди.

## 7.2. Оценка ведения женщин с ожирением на этапе беременности

Разработана программа ведения беременных с ожирением, которую применяли пациенткам группы А ( $n=36$ ). Программа включала в себя обязательные мероприятия согласно клиническому протоколу ведения нормальной беременности [86]. Дополнительно, женщинам из группы А применяли следующие мероприятия:

### 1. Биохимические исследования:

- определяли содержание адипокинов: лептин, адипонектин, растворимый рецептор лептина;
- 25(OH)D<sub>3</sub>;
- показатели обмена железа и меди: ферритин, растворимый рецептор трансферрина; медь, церулоплазмин.

Все показатели определяли в сыворотке крови женщин в первом триместре беременности.

### 2. Инструментальная диагностика:

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

### 3. Консультации специалистов:

- при первом визите отнесение к группе риска по гестационному сахарному диабету, макросомии, задержке развития плода, плацентарной

недостаточности, заболеваний печени при беременности, послеродовой депрессии. Информирование беременной о рисках недостаточной ультразвуковой визуализации плода, скрининга аномалий; потенциальных трудностей с интранатальным мониторингом плода, анестезией и кесаревым сечением, грудным вскармливанием. Проведение обучения 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 персонафицировано с учетом лишнего веса и беременности);

- 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 – 200 мкг/сут;
- препарат железа – 100–200 мкг/сут при содержании гемоглобина менее 110 г/л, ферритина менее 20 мкг/мл; при содержании гемоглобина более 110 г/л препараты железа – 50–60 мкг в сутки на три месяца с последующим контролем и решением вопроса о продолжении ферротерапии;

- ацетилсалициловая кислота – 150 мг ежедневно с 12 до 36 недель беременности (информированное согласие пациентки).

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.

Группой сравнения (группа В,  $n=62$ ) стали пациентки с ожирением, наблюдавшиеся в соответствии с клиническими рекомендациями «Нормальная беременность», Приказом МЗ РФ № 572н от 01.11.2012 «Порядок оказания медицинской помощи по профилю “Акушерство и гинекология”».

Идеальная гестационная прибавка веса – это баланс прибавки массы тела, достаточной для формирования нормосомии плода при рождении при удовлетворительном состоянии показателей здоровья женщины – при беременности, в родах и в послеродовом периоде [154]. Прибавка веса определяется согласно ИМТ пациентки. При нормальном ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> увеличение веса за всю гестацию должно составлять 11,5–16,0 кг, при ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> (избыток массы тела) – 7,0–11,5 кг, при ИМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup> (ожирение) – от 5,0 до 9,0 кг [86; 268]. 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 3/36 (9,3 %) по сравнению с группой В, где их количество составило 32/62 (51,6 %),  $p=0,0001$ . В группе женщин с применением программы общая прибавка веса составила  $11,7 \pm 1,1$  кг, в группе сравнения –  $18,6 \pm 1,9$  кг ( $p=0,002$ ) (Рисунок 45). Рекомендации по питанию, данные акушером-гинекологом в группе В, ограничивались советами по соблюдению питьевого режима и снижению потребления соли. Недостаточное санитарное просвещение беременных по

вопросам питания является причиной ЧГПМ и, как следствие, серьезных проблем во время гестации.

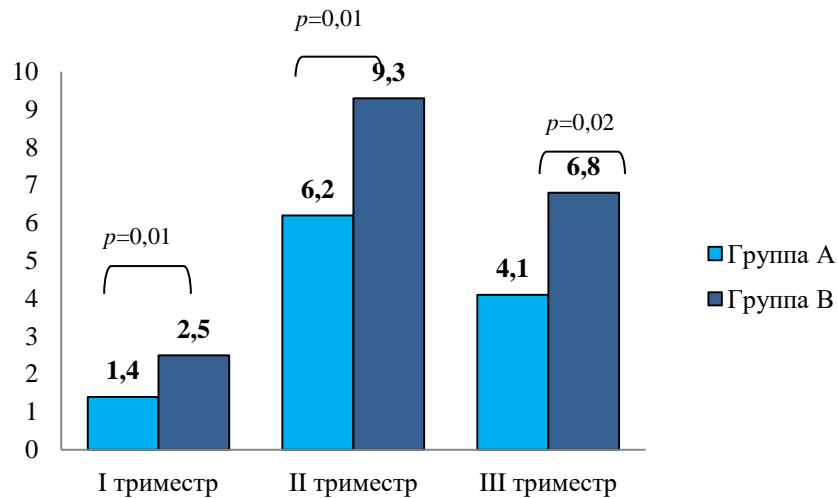


Рисунок 45 – Гестационная прибавка веса у женщин с ожирением по триместрам, кг: группа А – женщины с ожирением, применявшие программу; группа В – женщины с ожирением традиционного ведения беременности

В первой половине беременности были выявлены следующие осложнения: у 14/62 (8,7 %) женщин из группы В произошло самопроизвольное прерывание беременности на раннем сроке, у 4/62 (2,5 %) пациенток из этой же группы определена неразвивающаяся беременность. В группе пациенток с прегравидарной подготовкой только 1/36 (2,3 %) женщине диагностировали внематочную беременность, потерь беременностей в группе А больше не выявлено. Системный окислительный стресс, формирующийся при ожирении, индуцирует и поддерживает эндотелиальную дисфункцию, а недостаточная децидуализация стромы эндометрия препятствует хорошей инвазии цитотрофобласта. Все это может привести к потере эмбриона, отслойке трофобласта [42].

В группе женщин без применения программы достоверно чаще диагностированы ранние потери беременности – в 11,2 % случаев в сравнении с 2,3 % соответственно,  $p=0,001$  (Рисунок 46).

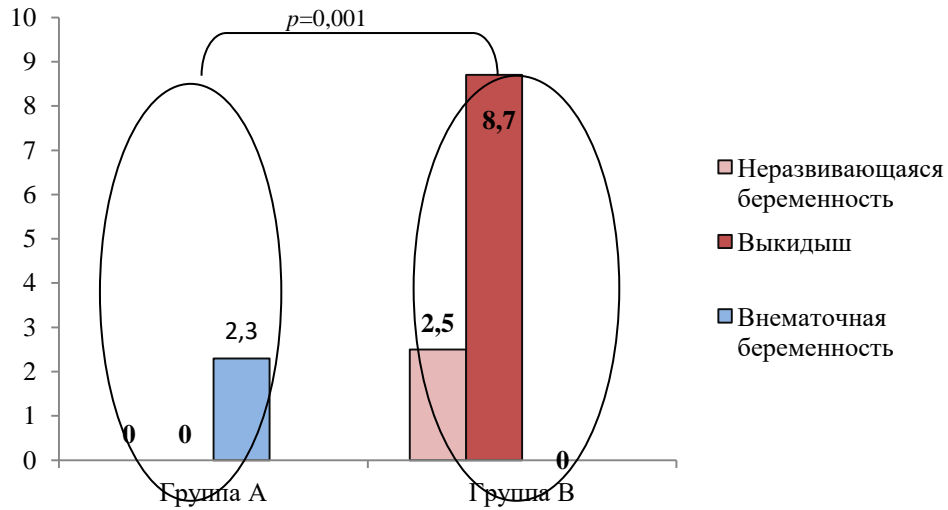


Рисунок 46 – Ранние потери беременности (первый триместр) у женщин с ожирением, применявших и не применявших программу ведения беременности, %

У женщин без применения программы обнаружено больше акушерских осложнений (Рисунок 47). Ложные схватки встречались у 16/44 (36,3%), в группе А у 7/36 (19,4%),  $p=0,003$  (см. Рисунок 47).

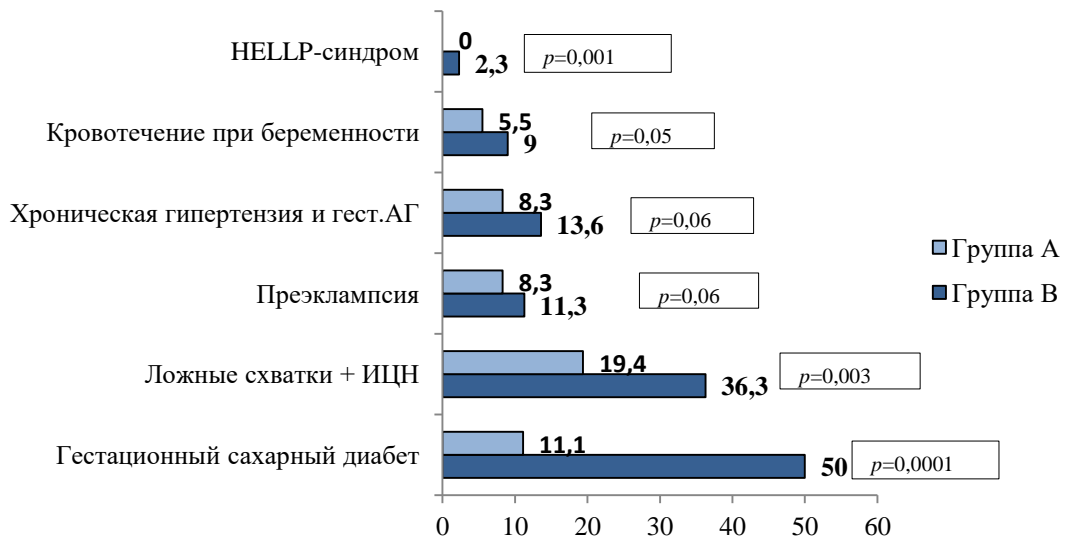


Рисунок 47 – Количество акушерских осложнений у женщин с ожирением, применявших и не применявших программу ведения беременности, %: группа А – женщины с программой; группа В – женщины традиционного ведения



Обнаружен гестационный сахарный диабет у женщин с ожирением в 22/44 (50 %) случаев у женщин в группе без применения программы и всего в 4/36 (8,3 %) случаев у пациенток, применявших программу,  $p=0,001$ . Снижение массы тела даже на 5 % улучшает показатели углеводного обмена, прием витамина D препятствует формированию инсулинорезистентности [51]. Гипертензионные расстройства при беременности встречались у женщин в группах примерно с одинаковой частотой: хроническая гипертензия и гестационная гипертензия – 8,3 % случаев в группе А и 13,6 % в группе В ( $p=0,06$ ), преэклампсия – в 8,3 % случаев в группе А и 11,6 % в группе В,  $p=0,06$  (см. Рисунок 47). При ожирении нарушается транспорт липидов, жирных кислот и аминокислот к плоду. В плаценте накапливается линоленовая кислота, которая является одним из основных источников синтеза арахидоновой кислоты, повышается содержание тромбксана. Вышеуказанные нарушения приводят к вазоконстрикции и более частому развитию гипертонических расстройств [103]. Риск развития кровотечений во время беременности (преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, предлежания плаценты) был достоверно выше у женщин из группы В (9,0 % в сравнении с женщинами из группы А – 5,5 %,  $p=0,05$ ).

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

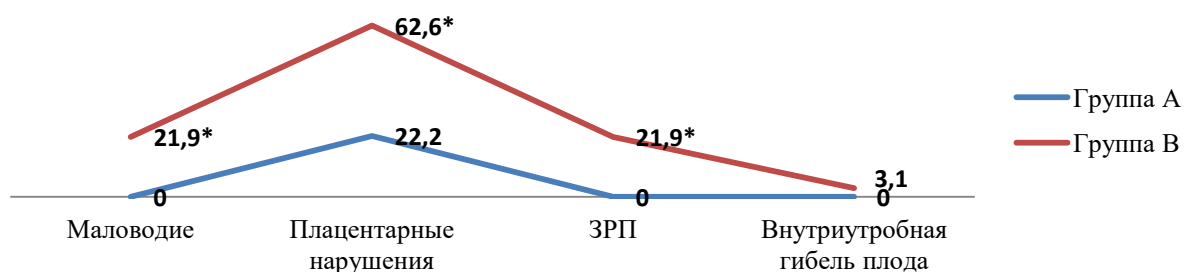


Рисунок 48 – Количество акушерских осложнений у женщин с ожирением (маловодие, плацентарные нарушения, задержка роста плода, внутриутробная гибель плода), %, \*  $p<0,05$ : группа А – женщины с программой; группа В – женщины традиционного ведения

После применения программы в группе женщин осложнения, связанные с патологией фетоплацентарного комплекса, встречались в 3 раза реже – 8/36 (22,2 %), чем у женщин без программы – 20/44 (62,6 %),  $p=0,001$ . Избыточное содержание жировой ткани способствует формированию дисбаланса плацентарных гормонов, нарушения ангиогенеза и кровообращения, формируя осложнения в системе «мать – плацента – плод» [42; 63].

Только в группе женщин без применения программы диагностировали 3,1 % случаев внутриутробной гибели плода, требующей предоставления медицинской помощи,  $p=0,001$ ; в 21,9 % случаев – патологию амниона,  $p=0,001$ .

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 ( $RR=3,8$ ), обострения хронического инфекционного процесса в почках ( $RR=2,1$ ). В группе А, в отличие от группы В, не было зарегистрировано такой патологии, как обострение хронического панкреатита (3/44 (6,8 %) случаев в группе В), тромбоза вен голени (1/44 (2,3 %) – в группе В). 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. Воздействие витамина D приводит к переходу от провоспалительного к противовоспалительному иммунному статусу организма. Это обосновывается широкой распространенностью экспрессии рецепторов витамина D среди клеток врожденной и приобретенной иммунной системы, включающих дендритные клетки и макрофаги. При стимуляции эти клетки продуцируют человеческий белок кателицидин (HCAP-18), который усиливает спектр антимикробного поражения фагоцитов и активирует факторы, управляющие нейтрофильной миграцией в область бактериального воспаления [126].

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 1,6 %. Программа позволила профилактировать развитие гестационных осложнений (плацентарную недостаточность – в 3 раза, невынашивание в 2 раза, гестационный сахарный диабет – в 5 раз, холестатический гепатоз беременных – в 2 раза). Частота сопутствующей коморбидной патологии в виде ЖДА, ОРВИ, обострения хронических заболеваний почек и поджелудочной железы снизилась. Не обнаружено тромбозоэмболических осложнений во время беременности.

#### **Печатные работы, в которых опубликованы материалы главы 7:**

1. 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. 182–188.
2. 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*. – 2020. – № 2. – С. 38–46.

## Глава 8. ПРОГРАММА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ В РОДАХ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

### 8.1. Оценка ведения женщин с ожирением в родах

В родах пациентки с ожирением 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. Интранатальное ведение пациенток было дополнено разработанной программой ведения родов у женщин с ожирением, она 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, при этом осуществляли внутривенный путь введения;

- всем женщинам проводили документальную оценку факторов риска венозной тромбэмболии (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-жиро-

вой фартук – *panniculus*) 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 тромбоэмболических осложнений при длительной иммобилизации. С первых суток после операции кесарева сечения разрешали женщинам находится в положении лежа на животе.

3. Проводили индукцию родов у женщин с ИМТ  $>35$  кг/м<sup>2</sup> в сроке 40 полных недель беременности.

4. При ведении родов с использованием анестезиологического пособия проводили 100%-ный интранатальный мониторинг сердцебиений плода.

5. Ввели 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.

6. Во втором периоде родов у женщины с ИМТ  $> 40$  кг/м<sup>2</sup> при родах через естественные родовые пути присутствовал ассистент (акушер-гинеколог) при необходимости оказания акушерских пособий.

Роды у женщин с ожирением в группе А достоверно чаще были в срок (87,9 %), чем в группе В (65 %),  $p=0,05$  (Рисунок 49).

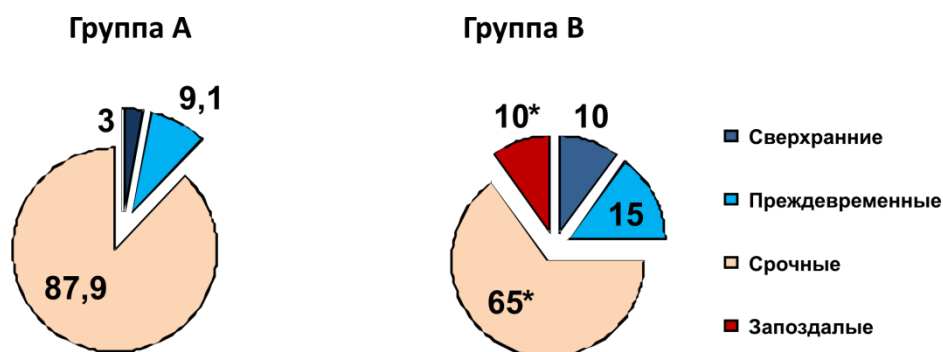


Рисунок 49 – Количество сверхранных, преждевременных, срочных и запоздалых родов у женщин с ожирением, применявших (группа А) и не применявших программу ведения родов (группа В), %, \*  $p<0,05$

В соответствии с программой ведения пациенток с ожирением индукция родов при ИМТ  $>35 \text{ кг/м}^2$  проводилась в сроке 40 полных недель, в связи с этим запоздалых родов в группе А не обнаружено. У пациенток, не применявших программу, запоздалые и сверхранные роды (срок беременности 22–27 недель и 6 дней) выявлены в каждом десятом случае (см. Рисунок 49). Преждевременные роды в 2 раза чаще наблюдались у женщин без применения программы (15 против 9,1 %,  $p=0,06$ ). Большинство женщин с ожирением имели показания для маршрутизации в Перинатальный центр в связи с формированием показаний (акушерские осложнения). Оказание медицинской помощи женщинам с ИМТ более  $40 \text{ кг/м}^2$  требует дополнительного оборудования (широкие каталки, усиленные весы, манжеты для тонометров большого размера, шовный материал с большими иглами и др.) и высокой квалификации медицинских работников.

Пациентки из групп А и В были сопоставимы по паритету (Таблица 48).

Таблица 48 – Характеристика родов у женщин с ожирением, применявших и не применявших программу ведения родов

Характеристика	Основная группа А (n=33), n/%	Группа сравнения В (n=40), n/%	Критерий Хи-квадрат	p
Паритет, М (SD), кол-во родов	1,3/0,88	1,3/0,69		0,88
Срок родов				
Срочные роды (37–41 неделя)	29/87,9	30/65	15,905	0,001
Сверхранние преждевременные роды (22–27 недель и 6 дней)	1/3,0	4/10	3,127	0,07
Преждевременные роды (28–36 недель и 6 дней)	3/9,1	6/15	2,988	0,08
Запоздалые роды (41 неделя +)	0	4/10	3,491	0,05
Абдоминальное оперативное родоразрешение				
Кесарево сечение	16/48,5	22/55	0,308	0,580
Использование вакуум-экстрактора при кесаревом сечении	2/6,1	6/15	1,481	0,224
Плановое кесарево сечение	9/27,3	9/20	0,300	0,584
Экстренное кесарево сечение	7/21,2	13/32,5	1,158	0,282
Показания для планового кесарева сечения				
Рубец на матке после кесарева сечения	6/18,2	4/10	1,024	0,312
Экстрагенитальная патология (миопия осложненная)	1/3,0	0	1,229	0,268
Неправильное положение плода (тазовое, поперечное)	1/3,0	2/5	0,178	0,674
Многоплодная беременность	0	1/2,5	0,836	0,361
Макросомия, фетопатия плода в сочетании с ожирением	1/3,0	2/5	0,178	0,674
Предлежание плаценты + рубец на матке	0	1/2,5	0,836	0,361
Показания для экстренного кесарева сечения				
Слабость родовой деятельности (в том числе отказ от родоусиления)	2 /6,1	3/7,5	0,059	0,809
Отсутствие эффекта от родоуспокоения	1/,0	3/7,5	0,697	0,404
Несоответствие размеров таза матери и головки плода	0	2/5,0	1,696	0,193
Дистресс плода (в том числе нарушение маточно-плацентарного кровотока, декомпенсация)	1/3,0	5/10,0 (1 прежд)	7,150	0,053
Роды, осложнившиеся выходом мекония в околоплодную жидкость	1/3,0 (прежд)	1 /2,5	0,019	0,891
ПОНРП	1/3,0 (прежд)	0	1,229	0,268
Преэклампсия тяжелой степени	1/3,0 (прежд)	1/2,5 (прежд)	0,019	0,891
HELLP-синдром	0	1/2,5 (прежд)	0,836	0,361

Характеристика	Основная группа А (n=33), n/%	Группа сравнения В (n=40), n/%	Критерий Хи-квадрат	p
Медицинские манипуляции и оперативные вмешательства в родах				
Оперативные влагалищные роды (вакуум-экстракция плода)	2/6,1	3 /7,5	0,059	0,809
Индукция родов	3/9,1	4/10	0,017	0,896
Индукция родов+ роды через естественные родовые пути	2/6,1	1/2,5	0,270	0,604
Неэффективная индукция+ кесарево сечение	1/3,0	3/7,5	0,697	0,404
Родоусиление окситоцином	9/27,3	16/40	1,301	0,255
Перидуральная аналгезия в родах	6 /18,2	10/25	0,491	0,484
100%-ный мониторинг кардиотокография	25/75,8	22 /55	3,398	0,066
Роды через естественные родовые пути, не физиологические				
Роды с рубцом на матке	1/3,0 (прежд)	0	1,229	0,268
Роды с миомой матки	1/3,0	0	1,229	0,268

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

В группе женщин с программой достоверно чаще рождались дети в срок – 87,9 % случаев в сравнении с 65 % из группы В,  $p=0,05$ . Количество кесаревых сечений в группах было сопоставимо. В группе беременных без применения программы экстренных операций проведено больше 32,5 % – по сравнению с 21,2 % в группе А,  $p=0,5$ . 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 г), признаков фетопатии в сочетании с ГСД матери. В группе А



женщин с ГСД было в 5 раз меньше (11,1 %) в сравнении с группой В (50,0 %),  $p=0,0001$ , 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) две женщины из трех (75 %) родили через естественные родовые пути, в сравнении с тем, что при индукции родов в группе В (срок 41+нед.) роды в группе В произошли только в 25 % случаев, остальные женщины были прооперированы. Причинами стали отсутствие эффекта от родовызывания и наличие крупного и переносенного 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 (75,8 % в группе А в сравнении с 55 % в группе В, при  $p=0,06$ ). В группе В частота дистресса плода выявлялась в 3 раза чаще (10 и 3,3 % соответственно,  $p=0,05$ ) (см. Таблицу 48). 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 аномалии родовой деятельности встречались достоверно чаще в группе без применения программы (27,3 и 47,5 % соответственно,

$p=0,05$ ) за счет развития дискоординации РД после родовызывания и слабости РД (Таблица 49).

Таблица 49 – Количество осложнений, диагностированных в I–II периоде родов у женщин с ожирением,  $n/\%$

Осложнение	Основная группа А, (n=33)	Группа сравнения В, (n=40)	Критерий Хи-квадрат	$p$
Преждевременное излитие околоплодных вод	6 /18,2	9/20	0,207	0,650
Маловодие	2/6,1	2/5	0,039	0,843
Многоводие	0	1 /2,5	0,836	0,361
Роды, осложнившиеся выходом мекония в околоплодную жидкость	1/3,0	1/2,5	0,019	0,891
Нарушения РД	9 /27,3	19/47,5	3,129	0,05
Слабость РД	9/27,3	16/40	1,301	0,255
Дискоординация РД	0	2/5,0	1,696	0,193
Клиническое несоответствие таза матери размерам плода	0	2/5,0	1,696	0,193
Дистресс плода	1/3,0	2/5,0	0,178	0,674
Кровотечения во время беременности				
ПОНРП	1 /3,0	0	1,229	0,268
Предлежание плаценты	0	1 /2,5	0,836	0,361
Манипуляции и пособия				
Дистоция плечиков плода	1 /3,0	7/17,5	3,880	0,049
Пособие по Мак-Робертсу	1/,0	7 /17,5	3,880	0,049
Пособие Рубин 1,2	0	3 /7,5	2,581	0,109

Примечание:  $p$  – по сравнению с группой В (сравнения).

Матка содержит рецепторы к витамину D, гиповитаминоз может способствовать нарушению сокращения мышц и развития слабости родовой деятельности [48; 209]. В группе В в 94 % случаев выявлено низкое содержание витамина D, однако медикаментозная коррекция холекальциферолом в группе женщин без программы не проводилась. Женщины из группы А до применения программы тоже имели тотальный гиповитаминоз D (96,8 %), принимая на прегравидарном этапе в течение трех

месяцев по 2000 МЕ витамина D в сутки, каждая вторая женщина достигла нормы по содержанию холекальциферола (47,6 %) (см. Рисунок 39). Изучая частоту акушерских манипуляций в родах, обнаружено, что женщинам из группы В чаще применялось пособие по Мак-Робертсу в связи с развитием во втором периоде родов дистоции плечиков плода (17,5 и 3,0 % соответственно,  $p=0,049$ ). 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 [18]. С помощью применения нашей программы риск этого осложнения оказался минимальным.

При изучении количества осложнений третьего периода родов обнаружено, что послеродовые кровотечения в 3 раза чаще встречались в группе без программы ( $p=0,085$ ), где преобладали гипотонические кровотечения (Таблица 50). При оказании медицинской помощи этим пациенткам потребовалась переливание компонентов крови.

Травмы промежности встречались с одинаковой частотой у женщин в группах (45,5 % в группе А и 52,5 % случаев в группе В при  $p=0,55$ ), однако тяжелые акушерские осложнения: разрыв промежности III степени, гематомы, послеродовые кровотечения травматического генеза выявлены только у рожениц группы В ( $p=0,109$ ) (см. Таблицу 50). Только женщинам из группы В потребовалось применение внутриматочного баллона в 2,5 % и ручное обследование полости матки в 5,0 % ( $p=0,109$ ).

Показатели здоровья новорожденных оказались лучше в группе женщин с подготовкой к родам и применением программы (Таблица 51). Анализируя показатели оценки по шкале Апгар, выявлено: на первой минуте в группе А средние значения составили  $7,76 \pm 0,45$  балла, в группе В –  $6,43 \pm 0,55$  балла,  $p=0,65$ ; на пятой минуте  $8,92 \pm 0,61$  и  $7,82 \pm 0,67$  балла соответственно,  $p=0,22$ . В группе женщин без применения программы чаще

рождались плоды с нарушениями весовых характеристик для данного срока беременности – 18 (45 %) в сравнении с группой А – 5 (15,2 %),  $p=0,007$ . Выявлены различия в рождении маловесных плодов для срока гестации у женщин группы В – 7 (17,5 %) случаев, по сравнению с одним (3 %) случаем в группе А;  $p=0,049$ .

Таблица 50 – Количество осложнений в III периоде родов и раннем послеродовом периоде у женщин с ожирением,  $n/\%$

Осложнение	Группа А, ( $n=33$ )	Группа В, ( $n=40$ )	Крите рий Хи- квадрат	$p$
Кровотечения послеродовые				
Кровотечения послеродовые, всего	2 /6,1	8/20	2,972	0,085
«Т-тонус» (гипотония матки)	1/3,0	4/10	1,377	0,241
«Т-травма» (разрывы мягких тканей промежности)	1/3,0	2/5	0,178	0,674
«Т-ткань» (связанные с задержкой последа и сгустков в полости матки)	0	2/5	1,696	0,193
Травмы мягких тканей				
Травмы мягких тканей, всего	15/45,5	21/52,5	0,359	0,550
Эпизиотомия	8 /24,2	8/20	0,190	0,663
Разрывы промежности I–II ст.	7/21,2	10 /25	0,145	0,704
Разрыв промежности III ст.	0	1/2,5	0,836	0,361
Гематома мягких тканей промежности (половая губа, влагалище)	0	2/5	1,696	0,193
Манипуляции и оперативные вмешательства				
Применение внутриматочного баллона	0	1/2,5	0,836	0,361
Ручное обследование полости матки	0	2 /5,0	1,696	0,193
Ушивание разрывов мягких тканей	15/45,5	18/45	0,002	0,970
Введение утеротоников	9/30,3	16/40	1,300	0,255
Переливание свежезамороженной плазмы	1/3,0	2/5,0	0,178	0,674
Переливание эритроцит-содержащих сред	1/3,0	2/5,0	0,178	0,674
Гнойно-септические осложнения				
Хориоамнионит	0	1 /2,5	0,836	0,361

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

Таблица 51 – Перинатальные показатели и осложнения у женщин с ожирением, применявших программу ведения беременности и родов, *n*/%

Показатели	Основная группа ( <i>n</i> =33)	Группа сравнения ( <i>n</i> =40)	<i>t</i> -критерий / Х-квадрат	<i>p</i>
Показатели шкалы Апгар				
1-я минута, <i>M (SD)</i> , баллов	7,76 (0,45)	6,43 (0,55)	1,87	0,65
5-я минута, <i>M (SD)</i> , баллов	8,92 (0,61)	7,82 (0,67)	1,22	0,22
Антропометрические характеристики плода при рождении				
Все плода при рождении (исключено менее 37 недель), г	3560 (238)	3780 (335)	0,54	0,594
Рост плода при рождении (исключено менее 37 недель), см	50,3 (0,64)	49,1 (0,92)	1,02	0,287
Крупный плод	4/12,2	10/25	1,935	0,165
Гигантский плод	0	1/2,5	0,836	0,361
Маловесный плод для срока гестации	1/3,0	7/17,5	3,880	0,049
Итого	5/15,2	18/45	7,465	0,007
Перинатальные осложнения				
Перинатальная энцефалопатия	16 /48,5	29/72,5	4,411	0,036
Кефалогематома	0	3/7,5	2,581	0,109
Перелом ключицы	0	5/12,5	4,428	0,036
Анемия	5 /15,2	16/40	5,448	0,020
Желтуха новорожденных	6/18,2	8 /20,0	0,039	0,845
Диабетическая фетопатия	0	6/15,0	5,390	0,021
Гнойно-септические осложнения у новорожденных				
Омфалит	0	1/2,5	0,836	0,361
Пребывание отдельно от матери				
Палата интенсивной терапии новорожденных	4/12,1	10/25	1,935	0,165
2-й этап лечения в детской больнице	1/3,0	8/20	4,818	0,029

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

Это объясняется формированием морфологически подтвержденной плацентарной недостаточностью в данной группе в 62,6 % случаев в сравнении с группой А, где она выявлена только в 22,2 % случаев, *p*=0,01 (см. Рисунок 46). Нарушение обмена адипокинов, железа и меди, недостаточное обеспечение витамином D способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, нарушению закладки внезародышевых структур на раннем этапе (первый триместр) беременности и приводят к нарушению функционирования плаценты.

Выявлено больше перинатальных осложнений у детей, рожденных от матерей из группы В. При изучении состава патологии обнаружены: перинатальная энцефалопатия (29 (72,5 %) в сравнении с 16 (48,5 %) из группы А,  $p=0,036$ ), перелом ключицы (5 (12,5 %) в сравнении с 0 (0 %) из группы А,  $p=0,036$ ), анемия (16 (40 %) и 5 (15,2 %) соответственно,  $p=0,020$ ) (см. Таблицу 51).

Дополнительная медикаментозная коррекция истинного железодефицита в группе А позволила снизить развитие анемии у новорожденных при рождении почти в 3 раза (15,2 и 40 % соответственно при  $p=0,02$ ). 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 (0 %)), в сравнении с группой В, где обнаружено 6 (15 %) случаев данной патологии,  $p=0,02$ ). 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 (20,0 %) случаев в сравнении с группой А – один (3 %) случай,  $p=0,029$ ).

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.

## 8.2. Оценка ведения женщин с ожирением в послеродовом периоде

Послеродовый период длится 6 недель, восстановление родильницы занимает больше времени: женщины с ожирением, реализуя репродуктивные планы, часто сталкиваются с усугублением уже существующей экстрагенитальной патологии и приобретением новых болезней. Понятие «поздняя материнская заболеваемость» – это болезни женщины, связанные с беременностью, родами, диагностированные в течение года после рождения ребенка [157; 171]. Разработана программа послеродовой реабилитации для

женщин с ожирением, которую применяли пациенткам из группы А в течение 6–12 месяцев после родов.

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), персонафицировано 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 реклассификаций 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), персонафицировано применение медикаментозной терапии

ожирения препаратом сибутрамин (Редуксин) в дозировке 10 мг однократно утром в течение трех месяцев с учетом противопоказаний.

При оценке лактационной функции обнаружено, что уже через три месяца после родов женщины в группе А в 78,8 % случаев и в группе В в 70 % случаев,  $p=0,769$ , женщины отказались от естественного вскармливания, к 6 месяцам не кормили грудью большинство женщин из сравниваемых групп (А – 26/33 (79,8 %) и В – 34/40 (85,0 %),  $p=0,752$ ). 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 (15,2 в сравнении с 7,5 %,  $p=0,05$ ) (Рисунок 50).

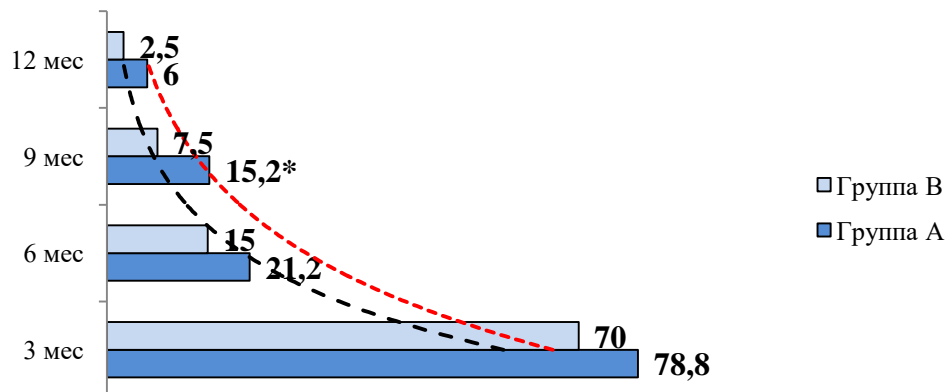


Рисунок 50 – Количество женщин с ожирением, сохранивших грудное вскармливание поквартально в течение 12 месяцев после родов, %, \*  $p=0,05$ : группа А – женщины, применявшие программу послеродовой реабилитации; группа В – женщины с традиционным ведением в послеродовом периоде



Количество женщин с ожирением, сохранивших лактацию, из группы А было больше как в первом полугодии, так и к концу первого года жизни ребенка (см. 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.

Результаты достигались активным снижением массы тела преимущественно во втором полугодии после родов (Рисунок 51). Это связано с дополнительной медикаментозной коррекцией ожирения препаратом сибутрамином в 17/33 (48,5 %) случаев. 2/33 (6,0 %) пациентки не получали препарат, имея противопоказания (тяжелая артериальная гипертензия). 14/33 (42,4 %) женщин не использовали медикаментозное лечение ожирения.

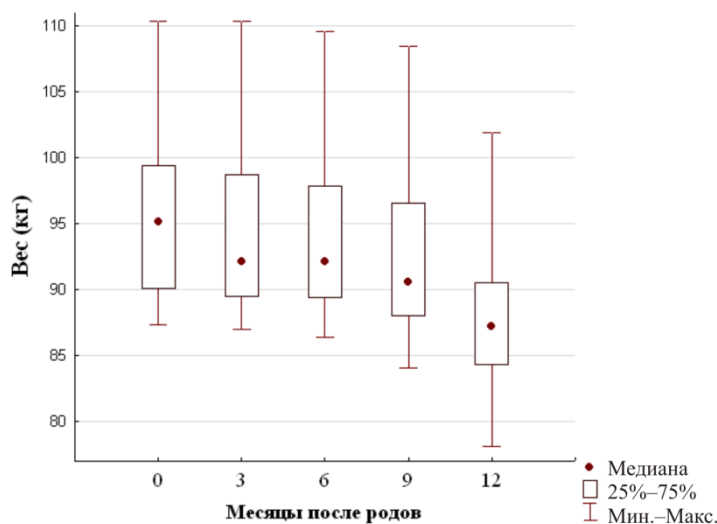


Рисунок 51 – Потеря веса у женщин с ожирением, применявших программу послеродовой реабилитации, кг

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 4/33 (12,1 %) случаях, ( $p=0,249$ ). 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 ( $p=0,029$ ). 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 ME 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 – 33,3 % и группа В – 35,0 %,  $p=0,912$ ); симптомы раздражительности у женщин с ожирением были обнаружены в группах с одинаковой частотой (36,3 и 37,5 % случаев соответственно,  $p=0,984$ ). 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 вскармливание. Только из группы В у 3/40 (7,5 %) родильниц остались жалобы на подавленное настроение. Симптом раздражительности через 12 месяцев после родов встречался у 1/33 (3,03 %) женщины из группы

А. Обращает на себя внимание высокая распространенность этого симптома у женщин с ожирением без реабилитации из группы В – 6/40 (15 %),  $p=0,01$ .

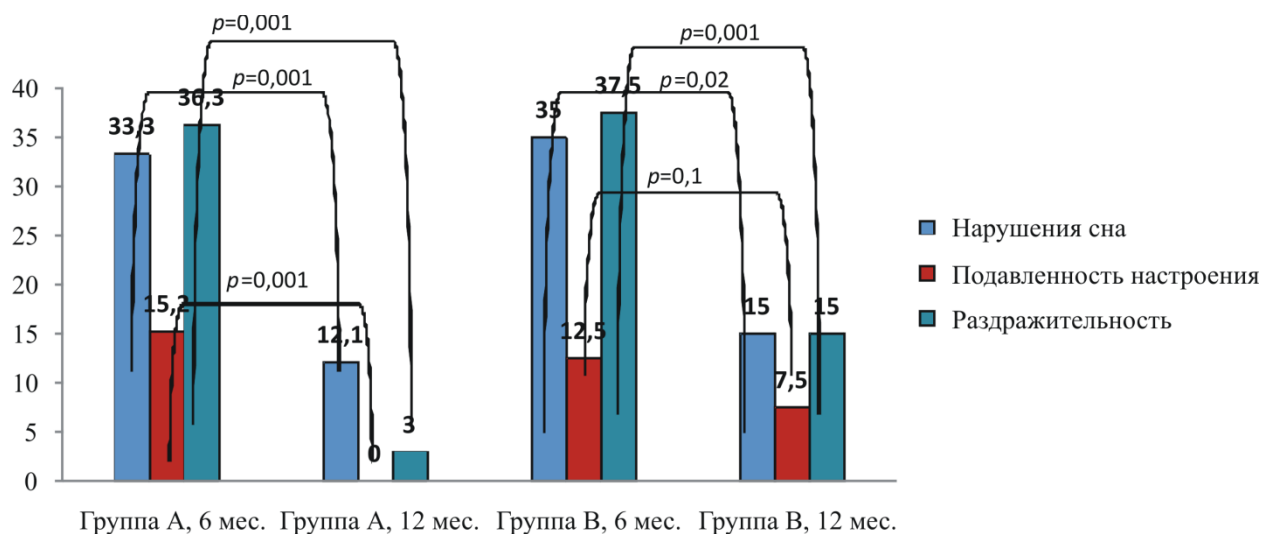


Рисунок 52 – Количество симптомов «материнской хандры»

у женщин с ожирением через 6 и 12 месяцев после родов, %:

группа А – женщины, применявшие программу послеродовой реабилитации;

группа В – женщины с традиционным ведением в послеродовом периоде

Содержание 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови женщин с ожирением оказалось сниженным (Таблица 52). 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, а к году – до 30 %. Низкий уровень инсоляции, способствующий недостаточной выработке эндогенного холекальциферола в эпидермисе, значимо влияет на состояние психики. 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 нейропротек-

торное действие, изменяет нейротрансмиссию и синаптическую пластичность [256; 273; 283]. Обеспеченность витамином D способствует нормализации перепадов настроения в осенне-зимний период.

Таблица 52 – Содержание 25(ОН)D<sub>3</sub> 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(ОН)D <sub>3</sub>	Недостаток 25(ОН)D <sub>3</sub>	Норма 25(ОН)D <sub>3</sub>
Группа А ( $n=33$ ), %	После родов	29,7 (0,44)	–	2/6	13/39,4	18/54,6
	6 мес.	33,0 (0,62)	$p=0,85$	3/9,1	9/27,3	21/63,6
Группа В ( $n=40$ ), %	После родов	19,7 (0,58)	$p_1=0,02$	11/37,5	23/57,7	2/5,0
	6 мес.	20,9 (0,66)	$p_1=0,02$	10/40,0	22/55	2/5,0

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

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 не удалось достичь в 36,4 % случаев, что требует пересмотра назначения рекомендуемой дозировки витамина под лабораторным контролем (см. Таблицу 52). Недостаточная функция стресс-лимитирующих систем приводит не только к нарушению реакции организма на стресс, но и к возникновению заболеваний обмена веществ [21]. Ожирение может рассматриваться также стрессорным фактором, при этом пациентки волнуются за внешний вид и огорчаются, что не удастся восстановить прежнюю форму быстро после родов. Родоразрешение путем кесарева сечения может явиться важным фактором развития постнатального стресса. В исследуемых группах практически каждая вторая пациентка родоразрешена оперативным путем (16/33 (48,5 %) – группа А и 22/40 (55 %) – группа В,  $p=0,762$ ). Таким образом, профилактика постнатального стресса у женщин с ожирением является важным разделом в работе врача

акушера-гинеколога. Особенное внимание следует обращать на женщин с ожирением, родоразрешенных оперативным путем.

У всех пациенток исследуемых групп после родов был определен индекс женской сексуальной функции – Female Sexual Function Index (FSFI) через 6 и 12 месяцев после родов. Путем анкетирования оценивали либидо, возбуждение, смазку, достижение сексуального удовлетворения, наличие диспареунии. Женщины после прохождения программы реабилитации отмечали улучшение качества сексуальной жизни, что подтверждалось статистически значимым изменением балльной оценки FSFI в группе с применением программы: через 6 месяцев –  $67,4 \pm 0,45$  ( $p=0,05$ ) и через 12 месяцев –  $78,3 \pm 0,88$  ( $p=0,02$ ) (Рисунок 53). У женщин без применения реабилитации показатель через 12 месяцев оказался еще меньше ( $52,1 \pm 0,62$ ), чем в этой же группе через 6 месяцев ( $55,7 \pm 0,71$ ). Женская сексуальная дисфункция характеризуется рядом психофизиологических нарушений сексуальной реакции женского организма и включает в себя ослабление полового влечения, нарушения полового возбуждения, оргазма и диспареунию. Среди причин снижения сексуальности при ожирении можно выделить следующие: ухудшение внешнего вида (особенно после родов при оперативном родоразрешении), гормональные расстройства, нарушения кровообращения и иннервации, сосудистая патология (гипертония, варикоз), снижение или ограничение двигательной активности при лишнем весе [247].

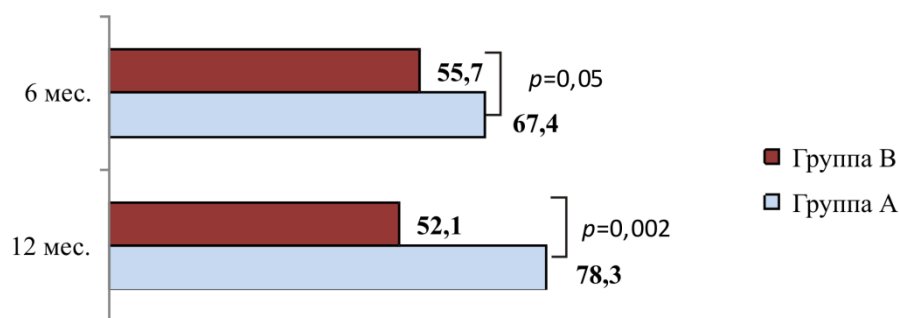


Рисунок 53 – Индекс женской сексуальности (FSFI) у женщин с ожирением, баллы: группа А – женщины, применявшие программу послеродовой реабилитации; группа В – женщины с традиционным ведением в послеродовом периоде

При анализе отдельных компонентов женской сексуальной функции было выявлено, что женщины из группы В имели значимо меньшие показатели полового влечения ( $5,2 \pm 0,34$  баллов), возбуждения ( $6,7 \pm 0,87$  балла), оргазма ( $8,1 \pm 0,92$  баллов), lubricации ( $16,0 \pm 1,4$  баллов) и сексуальной удовлетворенности ( $8,7 \pm 0,56$  баллов) по сравнению с женщинами из группы А (Рисунок 54).

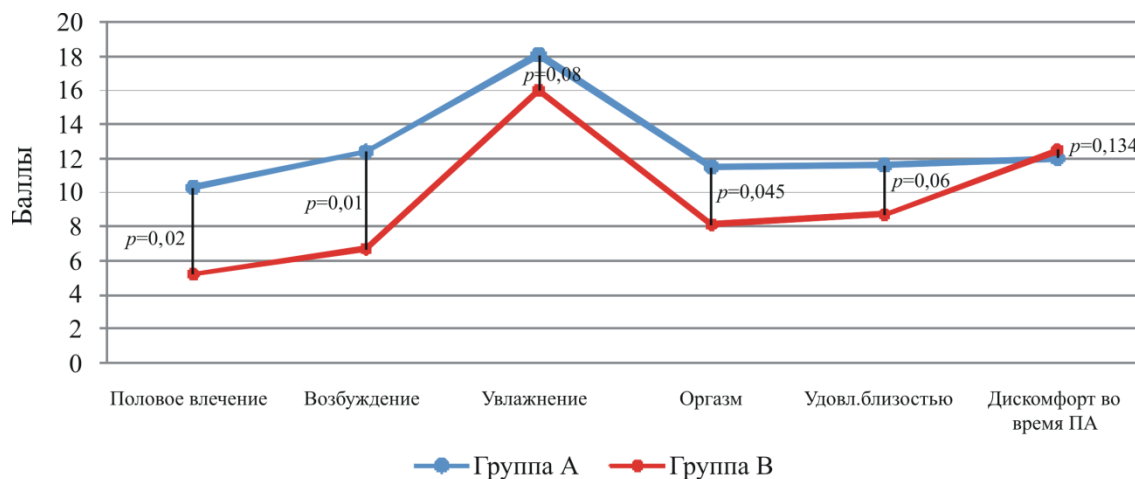


Рисунок 54 – Компоненты женской сексуальной функции у женщин с ожирением, применявших и не применявших программу послеродовой реабилитации, баллы: группа А – женщины, применявшие программу послеродовой реабилитации; группа В – женщины с традиционным ведением в послеродовом периоде

Мероприятия по модификации образа жизни, направленные на снижение массы тела и увеличение физической активности, оказывают благоприятное влияние на женскую сексуальную функцию у тучных пациенток. В программе реабилитации родильниц с ожирением заложена не только посильная физическая активность (не менее 10 тысяч шагов ежедневно), но и упражнения Кегеля для мышц тазового дна, которые, безусловно, оказали положительное влияние на улучшение тонуса и кровоснабжение тазовой диафрагмы. Все это способствовало увеличению FSFI до  $78,3 \pm 0,92$  балла у женщин с ожирением с применением программы реабилитации (Рисунок 53). Таким образом, применение программы

реабилитации является эффективной мерой по снижению массы тела, уменьшению риска послеродовой депрессии, а также способствуют предотвращению и устранению сексуальной дисфункции у женщин.

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 – с 42,4 до 21,2 %,  $p=0,05$ , в сравнении с женщинами, не применявших программу реабилитации, где показатель остался на прежнем уровне – 65 и 70 % соответственно (Таблица 53).

Таблица 53 – Показатели заболеваний печени и нарушений углеводного обмена в группах после родов,  $n/\%$

Показатель	Группа А ( $n=33$ )	Группа В ( $n=40$ )	$p$
МАЗБП (первый триместр беременности)	16/42,4	28/65	0,06
МАЗБП (через 6 месяцев программы)	7 /21,2	30/70	<0,001
Активность $\gamma$ -ГТП, ЕД/мл (через 6 месяцев после родов), $M (SD)$	$9,8 \pm 0,8$	$16,9 \pm 1,6$	<0001
ГСД во время настоящей беременности	4/12,1	20/50	<0,001
СД, 2-й тип	0	3 /7,5	0,109

Примечание:  $p$  – относительно группы В.

Активность печеночного фермента холестаза ГГТП снизилась до  $11,2 \pm 0,8$  ЕД/мл, тогда как у женщин из группы В этот показатель в 1,5 раза был выше –  $16,9 \pm 1,6$  ЕД/мл. После перенесенного ГСД во время беременности риск сохранения нарушений углеводного обмена у женщин с ожирением остается повышенным [337; 373; 411]. Каждой родильнице с ГСД важно провести реклассификацию этой патологии. 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 (см. Таблицу 53). В группе А нарушений углеводного обмена в послеродовом периоде установлено не было ( $p=0,05$ ). D.S. Feig продемонстрировали увеличение вероятности развития диабета с 3,7 % через 9 месяцев до 18,9 % через 9 лет после родов [349]. Поэтому целесообразно наблюдать женщин, имеющих в анамнезе, ГСД в анамнезе не менее 5 лет [33].

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. Акушерам-гинекологам необходимо формировать группу риска по развитию постнатального стресса у женщин с ожирением при оперативном родоразрешении, после родов – при необходимости, направлять этих пациенток к психотерапевту или психологу для оказания специализированной помощи.

### **Печатные работы, в которых опубликованы результаты главы 8:**

Макарова, Е.Л. Медицинская реабилитация женщин с ожирением после родов / Е.Л. Макарова, А.А. Олина // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 1. – С. 147–154.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Акушерские осложнения отмечаются в 30–50 % случаев у россиянок детородного возраста, страдающих избыточной массой тела и ожирением, где основой расстройств служат метаболические изменения, обусловленные ожирением [40; 68; 105; 106]. Показатель ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> у женщины до наступления беременности является прямым предиктором развития ожирения у ребенка, это объясняется фетальным программированием [45].

Для рационального ведения беременности важно понимание механизмов влияния гормонов жировой ткани, витаминов и эссенциальных металлов на гестационный процесс в условиях избытка жировой ткани.

Целью настоящего исследования явился поиск предикторов акушерских осложнений у женщин с ожирением, разработка и внедрение программ прегравидарной подготовки, ведения беременности, родов, послеродовой реабилитации для улучшения перинатальных исходов у женщин с ожирением. На первом этапе у 327 беременных с ожирением (основная группа) выявлены структура и частота реализации 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 клинико-биохимических изменений в когорте женщин с ожирением предложены ранние способы прогнозирования гестационного сахарного диабета, плацентарной недостаточности, макросомии и задержки развития плода, послеродовой депрессии. Оценку степени ожирения проводили по индексу массы тела, а тип ожирения устанавливали по коэффициенту отношения ОТ/ОБ в сантиметрах при ОТ > 80 см. Исследовали содержание адипокинов (лептина, растворимых рецепторов лептина, адипонектина, резистина), 25-гидроксиколекальциферола, показателей обмена железа (сывороточное железо, трансферрин, ферритин, растворимый рецептор трансферрина) и

меди (общая медь, церулоплазмин) в сыворотке крови беременных в первом триместре беременности (6–8 недель). Проводили расчет индексов: индекс отношения лептина к адипонектину, индекс свободного лептина и процент свободной меди.

Особенность функционирования висцерального жира заключается в агрессивной продукции ряда гормонов, медиаторов, хемокинов, ферментов в сравнении с периферической жировой тканью, где адипоциты являются клетками – «хранителями» жира [26; 40; 78; 409]. Дисбаланс между указанными факторами при ожирении может приводить к развитию инсулинорезистентности, нарушению углеводного и липидного обмена, изменению профиля цитокинов, активации фибринолиза, дисфункции эндотелия, формированию атеросклероза сосудов, ИБС и АГ [46; 149; 160].

На фоне гормональных нарушений, вызванных андронидным типом жировотложения, нарушается репродуктивная функция. При изучении анамнеза пациенток с андронидным ожирением выявлены нарушения менструального цикла ( $p=0,001$ ), синдром поликистозных яичников ( $p=0,02$ ), бесплодие ( $p=0,001$ ). Если зачатие произошло в условиях ожирения, нет сомнений, что метаболически активная жировая ткань (особенно при андронидном типе жировотложения) оказывает отрицательное влияние на течение беременности, изменяя процесс имплантации, формируя нарушения в жировом и углеводном обмене [122]. Исходы этих нарушений клинически реализовались у наших пациенток с самого начала гестации: угроза невынашивания ( $p=0,002$ ), самопроизвольный выкидыш ( $p=0,027$ ). Исследования Y.P. Gambino (2012) показали, что при андронидном ожирении возникает дисфункция эндометрия, имплантационные дефекты, нарушения эмбриогенеза, что способствует невынашиванию беременности [218]. Во второй половине гестации у женщин с ожирением достоверно чаще встречаются гипертензионные нарушения, в том числе преэклампсия ( $p<0,001$ ), гестационный сахарный диабет ( $p<0,001$ ), холестатический гепатоз ( $p=0,03$ ). Наши результаты соответствуют результатам исследований

российских и зарубежных специалистов [42; 75; 103; 120; 145; 190; 317; 339; 347; 359]. По данным I. Frederick et al. (2006), повышение веса до беременности на одну единицу увеличивает риск ПЭ на 8 % [167]. И, наоборот, потеря массы тела в прегравидарном периоде достоверно уменьшает риск формирования ПЭ во время беременности [292]. Согласно клиническим рекомендациям ожирение является установленным, модифицируемым фактором риска развития невынашивания, преэклампсии, гестационного сахарного диабета [33; 60; 86].

Известно, что существует прямая корреляционная связь между частотой оперативного родоразрешения и ИМТ [22; 91; 130; 263; 288]. Нами показано, что не только ожирение, но и его тип имеет значение в увеличении процента оперативных родов. У женщин с андронидным ожирением частота кесарева сечения увеличилась до 54,3 % (в сравнении с гиноидным типом – 29,8 %,  $p=0,05$ ) 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. По нашим данным, роды в срок произошли только в 78,6 % случаев при андронидном ожирении ( $p=0,005$ ), был увеличен процент преждевременных (15,5 против 8,3 %) и запоздалых родов (5,9 против 2,2 %).

Ожирение матери и/или наличие гестационного сахарного диабета формирует риск макросомии, в результате которой повышается вероятность родового травматизма [7; 11; 18; 55; 64; 168; 312]. В нашем исследовании обнаружено усугубление данных рисков у женщин с андронидным типом ожирения – макросомии ( $p=0,001$ ), фетопатии ( $p=0,001$ ), дистоции плечиков плода ( $p=0,02$ ), необходимости применения пособия по Мак-Робертсу, Рубин 1 и 2 в родах ( $p=0,02$ ). Интересно, что в этой же когорте женщин достоверно чаще рождались дети, малые к сроку гестации, – в 12,6 % случаев против 3,3 % ( $p=0,004$ ). Формирование плацентарной недостаточности по данным гистологического исследования плацент выявлено в 3 раза чаще у женщин с ожирением (64,8 против 20 %). Неполноценность васкуляризации развития

хориального дерева плаценты (диссоциация (65,6 и 23 %,  $p=0,01$ ) и склерозирование (11,9 и 4,6 %,  $p=0,05$ ) ворсин) приводит к снижению ее функциональной активности, нарушению синтеза и метаболизма гормонов, нарушает трофическую функцию плаценты.

Ожирение является фоном, а иногда и причиной развития осложнений во время гестации, в родах и послеродовом периоде. У рожениц с андронидным типом ожирения в 5 раз чаще возникали нагноение послеоперационных швов ( $p=0,04$ ), субинволюция матки ( $p=0,02$ ). Нами выявлены нарушения лактационной функции у пациенток с ожирением – лактостаз у каждой третьей и гипогалактия (18,5 против 9,4 %,  $p=0,03$ ). Некоторые авторы отмечают, что у пациенток с ожирением укорачивается срок кормления грудью за счет развития гипогалактии. В нашем исследовании при АТО у рожениц гипогалактия выявлена в 3 раза чаще, чем у женщин с ГТО ( $p=0,001$ ). К.М. Rasmussen (2014) установлено, что выраженность гипогалактии и гипопролактинемии имеет прямую зависимость от степени тяжести осложнений гестации у беременных с ожирением [338].

В группе женщин с ожирением в 2 раза чаще обнаружены признаки послеродовой депрессии ( $p=0,028$ ). Наши данные согласуются с данными D.Y. Lacoursiere (2009), где обнаружено двукратное увеличение количества симптомов депрессии, о которых сообщали сами пациентки, требующих помощи, по сравнению с таковыми у женщин с нормальным весом (1,5 против 3,1 %;  $p=0,05$ ). Женщины с ожирением значительно чаще сообщали об эмоциональных и психотравмирующих ситуациях во время беременности и в родах. По данным Skouteris et al., женщины с ожирением во время гестации хуже приспосабливаются к изменениям тела, что чаще провоцирует риск послеродовой депрессии [154].

Известно, что при андронидном типе отложения жира развивается адипозопатия [15; 25; 40; 323; 357]. Характеризуя наличие экстрагенитальной патологии у женщин с ожирением, следует констатировать значительную

коморбидность и увеличение коэффициента экстрагенитальной патологии в 4,5 раза. Наши данные сочетаются с данными многих авторов о влиянии ожирения на формирование соматической, иногда коморбидной патологии у пациенток с ожирением: хронической артериальной гипертензии (30,6 против 1,7 %), метаболически ассоциированной болезни печени (54,5 против 24,1 %), болезни вен нижних конечностей (31,5 против 14,4 %).

В основе ожирения, преимущественного андроидного, зачастую лежит резистентность к регулирующему действию гормона лептина на пищевое поведение женщины. Нами подтверждены данные о формировании нарушений пищевых расстройств у беременных с ожирением, поддерживаемых лептинорезистентностью в 93,3 % случаев в сравнении с 35 % у женщин с нормальной массой тела ( $p=0,001$ ). Ожирение – это заболевание с выраженным аддиктивным компонентом: нарушается восприятие чувства голода и насыщения, употребление пищи превращается в форму бесконтрольного получения удовольствия [20; 92; 374]. Такие пациентки требуют не только рекомендаций по изменению образа жизни, но и должного контроля со стороны лечащего врача и достаточной вовлеченности в лечебный процесс. В работе выявлены факторы, действующие на липостат пациенток, являющиеся важными в формировании лишнего веса. Для 82 % женщин с ожирением характерен низкий уровень физической активности, не укладывающийся в норму ( $p=0,05$ ). Пограничные нарушения сна определены у каждой второй пациентки с ожирением (в 51,6 %) по сравнению с гораздо меньшей долей женщин с нормальным весом (36,7 %,  $p=0,03$ ), курение констатируется в 52 % случаев у женщин с ожирением ( $p=0,02$ ).

Особенностью нашего исследования явилось изучение уровня гормонов адипокинов в сыворотке крови женщин в зависимости от ИМТ и распределения жира: гиноидного или андроидного. Оказалось, что при морбидном ожирении и андроидном типе выявляется наиболее выраженный дисбаланс гормонов жировой ткани: гиперлептинемия и

гипоадипонектинемия. Им отводится большая роль в развитии и поддержании ожирения и его осложнений. Содержание лептина в сыворотке крови женщин с ожирением составляет  $60,5 \pm 4,8$  нг/мл в сравнении с таковым у женщин с нормальной массой тела –  $15,6 \pm 1,2$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) и коррелирует с ИМТ. Наши данные согласуются с данными многих авторов [180; 250; 253; 269], дополнительно нами выделена группа беременных с андройдным ожирением, где показатель лептина достигал максимальных значений при III степени ожирения ( $88,6 \pm 8,8$  нг/мл). Высокие цифры лептина могут указывать на дисрегуляцию синтеза или секреции лептина, аномальный его транспорт в ЦНС или нарушение рецепции этого гормона. Известно, что введение глюкозы и липидов увеличивает экспрессию лептина в жировой ткани и индуцирует синтез лептина *de novo* в скелетных мышцах [397]. Антагонистом лептина является адипонектин, он играет ключевую роль в энергетическом обмене, является антиоксидантом, обладает антиатерогенными и противовоспалительными свойствами [163; 202; 246; 269; 291; 293]. Нами обнаружено, что у беременных с ожирением имеет место низкий уровень сывороточного адипонектина, который обратно коррелировал с ИМТ и количеством висцерального жира, при этом противовоспалительные и антиапоптотические свойства адипонектина теряются. Чем больше жира в организме, чем меньше адипонектина, тем хуже защита эндотелия сосудов. С этим связано увеличение гестационных осложнений у женщин с ожирением, в основе которых лежит эндотелиальная дисфункция: гестационного сахарного диабета – в 3 раза, преэклампсии и плацентарной недостаточности – в 2 раза, макросомии – в 3 раза, задержки роста плода – в 6 раз.

Надо отметить, что низкий уровень адипонектина предшествует инсулинорезистентности. Признаков манифестного диабета ни в одной из групп женщин не обнаружено, однако при проведении глюкозотолерантного теста у беременных с андройдным ожирением в 2 раза чаще развивался ГСД – в 33,3 %,  $p = 0,05$ . Это же подтверждается повышенным содержанием

резистина ( $13,4 \pm 1,1$  нг/мл) в сыворотке крови беременных с андронидным ожирением, что в 2 раза выше, чем у женщин с нормальной массой тела. Ожидаемой связи с развитием ГСД нами не обнаружено ( $OR=0,935$  при  $p=0,05$ ). Данные по влиянию на углеводный обмен до сих пор противоречивы: в одних исследованиях показано увеличение содержания резистина при ГСД [176], в других – снижение уровня этого адипокина [149]. Резистин, являясь антагонистом инсулина, угнетает захват глюкозы тканями [217]. Доказано участие резистина в регуляции адипогенеза и воспалительных реакций [344]. Наши данные согласуются с данными авторов о формировании инсулинорезистентности при избытке резистина, но противоречат данным J.K. Nien (2009) о повышении уровня резистина при беременности [345]. В нашем исследовании увеличение содержания резистина в сравнении с небеременными женщинами не имело достоверной разницы.

При ожирении важную роль играют не только абсолютные значения отдельных показателей адипокинов, всё большую значимость приобретают относительные индексы, отражающие дисбаланс гормонов жировой ткани. В работах последних лет некоторые авторы используют индекс отношения лептина к адипонектину (ИЛА) в прогнозировании заболеваний сердца и сосудов, сахарного диабета 2-го типа, хронической болезни почек. Этот показатель более специфичен, чем уровни лептина или адипонектина по отдельности [61; 163; 166]. О.В. Груздева с соавт. (2017) выявили выраженный адипокиново-цитокиновый дисбаланс адипоцитов и сыворотки крови с диспропорцией в сторону усиления секреции маркеров воспаления и развития лептинорезистентности в группе пациентов с андронидным ожирением, где выявлена ассоциация со степенью атеросклеротического поражения сосудов и развитием кардиоваскулярных осложнений [38]. Нами впервые предложено использовать индекс отношения лептина к адипонектину для прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных с ожирением. На основании данных нашего исследования ИЛА

достоверно и положительно коррелировал с ИМТ ( $r=0,463$ , при  $p=0,05$ ). Объективизация функциональных связей между дисбалансом лептина и адипонектина, выраженного индексом ИЛА, и андронидным ожирением беременных в первом триместре с применением корреляционного анализа, логистической регрессии, ROC-анализа позволяют показать патогенетическую связь между ожирением и риском формирования плацентарной недостаточности. Установлено, что возникновение плацентарной недостаточности при андронидном типе ожирения при ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$  сопровождается снижением адипонектина менее  $10 \text{ мкг/мл}$  и повышением лептина более  $30 \text{ нг/мл}$ , выраженное индексом отношения лептина к адипонектину (ИЛА)  $>5$ , по сравнению с женщинами с андронидным типом ожирения, где показатель ИЛА  $<5$  ( $p=0,05$ ). Бинарный логистический регрессионный анализ показывает, что ИЛА имеет достоверную связь с плацентарной недостаточностью у женщин с андронидным типом ожирения ( $OR=7,355$  [ДИ  $2,16-18,46$ ],  $p=0,03$ ), индексом отношения лептина к адипонектину более  $5$  ( $OR=8,689$  [ДИ  $3,42-15,81$ ],  $p=0,02$ ). При ИЛА  $>5$  у женщин с андронидным ожирением плацентарная недостаточность регистрируется в  $86\%$  случаев, тогда как при андронидном ожирении только в  $21,3\%$  ( $p=0,001$ ). Таким образом, использование индекса отношения лептина к адипонектину у женщин с ожирением андронидного типа позволяет прогнозировать плацентарную недостаточность и формировать группу риска с первого триместра беременности (патент № 2738708 от 15.12.2020).

Другим важным выводом диссертационной работы является то, что в качестве фактора прогноза макросомии в первом триместре беременности нами использован индекс свободного лептина (ИСЛ), рассчитанный путем отношения сывороточного лептина к растворимым рецепторам лептина, характеризующий лептинорезистентность. Лептин и его рецепторы являются ключевыми регуляторами массы тела и энергетического гомеостаза. Известно, что лептин сам играет важную роль в развитии резистентности к своему действию, что называют «лептин-индуцированной лептинорезис-



тентностью». Перманентное повышение уровня лептина ухудшает состояние лептиновых рецепторов и уменьшает их общее количество. Развивающаяся при этом лептинорезистентность увеличивает предрасположенность пациентов к перееданию и алиментарному ожирению [416]. Ряд исследований [265; 360] указывает на то, что ключевыми маркерами в диагностике лептинорезистентности могут служить высокие уровни лептина и низкие уровни лептиновых рецепторов.

Выявлен значительный дисбаланс гормона лептина и его рецептора у женщин с ожирением во время беременности. По этим двум показателям был высчитан индекс свободного лептина, который является маркером лептинорезистентности [124]. Известно, что снижение чувствительности тканей к лептину приводит к развитию ожирения, инсулинорезистентности, дислипидемии, что показано работами некоторых авторов [97; 124; 278]. Так, А.В. Отт и соавт. (2017) использовали индекс как критерий риска развития инсулинорезистентности и кардиометаболических осложнений [97]. Установлено, что расчетный индекс лептинорезистентности коррелирует со степенью и типом ожирения: так, у беременных с андройдным ожирением III степени он в 16 раз превышает данный показатель беременных с нормальной массой тела –  $2181,6 \pm 142,6$  ЕД. Лептинорезистентность отражает потерю чувствительности «свободных» лептиновых рецепторов, не формируется чувство насыщения, что приводит к перееданию [124; 416].

Установлено, что от матерей с ожирением в 3 раза чаще рождаются крупные плоды, чем у женщин с нормальной массой тела (16,8 против 5 %  $p=0,05$ ). Андройдный тип ожирения еще в большей степени оказывает влияние на формирование макросомии у каждой четвертой пациентки (23,1 против 10,8 % при ГТО,  $p=0,05$ ). На формирование макросомии оказывает влияние множество факторов: поступление макро- и микронутриентов плоду, транспортная функция плаценты и др. [417]. При ожирении избыточное поступление жиров и углеводов, их усиленный плацентарный транспорт увеличивает жировые запасы плода. Патогенез макросомии достаточно

сложен. Отмечается роль инсулинемии матери, которая оказывает анаболическое влияние. В будущей жизни это угрожает ребенку метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями [13; 84; 297]. Несомненна роль лептина, адипонектина в развитии и росте плода [42; 45; 84; 91]. Плацента секретирует лептин, резистин, экспрессирует рецепторы лептина и адипонектина. У женщин с ожирением по андроидному типу выявлен самый высокий показатель сывороточного лептина ( $62,3 \pm 4,2$  нг/мл), самый низкий показатель растворимого рецептора лептина ( $7,1 \pm 0,2$  нг/мл), а расчетный показатель ИСЛ был максимально повышен ( $870,2 \pm 99,1$  ЕД), что указывает на разобщение сигнала лептина и его рецепторов в тканях, в том числе в гипоталамусе. Логистический регрессионный анализ показал, что наиболее значимой совокупностью предикторов, связанных с формированием макросомии являются: ожирение, андроидное распределение жировой ткани, индекс свободного лептина более 500 ЕД. Можно сделать вывод о наличии патогенетической связи макросомии плода и андроидного типа ожирения у матери при дисбалансе лептина и его рецепторов с формированием лептинорезистентности. Это позволило предложить способ прогнозирования макросомии в первом триместре беременности (патент № 2779994 от 16.09.2022).

По мнению некоторых исследователей, лептин контролирует биосинтез витамина D, снижая активность  $1\alpha$ -гидроксилазы в почках, участвующего в превращении кальцидиола в кальцитриол [137]. Ожирение беременных связано с гиповитаминозом D вследствие малоактивного образа жизни, который негативно сказывается на этапе образования предшественников витамина D (холекальциферола) в коже. Однако большинство авторов [37; 51; 72; 399] считают, что основное отрицательное влияние избыточной массы тела связано с депонированием  $25(\text{OH})\text{D}_3$  и увеличением катаболизма кальцидиола в жировой ткани с образованием неактивного 24,25-дигидрокси-витамина D. По данным M. Blum и M. Kull, содержание  $25(\text{OH})\text{D}_3$  в сыворотке крови женщин с ожирением находится в обратной зависимости от

степени выраженности стеатоза, фиброза и активности воспалительного процесса в печени [280; 399]. У каждой второй женщины с ожирением (54,5 %) выявлена метаболически ассоциированная болезнь печени, при андройдном ожирении этот показатель достигает 92 %. Во время беременности эта патология может стать фоном для развития акушерских осложнений [96]. Показатели активности фермента холестаза ГГТП у женщин с ожирением укладываются в референсные значения, однако достоверно отличаются от показателя ГГТП у женщин с нормальным ИМТ ( $24,1 \pm 4,5$  против  $6,3 \pm 2,9$  ЕД/л,  $p=0,02$ ). Кроме того, этот показатель коррелирует со степенью ожирения. ГГТП повышается при холестазах и при заболеваниях желчного пузыря [108; 110]. Что касается холестаза при беременности, то различия между группами женщин с гиноидным и андройдным ожирением статистически недостоверны и отражают лишь тенденцию к увеличению его частоты (21,3 против 14,6 %,  $p=0,06$ ), а развитие HELLP-синдрома достоверно отличалось в группах (1,9 против 0 %,  $p=0,09$ ).

Ожирение является фактором риска развития дефицита витамина D [209; 403]. Снижение обеспеченности этим витамином связано с недостаточным поступлением его с пищей и малой эндогенной выработкой его при инсоляции. Существует еще целый ряд дополнительных факторов, которые влияют на всасывание или метаболизм витамина D (возраст, заболевания печени и почек, беременность, ожирение и др.). Гестация требует дополнительных затрат, что часто усугубляет гиповитаминоз D.

Нами выявлен гиповитаминоз D в Пермском крае среди небеременных женщин с нормальной массой тела у 61 %, при наличии ожирения вне гестации – у 90 %, при беременности с нормальной массой тела – у 78 %, при сочетании ожирения и беременности показатель достигал 94 %. Наши данные коррелируют с данными российских исследований по обеспеченности витамином D на территории Российской Федерации [8; 29; 37; 51; 93; 420]. Россия является эндемичной по гиповитаминозу D.

Показатель 25-гидроксиколекальциферола у беременных с морбидным ожирением составляет  $13,8 \pm 1,5$  нг/мл, что ниже установленной границы нормы более чем в 2 раза. Сезонные изменения в содержании сывороточного 25(OH)D<sub>3</sub> незначительны, что указывает на необходимость использования витамина D у беременных в летний период (см. Таблицу 15). Существует мнение, что первичным может являться дефицит витамина D, а ожирение развивается как его следствие. Это подтверждается экспрессией рецепторов витамина D на адипоцитах. Как любой стероидный гормон, 1,25(OH)D, связываясь с рецепторами, выполняет роль транскрипционного фактора и контролирует экспрессию большого количества генов, отвечающих за липогенез, липолиз и адипогенез [209; 280; 403]. Такой механизм действия витамина D позволяет считать его низким уровнем самостоятельным фактором риска ожирения.

Беременность является фактором риска формирования инсулинорезистентности, а при сочетании с ожирением секреция инсулина становится недостаточной для ее преодоления, что приводит к появлению гипергликемии и развитию гестационного сахарного диабета [34]. В обзоре из 70 исследований ( $n=671\ 945$ ) показано увеличение развития ГСД на 1 % при повышении ИМТ на одну единицу [336]. L.R. De Souza et al. [155] оценили связь АТО и инсулинорезистентности в первом триместре, выявив высокую корреляцию. Вследствие интенсивного липолиза свободные жирные кислоты в больших количествах поступают в воротную вену и печень, что уменьшает связывание клетками печени инсулина и поддерживает инсулинорезистентность [19]. Ф.Х. Алиева (2020) показала, что индекс инсулинорезистентности может быть использован как предиктор гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением независимо от ИМТ [99].

При ожирении инсулинорезистентность является отражением липотоксических эффектов свободных жирных кислот и дисбаланса адипокинов (в основном лептина, адипонектина), влияющих на развитие

метаболического синдрома [41; 302]. В эксперименте показано, что адипонектин способствует снижению инсулинорезистентности, стимулируя фосфорилирование тирозина рецептора инсулина, снижает поступление жирных кислот в печень и стимулирует их окисление путем активации протеинкиназы [92]. Адипонектин стимулирует окисление свободных жирных кислот в миоцитах, за счет экспрессии генов снижая интрамиоцеллюлярные накопления жиров, и улучшает чувствительность мышечной ткани к инсулину [61]. С. Qiu выявил, что гиперлептинемия, независимая от ожирения матери, на ранних сроках беременности является предиктором повышенного риска ГСД на более поздних сроках беременности [262]. При этом отмечается, что необходимы дополнительные более крупные проспективные когортные исследования для подтверждения и более точной оценки этиологического значения гиперлептинемии при беременности. По данным Р.В. Капустина (2021), содержание лептина, адипонектина играют значимую роль в развитии акушерских осложнений (гестационного сахарного диабета, макросомии, плацентарной недостаточности, преэклампсии) у пациенток с нарушением метаболического профиля, при наличии инсулинорезистентности и могут быть использованы у пациенток с ГСД и ожирением [103].

А.Т. Drincic et al. (2012), обследовав 688 пациентов, показали влияние высоких уровней лептина и IL-6, которые нарушают синтез 25(OH)D<sub>3</sub>, воздействуя на VDR-рецепторы [406]. В свою очередь, дефицит витамина D нарушает функциональное состояние адипоцитов путем влияния на экспрессию ферментов, участвующих в метаболизме витамина D, что вызывает снижение концентрации циркулирующего 25(OH)D<sub>3</sub> и уровня 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> в тканях [48]. Таким образом, при ожирении с висцеральным распределением жира низкие концентрации адипонектина и витамина D патогенетически изменяют углеводный обмен.

При расчете отношения рисков для формирования ГСД выявлены следующие предикторы: андронидный тип ожирения – *OR* = 6,56 (95 %

ДИ = 2,09–20,64); гиповитаминоз D (по уровню 25(OH)D<sub>3</sub> менее 20 нг/мл) – OR = 4,65 (95 % ДИ = 0,72–28,7); гипoadипонектинемия (уровень адипонектина менее 10 мкг/мл) – OR = 1,38 (95 % ДИ = 0,49–3,87), что позволило создать прогностическую модель логистической регрессии с площадью под ROC-кривой, равной 0,727 и качеством прогнозирования при точке разделения 0,71; Se=85 %, Sp=72 % (p=0,05). Разработан способ прогнозирования гестационного сахарного диабета у беременных с ожирением андрoидного типа с первого триместра беременности (патент № 2686069 от 13.06.2018). Это дает возможность врачу акушеру-гинекологу сформировать группу риска и персонифицированно подойти к ведению беременности и родов у этой категории пациенток.

В послеродовом периоде при отсутствии коррекции гиповитаминоза D у женщин с ожирением происходит усугубление дефицитного в среднем на 5 % от исходного (первый триместр беременности). Нами показано, что дефицит витамина D коррелирует с неблагоприятным психологическим состоянием женщин в послеродовом периоде: нарушения сна (33,3 %), симптомы раздражительности (36,3 %), подавленное настроение (15,2 %). Наши данные согласуются с данными крупного обзора P. Murphy (2009), где продемонстрирована связь низких уровней 25(OH)D<sub>3</sub> с психологическими расстройствами у женщин (предменструальный синдром, сезонные аффективные расстройства, материнская «хандра», депрессивные расстройства). Описаны несколько механизмов этой взаимосвязи: неадекватное насыщение рецепторов витамином D в центральной нервной системе, дисрегуляция процессов нейроиммуномодуляции, снижение нейропротекторного действия, уменьшение нейропластичности мозга. Кальцитриол регулирует внутри- и внеклеточные концентрации ионов, вследствие чего сокращает токсичность, связанную с избытком кальция [313]. Витамин D вовлечен в синтез норадреналина – нейромедиатора бодрствования и дофамина – гормона любви, в том числе материнской [333]. Так как витамин D регулирует гомеостаз кальция, мембранной

проницаемости и проводимости аксонов, предполагается, что он оказывает опосредованную роль в регуляции передачи нервных импульсов. Важной функцией витамина D является контроль выработки серотонина – гормона, ответственного за ощущение счастья и хорошего настроения. Это еще один механизм, объясняющий взаимосвязь между нехваткой витамина D и рисками развития депрессии, в том числе послеродовой [112; 225; 382]. По данным исследования В.Р. Yawn (2012), врачи диагностируют послеродовую депрессию только у половины женщин с выраженными симптомами [333]. Известно, что циркулирующие уровни адипокинов связаны с депрессией [284; 287; 362; 376]. Лептин играет значительную регуляторную роль в работе центральной нервной системы и связан с патогенетическими механизмами развития неврологических заболеваний, включая нейродегенеративную патологию и расстройства настроения [287; 330; 362]. Существуют исследования, демонстрирующие, что у пациентов с большим депрессивным расстройством уровень лептина повышен и выявлена прямая корреляция лептина с общими показателями шкалы самооценки депрессии Монтгомери – Осберга у женщин [284]. Фармакологические исследования показали, что введение лептина в гиппокамп может оказывать антидепрессантный эффект, в то время как при введении лептина в гипоталамус положительной эффективности обнаружено не было [376]. Дисфункция рецептора лептина приводит к поведенческим нарушениям, подобным депрессии, что указывает на то, что передача сигналов от лептина к его рецептору участвует в молекулярном механизме антидепрессивного действия этого адипокина [206; 362]. Однако возможные молекулярные и клеточные механизмы антидепрессивного действия лептина все еще до конца неясны.

У женщин с признаками постнатального стресса, кроме низкого уровня 25-гидроксихолекальциферола, оказалось высоким содержание индекса свободного лептина ( $1056,4 \pm 276,6$  против  $526,8 \pm 185,4$  ЕД при  $p=0,015$ ), относительно такового у женщин без признаков постнатального стресса, что

подтверждает изменение рецептивности лептина у родильниц с депрессией. При расчете относительного риска развития постнатального стресса нами выявлены наиболее значимые предикторы: наличие лептинорезистентности – по уровню ИСЛ > 500 ЕД ( $OR=7,543$  [ДИ 3,45–15,67],  $p=0,01$ ), гиповитаминоз D – по уровню 25(OH)D<sub>3</sub> – менее 20 нг/мл ( $OR=3,246$ , [ДИ 1,91–5,44],  $p=0,02$ ), возраст старше 40 лет ( $OR=2,228$  [ДИ 1,47–4,45],  $p=0,04$ ), ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup> ( $OR=1,931$  [ДИ 1,42–2,65],  $p=0,03$ ), оперативное родоразрешение путем кесарева сечения ( $OR=1,856$  [ДИ 1,39–2,68],  $p=0,05$ ). Первые два предиктора наиболее значимы (ИСЛ и гиповитаминоз D) и оценены каждый в 2 балла, остальные предикторы соответствуют 1 баллу риска развития послеродовой депрессии. Таким образом, сочетание гиповитаминоза D с лептинорезистентностью у женщин в возрасте «40+» при оперативных родах требует дополнительной скрининговой диагностики по Эдинбургской шкале (ESPD) риска послеродовой депрессии. Шкала является инструментом, с помощью которого врач сможет провести оценку психологического состояния родильницы. При высокой вероятности развития послеродовой депрессии по результатам анкетирования акушеру-гинекологу целесообразно направить пациентку на консультативный прием к психологу или психотерапевту для лечения.

Наряду с нарушением метаболизма липидов и жирорастворимых витаминов ожирение сопровождается изменениями содержания некоторых металлов, которые вовлекаются в патогенез ожирения и метаболического синдрома посредством влияния на окислительный стресс и воспаление [134]. Содержание железа в сыворотке крови женщин с ожирением оказалось в 2 раза ниже, чем этот показатель у небеременных и беременных женщин с нормальной массой тела –  $12,3 \pm 1,6$  [9,00–11,2] мкмоль/л. У каждой второй пациентки с ожирением выявлен железodefицит, но корреляционной связи между ИМТ и содержанием сывороточного железа ( $r=0,061$ ;  $p=0,7282$ ) не обнаружено. Интерпретация изменений сывороточного железа затруднена у пациенток с заболеваниями кишечника и печени, при особенностях диеты,



при приеме некоторых лекарственных препаратов [49]. При беременности показатель уровня сывороточного железа является ненадежным маркером статуса железа, он очень изменчив, зависит от многих факторов [49; 70; 71]. Гомеостаз железа поддерживается комплексом белков. Основными железосвязывающими белками являются: трансферрин, ферритин, лактоферрин. Переносчик железа в организме трансферрин способен переносить только трехвалентное железо, на поверхности его мембраны происходит окисление железа двухвалентного в трехвалентное с помощью ферроксидаз: гефестина и церулоплазмينا [77]. Из-за положительного влияния эстрогенов увеличивается синтез печеночных белков, в том числе трансферрина. В нашем исследовании трансферрин был повышен у всех беременных: в сыворотке крови женщин с нормальной массой –  $385,5 \pm 37,5$  мг/дл; в сыворотке крови пациенток с ожирением –  $438,9 \pm 51,2$  мг/дл. Не установлено корреляции между уровнем трансферрина и ИМТ ( $r=0,078$ ;  $p=0,891$ ). Надо отметить, что трансферрин является антиоксидантом, негативным белком острой фазы воспаления, и диагностическая ценность его как показателя ферростатуса в организме беременной также неоднозначна: при инфекционной патологии и выраженном ожирении снижается [49; 70; 71; 281]. Системный гомеостаз железа поддерживается гормоноподобным механизмом отрицательной обратной связи с помощью белка-регулятора гепсидина. Повышенная продукция цитокинов жировой ткани стимулирует синтез этого протеина. В свою очередь, гепсидин блокирует работу белка переносчика железа из энтероцита в кровь – ферропортина [4]. Абсорбция железа из кишечника замедляется или останавливается, железо накапливается в энтероцитах, макрофагах, гепатоцитах, не участвуя в синтезе гемоглобина. Формируется «железодефицитное» ожирение, при котором усугубляется оксидативный стресс [39; 49]. Нами обнаружено двукратное увеличение сывороточного ферритина в у женщин с ожирением при беременности ( $39,1 \pm 4,6$  мкг/л,  $p=0,001$ ). Свободное, окислительно-активное железо связывается

ферритином, уровень которого возрастает, что является компенсаторной реакцией. Установлена прямая сильная корреляция ИМТ и сывороточного ферритина ( $r=0,656$ ;  $p=0,01$ ). Выявленная ассоциация между ожирением и показателями обмена железа соответствует наличию хронического воспаления. На сегодняшний день в России анализ крови на содержание сывороточного ферритина является «золотым» стандартом диагностики железодефицита и железодефицитной анемии в России [125]. Наше исследование показало, что использование сывороточного ферритина у беременных с морбидным ожирением в диагностике железодефицита низкоспецифично, хронический воспалительный процесс изменяет его уровень. Таким пациенткам необходимо провести дополнительное лабораторное исследование параметров железа для диагностики истинного дефицита. Нами использован более чувствительный тест – растворимый рецептор трансферрина, уровень которого не зависит от наличия беременности, воспаления, суточных колебаний, приема пищи и других факторов [67]. Нами выявлен истинный железодефицит у женщин с ожирением в 21 % случаев, опираясь на показатель уровня растворимых рецепторов трансферрина  $715,6 \pm 70,3$  МЕ/мл, при этом в 19,2 % случаев анемический синдром соответствовал анемии хронического заболевания при нормальных значениях растворимого рецептора трансферрина  $355,4 \pm 30,8$  МЕ/мл ( $p=0,02$ ).

Несомненный интерес представляет оценка состояния обмена меди при беременности и в условиях ожирения, что позволяет судить об эффективности работы систем организма и риске развития патологических состояний, учитывая участие меди в регуляции углеводно-липидного обмена [134; 210]. Супрафизиологические уровни свободной меди способствуют торможению процессов передачи сигнала инсулина посредством редокс-зависимых механизмов [233]. Обмен меди у беременных с ожирением плохо изучен. Установлено, что содержание меди во время гестации двукратно увеличивалось как у женщин с нормальной массой тела ( $33,7 \pm 2,1$  мкмоль/л,

$p=0,01$ ), так и у беременных с ожирением ( $42,3 \pm 3,9$  мкмоль/л,  $p=0,01$ ). Медь участвует в процессах системного воспаления в организме и функционировании иммунной системы через усиление синтеза церулоплазмينا. Церулоплазмин является белком острой фазы воспаления, антиоксидантом, главным транспортным белком – переносчиком меди в кровотоке. Нами выявлена прямая заметная корреляция содержания церулоплазмينا с ИМТ ( $r=0,522$  при  $p=0,05$ ), что объясняется активацией защитных антиоксидантных свойств организма беременной с ожирением в условиях системного воспаления. Кроме того, увеличение меди и церулоплазмينا происходит под влиянием половых гормонов, уровень которых нарастает с увеличением срока беременности, это стимулирует образование глобулинов-переносчиков металлов в печени. J. Vukelis (2012) показал, что некоторые патологические процессы при беременности (невынашивание, замершая беременность) коррелируют со снижением показателя общей меди в организме, тогда как показатели здоровых женщин достоверно были выше [407]. Сильна взаимосвязь меди и железа в организме. Медь повышает всасывание железа в кишечнике, обеспечивая связывание абсорбированного железа с трансферрином [270].

Показатель общей меди в сыворотке крови представляет собой смесь свободной и связанной с белками. Медь, не связанная с церулоплазмином (так называемая «свободная медь»), вызывает окислительный стресс посредством генерации активных форм кислорода [198; 271; 372]. Перекисное окисление, индуцированное этими веществами, наносит ущерб клеткам и тканям. Предотвращение поступления меди в дозах, превышающих физиологические, в норме регулируется гомеостатическими механизмами [100; 198; 355]. Показатель содержания свободной меди в сыворотке крови небеременных женщин с нормальным ИМТ составил  $7,1 \pm 0,2$  % и не отличался от такового в группе беременных женщин с нормальной массой тела –  $9,8 \pm 1,1$  %. В группе беременных с ожирением доля содержания свободной меди увеличивалась в 2 раза и составила

23,0 ± 1,8 % ( $p < 0,001$ ). Показано, что  $\text{Cu}^{2+}$  может вызывать экспрессию тканевого прокоагулянтного фактора [270]. Патогенные эффекты избытка меди в клетке опосредованы образованием свободных радикалов с развитием перекисного окисления липидов, повреждением белков, нуклеиновых кислот, митохондрий в сочетании с истощением антиоксидантных систем. Медь может также ингибировать функции многих белков, напрямую связываясь с их тиоловыми и аминогруппами [361]. Такие изменения в организме могут привести к развитию внутрисосудистого свертывания крови и формированию тромбов [234; 276]. При избытке свободной меди происходит повышение уровня фактора, индуцируемого гипоксией (HIF). Эта зависимая регуляция генов может служить сенсорной системой не только для кислорода и железа, но и для метаболизма меди, регулируя кислород-, железо- и медь-связывающие транспортные белки гемоглобин, трансферрин и церулоплазмин соответственно [197; 198]. Как гипоксия, так и свободная медь увеличивали уровни мРНК церулоплазмينا, а также фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что было связано с транскрипционной индукцией промотора гена церулоплазмينا [231]. Этот механизм способствует формированию дисфункции эндотелия. В эксперименте установлена выше потребность в меди при стрессе [276]. Дисбаланс меди при беременности коррелирует с рядом гестационных осложнений [407]. Морфологические исследования установили, что плаценты женщин с ожирением почти в 70 % случаев имеют гистологические признаки угнетения синтеза плацентарных гормонов [339]. Гормональные нарушения при ожирении влияют на кровоток в плацентарном комплексе и способствуют образованию петрификатов, кист, мелкоочаговых инфарктов. Беременность, протекающая в условиях ожирения, приводит к быстрому и значительному срыву компенсаторно-приспособительных реакций в системе «мать – плацента – плод», поэтому фетоплацентарная недостаточность нередко носит суб- и декомпенсированный характер [30; 106; 115; 188; 327]. В настоящее время ЗРП относят к «большим акушерским синдромам» [387], в основе которых

лежит нарушение плацентации с развитием эндотелиальной дисфункции и тромботических нарушений. Доказательством роли гиперкоагуляционных изменений в системном и плацентарном кровотоке при недостаточном росте плода служит обнаружение при морфологическом исследовании ишемических повреждений, инфарктов, тромбозов в последах [386]. В нашем исследовании при ожирении у беременных, в крови которых определяли показатель свободной меди более 25 %, плацентарная недостаточность выявлена в 61,5 % случаев, при этом в 38,5 % она реализовалась в задержку развития плода. Сравним: у женщин с ожирением, в крови которых определяли менее 25 % свободной меди, плацентарная недостаточность выявлена лишь в 39,8 %, с реализацией задержки развития плода только в 6 % случаев ( $p=0,01$ ). В плацентах по данным гистологического исследования преобладали циркуляторные нарушения: тромбоз межворсинчатого пространства (32,6 против 4,6 %,  $p=0,01$ ), тромбоз пупочной вены (4,4 против 0 %,  $p=0,05$ ), фиброз стромы ворсин (37,8 против 23 %,  $p=0,06$ ), диссоциированное созревания ворсин (65,6 против 23 %,  $p=0,02$ ). Все эти изменения формировали клинические проявления плацентарной недостаточности – нарушение кровотока, задержку роста плода. Адаптивным механизмом формирующейся плацентарной недостаточности в условиях ожирения явились усиленная васкуляризация ворсин (48,9 против 18,5 %,  $p=0,02$ ), пролиферация ворсин (11,5 против 3,0 %,  $p=0,05$ ), неравномерное кровенаполнение ворсин и межворсинчатого пространства (75,2 против 33,8 %,  $p=0,05$ ). Наши данные согласуются с результатами лабораторных исследований J. Challier (2003), изучившего влияние повышенного содержания лептина на ангиогенез и доказавшего причастность лептина к процессу формирования новых плацентарных сосудов [327].

Таким образом, используя показатель свободной меди (более 25 %) в сыворотке крови беременных с ожирением, разработан способ прогнозирования плацентарной недостаточности, приводящей к задержке развития плода у пациенток с ожирением (патент № 2785904 от 14.12.2022).

Формирование задержки развития плода при наличии плацентарной недостаточности у женщин с ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$  сопровождается высоким уровнем свободной меди –  $32,7 \pm 0,23 \%$  в сравнении с беременными женщинами без плацентарной недостаточности –  $11,8 \pm 0,16 \%$  ( $p < 0,001$ ). Трудности диагностики и отсутствие эффективных методов лечения при недостаточном росте плода определяют важность прогнозирования рождения ребенка с задержкой развития плода и неблагоприятных перинатальных исходов при данной акушерской патологии.

Второй этап нашего исследования состоял в оценке эффективности комплексных программ оздоровления и лечения больных ожирением, начиная с этапа подготовки беременности, течения беременности, родов и реабилитации в послеродовом периоде. С этой целью сформированы две группы: первая ( $n=80$ ) – с применением комплексной программы, и вторая ( $n=62$ ) – традиционного ведения беременных. Группы сопоставимы по данным анамнеза, медико-социальным характеристикам, частоте гинекологической и соматической патологии.

Комплексная программа начиналась с прегравидарного этапа и включала организационно-диагностические мероприятия: консультации врача-диетолога, инструктора лечебной физкультуры, формирование групп риска по развитию акушерских осложнений, лечебные мероприятия: прием холекальциферола – 2000 МЕ в сутки, препаратов железа – 100–200 мкг в сутки при истинном железодефиците, медикаментозную коррекцию ожирения сибутрамином – 10 мг в сутки. Через три месяца использования программы, произошло снижение массы тела пациенток в среднем на 7,52 кг [95 % ДИ 3,5–11,8 кг]. Назначение холекальциферола в дозировке 2000 МЕ/сут в рамках комплексной подготовки к беременности явилось обоснованным только для пациенток с I степени ожирения, где был выявлен недостаток  $25(\text{OH})\text{D}_3$  ( $21,6 \pm 1,7 \text{ нг/мл}$ ). Нормализовать содержание этого показателя в группах женщин с ИМТ  $> 35 \text{ кг/м}^2$  не удалось, хотя средний показатель  $25(\text{OH})\text{D}_3$  увеличился с  $13,8 \pm 1,5$  до  $27,1 \pm 1,8 \text{ нг/мл}$ . В 2020 г.

ведущими российскими учеными разработано «Междисциплинарное руководство по профилактике и лечению дефицита витамина D в прегравидарном периоде, во время беременности и после родов» [8], где рекомендуется женщинам, планирующим беременность (без возможности определения уровня 25(OH)D<sub>3</sub>) прием холекальциферола 800–2000 МЕ/сут; при выявлении дефицита/недостаточности витамина D рекомендован прием лечебных доз холекальциферола до достижения целевых значений, затем прием поддерживающей дозы. Лечебные дозы утверждены клиническими рекомендациями Российской ассоциации общества эндокринологов [44] «Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика» с персонализированным подбором дозы холекальциферола в сутки в зависимости от уровня 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови.

Необходимо отметить, что показатели содержания адипокинов (лептин, адипонектин, растворимый рецептор трансферрина, резистин) только в группах женщин с I–II степенью ожирения достигли значений этих показателей у пациенток с нормальным весом. Женщины с морбидным ожирением показали худшую динамику изменения содержания адипокинов в сыворотке крови, что связано с большим объемом жировой ткани у данной когорты пациенток. В группе пациенток через три месяца после применения программы снизился процент женщин с истинным железодефицитом в 2 раза и составил 12,3 % ( $p=0,04$ ), при этом сывороточный ферритин увеличился до  $28,5 \pm 2,3$  мкг/дл ( $p=0,002$ ), сывороточное железо – до  $19,1 \pm 1,7$  мкмоль/л ( $p=0,004$ ).

В таких измененных в лучшую сторону метаболических условиях клинические исходы в группе женщин с ожирением оказались также значительно лучше – меньше выявлено репродуктивных потерь (2,3 и 11,2 %,  $p=0,01$ ).

Во время беременности пациентки основной группы продолжили реализацию предложенной программы (за исключением приема сибутрамина), фиксируя прибавку веса, гестационные осложнения. В группе

женщин с использованием программы средняя прибавка веса составила  $11,7 \pm 1,1$  кг, а в группе сравнения –  $18,6 \pm 1,9$  кг, а чрезмерная прибавка веса за беременность – в 5 раз реже ( $9,3$  в сравнении с  $51,6\%$ ,  $p=0,001$ ). Нормализация липидного обмена, компенсация дефицитов витамина D и железа способствовали снижению акушерских осложнений у женщин с ожирением, использовавших комплексную программу: преждевременных родов – в 2 раза ( $p=0,03$ ), гестационного сахарного диабета – в 5 раз ( $p=0,001$ ), плацентарных нарушений – в 3 раза ( $p=0,001$ ). Не выявлено в основной группе такой патологии, как HELLP-синдром, маловодие, задержка развития плода, антенатальная гибель плода. У женщин, реализующих комплексную программу оздоровления, роды в срок происходили достоверно чаще –  $87,9\%$ , чем у женщин, с традиционным способом ведения –  $65\%$ ,  $p=0,05$ . Индукцию родов у женщин с применением программы проводили при достижении срока 40 недель беременности, в результате чего в  $75\%$  случаев роды произошли через естественные родовые пути. Женщины с традиционным ведением при родовызывании в сроке 41 полная неделя родили через естественные родовые пути лишь в  $25\%$  случаев,  $p=0,01$ . Частота оперативного родоразрешения достоверно в группах не различалась ( $p=0,58$ ). Однако аномалии родовой деятельности ( $p=0,05$ ), послеродовые кровотечения ( $p=0,08$ ), патология плода в родах – дистресс ( $p=0,05$ ), акушерские манипуляции при дистоции плечиков ( $p=0,04$ ) – встречались достоверно реже у женщин, вошедших в оздоровительную программу. Закономерным следствием снижения акушерских осложнений является уменьшение перинатальных проблем: не регистрируется фетопатия (0 против  $15\%$ ,  $p=0,02$ ), реже рождаются маловесные плоды (3 против  $17,5\%$ ,  $p=0,049$ ), меньше выявляется перинатальная энцефалопатия ( $48,5$  против  $72,5\%$ ,  $p=0,036$ ); отсутствуют переломы ключицы (0 и  $12,5\%$ ,  $p=0,02$ ); зафиксировано трехкратное снижение анемии новорожденных ( $15,2$  и  $40,1\%$ ,  $p=0,02$ ). Таким образом, в группе, где женщины следовали программе, зарегистрированы лучшие исходы гестации и родов.



Лечебно-оздоровительная программа прегравидарно-гестационного этапа в послеродовом периоде дополнена программой реабилитации, включающей консультации по грудному вскармливанию, упражнения Кегеля, анкетирование по шкале риска послеродовой депрессии, консультации психолога в групповом и индивидуальных режимах. После прекращения грудного вскармливания по показаниям продолжила лечение ожирения сибутрамином каждая вторая пациентка (48 %). Результатами применения программы реабилитации явились: снижение веса у пациенток на  $7,68 \pm 1,2$  кг, достоверно чаще сохранение приверженности к грудному вскармливанию к 9 месяцам после родов – 15,2 и 7,5 % ( $p=0,05$ ), ниже риск развития послеродовой депрессии – 12,1 и 22,5 %, ( $p=0,049$ ), улучшение качества сексуальной жизни (оценка в баллах через 6 месяцев) –  $67,4 \pm 0,45$  ( $p=0,05$ ), и через 12 месяцев –  $78,3 \pm 0,88$  ( $p=0,02$ ).

На основании полученных результатов исследования можно констатировать, что разработанные методы прогнозирования некоторых 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-гидрокси-холекальциферола, железа и меди. Учитывая данные недостаточности коррекции гиповитаминоза D у женщин с ожирением II–III степени, считаем целесообразным персонифицированный подбор лечебных доз витамина D, опираясь на данные содержания 25(OH)D<sub>3</sub> в сыворотке крови женщин до лечения. 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 некоторых акушерских осложнений на раннем этапе беременности, снизить риски их формирования или полностью нивелировать. Предложен комплексный алгоритм ведения пациенток с ожирением с этапа прегравидарной подготовки, во время беременности и после родов. Унифицированы методы и способы ведения женщин с ожирением в родах. Данные программы 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 адипокинового профиля и обмена минералов у женщин с ожирением в прогнозировании гестационных осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. Ожирение у беременных в Пермском крае выявляется в 28 % случаев, способствуя формированию акушерских осложнений: гестационного сахарного диабета (23,9 %), плацентарной недостаточности (64,8 %), преэклампсии (17,6 %), аномалий родовой деятельности (42,4 %), послеродовых гнойно-септических осложнений (11,8 %), нарушений лактации (46,5 %) и неблагоприятных перинатальных исходов: рождение детей с макросомией (12,0%), диабетической фетопатией (4,2%) и перинатальной энцефалопатией (39,9%). При андроидном типе ожирения процент осложнений повышается, как материнских, так и плодовых.

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 ( $r=-0,404$ ;  $p=0,05$ ) и адипонектином ( $r=-0,452$ ;  $p=0,05$ ). Самый выраженный дисбаланс адипокинов, более высокий индекс отношения лептина к адипонектину (ИЛА) обнаружен у беременных с андроидным типом ожирения. При увеличении массы тела нарастает индекс свободного лептина (ИСЛ), что свидетельствует о нарастании лептинорезистентности.

3. Дефицит и недостаток витамина D выявлен у 61 % небеременных женщин репродуктивного возраста Пермского края. При ожирении у беременных гиповитаминоз D установлен в 94 % случаев ( $p=0,01$ ). Средние показатели 25-гидроксихолекальциферола не достигают нормы в группах беременных при нормальном весе и при ожирении. Содержание 25(OH)D<sub>3</sub> заметно обратно коррелирует с ИМТ женщин ( $r=-0,692$ ;  $p=0,01$ ). Самый низкий показатель содержания 25(OH)D<sub>3</sub> обнаружен при андроидном типе III степени ожирения ( $p=0,00$ ).

4. Гестационный сахарный диабет выявляется в 23,9 % случаев у беременных с ожирением ( $p=0,05$ ), при андроидном типе ожирения – в 33,3 % ( $p=0,02$ ). Возникновение гестационного сахарного диабета при андроидном типе ожирения при ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> прогнозируется при снижении 25(ОН)D<sub>3</sub> менее 20 нг/мл и адипонектина менее 10 мкг/мл.

5. Анемия у беременных выявляется в 20 % случаев, при сочетании с ожирением – в 25 %, независимо от типа и степени ожирения. Ожирение у беременных ассоциировано со снижением в сыворотке крови железа, увеличением трансферрина, ферритина, церулоплазмينا. Индекс массы тела у женщин с андроидным типом ожирения заметно коррелирует с содержанием ферритина ( $r=0,656$ ;  $p=0,01$ ) и церулоплазмينا ( $r=0,522$  при  $p=0,05$ ).

6. Плацентарная недостаточность определяется в 64,8 % случаев при ожирении беременной. Предиктором плацентарной недостаточности является индекс отношения лептина к адипонектину (ИЛА), равный или более 5. Разработан способ прогнозирования плацентарной недостаточности.

7. Риск макросомии при ожирении беременной возрастает в 3 раза, при андроидном типе ожирения – в 5 раз. Разработан способ прогнозирования макросомии в первом триместре беременности путем расчета индекса свободного лептина (ИСЛ), характеризующего лептинорезистентность, значение ИСЛ $\geq 500$  ЕД свидетельствует о высоком риске формирования макросомии.

8. Повышение показателя свободной меди ( $Cu_{своб}$ )  $\geq 25$  % является прогностическим фактором задержки роста плода у женщин с ожирением. При повышении показателя  $Cu_{своб} \geq 25$  % в 61,5 % случаев выявлена плацентарная недостаточность, которая в 38,5 % реализовалась в задержку роста плода.

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 %, повышению 25(OH)D<sub>3</sub>, при достижении нормы показателя у женщин с I–II степенью ожирения, снижению дисбаланса адипокинов, что способствует увеличению числа зачатий до 83,3 % и снижению репродуктивных потерь в первом триместре до 2,3 % ( $p < 0,01$ ).

10. Использование программы ведения беременности и родов улучшает акушерские и перинатальные исходы: чрезмерную гестационную прибавку веса и гестационный сахарный диабет в 5 раз, невынашивание и плацентарную недостаточность в 2 раза, меньше рождается детей с фетопатией и задержкой роста плода, перинатальной энцефалопатией и анемией. Послеродовая реабилитация женщин с ожирением способствует снижению массы тела, уменьшению коморбидной патологии и увеличивает приверженность к грудному вскармливанию.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения акушерских и перинатальных исходов у женщин с ожирением необходимо применение программы прегравидарной подготовки: коррекция веса (обучение пациентки модификации образа жизни, фармакотерапия ожирения), устранение дефицитов (витамина D и железа), информирование о снижении акушерских рисков, связанных с ожирением, при догестационной потере массы тела 7–10 %.

2. С целью прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных с андронидным типом ожирения в первом триместре рекомендуется определять индекс соотношения «лептин/адипонектин» (ИЛА), при ИЛА>5 необходимо включить пациентку в группу риска по плацентарной недостаточности и проводить дополнительные мероприятия по антенатальному мониторингу состояний плода (УЗИ, КТГ).

3. Для стратификации риска гестационного сахарного диабета в первом триместре беременным с андронидным типом ожирения рекомендовано определить содержание 25-гидроксиколекальциферола, адипонектина в сыворотке крови, при дефиците витамина D и гипoadипонектинемии <10 мкг/мл прогнозировать риск развития ГСД и предложить меры профилактики.

4. Для раннего прогнозирования отклонений фетометрических параметров от нормы у женщин с андронидным типом ожирения (первый триместр) рекомендуется определить наличие лептинорезистентности и высчитать процент свободной фракции меди. При выявлении лептинорезистентности определить женщину в группу риска по макросомии, при обнаружении свободной фракции меди  $\geq 25$  % – в группу риска по задержке роста плода.

5. Целесообразно рекомендовать внедрить программу ведения беременности у женщин с ожирением, включающую дополнительно к клиническим рекомендациям по нормальному ведению беременности

определение типа ожирения и лабораторных показателей (ферритина, 25(ОН)D<sub>3</sub> с целью подбора адекватной дозы витамина D). Для женщин с избыточной массой тела и ожирением I–II степени рекомендуемая суточная доза витамина D – 2000 МЕ. Женщинам с морбидным ожирением дотацию витамина D целесообразно проводить в соответствии с определенным уровнем 25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови.

6. Женщинам с ожирением необходимо консультирование и проведение дополнительного обучения до и после беременности в отношении преимуществ, начала и поддержания грудного вскармливания с целью профилактики гипогалактии и большей приверженности к грудному вскармливанию.

7. В рамках послеродовой реабилитации женщин с ожирением целесообразно использовать программу по модификации образа жизни, устранению недостатка витамина D и железа, по необходимости дополнить фармакотерапией после прекращения грудного вскармливания.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ВБНК – варикозная болезнь вен нижних конечностей

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВПР – врожденный порок развития

ВТЭ – венозная тромбоэмболия

ГСД – гестационный сахарный диабет

ДИ – доверительный интервал

ДП – дистресс плода

ЕРП – естественный путь родоразрешения

ЖДА – железодефицитная анемия

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛА – индекс «лептин/адипонектин»

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

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

МВП – межворсинчатое пространство

МС – метаболический синдром

МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

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 – перидуральная анальгезия

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально 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

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

25-ОН(D)<sub>3</sub> – 25 гидроксиколекальциферол

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акмаева, Л.М. Факторы риска развития ожирения у детей / Л.М. Акмаева // Новая наука: Теоретический и практический взгляд. – 2016. – № 6–3. – С. 46–49.
2. Александрова, Л.А. Новые перспективы использования гамма-глутамил-транспептидазы в энзимодиагностике / Л.А. Александрова // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2016. – Т. XXIII, № 2. – С. 6–11.
3. Аметов, А.С. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию: учебное пособие / А.С. Ахметов. – М.: Гэотар-Медиа, 2019. – 380 с.
4. Амонов, И.И. Клиническая оценка микроэлементного статуса крови при ЖДА у беременных / И.И. Амонов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – № 3 (1). – С. 69–73.
5. Багрий, Е.Г. Оптимизация пренатальной подготовки многорожавших женщин с ожирением: специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология»: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Багрий Екатерина Генриховна. – Ростов-на-Дону, 2004. – 20 с.
6. Баева, И.Ю. Возможности антенатальной диагностики крупного плода по данным ультразвуковых исследований / И.Ю. Баева // Оренбургский медицинский вестник. – 2014. – Т. II, № 3 (7). – С. 68–71.
7. Баева, И.Ю. Перинатальные исходы при крупном плоде у женщин без сахарного диабета / И.Ю. Баева, О.Д. Константинова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 15 (5). – С. 64–68.
8. 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. Дорофейков, Е.И. Зазерская. – СПб.: Эко-Вектор, 2020. – 79 с.
9. Барашнев, Ю.И. Ключевые проблемы перинатальной неврологии / Ю.И. Барашнев // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 5. – С. 51–54.

10. Барсуков, И.А. Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции / И.А. Барсуков, А.А. Демина // РМЖ. – 2021. – Т. 29, № 2. – С. 26–30.
11. Башмакова, Н.В. Гестационный сахарный диабет в современной популяции жительниц мегаполиса / Н.В. Башмакова, Д.М. Ларькин, Е.Г. Дерябина // Уральский медицинский журнал. – 2012. – № 6 (98). – С. 27–30.
12. Башмакова, Н.В. Особенности липидного обмена у беременных женщин с ожирением в зависимости от их массы тела при рождении / Н.В. Башмакова, Л.В. Макаренко, Л.А. Пестряева // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 2. – С. 21–23.
13. Башмакова, Н.В. Роль ожирения в формировании внутриутробно программированных заболеваний / Н.В. Башмакова, Л.В. Макаренко, П.Б. Цывьян // Эфферентная терапия. – 2007. – № 1. – С. 7–9.
14. Беременность и роды: Кохрановское руководство / под ред. Г.Т. Сухих. – М.: Логосфера, 2010. – 410 с.
15. Болезни жировой ткани / под общ. ред. И.И. Дедова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 224 с.
16. Болезни печени и беременность. Анализ актуальных клинических рекомендаций и собственный опыт. Часть первая. Болезни печени, связанные с беременностью / Л.К. Пальгова, Е.В. Мозговая, Н.В. Жесткова, Е.Е. Вишневская, Е.В. Пазенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 151 (3). – С. 105–114.
17. Буеверов, А.О. Хронические заболевания печени: краткое руководство для практикующих врачей / А.О. Буеверов. – М.: Изд-во «МИА», 2013. – 144 с.
18. Буйненко, Н.В. Клиника и ведение родов при дистоции плечиков плода / Н.В. Буйненко // Медицина и экология. – 2012. – № 1. – С. 7–11.
19. Бутрова, С.А. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома / С.А. Бутрова, Ф.Х. Дзагоева // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 10–16.

20. Вавилова, Т.П. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний / Т.П. Вавилова, А.П. Плетень, Р.К. Михеев // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86, № 2. – С. 5–13.

21. Васина, А.Н. Телесный опыт женщины в послеродовом периоде / А.Н. Васина // Медико-психологические аспекты современной перинатологии: материалы IV Всероссийского конгресса по перинатальной психологии, психотерапии и перинатологии. – М., 2003. – С. 90–91.

22. 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.

23. Ващенко, В.И. Церулоплазмин от метаболита до лекарственного средства / В.И. Ващенко, Т.Н. Ващенко // Психофармакология и биологическая наркология. – 2006. – Т. 6, № 3. – С. 1254–1269.

24. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / А.М. Вейн. – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 752 с.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. Власюк, В.В. Патология головного мозга у новорожденного и детей раннего возраста / В.В. Власюк. – М.: Логосфера, 2014. – 288 с.

29. 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, В.А. Курьянинова // Русский медицинский журнал. Мать и Дитя. – 2020. – № 3. – С. 174–181.

30. Влияние генетически детерминированного нарушения энергетического обмена на метаболизм липидов и газовый гомеостаз крови при беременности, осложненной синдромом задержки роста плода / С.А. Ажибеков, Н.В. Путилова, Т.Б. Третьякова, С.В. Кинжалова, Л.А. Пестряева // Проблемы репродукции. – 2018. – № 1. – С. 71–77.

31. Влияние инсулина на функцию яичников / Е.Н. Андреева, Е.А. Карпова, О.О. Шмелева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2005. – № 4. – С. 27–34.

32. Возможности прогнозирования патологии плода при плацентарной недостаточности с первого триместра беременности / С.А. Рябова, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, Е.В. Жернакова, Т.В. Табельская // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5.

33. Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение: клинические рекомендации. – М., 2020. – 53 с.

34. Гестационный сахарный диабет: прогнозирование у женщин с анемическим синдромом / А.А. Епишкина-Минина, М.Б. Хамошина, А.А. Оразмурадов, М.Г. Лебедева // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 47–54.

35. Гордюнина, С.В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы) / С.В. Гордюнина // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 5. – С. 61–66.

36. Громова, О.А. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.К. Хаджидис // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. – 2010. – № 1. – С. 30–37.

37. Громова, О.А. Витамин D смена парадигмы / О.А. Громова, И.Ю. Торшин. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2017. – 568 с.

38. Груздева, О.В. Адипокино-цитокиновый профиль адипоцитов эпикардиальной жировой ткани при ишемической болезни сердца на фоне висцерального ожирения / О.В. Груздева, Д.А. Бородкина, О.Е. Акбашева // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 38–45.

39. Дворецкий, Л.И. Ожирение и железодефицит. Еще одна коморбидность? / Л.И. Дворецкий, О.В. Ивлева // Архив внутренней медицины. – 2015. – № 5 (25). – С. 9–16.

40. Дедов, И.И. Жировая ткань как эндокринный орган / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 1. – С. 6–13.

41. Деева, Т.А. Клиническое значение неинвазивных маркеров фиброза у пациентов с метаболическим синдромом: специальность 14.01.04 «Внутренние болезни»: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Деева Татьяна Андреевна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова. – М., 2016. – 25 с.

42. Демидова, Т.Ю. Роль ожирения в развитии репродуктивных нарушений и возможности преодоления рисков / Т.Ю. Демидова, Е.Ю. Грицкевич // Эндокринология. РМЖ. – 2018. – № 11. – С. 105–109.

43. 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». ISSN 2071–5021. Эл № ФС77-28654. Текст: электронный. – URL: <http://vestnik.mednet.ru> (дата обращения: 09.02.2022).

44. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации / Российская ассоциация эндокринологов. – М., 2015. – 75 с.

45. Дзгоева, Ф.Х. Питание во внутриутробный период жизни: фетальное программирование метаболического синдрома / Ф.Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2015. – № 12 (3). – С. 10–17.

46. Дисфункция жировой ткани (адипозопатия) как основной механизм метаболического синдрома / А.Х. Каде, Е.А. Чабанец, С.А. Занин, П.П. Поляков // Вопросы питания. – 2022. – Т. 91, № 1 (539). – С. 27–36.

47. Добротина, А.Ф. Беременность и роды у женщин с нейроэндокринно-обменными заболеваниями / А.Ф. Добротина, Н.А. Егорова, В.И. Струкова. – Н. Новгород, 2000. – 51 с.

48. Егшатын, Л.В. Неклассические эффекты витамина D / Л.В. Егшатын // Ожирение и метаболизм. – 2018. – № 15 (1). – С. 12–18.

49. Железо и ожирение: потерпевший или подозреваемый / А.А. Никоноров, А.А. Тиньков, Е.В. Попова, О.Н. Немерешина [и др.] // Микроэлементы в медицине. – 2015. – № 16 (2). – С. 3–9.

50. Железодефицитная анемия: клинические рекомендации. – М., 2022. – 45 с.

51. Зазерская, И.Е. Витамин D и репродуктивное здоровье женщины / И.Е. Зазерская. – СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 151 с.

52. Исходы беременности родов крупным плодом / В.А. Мудров, М.Н. Мочалова, Ю.Н. Пономарева, А.А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – № 65 (6). – С. 36–44.

53. 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.

54. Камышников, В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник / В. С Камышников. – Минск: Интерпрессервис, 2003. – 463 с.

55. Капитонова, Ю.А. Современные подходы в решении проблемы перинатальной патологии, вызванной гипоксически-травматическими повреждениями центральной нервной системы при родах крупным плодом / Ю.А. Капитона, Н.Н. Минаев // Материалы IX Всероссийского научного форума «Матери Дитя». – М., 2007. – С. 102–103.

56. Касыгина, А.В. Адипоцитокينات в научной и клинической практике / А.В. Касыгина // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 32–39.

57. Кахиани, М.И. Особенности состояния трофологического статуса и фактического питания у беременных женщин / М.И. Кахиани, В.М. Луфт, В.Ф. Беженарь // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. 57 (4). – С. 22–30.

58. Клебанова, Е.М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе СД 2 типа / Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкин // Лечащий врач. – 2010. – № 11.

59. Клинические рекомендации Американский институт питания Institute of Medicine. Nutrition during pregnancy: Part 1: Weight gain, Part 2: Nutrient supplements. Текст: электронный [Электронный ресурс]. – URL: <http://nationalacademies.org/hmd/reports/1990/nutrition-during-pregnancy-part-i-weight-gain-part-ii-nutrient-supplements.aspx> (дата обращения: 28.02.2021).

60. Клинические рекомендации общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и СЗФО и Санкт-Петербургского общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов «Болезни печени, связанные с беременностью» / Л.К. Пальгова, Е.В. Мозговая, Н.В. Жесткова, Э.К. Айламазяна. – СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 47 с.

61. Ковалева, Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин / Ю.В. Ковалева // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 21 (4). – С. 356–370.

62. Ковалева, Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функций / Ю.В. Ковалева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – № 2. – С. 43–51.

63. Комшилова, К.А. Беременность и ожирение / К.А. Комшилова, Ф.Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 4. – С. 9–13.

64. Кравченко, Е.Н. Родовая травма: акушерские и перинатальные аспекты / Е.Н. Кравченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 240 с.

65. Краснопольский, В.И. Возможности прогнозирования осложнений беременности при доплерометрии в I триместре гестации / В.И. Крас-



нопольский, В.А. Туманова, Л.И. Титченко // Российский вестник акушерства-гинекологии. – 2003. – № 3. – С. 5–9.

66. 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.

67. Лапин, А. Растворимый рецептор трансферрина (soluble transferrin receptor sTfR) новый параметр для определения статуса железа / А. Лапин // Лабораторная медицина. – 2002. – № 5. – С. 9–12.

68. Лечение морбидного ожирения у взрослых / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестакова, Е.А. Трошина // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 53–70.

69. Липатов, И.С. Дисметаболические механизмы развития преэклампсии / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, А.Р. Азаматов // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 346–356.

70. Макарова, Е.Л. Влияние бактериофага на содержание железа и меди в сыворотке крови беременных с пиелонефритом / Е.Л. Макарова, Н.А. Терехина, М.М. Падруль // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 6. – С. 23.

71. 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. – № 2. – С. 58–59.

72. Мальцева, Л.И. Новые подходы в оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины / Л.И. Мальцева, Э.Н. Васильева // Практическая медицина. – 2013. – № 7 (76). – С. 42–47.

73. Маталыгина, О.А. Питание беременных и кормящих женщин. Решенные и нерешенные проблемы / О.А. Маталыгина // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – № 7 (5). – С. 58–70.

74. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – № 18 (1). – С. 5–99.

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

76. Механизмы внутриутробного программирования ожирения у детей / В.И. Щербаков, Т.И. Рябиченко, Г.А. Скосырева, А.Н. Трунов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – № 5. – С. 8–14.

77. Мехтиев, С.Н. Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени / С.Н Мехтиев // Лечащий врач. – 2017. – № 12. – С. 60–67.

78. Можно ли назвать висцеральное ожирение ключевым фактором парадокса ожирения? / Д.А. Бородкина, О.В. Груздева, Л.В. Квиткова, О.Л. Барбараш // Проблемы эндокринологии. 2016. – № 62 (6). – С. 33–39.

79. Мокрота как источник адипокинов при бронхиальной астме / В.Н. Минеев, Т.М. Лалаева, Т.С. Васильева, А.А. Кузьмина // Ученые записки ПСПбГМУ. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 34–40.

80. Молекулярные механизмы модуляции липолиза в жировой ткани и развитие инсулинорезистентности при сахарном диабете / В.В. Иванов, Е.В. Шахристова, Е.А. Степовая [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – Т. 58, № 4. – С. 111–119.

81. 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.

82. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение: рекомендации для терапевтов, 2-я версия / Л.Б. Лазебник, В.Г. Радченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 2 (138). – С. 22–37.

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

84. Нетребенко, О.К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений / О.К. Нетребенко // Педиатрия. – 2011. – № 90 (6). – С. 104–113.

85. 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.

86. Нормальная беременность: клинические рекомендации. – М., 2020. – 80 с.

87. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – М., 2017. – С. 36–37.

88. Ожирение и гестационный сахарный диабет / Т.П. Бардымова, М.В. Березина, О.Г. Михалева, М.В. Мистяков // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 9–15.

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

90. Ожирение и стресс: эндокринные и социальные аспекты проблемы в современном российском обществе / Н.В. Мазурина, И.В. Лескова, Е.А. Трошина, О.В. Логвинова [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2019. – № 16 (4). – С. 18–24.

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

92. Ожирение: молекулярные механизмы и оптимизация таргетной терапии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной, А.Н. Ильницкий, К.И. Прощаев, Т.В. Кветная, Г.Н. Совенко, В.И. Бессарабов // Молекулярная медицина. – 2013. – № 2. – С. 3–12.

93. 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.

94. 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.

95. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с ожирением / И.В. Савельева, С.В. Баринов, С.И. Блауман, Е.А. Бухарова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – № 17 (5). – С. 29–34.

96. Особенности течения беременности у женщин при стеатозе печени и ожирении / Р.Н. Рзаева, Е.В. Мозговая, Л.К. Пальгова, В.М. Прокопенко [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII (6). – С. 47–54.

97. 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.

98. Оценка изменений уровней грелина, соматотропина, инсулиноподобного фактора роста-1, инсулина, лептина, тиреоидных гормонов в материнской и пуповинной крови при физиологической беременности с нормосомией и макросомией плода / А.С. Шульга, Е.В. Бутенко, А.А. Александрова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 2. – С. 16–18.

99. Падруль, М.М. Оценка инсулинорезистентности у пациенток с ожирением / М.М. Падруль, Ф.Х. Алиева // Уральский медицинский журнал. – 2019. – Т. 183, № 15. – С. 51–53.

100. Парахонский, А.П. Роль меди в организме и значение ее дисбаланса / А.П. Парахонский // Естественно-гуманитарные исследования. – 2015. – № 10 (4). – С. 73–88.

101. Париков, С.Л. Моменты родов и механизм родовой травмы / С.Л. Париков // Актуальные вопросы теории и практики судебно-медицинской экспертизы. – 2007. – № 5. – С. 18–20.

102. Пат. № 2246733. Российская Федерация. Способ прогнозирования задержки внутриутробного развития плода / Орлов В.А., Крукиер И.И., Маркарян И.В., Друккер Н.А., Погорелова Т.Н., Мелконов Э.Ю. 2005, Бюл. № 5.

103. Патопфизиология 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.

104. 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.

105. Петров, Ю.А. Патогенетические аспекты нарушения репродуктивного здоровья у женщин с ожирением / Ю.А. Петров, Н.В. Палиева, Д.З. Аллахьяров // Современные проблемы науки образования. – 2022. – № 1. – С. 102–109.

106. Петунина, Н.А. Роль гормонов жировой ткани в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением / Н.А. Петунина, И.А. Кузина // Ожирение и метаболизм. – 2013. – № 1. – С. 3–8.

107. Писаренко, Е.А. Функциональное состояние фетоплацентарного комплекса при ожирении матери / Е.А. Писаренко, О.А. Пересада // Медицинские новости. – 2015. – № 12. – С. 46–50.

108. Показатели антиоксидантной защиты при остром и хроническом холецистите / Н.А. Терехина, М.Ф. Заривчацкий, В.В. Хлебников, А.А. Владимиров // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 4. – С. 41–43.

109. Показатели инсулинорезистентности и другие компоненты метаболического синдрома у беременных женщин с ожирением / О.Н. Кононова, А.М. Пристром, И.А. Чешик, И.В. Коротаев [и др.] // Человек и его здоровье: Курский научно-практический вестник. – 2015. – № 1. – С. 33–39.

110. Показатели минерального обмена и ферменты холестаза при остром панкреатите и алкогольной интоксикации / Н.А. Терехина, Г.А. Терехин, Е.В. Жидко, А.Г. Орбиданс // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 9. – С. 603–604.

111. Попов, А.Д. Адаптивные реакции при беременности у женщин с нейроэндокринными синдромами. Клинические аспекты / А.Д. Попов. – Пермь, 2000. – 128 с.

112. Прибытков, А.А. Клинические особенности депрессивных расстройств невротического уровня в послеродовом периоде: специальность 14.00.18 «Психиатрия»: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Прибытков Алексей Александрович; Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт. – СПб., 2006. – 139 с.

113. Прогнозирование задержки роста плода у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н.Е. Кан, Э.Ю. Амирасланов, В.Л. Тютюнник, А.Е. Донников, Н.В. Тютюнник // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 22–26.

114. 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.

115. Радзинский, В.Е. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол МАРС / В.Е. Радзинский. – М., 2021. – 80 с.

116. Раннее прогнозирование развития плацентарной недостаточности у женщин, страдающих ожирением / Н.С. Даценко, И.О. Маринкин, Т.М. Соколова, Т.В. Киселева // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 40–47.

117. 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.

118. Роль транскриптомики в исследовании патогенетических механизмов алиментарного ожирения в клинике и эксперименте / И.В. Гмошинский, С.А. Апрятин, Х.Х. Шарафетдинов, Д.Б. Никитюк [и др.] // Вестник РАМН. – 2018. – № 73 (3). – С. 172–180.

119. Романцова, Т.И. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении / Т.И. Романцова, Ю.П. Сыч // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 3–17.

120. Савельева, И.В. Метаболический синдром и беременность: возможности прогноза и профилактики гестационных осложнений / И.В. Савельева, С.В. Баринов, А.А. Летучих // Омский научный вестник. – 2012. – № 1 (108). – С. 60–65.

121. Самородская, И.В. Ожирение: оценка и тактика ведения / И.В. Самородская. – СПб.: СпецЛит, 2016. – 103 с.

122. 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.

123. Сидельникова, В.М. Эндокринология беременности в норме и патологии / В.М. Сидельникова. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 352 с.

124. 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.

125. Смирнова, Л.А. Ферритин и его клиническое значение / Л.А. Смирнова, С.П. Марцев // Медицинские новости. – 1996. – № 7. – С. 11–15.

126. 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. Текст: электронный. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29186> (дата обращения: 21.07.2022).

127. Сокур, Т.Н. Железодефицитная анемия и беременность. Роль меди и марганца в метаболизме железа / Т.Н. Сокур, В.А. Бурлев, Е.Н. Коновова, Ю.В. Федорова // Поликлиника. – 2013. – № 1 (1). – С. 57–60.

128. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / под ред. М.Г. Полуэктова. – М.: Медфорум, 2016. – С. 11–55.

129. Степанковская, Г.К. Способ прогнозирования родов крупным плодом. / Г.К. Степанковская, А.Н. Карпенко, Т.И. Пушкарева // Бюллетень «Открытия. Изобретения». – 1988. – № 29. – С. 177.

130. Сычева, О.Ю. Оценка течения беременности и исхода родов при ожирении: ретроспективное когортное исследование / О.Ю. Сычева // Проблемы женского здоровья. – 2011. – Т. 6 (4). – С. 41–45.

131. Тезиков, Ю.В. Прогнозирование и диагностика тяжелых форм плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, Ю.С. Липатов // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 35–42.

132. 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.

133. Терещенко, И.В. Лептин и его роль в организме / И.В. Терещенко // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47 (4). – С. 40–46.

134. 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 Алексея Алексеевич; Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова. – Ярославль, 2022. – 48 с.



135. Трошина, Е.А. Ожирение у женщин / Е.А. Трошина, Е.Н. Андреева, В.Н. Покусаева; под ред. акад. РАН Г.А. Мельниченко и проф. Н.К. Никифоровского. – М.: Медицинское информационное агентство, 2017. – 272 с.

136. Трухан, Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности / Д.И. Трухан, Д.С. Иванова // *Consilium Medicum*. – 2016. – № 18 (8). – С. 68–74.

137. Уровень витамина D и его взаимосвязь с количеством жировой ткани и содержанием адипоцитокинов у женщин репродуктивного возраста / Т.Л. Каронова, Е.Н. Гринева, Е.П. Михеева, О.Д. Беляева, Е.И. Красильникова // *Проблемы эндокринологии*. – 2012. – № 58 (6). – С. 19–23.

138. Уровень гормонов метаболического баланса в крови беременных при макросомии плода / Р.С. Геворкян, А.Н. Рымашевский, А.Е. Волков, М.Л. Бабаева // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 1. – С. 17–25.

139. Уровень гормонов метаболического баланса в сыворотке крови беременных женщин / А.В. Шестопалов, Е.В. Бутенко, А.А. Александрова [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2011. – Т. LX, № 2. – С. 68–72.

140. Фармакотерапия во время беременности / под ред. Е.В. Ших. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 208 с.

141. Физиологическая и патологическая роль жировой ткани в атерогенезе / Н.С. Курочкина, И.В. Сергиенко, А.Б. Попова, Д.Н. Нозадзе // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2020. – № 3 (40). – С. 15–29.

142. 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, А.Ю. Бабенко // *Ожирение и метаболизм*. – 2018. – № 15 (1). – С. 30–38.

143. Хорошилов, И.Е. Клиническая нутрициология / И.Е. Хорошилов, П.Б. Панов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2009. – 284 с.

144. Хромылев, А.В. Метаболический синдром и беременность / А.В. Хромылев // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С. 3–7.

145. 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.

146. 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.

147. Черепнина, А.Л. Ведение беременности и родов при крупном плоде / А.Л. Черепнина, Л.Н. Олешкевич, О.Б. Панина // Вестник гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – № 1. – С. 15–19.

148. Чернуха, Г.Е. Ожирение как фактор риска нарушений репродуктивной системы у женщин / Г.Е. Чернуха // Consilium medicum. – 2007. – № 6. – С. 84–86.

149. Школьник, В.В. Динамика провоспалительных факторов на фоне лечения у пациентов с гипертонической болезнью и сопутствующими нарушениями углеводного обмена / В.В. Школьник // Украинский терапевтический журнал. – 2012. – № 1. – С. 56–61.

150. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3 / L.E. Jeffery, F. Burke, M. Mura, Y. Zheng, O.S. Qureshi, M. Hewison, L.S. Walker, D.A. Lammas, K. Raza, D.M. Sansom // J Immunol. – 2009. – Vol. 183, № 9. – P. 5458–5467.

151. A Guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth. Second Edition [Text] / M. Enkin, M.J. N.C. Keirse, M.J. Renfrew, J.P. Neilson. – New York, NY: Oxford University Press, 1995. – 429 p.

152. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia / A.M. Baker [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – Vol. 95, № 11. – P. 5105–5109.

153. 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.

154. A prospective study of factors that lead to body dissatisfaction during pregnancy / H. Skouteris, R. Carr, E.H. Wertheim [et al.] // *Body Image*. – 2005. – Vol. 2, № 4. – P. 347–361.

155. Abdominal adiposity and insulin resistance in early pregnancy / L.R. De Souza, E. Kogan, H. Berger [et al.] // *J Obstet Gynaecol Can.* – 2014. – Vol. 36, № 11. – P. 69–75.

156. Abnormal 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia / P. August [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 1992. – Vol. 166, № 4. – P. 1295–1299.

157. Addo, V.N. Body Mass Index, Weight Gain during Pregnancy and Obstetric Outcomes / V.N. Addo // *Ghana Med. J.* – 2010. – Vol. 44, № 2. – P. 64–69.

158. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans / S. Cinti, G. Mitchell, G. Barbatelli [et al.] // *J Lipid Res.* – 2005. – Vol. 46, № 11. – P. 2347–2355.

159. Adipokines: implications for female fertility and obesity / M. Mitchell, D.T. Armstrong, R.T. Robker, R.J. Norman // *Reproduction*. – 2005. – Vol. 130 (5). – P. 583–597.

160. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity / B. Antuna-Puente, B. Feve, S. Fellahi, J.P. Bastard // *Diabetes Metab.* – 2008. – Vol. 34, № 1. – P. 2–11.

161. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus / J. Spranger, A. Kroke, M. M\_hlig [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 226–228.

162. Adiponectin induced placental cell apoptosis could be mediated via the ADIPOR1-receptor in pre-eclampsia with IUGR / J. Jarvenpaa, J.T. Vuoristo, M. Santaniemi, O. Ukkola, E. Savolainen // *J Perinat Med.* – 2009. – Vol. 37, № 3. – P. 257–62.

163. Adiponectin serum levels correlate with insulin resistance in type 2 diabetic patients / S. Aleidi, A. Issa, H. Bustanji, M. Khalil, Y. Bustanji // *Saudi Pharm J.* – 2015. – Vol. 23, № 3. – P. 250–256.

164. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages / T. Yokota, K. Oritani, Takahashi I, J. Ishikawa, A. Matsuyama, N. Ouchi [et al.] // *Blood.* – 2000. – Vol. 96, № 5. – P. 1723–1732.

165. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- $\kappa$ B signaling through a cAMP dependent pathway / N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita, Y. Okamoto, K. Maeda, H. Kuriyama [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102, № 11. – P. 1296–1301.

166. 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.

167. Adult weight change, weight cycling, and prepregnancy obesity in relation to risk of preeclampsia / I.O. Frederick, C.B. Rudra, R.S. Miller [et al.] // *Epidemiology.* – 2006. – Vol. 17. – P. 428–434.

168. Adverse maternal outcome associated with fetal macrosomia: what are the risk factors beyond birthweight? / F. Fuchs, J. Bouyer, P. Rozenberg, M. Senat // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 90.

169. Alpert, P.T. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine system / P.T. Alpert // *Biol. Res.Nurs.* – 2007. – Vol. 9, № 2. – P. 117–129.

170. American association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the perioperative nutritional, metabolic and non-surgical support of the bariatric surgery patient // *Surg Obes Relat Dis.* – 2008. – Vol. 4 (5 Suppl). – S. 109–84.

171. An intermed-based prospective study of body size and time-to-pregnancy / L.A. Wise, K.J. Rothman, E.M. Mikkelsen [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 253–64.

172. An obstetric scoring system: its development and application in obstetric management [Text] / A.J. Knox, L. Sadler, N.S. Pattison, C.D. Mantell, P. Mullins // *Obstet. Gynecol.* – 1993. – Vol. 81, № 2. – P. 195–199.

173. 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.

174. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section / A. Merewood [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2009. – Vol. 94, № 3. – P. 940–945.

175. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis / M. Lu, Y. Xu, L. Lv, M. Zhang // *Arch Gynecol Obstet.* – 2016. – Vol. 293 (5). – P. 959–66.

176. Association of adiponectin and resistin with adipose tissue compartments, insulin resistance and dyslipidaemia / M.S. Farvid, T.W. Ng, D.C. Chan, P.H. Barrett, G.F. Watts // *Diabet. Obes. Metab.* – 2005. – Vol. 7 (4). – P. 406–13.

177. Award Lecture: Molecular mechanisms underlying estrogen functions in trophoblastic cells – Focus on leptin expression // *Placenta.* – 2012. – Vol. 33. – P. 63–S70.

178. Bekri, S. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH / S. Bekri, P. Gual, R. Anty // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 131. – P. 788–96.

179. Blucer, M. Adipose tissue dysfunction in obesity / M. Blucer // *Exp. Clin. Endocrinol Diabetes.* – 2009. – Vol. 117, № 6. – P. 241–250.

180. Bluher, M. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century / M. Bluher, C.S. Mantzoros // *Metabolism*. – 2015. – Vol. 64, № 1. – P. 131–45.

181. Boden, G. Free acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction / G. Boden, G.I. Shulman // *Eur J Clin Invest*. – 2002. – Vol. 32, suppl 3. – P. 14–23.

182. Bodnar, L.M. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of pre-eclampsia / L.M. Bodnar // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2007. – Vol. 92, № 9. – P. 3517–22.

183. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies / A.G. Renehan, M. Tyson, M. Egger, R.F. Heller, M. Zwahlen // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371 (9612). – P. 569–78.

184. Breymann, C. Iron deficiency and anaemia in pregnancy: modern aspect of diagnosis and therapy / C. Breymann // *Blood Cells Mol. Dis*. – 2002. – Vol. 29, № 3. – P. 506–516.

185. Bryant, M. A comparison of South Asian specific and established BMI thresholds for determining obesity prevalence in pregnancy and predicting pregnancy complications: Findings from the Born in Bradford cohort / M. Bryant, G. Santorelli, D.A. Lawlor // *Int J Obes*. – 2014. – Vol. 38 (3). – P. 444–50.

186. Bull, F.C. Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ): Nine Country Reliability and Validity Study / F.C. Bull, T.S. Maslin, T. Armstrong // *J Phys Act Health*. – 2009. – Vol. 6. – P. 790–804.

187. Calle, E.E. Obesity and cancer / E.E. Calle, M.J. Thun // *Oncogene*. – 2004. – Vol. 23. – P. 6365–6378.

188. Carolan-Olah, M. A critical review: early life nutrition and prenatal programming for adult disease / M. Carolan-Olah, M. Duarte-Gardea, J. Lechuga // *J Clin Nurs*. – 2015. – Vol. 24, № 23–24. – P. 3716–3729.

189. Castillo-Castrejon, M. Placental Nutrient Transport in Gestational Diabetic Pregnancies. / M. Castillo-Castrejon, T.L. Powell // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2017. – Vol. 8. – P. 306.
190. Castro, L.C. Maternal obesity and pregnancy outcomes / L.C. Castro, R.L. Avina // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 14, № 6. – P. 601–606.
191. Catalano, P.M. Trying to understand gestational diabetes / P.M. Catalano // *Diabetic Med.* – 2014. – Vol. 31, № 3. – P. 273–281.
192. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes / L.A. Barbour, C.E. McCurdy, T.L. Hernandez, J.P. Kirwan, P.M. Catalano, J.E. Friedman // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30, № 2. – P. 112–119.
193. Chan, S. Placental iodothyronine deiodinase expression in normal and growth-restricted human pregnancies / S. Chan, S. Kachilele, E. Hobbs // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88, № 9. – P. 4488–4495.
194. Chapman, D.J. Identification of risk factors for delayed onset of lactation / D.J. Chapman, R. Perez–Escamilla // *J. Am. Diet. Assoc.* – 1999. – Vol. 99. – P. 450–454.
195. Cheng, H.L. The relationship between obesity and hypoferraemia in adults: A systematic review / H.L. Cheng, C. Bryant, R. Cook, H. O'Connor, K. Rooney, K. Steinbeck // *Obesity. Rev.* – 2015. – № 13. – P. 150–161.
196. 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. Gonzalez-Campoy [et al.] // *Endocrine Practice*. – 2013. – Vol. 19, suppl. 3. – P. 1–82.
197. 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.

198. Copper-dependent activation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1: implications for ceruloplasmin regulation / F. Martin, T. Liden, D. Katschinski [et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol. 105, № 12. – P. 4613–9.
199. Correlation between adiponectin level and the degree of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / M.S. Mohamed [et al.] // *Egypt Liver Journal*. – 2021. – Vol. 11. – P. 78.
200. Correlation of leptin and soluble leptin receptor levels with anthropometric parameters in mother-newborn pairs / L.A. Marino-Ortega, A. Molina-Bello, J.C. Polanco-García, J.F. Muñoz-Valle, A.B. Salgado-Bernabé, I.P. Guzmán-Guzmán [et al.] // *Int J Clin Exp Med*. – 2015. – Vol. 8, № 7. – P. 11260–7.
201. C-reactive protein and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes / G. Di Cianni, C. Lencioni, L. Volpe, A. Ghio, I. Cuccuru, G. Pellegrini, L. Benzi, R. Miccoli, S. Del Prato // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2007. – Vol. 23, № 2. – P. 135–140.
202. Crewe, C. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis / C. Crewe, Y.A. An, PE. Scherer // *J Clin Invest*. – 2017. – Vol. 127, № 1. – P. 74–82.
203. Crujeiras, A.B. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge / A.B. Casanueva, F.F. Casanueva // *Hum Reprod Update*. – 2015. – Vol. 21 (20). – P. 249–61.
204. Cyclic nucleotide phosphodiesterases and their role in endocrine cell signaling / C. Mehats, C.B. Andersen, M. Filopanti [et al.] // *Trends Endocrinol. Metabol.* – 2002. – Vol. 13, № 1. – P. 29–35.
205. Dabelea, D. Maternal Environment and the Transgenerational Cycle of Obesity and Diabetes / D. Dabelea, T. Crume // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60, № 7. – P. 1849–1855.
206. Data-driven biological subtypes of depression: Systematic review of biological approaches to depression subtyping / L. Beijers, K.J. Wardenaar, H.M. van Loo, R.A. Schoevers // *Molecular Psychiatry*. – 2019. – Vol. 24, № 6. – P. 888–900.



207. 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.

208. De Paula, F.J.A. Vitamin D at fat in Vitamin D / F.J.A. De Paula, C.J. Rosen; Eds. D. Feldman, J.W. Pike, J.S. Adams. – Academic Press, 2011. – P. 769–776.

209. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity / J. Wortsman, L.Y. Matsuoka, T.C. Chen, Z. Lu, M.F. Holick // *American Journal of Clinical Nutrition.* – 2000. – Vol. 72, № 3. – P. 690–693.

210. Delvin, E. Trace elements: functions and assessment of status through laboratory testing. *Contemporary Practice in Clinical Chemistry (Fourth Edition)* / E. Delvin. – 2020. – P. 324.

211. Depot- and Sex-Specific Differences in Human Leptin mRNA Expression: Implications for the Control of Regional Fat Distribution / C.T. Montague, J.B. Prins, L. Sanders [et al.] // *Diabetes.* – 1997. – Vol. 46, № 3. – P. 342–347.

212. Distribution and characterization of insulin and insulin-like growth factor 1 receptors in normal human ovary / L. Poretsky, F. Grigorescu, M. Seibel [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1985. – Vol. 61. – P. 728–734.

213. 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.

214. Drake, A.J. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic risk / A.J. Drake, R.M. Reynolds // *Reproduction.* – 2010. – Vol. 140. – P. 387–398.

215. Dugail, I. Adipose tissue: new aspects / I. Dugail // *Bull. Acad. Nat. Med.* – 2003. – Vol. 187. – P. 1357–1363.

216. Duley, L. The global impact of preeclampsia and eclampsia / L. Duley // *Seminars in Perinatology*. – 2009. – Vol. 33, № 3. – P. 130–137.
217. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance / E. Palik, E. Baranyi, Z. Melczer, M. Audikovszky, A. Szocs, G. Winkler, K. Cseh // *Diabet. Res. Clin. Pract.* – 2007. – Vol. 76, № 3. – P. 351–7.
218. Elsevier Trophoblast Research Award Lecture: Molecular mechanisms underlying estrogen functions in trophoblastic cells – Focus on leptin expression / Y.P. Gambino, J.L. Maymó, A. Pérez Pérez [et al.] // *Placenta*. – 2012. – Vol. 33. – S63-S70.
219. 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.
220. Engin, A. The pathogenesis of obesity-associated adipose tissue inflammation / A. Engin // *Advances in experimental medicine and biology*. – 2017. – Vol. 960. – P. 221–245.
221. Farooqi, I.S. Genetics of obesity in humans / I.S. Farooqi, S. O’Rahilly // *Endocrine Review*. – 2006. – Vol. 27. – P. 710–718.
222. Feher, T. A comparative study of steroid concentrations in human adipose tissue and the peripheral circulation / T. Feher, L. Bodrogi // *Clin Chim Acta*. – 1982. – Vol. 126, № 2. – P. 135–141.
223. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates / B. Luke, M.B. Brown, J.E. Stern [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26. – P. 245–252.
224. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life / D.J.P. Backer, P.D. Gluckman, K.M. Godfrey [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 341. – P. 938–941.
225. Field, T. Postpartum depression effects on early interactions, parenting, and safety practices: A review / T. Field // *Infant Behav. Dev.* – 2010. – Vol. 33. – P. 1–6.

226. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy / K.Y. Lain, A.R. Daftary, R.B. Ness, J.M. Roberts // *Clin Endocrinol.* – 2008. – Vol. 69, № 3. – P. 407–411.
227. First trimester maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes (GDM): A nested case-control study / A.M. Baker [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – Vol. 28, № 2. – P. 164–168.
228. First trimester vitamin D, vitamin D-binding protein, and subsequent preeclampsia / C.E. Powe [et al.] // *Hypertension.* – 2010. – Vol. 56, № 4. – P. 758–763.
229. Fischer-Posovszky, P. Endocrinology of adipose tissue - an update / P. Fischer-Posovszky, M. Wabitsch, Z. Hochberg // *Horm Metab Res.* – 2007. – Vol. 39, № 5. – P. 314–321.
230. Fleming, R. Iron and inflammation: cross: talk between path: ways regulating hepcidin / R. Fleming // *J.Mol.Med.* – 2008. – Vol. 86. – P. 491–4.
231. Factor (HIF)-1: implications for ceruloplasmin / M. Falk [et al.] // *Blood.* – 2005. – Vol.105 (12). – P. 4613-9.
232. Frias, A. Obesity: A Transgenerational Problem Linked to Nutrition during Pregnancy / A. Frias, K. Grove // *Semin Reprod Med.* – 2012. – Vol. 30, № 06. – P. 472–478.
233. 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. C186–C201.
234. Gaetke, L.M. Cooper: toxicological relevance and mechanisms / L.M. Gaetke, H.S. Chow-Johnson, C.R. Chow // *Arch Toxicol.* – 2014. – Vol. 88, № 11. – P. 1929–1938.
235. Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium / M. Ashburner, C.A. Ball, J.A. Blake [et al.] // *Nat Genet.* – 2000. – Vol. 25, № 1. – P. 25–29.

236. Genes involved in obesity: adipocytes, brain and microflora / L. Macia, O. Viltart, C. Verwaerde [et al.] // *Genes&Nutrition*. – 2006. – Vol. 1 (3/4). – P. 189–212.
237. Gernand, A.D. Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention / A.D. Gernand, K.J. Schulze, C.P. Stewart // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 12, № 5. – P. 274–89.
238. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways / T. Radaelli, A. Varastehpour, P. Catalano, S. Hauguel-de Mouzon // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52, № 12. – P. 2951–2958.
239. Getting the message across: the mechanisms of physiological cross talk by adipose tissue / D. Lee, S. Kehlebrink, H. Lee [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrin. Metab.* – 2009. – 296. – P. E1210–E1229.
240. Gherman, R. Shoulder Dystocia / R. Gherman, B. Gonik // *Glob. Libr. Women's Med.* – 2008. – 2008.
241. Gittens-Williams, L. Contemporary Management of Shoulder Dystocia / L. Gittens-Williams // *Women's Health*. – 2010. – Vol. 6 (6). – P. 861–9.
242. Global Physical Activity Surveillance [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.who.int/chp/steps/GPAQ/ru> (дата обращения: 24.01.2021).
243. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / M. Ng, T. Fleming, M. Robinson [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384. – P. 766–781.
244. Gomez, O. Uterine artery Doppler at 11–14 weeks of pregnancy to detect hypertensive disorders and related complications in unselected populations / O. Gomez, J.M. Martinez, F. Figueras // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 490–494.
245. Groth, S.W. Adiponectin and polycystic ovary syndrome / S.W. Groth // *Biol Res Nurs*. – 2010. – Vol. 12, № 1. – P. 62–72.
246. Guerre-Millo, M. Adiponectin: an update / M. Guerre-Millo // *Diabetes Metab.* – 2008. – Vol. 34, № 1. – P. 12–8.

247. Guideline No 392 - pregnancy and maternal obesity Part 2: Team planning for delivery and postpartum care / C. Maxwell, L. Gaudet, G. Cassir, C. Nowik, N.L. McLeod, C.É. Jacob, M. Walker // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2019. – Vol. 41, № 11. – P. 1660–75.
248. Hales, C.N. The thrifty phenotype hypothesis / C.N. Hales, D.J.N. Barker // *BMJ.* – 2001. – Vol. 60. – P. 5–20.
249. Hare, D.J. Hpcidin: a real-time biomarker of iron need / D.J. Hare // *Metallomics.* – 2017. – Vol. 9, № 6. – P. 606–18.
250. Hauguel-de Mouzon, S. The known and unknown of leptin in pregnancy / S. Hauguel-de Mouzon, J. Lepercq, P. Catalano // *Am J Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol. 194, № 6. – P. 1537–45.
251. Hausman, G.J. Adipose tissue and the reproductive axis: biological aspects / G.J. Hausman, C.R. Barb // *Endocr Dev.* – 2010. – Vol. 19. – P. 31–44.
252. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years / A. Afshin, M.H. Forouzanfar, M.B. Reitsma, P. Sur, K. Estep, A. Lee, L. Marczak, A.H. Mokdad [et al.] // *Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377. – P. 13–27.
253. Henson, M. Leptin in Pregnancy / M. Henson, V. Castracane // *Biology of Reproduction.* – 2007. – Vol. 63. – P. 1219.
254. Hewison, M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme / M. Hewison // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2010. – Vol. 39, № 2. – P. 365–379.
255. Hoene, M. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism, Nephrology, Angiology, Pathobiochemistry and Clinical Chemistry, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany / M. Hoene, C. Weigert // *Obesity reviews.* – 2008. – Vol. 9. – P. 20–29.
256. Holik, M.E. Medical progress D vitamin deficiency / M.E. Holik // *Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357, № 3. – P. 266–281.

257. Huopio, H. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes / H. Huopio, H. Cederberg // *Eur J Endocrinol.* – 2013. – Vol. 169, № 3. – P. 291–297.

258. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R / L.A. Tartaglia, M. Dembski, X. Weng [et al.] // *Cell.* – 1995. – Vol. 83. – P. 1263–1271.

259. Ignatko, I.V. Prognozirovanie perinatal complications in pregnant women with overweight and obesity / I.V. Ignatko, G. Shcherbakova, M. Miryuschenko // *J. Int. Res. J.R.* – 2014. – Vol. 8, № 3 (27). – P. 25.

260. Impact of obesity on endometrial blood flow in women without polycystic ovarian syndrome during intracitoplasmic sperm infection / Z. Xun, P. Houqing, L. Xiaohong, L. Shan, J. Song, L. Shangwei // *Reprod Biol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 57.

261. Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17  $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery / A. Rebarber, N.B. Istwan, K. Russo-Stieglitz [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 2277–2280.

262. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus / C. Qiu, M.A. Williams, S. Vadachkoria, I.O. Frederick, D.A. Luthy // *Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol. 103, № 3. – P. 519–525.

263. Indications of caesarean section in overweight and obese versus normal-weight pregnant women: a retrospective cohort study / J.J. Fernandez Alba, C. Paublete Herrera, A. Vilar Sanchez, C. Gonzalez-Macias [et al.] // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2018. – Vol. 31, № 3. – P. 357–363.

264. Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial / M. Boulvain [et al.] // *The Lancet.* – 2015. – Vol. 385 (9987).

265. Inhibition of leptin and leptin receptor gene expression by silibinin-curcumin combination / K. Nejati-Koshki, A. Akbarzadeh, M. Pourhasan-

Moghaddam [et al.] // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2013. – Vol. 14 (11). – P. 6595–6599.

266. Inhibition of leptin-ObR interaction does not prevent leptin translocation across a human blood-brain Barrier model / D. Gonzalez-Carter, A.E. Goode, R. Fiammengo [et al.] // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2016. – Vol. 28 (6).

267. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. – Washington: DC. – National Academy Press, 2010.

268. 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: 21.01.2020).

269. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system / E. Budak, M. Fernandezsanchez, J. Bellver [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2006. – Vol. 85, № 6. – P. 1563–1581.

270. Iron and Copper Interactions in Development and the Effect on Pregnancy Outcome / L. Gambling, R. Danzeisen [et al.] // *J.Nutr.* – 2003. – Vol. 133 (5). – P. 1554S-6S.

271. Is cognitive function linked to serum free copper levels? A cohort study in a normal population / C. Salustri [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* – 2010. – Vol. 121, № 4. – P. 502–507.

272. Jevitt, C. Lactation complicated by overweight and obesity: Supporting the mother and newborn / C. Jevitt, I. Hernandez, M. Groer // *Journal of Midwifery & Women's Health*. – 2007. – Vol. 1 (52), № 6. – P. 606–613.

273. Johnson, D.D. D vitamin deficiency and insufficiency is common during pregnancy / D.D. Johnson, C.L. Wagner, T.C. Hulsey // *Am. J. Perinatol.* – 2011. – Vol. 28, № 1. – P. 7–12.

274. Kang, S. Association of the rs7903146 polymorphism in transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis / S. Kang, Z. Xie, D. Zhang // *Gynecol Endocrinol.* – 2013. – Vol. 29, № 10. – P. 873–877.

275. Kirsten, A. Fetal macrosomia / A. Kirsten, S. Wallace // *Obstet. Gynecol. and Reprod. Med.* – 2013. – Vol. 23, № 6. – P. 185–188.

276. Koh, T.S. Dietary copper level affects copper metabolism during lipopolysaccharideinduced immunological stress in chicks / T.S. Koh, R.K. Peng, K.C. Klasing // *Poult. Sci.* – 1996. – Vol. 75, № 7. – P. 867–872.

277. Kovacs, C.S. Vitamin D in during pregnancy and lactation: maternal, fetal and neonatal outcomes from human and animal studies / C.S. Kovacs // *Am J Clin Nutr.* – 2008. – Vol. 88, № 2. – P. 520S-528S.

278. 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.

279. 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.

280. Kull, M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on Vitamin D levels / M. Kull, R. Kallikorm, M. Lember // *Intern. Med.J.* – 2009. – Vol. 39. – P. 256–8.

281. Kumar, V. Iron deficiency and infection / V. Kumar // *The Indian Journal of Pediatric.* – 2010. – Vol. 7 (77). – P. 789–93.

282. 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.

283. Lapillanne, A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetus outcomes / A. Lapillanne // *Medical Hypoteses.* – 2018. – Vol. 74 (1). – P. 71–5.



284. Leptin dysregulation is specifically associated with major depression with atypical features: evidence for a mechanism connecting obesity and depression / Y. Milaneschi, F. Lamers, M. Bot, M.L. Drent, B.W. Penninx // *Biol. Psychiatry* 81. – 2017. – P. 807–814.

285. Leptin Is Present in Human Milk and Is Related to Maternal Plasma Leptin Concentration and Adiposity / I. Hardie, P. Trayhurn, D. Abramovich, P. Fowler // *Clin. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 47, № 1. – P. 101–106.

286. Leptin levels, leptin receptor gene polymorphisms, and energy metabolism in women / M. Wauters, R.V. Considine, M. Chagnon [et al.] // *Obes Res.* – 2002. – Vol. 10, № 5. – P. 394–400.

287. Leptin: a potential novel antidepressant / X.Y. Lu, C.S. Kim, A. Frazer, W. Zhang // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2006. – P. 1593–1598.

288. Linear association between maternal pre-pregnancy body mass index and risk of caesarean section in term deliveries / G. Barau, P.Y. Robillard, T.C. Hulsey [et al.] // *BJOG.* – 2006. – Vol. 113. – P. 1173–1177.

289. 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.

290. Long-term consequences of maternal high-fat feeding on hypothalamic leptin sensitivity and diet-induced obesity in the offspring / J. Ferezou-Viala, A-F. Roy, C. Serougt [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2007. – Vol. 293. – P. 1056–1062.

291. Manna, P. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: Causes and therapeutic strategies / P. Manna, S.K. Jain // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2015. – Vol. 13, № 10. – P. 423–444.

292. Mariona, F.G. Perspectives in obesity and pregnancy / F.G. Mariona // *Womens Health (Lond).* – 2016. – Vol. 12, № 6. – P. 523–532.

293. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies / D. Cortelazzi, S. Corbetta, S. Ronzoni, F. Pelle, A. Marconi, V. Cozzi [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* – 2007. – Vol. 66, № 3. – P. 447–53.

294. 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.
295. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis / D. Aune, O.D. Saugstad, T. Henriksen, S. Tonstad // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311, № 1536. – P. 2–5.
296. Maternal characteristics influencing the development of gestational diabetes in obese women receiving 17- $\alpha$ -hydro-xyprogesterone caproate / R. Egerman, R. Ramsey, N. Istwan [et al.] // *J Obes.* – 2014. – Vol. 563243.
297. Maternal high-fat diet and fetal programming: increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity / G. Chang, V. Gaysinskaya, O. Karataev [et al.] // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28, № 46. – P. 12 107–12 119.
298. Maternal high-fat diet impacts endothelial function in nonhuman primate offspring / L. Fan, S.R. Lindsley, S.M. Comstock [et al.] // *Int J Obes.* – 2013. – Vol. 37, № 2. – P. 254–262.
299. Maternal obesity and its effect on placental cell turnover / L. Higgins, T.A. Mills, S.L. Greenwood [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2013. – Vol. 26, № 8. – P. 783–788.
300. Maternal obesity downregulates microRNA let-7g expression, a possible mechanism for enhanced adipogenesis during ovine fetal skeletal muscle development / X. Yan, Y. Huang, J.-X. Zhao [et al.] // *Int J Obes.* – 2013. – Vol. 37, № 4. – P. 568–575.
301. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus / C. Zhang [et al.] // *PloS One.* – 2008. – Vol. 3, № 11. – P. 37–53.
302. 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.

303. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus / S. Soheilykhan, M. Mojibian, M. Rashidi [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* – 2010. – Vol. 25. – P. 524–527.

304. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for preeclampsia / A.W. Shand [et al.] // *BJOG.* – 2010. – Vol. 117, № 13. – P. 1593–1598.

305. Matsuzawa, Y. Adiponectin: a key player in obesity related disorders / Y. Matsuzawa // *Curr Pharm Des.* – 2010. – Vol. 16, № 17. – P. 1896–1901.

306. Matsuzawa, Y. The role of fat topology in the risk of disease / Y. Matsuzawa // *Int J Obes (Lond).* – 2008. – Vol. 32, suppl 7. – P. 83–92.

307. McVeigh, C. Reliability and validity of the Inventory of Functional Status after Childbirth when used in an Australian population / C. McVeigh, W. Chaboyer // *Nursing and Health Sciences.* – 2002. – Vol. 4, № 3. – P. 107.

308. MicroRNA regulation in mammalian adipogenesis / J.M. Romao, W. Jin, M.V. Dodson [et al.] // *Exp. Biol. Med.* – 2011. – Vol. 236, № 9. – P. 997–1004.

309. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia / J.M. Ategbo, O. Grissa, A. Yessoufou, A. Hichami, K.L. Dramane, K. Moutairou, A. Miled, A. Grissa, M. Jerbi, Z. Tabka, NA. Khan // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2006. – Vol. 91, № 10. – P. 4137–4143.

310. 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.

311. National Institute for Clinical Excellence: 2002 Guidance on the use of surgery to aid weight reduction for people with morbid obesity

(Technology Appraisal No 46) // National Institute for Clinical Excellence. – London, 2002.

312. Neonatal outcome of macrosomic infant: an analysis of a two-year period / Z. Gyurkovits, K. Kallor, J. Bakki [et al.] // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2011. – Vol. 159. – P. 289–292.

313. Newmark, H.L. Vitamin D and Parkinson's Disease – A Hypothesis / H.L. Newmark & J. Newmark // *Mov. Disord.* – 2007. – Vol. 22. – P. 461–468.

314. 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.

315. No global consensus: a cross-sectional survey of maternal weight policies / Courtney Scott [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2014. – Vol. 14. – P. 167.

316. Obesity and anovulatory infertility: A review / C. Giviziez, E. Sanchez, M. Approbato [et al.] // *JBRA Assist. Reprod.* – 2016. – Vol. 20, № 4. – P. 240–245.

317. Obesity and Reproductive Function / E.S. Jungheim, J.L. Travieso, K.R. Carson, K.H. Moley // *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. – 2012. – Vol. 39, № 4. – P. 479–493.

318. Obesity in Pregnancy: Optimizing Outcomes for Mom and Baby / H. Dutton, S.J. Borengasser, L.M. Gaudet [et al.] // *Med. Clin. North. Am.* – 2018. – Vol. 102, № 1. – P. 87–106.

319. Obesity is associated with early pregnancy loss after IVF or ICSI / P. Fedorcsák, R. Storeng, P.O. Dale [et al.] // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2000. – Vol. 79, № 1. – P. 43–48.

320. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 1796–1808.

321. Obstetrics: National guide. – 2nd ed., revised and enlarged / eds G.M. Savelieva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov, V.E. Radzinsky. – Moscow: GEOTAR-Media, 2015. – P. 366–367.

322. 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.

323. 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.

324. Pajvani, U.B. Adiponectin: systemic contributor to insulin sensitivity / U.B. Pajvani, P.E. Scherer // *Curr Diab Rep.* – 2003. – Vol. 3. – P. 207–213.

325. Pathophysiological characteristics and effects of obesity in women with early and late manifestation of gestational diabetes diagnosed by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria / L. Bozkurt, C.S. Gobl, L. Pfligl, K. Leitner [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2015. – Vol. 100, № 3. – P. 13–20.

326. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension / M. Aizawa-Abe, Y. Ogawa, H. Masuzaki [et al.] // *Journal of Clinical Investigation.* – 2000. – Vol. 105, № 9. – P. 1243–1252.

327. Placental Leptin Receptor Isoforms in Normal and Pathological Pregnancies / J. Challier, M. Galtier, T. Bintein [et al.] // *Placenta.* – 2003. – Vol. 24, № 1. – P. 92–99.

328. Placental maternal and fetal vascular circulation in healthy non-obese and metabolically healthy obese pregnant women / J. Bar, M. Kovo, L. Schraiber [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2017. – Vol. 260. – P. 63–66.

329. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia / C.J. Robinson, M.C. Alanis, C.L. Wagner, B.W. Hollis, D.D. Johnson // *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2010. – Vol. 203, № 4. – P. 3661–3666.

330. Plasma leptin levels and free leptin index in women with Alzheimer's disease / A. Baranowska-Bik, W. Bik, M. Styczynska [et al.] // *Neuropeptides*. – 2015. – Vol. 52. – P. 73–78.
331. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome / G.D. Norata, M. Ongari, K. Garlaschelli, S. Raselli, L. Grigore, A.L. Catapano // *Eur. J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 156, 2. – P. 279–84.
332. Polymorphisms of insulin receptor substrate 1 and beta3-adrenergic receptor genes in gestational diabetes and normal pregnancy / F. Fallucca, M.G. Dalfrà, E. Sciuillo [et al.] // *Metabolism*. – 2006. – Vol. 55, № 11. – P. 1451–1456.
333. Postpartum Depression: Screening, Diagnosis, and Management Programs 2000 through 2010 / B.P. Yawn [et al.] // *Depress. Res. Treat.* – 2012. – P. 1–9.
334. Powe, C.E. Early pregnancy biochemical predictors of gestational diabetes mellitus / C.E. Powe // *Curr. Diab. Rep.* – 2017. – Vol. 17, № 2. – P. 12.
335. Preeclampsia / E.A. Steegers, P. von Dadelszen, J.J. Duvekot, R. Pijnenborg // *Lancet*. – 2010. – Vol. 21, № 376 (9741). – P. 631–44.
336. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis / M.R. Torloni, A.P. Betrán, B.L. Horta [et al.] // *Obes. Rev.* – 2009 – Vol. 10, № 2. – P. 194–203.
337. Prevalence and predictors of postpartum glucose intolerance in Italian women with gestational diabetes mellitus / C. Capula, E. Chiefari, A. Vero [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract.* – 2014. – Vol. 105. – P. 223–230.
338. Rasmussen, K.M. Prepregnant overweight and obesity diminish the prolactin response to suckling in the first week postpartum / K.M. Rasmussen, C.L. Kjolhede // *Pediatrics*. – 2004. – Vol. 113. – P. e465-e471.
339. Ray, J.G. Metabolic syndrome and the risk of placental dysfunction / J.G. Ray // *Can.* – 2005. – Vol. 27, № 12. – P. 1095–1101.
340. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity / M. Pigeyre, F.T. Yazdi, Y. Kaur, D. Meyre // *Clin. Sci.* – 2016. – Vol. 130, № 12. – P. 943–986.

341. Recognising the symptoms: how common are eating disorders in pregnancy? / A. Easter, A. Bye, E. Taborelli, F. Corfield, U. Schmidt, J. Treasure, N. Micali // *Eur. Eat. Disord. Rev.* – 2013. – Vol. 21 (4). – P. 340–4.
342. Reduced Fetal Telomere Length in Gestational Diabetes / J. Xu, J. Ye, Y. Wu [et al.] // M.G. Frasch, ed. *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (1). – P. e86161.
343. Rennie, K.L. Prevalence of obesity in Great Britain / K.L. Rennie, S.A. Jebb // *Obesity Reviews.* – 2005. – Vol. 6. – P. 11–12.
344. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance / J. Janke, S. Engeli, K. Gorzelniak [et al.] // *Obes. Res.* – 2002. – № 10. – P. 1–5.
345. Resistin: a hormone which induces insulin resistance is increased in normal pregnancy / J.K. Nien, S. Mazaki-Tovi, R. Romero [et al.] // *Journal of Perinatal Medicine.* – 2007. – Vol. 35. – P. 513–521, 410.
346. Rexford, S.A. Physiology. The health risk of obesity-better metrics imperative / S.A. Rexford, A.L. Mitchell // *Science.* – 2013. – Vol. 23. – P. 856–8.
347. 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, E. Lieberman [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 125, № 1. – P. 133–143.
348. Risk of cesarean delivery among pregnant women with class III obesity / Y. Borghesi, J. Labreuche, A. Duhamel, M. Pigeysre [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 136, № 2. – P. 168–174.
349. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes / D.S. Feig, B. Zinman, X. Wang [et al.] // *CMAJ.* – 2008. – Vol. 179. – P. 229–234.
350. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews / J. Marchi, M. Berg, A. Dencker, E.K. Olander, C. Begley // *Obes Rev.* – 2015. – Vol. 16, № 8. – P. 621–638.

351. Role of central leptin signaling in renal macrophage infiltration / M. Tanaka, T. Suganami, S. Sugita [et al.] // *Endocr J.* – 2010. – Vol. 57. – P. 61–72.

352. Role of leptin in female reproduction / N. Sattar, Pirwani, I.A. Greer, A.M. Wallace // *Endocrinol.* – 1997. – Vol. 152, suppl. – P. 168.

353. Role of Leptin in Mood Disorder and Neurodegenerative Disease / X. Zou, L. Zhong, C. Zhu, H. Zhao, F. Zhao, R. Cui, S. Gao and B. Li // *Front. Neurosci.* – 2019. – Vol. 13. – P. 378.

354. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition / S. Yura, H. Itoh, N. Sagawa [et al.] // *Cell. Metabolism.* – 2005. – Vol. 1, № 6. – P. 371–378.

355. Roles of copper chaperone for superoxide dismutase 1 and metallothionein in copper homeostasis / T. Miyayama [et al.] // *Metallomics.* – 2011. – Vol. 3, № 7. – P. 693–701.

356. Romero, R. Prenatal medicine: The child is the father of the man / R. Romero // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2009. – Vol. 22, № 8. – P. 636–639.

357. Rosen, E.D. What we talk about when we talk about fat / E.D. Rosen, B.M. Spiegelman // *Cell.* – 2014. – Vol. 156 (1–2). – P. 20–44.

358. Rossignol, M. Maternal death by venous thromboembolic disease / M. Rossignol, E. Morau, M. Dreyfus // *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* – 2017. – Vol. 45, № 12S. – P. 31–37.

359. Ryckman, K. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome / K. Ryckman, C. Smith // *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* – 2015. – Vol. 8. – P. 295–302.

360. Schaab, M. The soluble leptin receptor / M. Schaab, J. Kratzsch // *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 2015. – Vol. 29 (5). – P. 661–670.

361. Scheiber, I.F. Pathogenesis of Wilson disease / I.F. Scheiber, R. Bruha // *Handb Clin Neurol.* – 2017. – Vol. 142. – P. 43–55.



362. Selective deletion of leptin receptors in adult hippocampus induces depression-related behaviours / M. Guo, T.Y. Huang, J.C. Garza, S.C. Chua, X.Y. Lu // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 16. – P. 857–867.

363. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxemia / P. Cani, A. Neyrinck, F. Fava [et al.] // *Diabetologia.* – 2007. – Vol. 50. – P. 2374–2383.

364. Selective resistance to central neural administration of leptin in Agouti obese mice / K. Rashmouni, W.G. Haynes, D.A. Morgan, A.L. Mark Hypertension. – 2002. – Vol. 39. – P. 486–490.

365. 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, R.P. Aitken // *Placenta.* – 2008. – Vol. 9, № 8. – P. 718–724.

366. Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated hemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus / S.L. Lau, J.E. Gunton, N.P. Athayde, K. Byth, Yu. Cheung // *Med. J. Aust.* – 2011. – Vol. 194 (7). – P. 334–7.

367. Serum Magnesium Level and Glucose Tolerance in Women with a History of GDM / S.J. Yang [et al.] // *J Korean Med Sci.* – 2014. – Jan; 29 (1). – P. 84–89.

368. Sirimi, N. Obesity in pregnancy / N. Sirimi, D. Goulis // *Hormones.* – 2010. – Vol. 9, № 4. – P. 299–306.

369. Smitka, K. Adipose tissue as an endocrine organ: an update on pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment / K. Smitka, D. Marešová // *Prague Med Rep.* – 2015. – Vol. 116, № 2. – P. 87–111.

370. Sociodemographic factors and pregnancy outcomes associated with prepregnancy obesity: effect modification of parity in the nationwide Epifane birth-cohort / J. Boudet-Berquier, B. Salanave, J.-C. Desenclos, K. Castetbon // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2017. – Vol. 17, 3 1. – P. 273.

371. Spor, A. Unravelling effects of the environment and host genotype on the gut microbiom / A. Spor, O. Koren, R. Ley // *Nature Review Microbiology*. – 2011. – Vol. 9. – P. 279–290.
372. Squitt, R.M. Low-copper diet as a preventive strategy for Alzheimer's disease / R.M. Squitt, M. Siotto, R. Polimanti // *Neurobiology of Aging*. – 2014. – Vol. 35, № 2. – P. 40–50.
373. Stage, E. Lifestyle change after gestational diabetes / E. Stage, H. Ronneby, P. Damm // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2004. – Vol. 63, № 1. – P. 67–72.
374. Stunkard, A.J. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger / A.J. Stunkard, S. Messick // *Journal of Psychosomatic Research*. – 1985. – Vol. 29, № 1. – P. 71–83.
375. Surkan, P.J. Reasons for increasing trends in large for gestational age births / P.J. Surkan, M.R. Forman, K.B. Michels // *Obstetrics and Gynecology*. – 2004. – Vol. 104. – P. 720–726.
376. 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.
377. 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.
378. Thacher, T.D. Vitamin D insufficiency / T.D. Thacher, B.L. Clarke // *Mayo Clin Proceed*. – 2011. – Vol. 86, № 1. – P. 50–60.
379. The association between TNF-a and insulin resistance in euglycemic women / J.M. Walsh, C.A. McGowan, J.A. Byrne, A. Rath [et al.] // *Cytokine*. – 2013. – Vol. 64, № 1.
380. The Dutch eating behavior questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional and external eating behavior / T. Van Strien [et al.] // *Int. J. Eating Disord*. – 1986. – Vol. № 2. – P. 188–204.

381. The effect of weight loss magnitude on pro-/ anti-inflammatory adipokines and carotid intima-media thickness in obese adolescents engaged in interdisciplinary weight loss therapy / A. de Piano Masquio DCL, P. Sanches, F.C. Corgosinho, R.M.S. Campos, J. Carnier, P.L. da Silva [et al.] // *Clin Endocrinol.* – 2013. – Vol. 79. – P. 55–6.

382. The Epidemiology of Hospitalized Postpartum Depression in New York State, 1995–2004 / D.A. Savitz, C.R. Stein, F. Ye, L. Kellerman & M. Silverman // *Ann. Epidemiol.* – 2011. – Vol. 21. – P. 399–406.

383. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review / O. Castaner, A. Goday, Y.M. Park [et al.] // *Int J. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 9.

384. The Impact of Treatment Intervention on Parenting Stress in Postpartum Depressed Mothers: A Prospective Study / S. Misri, P. Reebye, L. Milis, S. Shah // *American Journal of Orthopsychiatry.* – 2006. – Vol. 76, № 1. – P. 115–119.

385. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus / F. Jasmine, J.L. Stanley, P.N. Baker, C.M. Reynolds, M.H. Vickers // *Int. J. Mol. Sci.* – 2018. – Vol. 19, № 11. – P. 3342.

386. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction / R.L. Zur, J.C. Kingdom, W.T. Parks, S.R. Hobson // *Obstetrics and gynecology clinics of North America.* – 2020. – Vol. 47, № 1. – P. 81–98.

387. The profiles of soluble adhesion molecules in the «great obstetrical syndromes» / N. Docheva, R. Romero, P. Chaemsaitong [et al.] // *J Maretn Fetal Neonatal Med.* – 2018. – № 1. – P. 24.

388. The Relationship Between Serum Copper and Overweight/Obesity: a Meta-analysis / K. Gu [et al.] // *Biological Trace Element Research.* – 2020. – Vol. 194 (2).

389. The role of body image in prenatal and postpartum depression: a critical review of the literature / M.L. Silveira, K.A. Ertel, N. Dole, L. Chasan-Taber // *Arch Womens Ment Health.* – 2015. – Vol. 18, № 3. – P. 409–421.

390. The Role of Leptin in Fetal Growth during Pre-Eclampsia / V. Knekt, P. Hedley, J. Kanters, I. Thagaard, L. Krebs // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 9. – P. 4569.

391. The WHO STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance (STEPS). World Health Organization [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.who.int/chp/steps/en/> (дата обращения: 13.02.2018).

392. Tilg, H. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases / H. Tilg, A.R. Moschen // *Clin Sci (Lond).* – 2008. – Vol. 114, № 4. – P. 275–288.

393. TNF- Is a Predictor of Insulin Resistance in Human Pregnancy / J.P. Kirwan, S. Hauguel-De Mouzon, J. Lepercq [et al.] // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51, № 7. – P. 2207–2213.

394. Tram, T.T. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy / T.T. Tram, J. Ahn, N.S. Reau // *Am J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 111. – P. 176–194.

395. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity / K. El-Haschimi, D.D. Pierroz, S.M. Hileman [et al.] // *Journal of Clinical Investigation.* – 2000. – Vol. 105, № 12. – P. 1827–1832.

396. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis / L. Bellamy, J.P. Casas, A.D. Hingorani [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373 (9677). – P. 1773–1779.

397. 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.

398. Viridis, A. Endothelial Dysfunction in Obesity: Role of Inflammation / A. Viridis // *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention.* – 2016. – Vol. 23, 3 2. – P. 83–85.

399. Vitamin D (3) in fat tissue / M. Blum, G. Dolnikowski, E. Seyoum, S.H. Susan // *Endocr Rev.* – 2008. – Vol. 33. – P. 90–94.

400. Vitamin D and regulation of placental inflammation / N.Q. Liu [et al.] // *J Immunol.* – 2011. – Vol. 186, № 10. – P. 5968–74.
401. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study / V.A. Holmes [et al.] // *Br J Nutr.* – 2009. – Vol. 102, № 6. – P. 876–881.
402. Vitamin D deficiency and pregnancy. From preconception to birth / S. Lewis [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2010. – Vol. 54, № 8. – P. 1092–1102.
403. Vitamin D status modification by two slightly hypocaloric diets in young overweight/ obese women / R.M. Ortega, A.M. Lopez-Sobaler, A. Aparicio, L.M. Bermejo, E. Rodriguez-Rodriguez, J.M. Perea, P. Andres // *Int J Vitam Nutr Res.* – 2009. – Vol. 79. – P. 71–78.
404. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women / M. Haugen [et al.] // *Epidemiology.* – 2009. – Vol. 20, № 5. – P. 720–726.
405. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness / B.W. Hollis, D. Johnson, T.C. Hulsey [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 2011. – Vol. 26. – P. 2341–2357.
406. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity / A.T. Drincic, L.A.G. Armas, E.E. Van Diest, R.P. Heaney // *Obesity.* – 2012. – Vol. 20, № 7. – P. 1444–1448.
407. Vukelis, J. Variations of Serum Copper Values in Pregnancy / J. Vukelis // *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo.* – 2012. – Vol. 140 (1–2). – P. 42–46.
408. Waddington, C.H. The Epigenotype / C.H. Waddington // *Int J Epidemiol.* – 2012. – Vol. 41, № 1. – P. 10–13.
409. Waki, H. Endocrine functions of adipose tissue / H. Waki, P. Tontonoz // *Annu Rev Pathol.* – 2007. – № 2. – P. 31–56.

410. Walley, A. Genetics of obesity and the prediction risk for health / A. Walley, A. Blakemore, P. Froguel // *Human Molecular Genetics*. – 2006. – Vol. 15. – P. 124–130.
411. Wasalathanthri, S. Attenuating type 2 diabetes with postpartum interventions following gestational diabetes mellitus / S. Wasalathanthri // *World J Diabetes*. – 2015. – Vol. 6. № 4. – P. 648–653.
412. Wauters, M. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator / M. Wauters, R.V. Considine, L.F. van Gaal // *Eur. J. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 143. – P. 293–311.
413. World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. // *World Health Organization*. – Geneva, 2020.
414. 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.
415. Yang, W. Genetic epidemiology of obesity / W. Yang, T. Kelly, He Jiang // *Epidemiologic Reviews*. – 2007. – № 12. – P. 1–9.
416. Zhang, J. The soluble leptin receptor neutralizes leptin mediated STAT3 signalling and anorexic responses in vivo / J. Zhang, P.J. Scarpace // *Br J Pharmacol.* – 2009. – Vol. 158. – P 475–482.
417. Zhang, L. Prenatal hypoxia and cardiac programming / L. Zhang // *J Soc Gynecol Investig.* – 2005. – Vol. 12 (1).

**Программа прегравидарной подготовки женщин с ожирением  
(дополнительно к рекомендациям МАРС)**

<b>Исследование</b>	
<b>Физикальное исследование</b>	
Измерение ОТ, ОБ, расчет коэффициента отношения ОТ/ОБ	
<b>Биохимические исследования</b>	
Определение уровня адипокинов	Лептин, растворимый рецептор лептина, адипонектин. Расчет индексов ИЛА, ИСЛ
Определение показателей обмена железа и меди	Сывороточное железо, трансферрин, ферритин, растворимый рецептор трансферрина, медь, церулоплазмин. Расчет процента свободной меди
Определение уровня витамина D	Содержание в сыворотке крови 25(ОН)D <sub>3</sub> при ИМТ $\geq 40$ кг/м <sup>2</sup> с целью подбора дозы витамина D
<b>Инструментальная диагностика</b>	
УЗИ органов брюшной полости	При первичном приеме однократно
<b>Консультации специалистов</b>	
Консультация врача диетолога	Для снижения массы тела рекомендуется гипокалорийная диета (дефицит 500–700 ккал), сбалансированная по пищевым ингредиентам. Рекомендовано соблюдение принципа «метаболической тарелки», где четверть тарелки составляет белковая пища, четверть – сложные углеводы, половина тарелки – клетчатка. Питьевой режим 1,5–2,0 л в сутки. Ведение «Дневника питания» с отметкой веса, рациона, уровня физической активности (количество шагов и другие виды активности), день менструального цикла
Консультация врача/инструктора лечебной физкультуры	Рекомендации по оптимальному режиму физической нагрузки (не < 10 000 шагов в сутки и/или не < 30 мин в день аэробной нагрузки) с учетом лишнего веса
Консультация акушера-гинеколога (один раз в месяц)	Информирование о снижении акушерских и перинатальных рисков, связанных с ожирением при догестационной потере массы тела на 7–10 %. Проведение обучения пациентки, направленное на модификацию образа жизни
<b>Назначение витаминов и лекарственных препаратов, метод контрацепции</b>	
Витамин D <sub>3</sub> *	При ИМТ 25–39,9 кг/м <sup>2</sup> назначение 2000 МЕ в сутки, при ИМТ >40 кг/м <sup>2</sup> персонифицированное назначение в соответствии с показателем сывороточного 25(ОН)D <sub>3</sub>
Фармакотерапия ожирения	При ИМТ более 30 кг/м <sup>2</sup> – разрешенные в России препараты, согласно инструкции в течение трех месяцев
Препараты двух- или трехвалентного железа	100–200 мг в сутки в зависимости от показателей гемоглобина и сывороточного ферритина
Метод контрацепции (на период фармакотерапии ожирения)	Персонифицированный подбор в соответствии с критериями приемлемости и предпочтениями пациентки (комбинированные оральные контрацептивы, чисто прогестиновые, барьерные, спермициды)

Примечание: \* – в научном исследовании в программах ведения с прегравидарного этапа до послеродовой реабилитации всем женщинам с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> применяли 2000 МЕ/сут холекальциферола.

**Программа ведения беременности женщин с ожирением  
(дополнительно к клиническому протоколу «Нормальная беременность»)**

<b>Исследование</b>	
<b>Физикальное исследование</b>	
Измерение веса, роста, ОТ, ОБ	При первом визите
Расчет ИМТ, коэффициента ОТ/ОБ	При первом визите
Измерение прибавки веса	0,17–0,27 кг/неделю (общая прибавка 5–9 кг)
<b>Биохимические исследования</b>	
Содержание ферритина в сыворотке крови	При первом визите
Определение содержания 25(ОН)D <sub>3</sub> в сыворотке крови	При ИМТ ≥ 35 кг/м <sup>2</sup> при первом визите с целью подбора адекватной дозы витамина D <sub>3</sub>
<b>Инструментальная диагностика</b>	
УЗИ плода	37–38 недель с целью расчета предполагаемого веса плода
Доплерография маточно-плацентарного кровотока	37–38 недель
КТГ плода	С 35 недель еженедельно до родов
<b>Консультации специалистов</b>	
Консультация акушера-гинеколога	При первом визите отнесение к группе риска по гестационному сахарному диабету, макросомии, задержки развития плода, плацентарной недостаточности, заболеваний печени при беременности. Информирование беременной о рисках недостаточной ультразвуковой визуализации плода, скрининга аномалий; потенциальных трудностей с интранатальным мониторингом плода, анестезией и кесаревым сечением, грудным вскармливанием. Проведение обучения пациентки, направленное на модификацию образа жизни
Консультация врача диетолога	При первом визите. Сбалансированная по пищевым ингредиентам эукалорийная диета. Рекомендовано соблюдение принципа «метаболической тарелки», где четверть тарелки составляет белковая пища, четверть – сложные углеводы, половина тарелки – растворимая и нерастворимая клетчатка. Питьевой режим, ведение «Дневника питания»
Консультация врача (инструктора) лечебной физкультуры	При первом визите. Рекомендации по оптимальному режиму физической нагрузки (не менее 6 000 шагов в сутки) при отсутствии противопоказаний
Консультация анестезиолога-реаниматолога	37–38 недель беременности для определения анестезиологических рисков
<b>Назначение витаминов и лекарственных препаратов</b>	
Витамин D <sub>3</sub> *	При ИМТ 25–39,9 кг/м <sup>2</sup> – 50 мкг (2000 МЕ) в сутки перорально, при ИМТ > 40 кг/м <sup>2</sup> персонализированный подбор дозы в соответствии с показателем 25(ОН)D <sub>3</sub>
Препараты двух- или трехвалентного железа	100–200 мг в сутки перорально в зависимости от показателей гемоглобина и сывороточного ферритина



## Программа ведения родов у женщин с ожирением

Параметр	
<b>Ведение родов через естественные родовые пути</b>	
Индукция родов	При ИМТ $\geq 35$ кг/м <sup>2</sup> в сроке 40 недель один день
Наличие рубца на матке	УЗИ расчет предполагаемого размера плода не позднее чем за три дня до родов и/или в первом периоде родов. Переход на кесарево сечение по акушерским показаниям
I период родов	Установка периферического катетера при поступлении в родовое отделение Аntenатальный мониторинг состояния плода (при нормальной КТГ – в течение 30 мин каждые 2 ч), при сомнительном типе КТГ или КТГ при потере сигнала более 30 % – постоянный режим в положении стоя, сидя, на боку При дефекте записи КТГ (при потере сигнала > 50 % – предусмотреть возможность определения сердцебиения плода с помощью УЗИ)
Анестезиологическое пособие в родах	При проведении ПЭДА рекомендован 100%-ный антенатальный мониторинг
II период родов	При ИМТ $\geq 40$ кг/м <sup>2</sup> женщины предусмотреть наличие ассистента (акушер-гинеколог) в родовой
<b>Оперативное абдоминальное родоразрешение</b>	
Обработка операционного поля	При ИМТ $\geq 40$ кг/м <sup>2</sup> 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 $\geq 40$ кг/м <sup>2</sup> женщины предусмотреть наличие второго ассистента во время операции кесарева сечения, наличие вакуум-экстрактора в операционной
Техника ушивания	Предусмотреть наложение отдельных швов при размере подкожно-жировой клетчатки $\geq 2$ см. При возникновении технических сложностей при ушивании предусмотреть дренирование подкожно-жировой клетчатки
Послеоперационное ведение	Ранняя активизация пациентки через 4–6 ч после родов. С первых суток после операции кесарева сечения возможно находиться в положении лежа на животе
<b>Консультации специалистов</b>	
Консультация акушера-гинеколога / акушерки / неонатолога	По вопросам грудного вскармливания, становления лактационной функции и рисках нарушений естественного вскармливания при ожирении
<b>Назначение витаминов и лекарственных препаратов</b>	
Витамин D <sub>3</sub> *	При ИМТ 25–39,9 кг/м <sup>2</sup> – 50 мкг (2000 МЕ) в сутки перорально, при ИМТ $\geq 40$ кг/м <sup>2</sup> персонифицированный подбор дозы в соответствии с показателем сывороточного 25(OH)D <sub>3</sub>
Профилактика венозной тромбоэмболии	Профилактическая доза низкомолекулярных гепаринов рассчитывается на кг веса (согласно инструкции к препарату)
Антибиотики	Антибактериальная профилактика гнойно-септических осложнений за 30–60 мин до родоразрешения, дозировка при ИМТ $\geq 35$ кг/м <sup>2</sup> увеличивается в два раза (согласно инструкции к препарату). Путь введения внутривенный

## Программа послеродовой реабилитации женщин с ожирением

<b>Исследование</b>	
<b>Физикальное исследование и анкетирование</b>	
Измерение веса, роста, расчет ИМТ	Через 24–48 ч после родов
Анкетирование по шкале риска послеродовой депрессии	5–6-е сутки, один месяц после родов
<b>Биохимические исследования</b>	
Общий анализ крови	3–5-е сутки после родов
Определение ферритина, растворимого рецептора трансферрина	При ИМТ $\geq 40$ кг/м <sup>2</sup> , 3–5-е сутки после родов
Определение содержания 25(ОН)D <sub>3</sub> в сыворотке крови	При ИМТ $\geq 35$ кг/м <sup>2</sup> , если показатель неизвестен до родов с целью подбора адекватной дозы витамина D <sub>3</sub>
<b>Консультации специалистов</b>	
Консультация акушера-гинеколога	Проведение обучения пациентки, направленное на модификацию образа жизни, вопросам грудного вскармливания и ухода за новорожденным
Консультация врача-диетолога	Сбалансированная по пищевым ингредиентам эукалорийная диета. Питьевой режим по жажде не менее 1,5 л чистой воды в сутки. Ведение «Дневника питания»
Консультация врача (инструктора) лечебной физкультуры или спортивной медицины	Рекомендации по оптимальному режиму физической нагрузки (не менее 10 000 шагов в сутки) при отсутствии противопоказаний. Упражнения Кегеля ежедневно в течение 15–20 минут 1–1,5 месяца после родов
Консультация психолога, перинатального психолога, психотерапевта	В групповом и/или индивидуальном режиме через 1, 3, 6 месяцев после родов (при наличии средней и тяжелой степени риска послеродовой депрессии по данным анкетирования)
Консультация терапевта	При ГСД во время беременности для реклассификации через 6 недель после родов и далее каждые 5 лет
<b>Назначение витаминов, лекарственных препаратов</b>	
Витамин D <sub>3</sub> *	При ИМТ 25–39,9 кг/м <sup>2</sup> – 2000 МЕ в сутки перорально, при ИМТ >40 кг/м <sup>2</sup> персонализированный подбор дозы в соответствии с показателем 25(ОН)D <sub>3</sub> .
Препараты двух- или трехвалентного железа	100–200 мг в сутки перорально в зависимости от показателей гемоглобина и ферритина
Медикаментозная терапия ожирения	После прекращения грудного вскармливания не более 3 месяцев в соответствии с инструкцией к препарату