

*На правах рукописи*

**ГУРЕЕВА Лариса Викторовна**

**АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ ГРУППЫ  
ВЫСОКОГО РИСКА ПО СПОНТАННЫМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РОДАМ**

**3.1.4. Акушерство и гинекология**

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Москва – 2021**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Радьков Олег Валентинович**

**Официальные оппоненты:**

**Шалина Раиса Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета

**Тимохина Елена Владимировна** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г., в \_\_\_\_ ч. на заседании диссертационного совета 72.1.010.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (101000, Москва, ул. Покровка, д.22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Зайдиева Янсият Зайдилаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Ежегодно в России происходит около 6,0% преждевременных родов (ПР) и 5,3-14,7% в странах Европы, что не имеет тенденции к снижению, а в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 этот показатель будет только увеличиваться (Сухих Г.Т. и соавт., 2018; Шалина Р.И. и соавт., 2021; Vogel J.P. et al., 2018; Ciarroni A. et al., 2021). В мире каждый год более миллиона детей, родившихся при ПР, погибает от причин, связанных с недоношенностью, а оставшиеся жить часто имеют низкий уровень здоровья или оказываются инвалидами (Радзинский В.Е. и соавт., 2018; da Fonseca E.V., 2020). Однако, несмотря на значительные успехи медико-биологической науки, частота ПР вне зависимости от экономического уровня страны не снижается (ВОЗ, 2015; Granese R. et al., 2019). Ожирение отмечается у каждой третьей женщины фертильного возраста и является предиктором большинства осложнений беременности (Тимохина Е.В. и соавт., 2019; Tersigni C. et al., 2020). Учитывая глобальность проблемы спонтанных ПР и ожирения, очевидным является наличие точек соприкосновения между ними (Малышкина А.И. и соавт., 2020; Slack E., 2019; McAuliffe F.M. et al., 2020). Однако эпидемиология и патофизиология не дает исчерпывающих ответов о механизмах такого влияния, что затрудняет создание эффективных инструментов оценки риска спонтанных ПР для пациенток с ожирением.

Рутинная оценка клинических признаков не может являться адекватным подходом к прогнозированию спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР, так как связана с высокой частотой ложноположительных результатов и необоснованного назначения токолитиков (Фаткуллин И.Ф. и соавт., 2018; Шалина Р.И. и соавт., 2020; Di Renzo G.C. et al., 2017). В этой связи актуальным является поиск предикторов спонтанных ПР, корректно определяющих беременных, нуждающихся в остром токолизе, с учетом, в том числе, наличия у них ожирения. Трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия позволяет объективно оценить риск спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР, а также интерпретировать данные о длине шейки матки в контексте клинико-anamnestических факторов пациентки (Карякина И.В. и соавт., 2019; Nooshin E. et al., 2020; Venkatesh K.K. et al., 2020). Однако при крайней фрагментарности сведений об ассоциации индекса массы тела (ИМТ)

беременных с длиной шейки матки, не существует достаточного представления о том, как данные ультразвуковой цервикометрии у пациенток с ожирением могут использоваться в качестве предикторов спонтанных ПР в акушерской практике. Острый токолиз может пролонгировать гестацию у пациенток с угрожающими ПР на 2-7 суток, но сами по себе токолитики не улучшают перинатальные показатели, поэтому безопасность - основной критерий выбора одного из них (Lamont C.D. et al., 2016; Nijman T. et al., 2019). Однако данные об эффективности и безопасности острого токолиза у женщин с угрожающими ПР и ожирением в научных работах практически не встречаются.

### **Степень разработанности темы исследования**

Клинико-анамнестические предикторы спонтанных ПР включены в скрининговые системы такого исхода гестации (ВОЗ, 2015; FIGO, 2019). Однако прогностического инструмента для оценки риска спонтанных ПР у пациенток с ожирением не разработано. Современное акушерство учитывает перечень факторов, связанных со спонтанным досрочным родоразрешением при угрожающих ПР (Назарова А.О. и соавт., 2019; Maia M.C. et al., 2020; Watson H.A. et al., 2020). Однако разработка моделей прогноза спонтанных ПР у женщин с угрожающими ПР и ожирением не проводилась. Побочные эффекты токолитических препаратов широко изучены (Баев О.Р. и соавт., 2018; Rath W. et al., 2018). Однако обоснование подходов к безопасному токолизу при угрожающих ПР у женщин с ожирением не нашло отражения в научных публикациях.

Учитывая очевидную актуальность научно-практической проблемы при её недостаточной разработанности, сформулированы цель и задачи данного исследования.

### **Цель исследования**

Оптимизировать акушерскую тактику у беременных с ожирением группы высокого риска по спонтанным преждевременным родам путем разработки прогностических моделей для обоснования лечебно-профилактических вмешательств.

### **Задачи исследования**

1. Определить клинико-анамнестический портрет пациенток с ожирением и спонтанными ПР, а также выявить у них независимые предикторы спонтанных ПР.
2. Выделить у пациенток с ожирением и угрожающими ПР клинико-лабораторные показатели, ассоциированные со спонтанным досрочным родоразрешением в течение 48 часов, с учетом прогностических возможностей цервикометрии.

3. Разработать прогностическую модель оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР у беременных женщин с ожирением.
4. Оценить эффективность и безопасность токолитической терапии гексопреналином и нифедипином при угрожающих ПР у беременных с ожирением.
5. Представить алгоритм акушерской тактики у пациенток с ожирением группы высокого риска по спонтанным ПР и оценить его эффективность.

### **Научная новизна исследования**

Впервые на основании совокупности выявленных клинико-анамнестических факторов, ассоциированных со спонтанными ПР у пациенток с ожирением, разработана прогностическая модель риска спонтанных ПР для этой категории беременных женщин. Получены новые данные о клинико-лабораторных показателях, характерных для пациенток с ожирением и угрожающими ПР, родоразрешившихся спонтанно досрочно в течение 48 часов. Для беременных с ожирением при угрожающих ПР определено влияние длины шейки матки на время до спонтанного досрочного родоразрешения, а также получены сведения о тестовых свойствах трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии в отношении прогноза спонтанных ПР в течение 48 часов.

Разработана новая модель, позволяющая определять степень риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР у пациенток с ожирением, для решения вопроса о назначении им токолитической терапии.

Впервые проведена оценка эффективности и безопасности острого токолиза гексопреналином и нифедипином при угрожающих ПР у беременных с ожирением.

Предложен алгоритм акушерской тактики у пациенток с ожирением группы высокого риска по спонтанным ПР, успешно прошедший клиническую экспертизу эффективности в проспективной выборке.

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

Сформулированы представления о клинико-анамнестическом портрете женщин с ожирением и спонтанными ПР, а также выделены независимые предикторы данного исхода гестации, реализуемые в разработанном «Калькуляторе оценки риска спонтанных ПР у пациенток с ожирением». Показано, что у пациенток с ожирением и угрожающими ПР отмечаются типичные для них клинико-лабораторные и цервикометрические показатели, ассоциированные со спонтанным досрочным родоразрешением, что

позволило разработать для внедрения «Калькулятор оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР у пациенток с ожирением», который позволяет верифицировать беременных с ожирением, подлежащих острому токолизу.

Получены представления об эффективности и безопасности токолитической терапии у пациенток с ожирением, обосновывающие рациональные подходы к проведению острого токолиза при угрожающих ПР среди этой группы беременных. Сформулированы принципы акушерской тактики у женщин с ожирением группы высокого риска по спонтанным ПР, учитывающая прогнозирование спонтанного досрочного родоразрешения, а также критерии назначения и безопасности острого токолиза.

### **Методология и методы исследования**

Методология работы основана на базовых принципах проведения биомедицинских исследований с современных позиций доказательной медицины.

На первом этапе работы выявлялись факторы, ассоциированные со спонтанными ПР у беременных с ожирением. На втором этапе определялись факторы, ассоциированные со спонтанным досрочным родоразрешением у пациенток с ожирением и клиникой угрожающих ПР, где группы «случай» составили респондентки, родоразрешившиеся в течение 48 часов, а в группы «контроль» вошли женщины, родившие за время  $\geq 48$  часов. Третий этап заключался в оценке эффективности и безопасности токолитической терапии, где для токолиза применяли гексопреналин и нифедипин. На четвертом этапе представлен алгоритм акушерской тактики у женщин с ожирением группы высокого риска по спонтанным ПР, а также осуществлена оценка его эффективности.

Для решения поставленных задач на указанных этапах работы применялись клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

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

1. Риск спонтанных ПР у пациенток с ожирением определяется их клинико-anamnestическим портретом, что может быть использовано при разработке прогностических инструментов спонтанного досрочного родоразрешения для этой категории женщин.
2. Для пациенток с ожирением при угрожающих ПР существуют характерные клинико-anamnestические и лабораторные факторы, особенности цервикометрических

параметров, ассоциированные со спонтанным досрочным родоразрешением в течение 48 часов.

3. Использование модели оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР у пациенток с ожирением позволяет верифицировать беременных высокого риска, подлежащих токолитической терапии, а также избежать ненужных вмешательств у женщин с низким риском спонтанных ПР.
4. Эффективность острого токолиза гексопреналином и нифедипином у женщин с ожирением и без такового не различаются, тогда как частота и выраженность побочных и кардио-метаболических эффектов обоих токолитических препаратов ассоциированы с ИМТ пациенток.
5. Разработанная акушерская тактика у женщин с ожирением группы высокого риска по спонтанным ПР, включающая прогнозирование спонтанного досрочного родоразрешения на всех этапах наблюдения, а также обоснование выбора препарата для токолиза, способствует улучшению качества оказания медицинской помощи в данной категории пациенток.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов и выводов достигалась путем последовательного выполнения плана работы, использованием достаточных по объему выборок и адекватных статистических инструментов. Основные положения диссертации представлены на XX Всероссийском форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2019); VII научной конференции «Молодежь и медицинская наука» (Тверь, 2019); Международной научной конференции «Актуальные вопросы медицины» (Ставрополь, 2020); III Инновационном Петербургском медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2020); VIII Всероссийской научной конференции «Молодежь и медицинская наука» (Тверь, 2020); XIV региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2021).

Апробация диссертации состоялась на научной конференции сотрудников ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России и ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной».

#### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автором диссертации сформулирована гипотеза исследования, разработана формализованная анкета клинико-anamnestических признаков, проведен сбор клинико-

лабораторных данных пациенток, осуществлен весь статистический анализ фактических показателей в выборках, представлены материалы научных статей к публикации.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты исследования внедрены в клиническую практику медицинских учреждений Тверской области всех групп. Основные положения диссертации включены в учебные программы дисциплины «Акушерство и гинекология» федерального государственного образовательного стандарта высшего образования (2020, 2021), а также в программу подготовки клинических ординаторов по специальности «Акушерство и гинекология» (2020, 2021), используются для преподавания на факультете дополнительного профессионального образования на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской академии» Минздрава России.

### **Публикации**

Результаты исследования представлены в 15 печатных работах, включая 5 статей в журналах из Перечня научных изданий ВАК Минобрнауки России (из них 4 в изданиях международной базы данных (МБД) Scopus), получен патент РФ на изобретение и свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ и базы данных.

### **Структура и объем диссертации**

Текст диссертации включает 165 страниц, а структура работы содержит разделы согласно положениям ГОСТа 7.0.11-2011. Список публикаций, на которые в диссертации имеются ссылки, представлен 61 изданием на русском языке и 161 на иностранном языке. Иллюстративный материал работы включает 48 таблиц и 37 рисунков.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

На первом этапе работы в исследование типа «случай - контроль» включались две группы пациенток с алиментарно-конституциональным ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), где в качестве «случаев» были респондентки с ПР (n=158), а в качестве «контролей» - женщины, родившие в срок (n=153). Другие две группы состояли из женщин без ожирения (ИМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>), включавшие пациенток с ПР (n=202) и срочными родами (n=168). На втором этапе в исследовании типа «случай - контроль» участвовали пациентки с угрожающими ПР, из них в двух группах отмечалось ожирение, а к



«случаями» отнесены женщины, родоразрешившимися спонтанно преждевременно в течение 48 часов ( $n=47$ ), к «контролям» же - родившие за время  $\geq 48$  часов ( $n=77$ ). Две другие группы представлены пациентками без ожирения, где в одной были женщины, родившие в течение 48 часов ( $n=61$ ), а в другой родоразрешившиеся во временном промежутке  $\geq 48$  часов ( $n=69$ ). Третий (проспективный) этап представлен беременными с угрожающими ПР. Здесь две подгруппы сформированы пациентками с ожирением, из них в подгруппе 1а для острого токолиза назначался гексопреналин ( $n=68$ ), а в подгруппе 1б – нифедипин ( $n=56$ ). В других двух подгруппах были женщины без ожирения (подгруппы 2а и 2б), получавшие острый токолиз гексопреналином и нифедипином ( $n=72$  и  $43$ ) соответственно. Четвертый (проспективный) этап включал две пары групп беременных с ожирением – группу вмешательства и группу сравнения. В первой паре было 48 и 56 женщин, а вмешательство заключалось в оценке риска спонтанных ПР с помощью разработанного способа, учитывающего стратификацию пациенток по ИМТ. Вторая пара включала 58 и 60 пациенток с угрожающими ПР, а вмешательство заключалось в оценке риска спонтанных ПР разработанным для женщин с ожирением методом и ведении беременных на основании уровня оцененного риска.

Критерий включения для пациенток: информированное согласие на участие в исследовании (для проспективного этапа работы); угрожающие ПР в 24/0-33/6 недель гестации; целый плодный пузырь; поступление в течение 3 часов от появления жалоб; отсутствие противопоказаний к острому токолизу. Критерии исключения: противопоказания к острому токолизу; сахарный диабет (СД) до беременности, манифестный СД, гестационный СД с инсулинотерапией; индуцированные ПР; преждевременный разрыв плодных оболочек; беременность с помощью методов ВРТ; многоплодная беременность; гибель плода и пороки развития плода, несовместимые с жизнью; конизация шейки матки или истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) с коррекцией серкляжем или акушерским пессарием; нарушения ритма сердца в анамнезе.

Трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия заключалась в измерении длины шейки матки по длине сомкнутой части цервикального канала согласно федеральным клиническим рекомендациям (2018, 2020) и выполнялось с помощью системы Voluson E8 Expert (GE Healthcare, США), использован датчик с частотой 5 МГц. Холтеровское мониторирование ЭКГ для оценки параметров ритма сердца, связанных

с проведением острого токолиза у беременных, выполнялось по стандартной методике с помощью монитора «Кардиотехника-04-8(М)» (ИНКАРТ, Россия). Лабораторные исследования включали анализ клеточного состава крови, определения уровня гликемии, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, С-реактивного белка и ферритина в плазме крови. Качественное определение в цервикальном секрете фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (фПСИФР-1) выполнено тест-системой Actim Partus (Medix Biochemica, Финляндия).

Распределение фактических данных оценивали в тесте Колмогорова–Смирнова. Сравнение независимых выборок проводили тестами Стьюдента, Краскела-Уоллиса или Манна-Уитни,  $\chi^2$  или точным критерием Фишера, а различия между двумя выборками парных измерений тестом Вилкоксона. Независимые предикторы спонтанных ПР определены с помощью логистической регрессии. Категориальная регрессионная модель использована для оценки весовой значимости категориальных переменных. Влияние прогностических тестов на риск спонтанных ПР оценено тестом Каплана-Мейера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в работе принимался при  $p < 0,05$ . Экспертиза эффективности прогностических тестов выполнялась с помощью ROC-анализа. Расчеты выполнены в среде программ SPSS, версия 22.0 (IBM Corp., США) и WINPEPI, версия 11.65 (Abramson J.H., 2016).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Согласно результатам ретроспективного исследования «случай-контроль» по выявлению факторов, ассоциированных с риском спонтанными ПР (первый этап), установлено, что таковыми для пациенток с ожирением на прегравидарном этапе являются: возраст более 35 лет (отношение шансов (ОШ) 2,51, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,49-4,25); наличие среднего образования (ОШ 1,91, 95% ДИ: 1,08-3,38); болезни органов пищеварения (ОШ 2,55, 95% ДИ: 1,59-4,09); хронический пиелонефрит (ОШ 2,58, 95% ДИ: 1,15-5,81); гипертоническая болезнь (ОШ 1,86, 95% ДИ: 1,13-3,08); варикозная болезнь (ОШ 2,92, 95% ДИ: 1,66-5,11); синдром поликистозных яичников (ОШ 3,34, 95% ДИ: 1,06-10,48); первые роды при повторной гестации (ОШ 2,76, 95% ДИ: 1,05-7,25) и неразвивающаяся беременность (ОШ 4,78, 95% ДИ: 1,58-14,50), а в течение беременности – многоводие (ОШ 3,14, 95% ДИ: 1,62-6,08).

Для женщин с нормальным ИМТ на прегравидарном этапе к факторам, ассоциированным с риском спонтанных ПР относятся: возраст менее 20 лет (ОШ 4,17, 95% ДИ: 1,78-9,73); неполное среднее образование (ОШ 4,78, 95% ДИ: 1,01-21,87); болезни органов дыхания (ОШ 2,17, 95% ДИ: 1,07-4,41); вирусные и бактериальные инфекции, передающиеся преимущественно половым путем (ИПППП) (ОШ 4,01, 95% ДИ: 1,33-12,9 и ОШ 3,64, 95% ДИ: 1,45-9,13); эктопия шейки матки (ОШ 2,65, 95% ДИ: 1,60-4,39); поздний самопроизвольный выкидыш (ОШ 10,55, 95% ДИ: 1,35-81,97), а во время беременности: анемия (ОШ 2,96, 95% ДИ: 1,84-4,77), инфекция почек (ОШ 5,62, 95% ДИ: 2,75-11,45) и задержка роста плода (ОШ 3,08, 95% ДИ: 1,47-6,46).

Ряд факторов, связанных с риском спонтанных ПР, учитываемых на прегравидарном этапе, характерны как для женщин с ожирением, так и без него: социально значимые инфекции (ОШ 2,73, 95% ДИ: 1,37-5,44 и ОШ 4,49, 95% ДИ: 1,93-10,44); курение (ОШ 2,53, 95% ДИ: 1,36-4,72 и ОШ 3,97, 95% ДИ: 1,98-7,97); ранний самопроизвольный выкидыш (ОШ 2,54, 95% ДИ: 1,45-4,43 и ОШ 4,49, 95% ДИ: 1,93-10,44); привычное невынашивание беременности (ОШ 2,58, 95% ДИ: 1,15-5,81 и ОШ 8,69, 95% ДИ: 1,10-68,65); медицинские аборт (ОШ 2,85, 95% ДИ: 1,74-4,67 и ОШ 4,45, 95% ДИ: 2,71-7,31); ПР в анамнезе (ОШ 7,33, 95% ДИ: 2,49-21,57 и ОШ 16,21, 95% ДИ: 3,82-68,62), а при гестации имеют значение: угрожающий выкидыш в I триместре (ОШ 3,81, 95% ДИ: 2,08-6,97 и ОШ 9,25, 95% ДИ: 4,82-17,73); неспецифический вагинит (ОШ 2,39, 95% ДИ: 1,36-4,18 и ОШ 2,27, 95% ДИ: 1,42-5,02); комбинации бактериальных и вирусных ИПППП (ОШ 5,50, 95% ДИ: 2,21-13,69 и ОШ 3,41, 95% ДИ: 1,68-6,90), а также ИЦН (ОШ 7,22, 95% ДИ: 2,72-19,13 и ОШ 12,20, 95% ДИ: 4,75-31,29).

Выявлены независимые предикторы спонтанных ПР у пациенток с ожирением, к ним относятся: варикозная болезнь (ОШ 2,92, 95% ДИ: 1,66-5,11), ПР в анамнезе (ОШ 7,33, 95% ДИ: 2,49-21,57), угрожающий выкидыш в I триместре (ОШ 3,81, 95% ДИ: 2,08-6,97), длина шейки матки (ОШ 0,37, 95% ДИ: 0,22-0,63), а также количество лимфоцитов в периферической крови (ОШ 1,59, 95% ДИ: 1,38-2,97), определенные в 19-21 неделю беременности, которые использованы для создания скрининговой модели оценки риска спонтанных ПР у женщин с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Последовательное применение ROC-анализа для непрерывных переменных и категориальной регрессионной модели позволило рассчитать весовые баллы для каждого предиктора (таблица 1).

Т а б л и ц а 1 – Балльная оценка предикторов

Предикторы	Значения	Баллы	Значения	Баллы
Варикозная болезнь	Да	+11	Нет	0
ПР в анамнезе	Да	+18	Нет	0
Угрожающий выкидыш в I триместре	Да	+27	Нет	0
Длина шейки матки в 19-21 неделю	<34,0 мм	+31	≥34,0 мм	0
Лимфоциты в 19-21 неделю	>1,91×10 <sup>9</sup> /л	+13	≤1,91×10 <sup>9</sup> /л	0

Уравнение скрининговой модели оценки для оценки вероятности риска спонтанных ПР ( $p$  (ПР)) у беременных с ожирением включает в себя константу уравнения (-2,105), коэффициент регрессии суммы баллов предикторов (0,061), и выглядит следующим образом:  $p$  (ПР) =  $1/1+e^{-Y}$ , где  $y = -2,105 + 0,061 \times$  сумма баллов пациентки.

Чувствительность этой модели - 72,2%, специфичность – 79,7%, точность - 75,9%. Значение  $p$  (ПР)  $\geq 0,300$  ( $\geq 30,0\%$ ) указывает на высокий риск спонтанных ПР у пациентки с ожирением. Разработанная скрининговая модель реализована в качестве «Калькулятора оценки риска спонтанных ПР у пациенток с ожирением», где внесение весовых баллов конкретной беременной позволяет оценить у нее риск спонтанных ПР.

На втором этапе работы определены факторы, ассоциированные со спонтанным досрочным родоразрешением при угрожающих ПР у пациенток с ожирением, где в качестве «случаев» - спонтанные ПР в течение 48 часов с момента поступления в 24/0-33/6 недель гестации, а за «контроли» принято родоразрешение за время  $\geq 48$  часов.

Установлено, что спонтанное досрочное родоразрешения при угрожающих ПР у пациенток с ожирением чаще отмечается в возрасте старше 35 лет (ОШ 2,34, 95% ДИ: 1,03-5,31); при гипертонической болезни (ОШ 2,32, 95% ДИ: 1,00-5,36); при миоме матки (ОШ 3,41, 95% ДИ: 1,06-10,90), а также при угрожающем выкидыше в I триместре (ОШ 2,32, 95% ДИ: 1,00-5,36), ИЦН (ОШ 2,95, 95% ДИ: 1,10-7,90) и многоводии (ОШ 3,41, 95% ДИ: 1,06-10,90) во время текущей беременности. Кроме того, для пациенток с ожирением, родивших в течение 48 часов характерны: большее количество лейкоцитов (12,5 (9,6-13,3) против 10,7 (9,5-11,6)  $\times 10^9$ /л;  $p=0,006$ ), нейтрофилов (9,7 (7,6-11,3) против 7,9 (6,8-9,7)  $\times 10^9$ /л;  $p=0,008$ ) в периферической крови, более высокий уровень С-реактивного белка (5,8 (1,5-9,6) против 1,4 (1,2-2,5) мг/л;  $p=0,001$ ) и ферритина (26,9 (20,3-40,7) против 14,6 (11,8-19,6) мкг/мл;  $p=0,024$ ) в плазме, а также частота положительной детекции фПСИФР-1 (32 (68,1%) против 30 (39,0%);  $p=0,0015$ )

в цервикальном секрете, чем таковые отмечались у женщин, родивших после двух суток от начала наблюдения.

Доля женщин с угрожающими ПР и ожирением, у которых не произошли спонтанные ПР, была меньше среди пациенток с длиной шейки матки  $<25$  мм (отношение рисков (ОР) = 2,21, 95% ДИ (1,35-3,61), чем при данных цервикометрии  $\geq 25$  мм (ОР=0,45, 95% ДИ (0,27-0,73); (p=0,002). Для пациенток без ожирения при данных цервикометрии  $<25$  мм ОР=2,36, 95% ДИ (1,39-3,99), а при длине шейки матки  $\geq 25$  мм ОР=0,42, 95% ДИ (0,25-0,71), что также указывает на влиянии длины шейки матки на риск спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР (p=0,008).

Доля первородящих и повторнородящих пациенток в обеих группах, у которых не отмечались спонтанные ПР в любой интервал времени с момента поступления, была значимо меньше среди респонденток с длиной шейки матки  $<25$  мм, чем у женщин с длиной шейки матки  $\geq 25$  мм (p=0,0096 и 0,017; p=0,027 и 0,020). Однако время до родов у первородящих пациенток с ожирением при длине шейки матки  $\geq 25$  мм и  $<25$  мм меньше, чем у первородящих с нормальным ИМТ (p=0,001 и 0,027), а у повторнородящих с ожирением меньше, чем у пациенток с нормальным ИМТ только при длине шейки матки  $\geq 25$  мм (p=0,032) (таблица 2). У повторнородящих без ожирения время до родов меньше, чем у первородящих этой группы при длине шейки матки  $\geq 25$  мм и  $<25$  мм (p=0,018 и 0,039). Однако время до родов у первородящих пациенток с ожирением и длиной шейки матки  $\geq 25$  мм больше этого показателя у повторнородящих (p=0,009), а при данных цервикометрии  $<25$  мм, напротив, меньше (p=0,021).

Т а б л и ц а 2 - Среднее время до родов в зависимости от количества родов в анамнезе и длины шейки матки, (дни), М (95% ДИ)

Показатели	Ожирение (n=124)		Нет ожирения (n=130)	
	Роды 1 (n=47)	Роды $\geq 2$ (n=77)	Роды 1 (n=56)	Роды $\geq 2$ (n=74)
Длина шейки матки $\geq 25$ мм	24,1 (13,3-35,0) *#	14,2 (9,8-18,6) †	45,6 (30,5-61,4) **	18,4 (12,8-23,9)
Длина шейки матки $<25$ мм	5,7 (1,1-9,3) *#	7,1 (3,9-10,4)	19,4 (11,1-27,7) **	7,3 (3,8-10,8)

Примечание: различия данных значимы: \* - первородящие и повторнородящие с ожирением; \*\* - первородящие и повторнородящие без ожирения; # - первородящие с ожирением и без ожирения; † - повторнородящие с ожирением и без ожирения.

Риск спонтанного досрочного родоразрешения при поступлении с угрожающими ПР в 24/0-27/6 и 28/0-33/6 недель беременности ассоциирован с длиной шейки матки, как у пациенток с ожирением, так у женщин с нормальным ИМТ. Время до родов у пациенток с ожирением и длиной шейки матки  $\geq 25$  мм в 24/0-27/6 недель гестации было длиннее, чем в 28/0-33/6 недель ( $p < 0,001$ ), а при длине шейки матки  $< 25$  мм в 24/0-27/6 недель, напротив, короче, чем в 28/0-33/6 недель ( $p < 0,001$ ) (таблица 3).

Т а б л и ц а 3 - Среднее время до родов в зависимости от срока при поступлении с угрожающими ПР и длины шейки матки, (дни), М (95% ДИ)

Показатели	Ожирение (n=124)		Нет ожирения (n=130)	
	24/0-27/6 недель (n=28)	28/0-33/6 недель (n=96)	24/0-27/6 недель (n=39)	28/0-33/6 недель (n=91)
Длина шейки матки $\geq 25$ мм	27,6 (21,3-33,8) *#	13,9 (8,8-19,0) **	36,3 (12,0-66,3) †	25,3 (17,6-32,9)
Длина шейки матки $< 25$ мм	3,1 (0,3-5,8) *#	7,8 (4,4-11,3) **	7,6 (4,9-10,0) †	12,3 (7,4-17,1)

Примечание: различия данных значимы: \* - в 24/0-27/6 нед. группы с ожирением и без ожирения; \*\* - в 28/0-33/6 нед. группы с ожирением и без ожирения; # - в 24/0-27/6 и 28/0-33/6 нед. группы с ожирением; † - в 24/0-27/6 и 28/0-33/6 нед. группы без ожирения

Аналогичная тенденция отмечена у женщин с нормальным значением ИМТ, где пациентки с «длинной» шейкой матки в 24/0-27/6 недель родоразрешались позже, чем в 28/0-33/6 недель ( $p < 0,001$ ), наличие же «короткой» шейки матки связано с более коротким промежутком до родов в 24/0-27/6 недель, чем в 28/0-33/6 недель ( $p < 0,001$ ). Время до родов у пациенток с ожирением в 24/0-27/6 и 28/0-33/6 недель при любой длине шейки матки меньше показателей, чем у женщин без ожирения (все  $p < 0,001$ ).

Пороговые значения длины шейки матки с наилучшей эффективностью в отношении прогнозирования спонтанного досрочного родоразрешения в течение 48 часов при угрожающих ПР у пациенток с ожирением в 24/0-27/6 и 28/0-33/6 недель гестации по данным ROC-анализа равны 21 и 22 мм, а значения площади под ROC кривой (AUC), характеризующие качество модели, составили 0,775 и 0,683 соответственно. Пороговые значения данных цервикометрии в качестве предикторов спонтанных ПР в течение 48 часов у пациенток без ожирения в 24/0-27/6 и 28/0-33/6 недель беременности определены как 15 и 20 мм, а показатели AUC для этих гестационных сроков составили 0,737 и 0,740 соответственно.

Разработана модель оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения в течение 48 часов при угрожающих ПР у пациенток с ожирением ( $p$  (ПР48)), включающая три независимых предиктора: срок беременности (ОШ 1,61, 95% ДИ: 1,02-2,55), длину шейки матки (ОШ 0,47, 95% ДИ: 0,28-0,79) и уровень С-реактивного белка в плазме крови (ОШ 1,94, 95% ДИ: 1,16-3,25) на момент поступления пациентки в стационар.

Модель описана уравнением:  $p$  (ПР48) =  $1/1+e^{-Y}$ , где  $y = -0,723 + 0,480 \times X1 - 0,743 \times X2 + 0,655 \times X3$ , при этом  $X1$  – это срок беременности (недели);  $X2$  – длина шейки матки (мм);  $X3$  – уровень С-реактивного белка (мг/л) конкретной пациентки.

Получено пороговое значение  $p$  (ПР48) равное 0,400 (40,0%). Пациентки с показателем  $p$  (ПР48)  $\geq 0,400$  ( $\geq 40,0\%$ ) при угрожающих ПР относятся к группе высокого риска по спонтанному досрочному родоразрешению в течение 48 часов, а женщины с  $p$  (ПР48)  $< 0,400$  ( $< 40,0\%$ ) имеют низкий риск неблагоприятного исхода гестации.

Т а б л и ц а 4 – Характеристика модели при сравнении с данными других тестов для оценки риска спонтанных ПР в течение 48 часов у пациенток с ожирением

Тесты	AUC	Чувств. (%)	Специф. (%)	ППЦ (%)	ОПЦ (%)
Модель	0,875	96,4	81,8	87,1	94,7
Цервикометрия в 24/0-27/6 недель	0,775	80,7*	75,0	85,6	72,6*
Цервикометрия в 28/0-33/6 недель	0,683*	66,7*	70,0	70,0*	65,7*
Тест на фПСИФР-1	0,646*	68,1*	61,0*	51,6*	75,8*

Примечание: \* - различия между данными модели и тестов значимы; ППЦ – положительная прогностическая ценность; ОПЦ – отрицательная прогностическая ценность

Разработанная модель оценки риска спонтанных ПР при ожирении превосходит по AUC результаты цервикометрии в 28/0-33/6 недель ( $p=0,021$ ) и тест на фПСИФР-1 ( $p=0,018$ ), по чувствительности и данным ОПЦ все приведенные тесты ( $p=0,011-0,041$  и  $p=0,021-0,008$ ), по специфичности тест на фПСИФР-1 ( $p=0,010$ ), по ППЦ результаты цервикометрии в 28/0-33/6 недель и тест на фПСИФР-1 ( $p=0,002$  и  $0,015$ ) (таблица 4).

Модель реализована для внедрения в виде «Калькулятора оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР у пациенток с ожирением», а беременные высокого риска по спонтанному досрочному родоразрешению при угрожающих ПР подлежат проведению острого токолиза и антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН) глюкокортикоидами.

Третий этап работы (проспективный) посвящен анализу эффективности и безопасности токолиза гексопреналином или нифедипином в группах пациенток с ожирением и нормальным ИМТ. Показано, что частоты пролонгирования гестации после токолиза обоими препаратами относительно маркерных точек:  $\geq 48$  часов,  $\geq 7$  суток или  $\geq 14$  суток, а также в зависимости от срока гестации между группами не различалась.

Однако отмечены различия по частоте побочных эффектов между группами беременных для обоих токолитиков. Так у пациенток без ожирения при инфузии гексопреналина значимо чаще отмечались тошнота (16,7% против 4,4%;  $p=0,017$ ), тремор (19,4% против 7,4%;  $p=0,032$ ) и необходимость снижения дозы препарата (12,5% против 1,5%;  $p=0,011$ ), а при назначении нифедипина артериальная гипотензия (18,6% против 5,3%;  $p=0,039$ ), чем у беременных с ожирением. Кроме того, через 24 часа токолиза у женщин с нормальным ИМТ при введении гексопреналина отмечалось более низкое диастолическое артериальное давление (ДАД) (72,8 (69,4-74,9) против 65,8 (61,5-68,7) мм рт. ст.;  $p=0,039$ ), а на фоне нифедипина более низкое систолическое АД (107,8 (90,0-111,1) против 100,1 (89,1-103,2) мм рт. ст.;  $p=0,029$ ) и ДАД (68,1 (60,2-71,0) против 63,8 (59,8-70,0) мм рт. ст.;  $p=0,035$ ), чем у пациенток с ожирением.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ установлено, что инфузия гексопреналина у пациенток с ожирением ассоциирована с большей частотой сердечных сокращений в дневные часы (108,0 (103,0-112,0) против 98,0 (89,2-108,5) уд/мин;  $p=0,007$ ) и ночью (90,7 (87,0-98,0) против 82,4 (80,1-92,3) уд/мин;  $p=0,027$ ), чем у женщин с нормальным ИМТ. При остром токолизе гексопреналином у беременных с ожирением отмечаются более низкие показатели variability ритма сердца за счет маркеров отклонения усредненных нормальных синусовых интервалов R-R (SDNN<sub>i</sub>, SDNN, SDANN и rMSSD) в течение суток ( $p < 0,001-0,009$ ), а также за счет спектральных маркеров очень низкочастотного диапазона (VLF) днем ( $p=0,002$ ), низкочастотного диапазона (LF) ночью ( $p=0,007$ ), высокочастотного диапазона днем ( $p < 0,001$ ) и ночью ( $p=0,029$ ), чем в группе пациенток без ожирения. Кроме того, на фоне токолиза бета-адреномиметиком у беременных с ожирением отмечается большее количество наджелудочковых экстрасистол днем (9,5 (3,0-14,0) против 1,5 (0,0-4,5);  $p < 0,001$ ), ночью (6,0 (2,0-8,7) против 0,0 (0,0-1,7);  $p < 0,001$ ) и желудочковых экстрасистол днем (2,1 (0,2-114,7) против 0,0 (0,0-5,2);  $p=0,014$ ), чем у пациенток с нормальным ИМТ.



Токолиз нифедипином в группе с ожирением связан с более низкими индексом SDNNi днем и ночью ( $p=0,009$  и  $0,011$ ), мощностью в диапазоне VLF днем ( $p=0,035$ ), в диапазоне LF днем и ночью ( $p=0,002$  и  $0,019$ ), чем в группе женщин без ожирения.

Т а б л и ц а 5 – Уровень липидов в плазме крови и гликемии при проведении острого токолиза гексопреналином, Ме (Q1-Q3)

Показатели	Ожирение (n=68)		<i>p1</i>	Нет ожирения (n=72)		<i>p2</i>
	Поступление	Через 24 часа		Поступление	Через 24 часа	
Холестерин общий, (ммоль/л)	4,51 (3,59-5,40)	5,51 (5,45-6,50)	0,005	4,49 (3,90-5,19)	4,00 (3,60-5,19)	0,081
Холестерин ЛПВП, (ммоль/л)	1,95 (1,50-2,25)	1,95 (1,80-2,22)	0,979	1,18 (1,09-1,79)	0,98 (0,91-1,23)	0,036
Холестерин ЛПНП, (ммоль/л)	2,31 (1,99-2,69)	2,62 (2,20-4,18)	0,007	2,09 (1,79-2,19)	2,11 (1,40-2,19)	0,174
Триглицериды, (ммоль/л)	1,75 (1,59-1,78)	2,32 (2,18-2,82)	0,002	1,74 (1,72-1,76)	1,76 (1,75-2,21)	0,021
Глюкоза, (ммоль/л)	4,75 (3,45-5,45)	6,30 (5,71-7,10)	0,001	4,24 (3,78-5,40)	4,49 (4,09-5,48)	0,301

Примечание: *p* – значимость различий данных при поступлении и через 24 часа токолиза в группе с ожирением; *p1* – значимость различий данных при поступлении и через 24 часа токолиза в группе без ожирения (*W* - тест Вилкоксона).

Через 24 часа острого токолиза гексопреналином у беременных с ожирением отмечалось увеличение уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП, триглицеридов, а также гликемии по сравнению с показателями этих пациенток при поступлении (таблица 5). Токолиз гексопреналином в течение суток у пациенток с нормальным ИМТ характеризовалась увеличением концентрации триглицеридов и снижением уровня холестерина ЛПВП. Значимых различий между исходными биохимическими показателями и значениями, полученными через 24 часа острого токолиза нифедипином, ни у пациенток с ожирением, ни у женщин с нормальным ИМТ не выявлено.

На четвертом (проспективном) этапе работы представлен алгоритма акушерской тактики у пациенток с ожирением группы высокого риска по спонтанным ПР. Пациентки групп сравнения ( $n=56$ ) и вмешательства ( $n=48$ ) наблюдались согласно приказу Минздрава России №1130н от 20.11.2020 г., но ведение группы вмешательства дополнено положениями алгоритма (рисунок 1). Анализируя целевые показатели течения и исходов беременности, установлено, что в группе вмешательства отмечалась меньшая частота угрожающих ПР (1 (2,1%) против 7 (12,5%);  $p=0,048$ ), чем в группе сравнения.

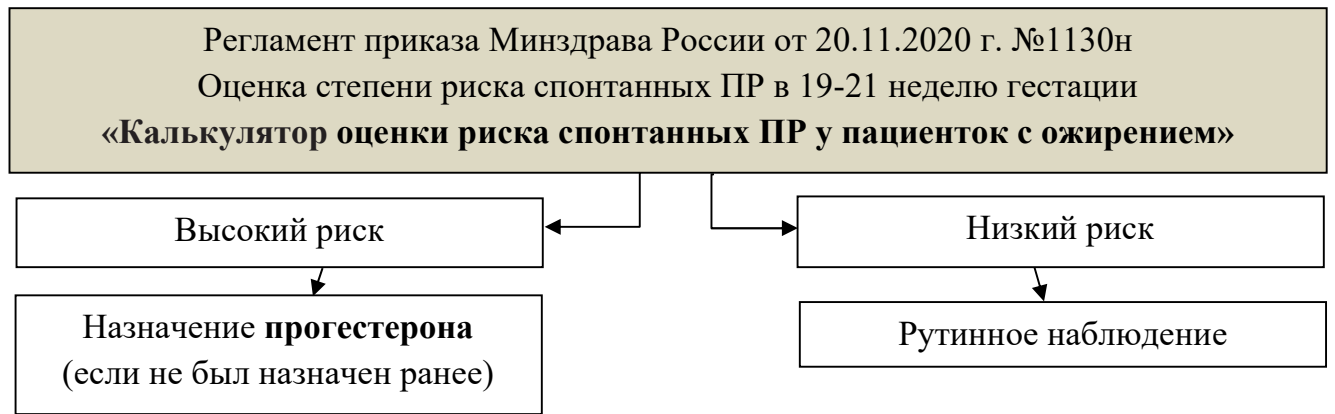


Рисунок 1. Алгоритм действий при оценке риска спонтанных ПР у пациенток с ожирением

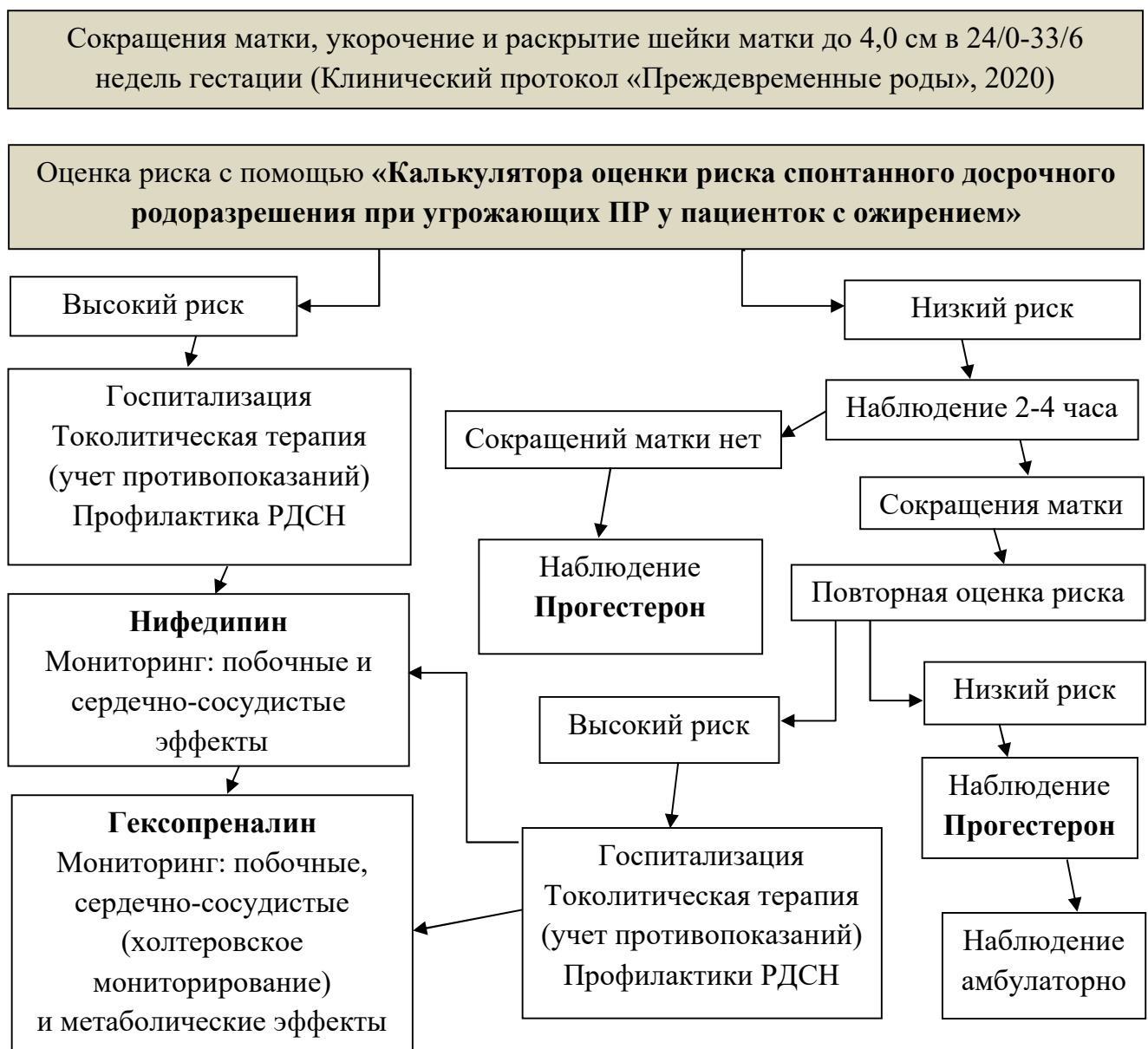


Рисунок 2. Алгоритм акушерской тактики при угрожающих ПР у пациенток с ожирением

Проведена оценка клинической эффективности алгоритма акушерской тактики при угрожающих ПР у пациенток с ожирением, основанного на оценке риска спонтанного досрочного родоразрешения (рисунок 2). Беременные с ожирением и угрожающими ПР группы сравнения (n=60) и группы вмешательства (n=58) наблюдались согласно регламенту клинического протокола «Преждевременные роды» (2020 г.), но акушерская тактика в группе вмешательства дополнялась положениями алгоритма. С помощью «Калькулятора оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР у пациенток с ожирением» в группе вмешательства на момент поступления в стационар выявлено 22 (37,9%) пациентки, имеющие высокий риск спонтанных ПР, а низкий риск неблагоприятного исхода гестации отмечен у 36 (62,1%) женщин, что стало основанием для дифференцированной тактики их ведения. Оценивая клиническую эффективность алгоритма акушерской тактики, установлено, что женщины в группе вмешательства реже госпитализировались (22 (37,9%) против 48 (80,0%);  $p < 0,001$ ), реже подвергались острому токолизу гексопреналином (6 (10,3%) против 35 (58,3%);  $p < 0,001$ ), а также у них реже проводилась профилактика РДСН (22 (37,9%) против 48 (80,0%);  $p < 0,001$ ), чем у пациенток в группе сравнения.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, определен клинико-anamnestический портрет пациенток с ожирением, родоразрешившихся спонтанно досрочно, а на основании выделенных независимых предикторов данного исхода беременности разработана модель, позволяющая верифицировать риск спонтанных ПР у этой категории женщин. Определены клинические, лабораторные и цервикометрические критерии, позволяющие охарактеризовать пациенток с ожирением и угрожающими ПР, родоразрешившихся спонтанно досрочно в течение 48 часов наблюдения, а также на основании этих данных создан прогностический инструмент относительно спонтанных ПР для респонденток с ожирением. Установлены показатели эффективности токолитической терапии, и получены данные о безопасности острого токолиза гексопреналином и нифедипином в зависимости от ИМТ беременных женщин. Вышесказанное позволило обосновать акушерскую тактику у беременных с ожирением группы высокого риска по спонтанным ПР, оценить ее эффективность и по результатам оценки рекомендовать положения данной тактики для внедрения в систему практического здравоохранения.

## ВЫВОДЫ

1. Спонтанные ПР у пациенток с ожирением ассоциированы с характерным для этой категории женщин комплексом клинико-анамнестических факторов. Независимыми предикторами спонтанных ПР являются: варикозная болезнь (ОШ 2,92, 95% ДИ: 1,66-5,11), ПР в анамнезе (ОШ 7,33, 95% ДИ: 2,49-21,57), угрожающий выкидыш в I триместре (ОШ 3,81, 95% ДИ: 2,08-6,97), длина шейки матки (ОШ 0,37, 95% ДИ: 0,22-0,63) и количество лимфоцитов в периферической крови (ОШ 1,59, 95% ДИ: 1,38-2,97) в 19/0-21/0 неделю гестации, что включено в скрининговую модель прогнозирования данного исхода беременности для этой категории пациенток.
2. Спонтанное досрочное родоразрешение в течение 48 часов при угрожающих ПР у пациенток с ожирением ассоциировано с возрастом старше 35 лет (ОШ 2,34, 95% ДИ: 1,03-5,31), гипертонической болезнью (ОШ 2,32, 95% ДИ: 1,00-5,36), миомой матки (ОШ 3,41, 95% ДИ: 1,06-10,90), ПР в анамнезе (ОШ 3,41, 95% ДИ: 1,06-10,90), угрожающим выкидышем в I триместре (ОШ 2,32, 95% ДИ: 1,00-5,36), ИЦН (ОШ 2,95, 95% ДИ: 1,10-7,90) и многоводием (ОШ 3,41, 95% ДИ: 1,06-10,90), увеличением количества лейкоцитов, нейтрофилов в периферической крови и уровня С-реактивного белка и ферритина в плазме крови, а также с частотой детекции фПСИФР-1 в цервикальном секрете (ОШ 3,34, 95% ДИ: 1,55-7,18).
3. При угрожающих ПР среднее время до родов у пациенток с ожирением меньше, чем у женщин без ожирения и зависит от паритета: у повторнородящих выявлена связь с длиной шейки матки  $\geq 25$  мм, а у первородящих длина шейки матки значения не имеет, как и срок гестации для всех беременных с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Наибольшую прогностическую ценность в отношении спонтанного досрочного родоразрешения в течение 48 часов при угрожающих ПР в 24/0-27/6 и 28/0-33/6 недель гестации имеют значения цервикометрии у пациенток с ожирением длина шейки матки 21 и 22 мм, а у беременных без ожирения - 15 и 20 мм.
4. Для пациенток с ожирением разработана модель оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения в течение 48 часов при угрожающих ПР, включающая независимые предикторы: срок беременности (ОШ 1,61, 95% ДИ: 1,02-2,55), длину шейки матки (ОШ 0,47, 95% ДИ: 0,28-0,79), уровень С-реактивного белка (ОШ 1,94,

95% ДИ: 1,16-3,25) и обладающая лучшими характеристиками при сравнении с отдельными показателями цервикометрии или фПСИФР-1.

5. Частота пролонгирования беременности после острого токолиза у пациенток с ожирением не отличается от результатов у женщин без ожирения и не зависит от применения препарата (гексопреналин или нифедипин) и срока гестации. Острый токолиз гексопреналином и нифедипином у беременных с ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> ассоциирован с меньшей частотой «легких» побочных эффектов (тошнота, тремор) и выраженностью снижения АД, чем у женщин с нормальным ИМТ, но у пациенток с ожирением при назначении бета-адреномиметика более выражены тахикардия, снижение вариабельности кардиального ритма, увеличение частоты аритмий сердца, а также нарушения липидного спектра плазмы и повышение уровня гликемии, чем у респондентов без ожирения.
6. Разработанная схема акушерской тактики у беременных с ожирением группы высокого риска по спонтанным ПР, позволяющая принимать решения относительно необходимости проведения вмешательств, основываясь на оценке риска неблагоприятного исхода гестации, позволяет уменьшить количество эпизодов, угрожающих ПР, а также частоту госпитализации, назначения токолитических препаратов и глюкокортикоидов для профилактики РДСН.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В 19/0-21/0 неделю гестации пациенткам с ожирением в комплексе регламентированных мероприятий по ведению беременности рекомендуется провести учет клинико-анамнестических независимых предикторов спонтанных ПР: наличия варикозной болезни, ПР в анамнезе, угрожающего выкидыш в I триместре, а также длины шейки матки, определенной методом трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии и количества лимфоцитов в периферической крови с последующей оценкой риска спонтанных ПР при помощи «Калькулятора оценки риска спонтанных ПР у пациенток с ожирением». Пациентки, определенные в группу высокого риска по спонтанным ПР, а значит имеющие показатель оцененного риска  $\geq 0,300$  ( $\geq 30,0\%$ ), подлежат назначению 200 мг микронизированного прогестерона в виде капсул для вагинального введения (если препарат не был назначен раньше) на срок не менее, чем до полных 34 недель беременности.

2. При наличии клинических признаков угрожающих ПР у пациенток с ожирением (болезненные маточные сокращения  $\geq 4$  за 30 минут, изменения шейки матки в динамике - укорочение и/или раскрытие маточного зева) в 24/0-33/6 недель беременности в комплексе регламентированных мероприятий рекомендуется выделять независимые предикторы спонтанного досрочного родоразрешения: срок беременности, длину шейки матки, верифицированную с помощью трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии, а также уровень С-реактивного белка для последующей оценки риска, используя «Калькулятор оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР у пациенток с ожирением» (ссылка [calc1.wifi-technology.ru](http://calc1.wifi-technology.ru)). Пациенткам с высоким риском по спонтанному досрочному родоразрешению (показатель риска  $\geq 0,400$  ( $\geq 40,0\%$ )), необходимо проведение острого токолиза и профилактики РДСН глюкокортикоидами (дальнейшие мероприятия при оказании помощи пациенткам с ожирением и угрожающими ПР рекомендуется проводить согласно разработанному для этой цели алгоритму акушерской тактики).
3. При интерпретации данных трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии у пациентки, поступившей в стационар с угрожающими ПР, в отношении прогноза спонтанного досрочного родоразрешения необходимо учитывать наличие ожирения и гестационный срок проведения исследования. Так для прогноза спонтанного досрочного родоразрешения в течение 48 часов при угрожающих ПР у пациенток с ожирением в 24/0-27/6 и 28/0-33/6 недель гестации пороговыми значениями цервикометрии, обладающими наилучшими тестовыми характеристиками, является длина шейки матки 22 и 21 мм, а для женщин с нормальным ИМТ длина шейки матки 15 и 20 мм.
4. Назначение нифедипина, как препарата первой линии, должно быть приоритетным при планировании острого токолиза при угрожающих ПР у пациенток с ожирением. Объем мониторинга при проведении токолитической терапии нифедипином у пациенток с ожирением может быть ограничен регламентом клинических рекомендаций «Преждевременные роды» (2020 г.). Острый токолиз гексопреналином при наличии ожирения должен быть дополнен холтеровским мониторированием ЭКГ для своевременной оценки характера аритмий сердца с возможной корректировкой режима токолиза у этих пациенток.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020618824.** Программа для прогнозирования развития осложнений у беременных групп высокого риска по преждевременным родам: № 2020618047: заявл. 28.07.2020: опубл. 05.08.2020 / О.М. Чистякова, О.В. Радьков, Л.В. Гуреева; правообладатель ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. – 1 с.
2. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020621365.** Клинико-анамнестическая характеристика беременных групп высокого риска по преждевременным родам: № 2020621232: заявл. 28.07.2020: опубл. 05.08.2020 / О.М. Чистякова, О.В. Радьков, Л.В. Гуреева; правообладатель ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России. – 1 с.
3. **Патент №2745027 Российская Федерация, МПК G01N 33/48.** Способ оценки риска реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек: №2020124960: заявл. 28.07.2020: опубл. 18.03.2021 / О.М. Чистякова, Л.Ю. Гребенщикова, О.В. Радьков, Л.В. Гуреева; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, Бюл. №8. – 6 с.
4. Прогнозирование реализации внутриутробной инфекции при досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек / О.М. Чистякова, Л.Ю. Гребенщикова, Л.В. Гуреева, О.В. Радьков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, № 6. – С. 71-75 (**Перечень ВАК, МБД Scopus**).
5. Влияние токолитической терапии гексопреналином на вариабельность ритма сердца, липидный спектр и уровень гликемии у беременных с ожирением / Л.В. Гуреева, О.М. Чистякова, Е.К. Парамонова, О.В. Радьков // Acta Biomedica Scientifica. – 2021. – Т. 6, № 1. – С. 7-12 (**Перечень ВАК, МБД Scopus**).
6. Гуреева, Л.В. Предикторы исхода беременности при преждевременных родах / Л.В. Гуреева, О.М. Чистякова, А.А. Радионов // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки. - 2021. - № 6. - С. 187-190 (**Перечень ВАК**).
7. Эффективность и безопасность токолитической терапии гексопреналином в зависимости от индекса массы тела у беременных / Л.В. Гуреева, О.М. Чистякова, Л.Ю.

- Гребенщикова, С.В. Колбасников, О.В. Радьков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 4. – С. 75-80 (**Перечень ВАК, МБД Scopus**).
8. Значение ультразвуковой цервикометрии для прогнозирования преждевременных родов у беременных с нормальной массой тела и ожирением / Л.В. Гуреева, О.М. Чистякова, Л.Ю. Гребенщикова, О.В. Радьков // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 5. – С. 90-95 (**Перечень ВАК, МБД Scopus**).
  9. Преждевременные роды: анализ показателей работы Тверского областного клинического перинатального центра имени Е.М. Бакуниной за 5 лет / О.М. Чистякова, О.В. Радьков, Л.Ю. Гребенщикова, Л.В. Гуреева // Материалы XX Юбилейного Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя». – М., 2019. – С. 85.
  10. Чистякова, О.М. Клинико-anamnestические факторы риска преждевременных родов / О.М. Чистякова, Л.В. Гуреева // Материалы VII межвузовской научно-практической конференции «Молодежь и медицинская наука». - Тверь, 2019. – С.89.
  11. Гуреева, Л.В. Современные взгляды на клиничко-патогенетические особенности преждевременных родов / Л.В. Гуреева, О.М. Чистякова, О.В. Радьков // Верхневолжский медицинский журнал. – 2020. – Т. 19, Вып. 1. – С. 36-40.
  12. Гуреева, Л.В. Влияние клиничко-anamnestических факторов риска преждевременных родов на исход беременности в зависимости от индекса массы тела у пациенток / Л.В. Гуреева, О.М. Чистякова, О.В. Радьков // Тверской медицинский журнал. – 2020. - №2. – С. 16-25.
  13. Chistyakova, O.M. Clinical and anamnestic risk factors for infectious diseases in premature newborns / O.M. Chistyakova, L.V. Gureeva // The International Scientific Conference «Topical Issues of Medicine». – Stavropol: StSMU, 2020. – p. 44.
  14. Гемодинамические эффекты токолиза гексопреналином у беременных с ожирением / Л.В. Гуреева, О.М. Чистякова, О.В. Радьков // Материалы XV Международного конгресса по репродуктивной медицине. - М., 2021. - С. 128-129.
  15. Гуреева, Л.В. Роль ультразвуковой цервикометрии в определении риска спонтанных преждевременных родов у беременных, стратифицированных по индексу массы тела / Л.В. Гуреева, О.М. Чистякова, О.В. Радьков // Материалы Пленума Правления Российского общества акушеров-гинекологов и XIV Регионального научно-образовательного форум «Мать и Дитя». – М., 2021. – С. 41-42.