Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
РАДЬКОВ Олег Валентинович

Тверь – 2021 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

ВВЕДЕНИЕ ……..... 4-13

ГЛАВА 1. ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ И ОЖИРЕНИЕ: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СПОНТАННОГО ДОСРОЧНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ И ВОПРОСЫ ТОКОЛИЗА (обзор литературы)… 14-32

1.1. Эпидемиологические и патогенетические особенности спонтанных преждевременных родов у пациенток с ожирением ……... 14-19

1.2. Предикторы спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих преждевременных родах…… 20-28

1.3. Токолитическая терапия при угрожающих преждевременных родах: стратегия эффективности и безопасности ……... 28-32

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ……..……... 33-44

2.1. Организация исследования и принципы формирования выборок ….. 33-39

2.2. Трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия …….…… 39-40

2.3. Холтеровское мониторирование ЭКГ …….. 40-41

2.4. Лабораторные методы исследования …… 41-43

2.5. Методы статистической обработка полученных данных …… 43-44

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ …… 45-116

3.1. Оценка риска развития спонтанных преждевременных родов у беременных с ожирением ……..…. 45-65

3.1.1. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток ……..….. 45-56

3.1.2. Модель оценки риска спонтанных преждевременных родов у беременных с ожирением ……..... 56-65

3.2. Оценка риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих преждевременных родах у пациенток с ожирением …….. 65-88

3.2.1. Клинико-анамнестические факторы, ассоциированные со спонтанным досрочным родоразрешением при угрожающих преждевременных родах, у пациенток с ожирением ……. 65-75

3.2.2. Ультразвуковая цервикометрия и оценка риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих преждевременных родах у пациенток с ожирением …….. 76-88
3.2.3. Модель оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих преждевременных родах у пациенток с ожирением…. 89-94
3.3. Эффективность и безопасность токолитической терапии у беременных с ожирением ……. 95-112
3.3.1. Эффективность, побочные эффекты и кардио-метаболическое влияние токолитической терапии гексопреналином у беременных с ожирением ……... 95-104
3.3.2. Эффективность, побочные эффекты и кардио-метаболическое влияние токолитической терапии нифедипином у беременных с ожирением ……... 104-112
3.4. Схема акушерской тактики у пациенток с ожирением группы высокого риска по спонтанным преждевременным родам и оценка ее эффективности …….. 112-116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ……..…….…….. 117-135
ВЫВОДЫ ……... 136-137
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ……... 138-139
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ …….…….... 140-141
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ …….…… 142-165

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ежегодно в России 4,3-6,0% родов происходит до полных 37 недель беременности (в странах Европы от 5,3 до 14,7%), что не имеет тенденции к снижению, а в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 этот показатель, к сожалению, только увеличивается [39, 41, 92, 113, 196]. Более миллиона из 15 миллионов детей, родившихся при преждевременных родах (ПР), погибает от причин, ассоциированных с недоношенностью, а оставшиеся жить, часто страдают от необратимой недостаточности статуса здоровья и оказываются инвалидами [38, 45, 66, 73]. Каждый третий случай материнской смертности непосредственно связан с ПР, а в течение последующего за спонтанным досрочным родоразрешением десятилетия жизни риск женщины умереть от разных причин оказывается повышенным вдвое [76, 95, 220]. Однако, несмотря на значительные успехи медико-биологической науки и организации медицинской помощи, частота спонтанных ПР вне зависимости от экономического уровня страны не снижается [96, 115, 116, 162].

В XXI веке ожирение стало наиболее распространенным заболеванием у женщин, а рост его распространенности наблюдается абсолютно во всех странах мира. Прогнозируется, что к 2025 году около четверти всех женщин в мире, будут иметь индекс массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м^2, но уже сегодня частота ожирения среди женщин в возрасте 20–39 лет составляет не менее 31,8% [3, 48, 134, 172]. Ожирение матери является строгим предиктором осложнений беременности, так с увеличением ИМТ возрастает риск развития гестационного сахарного диабета, преэклампсии, частоты кесарева сечения, макросомии и мертворождения [18, 124, 136, 141]. Учитывая глобальность двух проблем, очевидным является наличие точек соприкосновения между ними [130, 138, 140, 200], однако эпидемиология и патологическая физиология не может дать исчерпывающий ответ о том, как ожирение влияет на частоту ПР, а также каков механизм такого влияния, что затрудняет создание

инструментов для прогнозирования спонтанных ПР у пациенток с ИМТ ≥30 кг/м2 на всех этапах наблюдения.

Спонтанные ПР, как «большой акушерский синдром» ассоциированы с множеством механизмов реализации. Так внутриматочная инфекция обнаруживается в 50,0% всех случаев спонтанного досрочного родоразрешения, но с другой стороны, у половины женщин определяется асептическое воспаление с участием молекулярных факторов, связанных с повреждением (DAMPs) и инфламмасомами, причем именно такой вариант характерен для патогенеза ПР у пациенток с ожирением [120, 124, 137, 149]. Исходя из этого, для системы оказания медицинской помощи пациенткам с ожирением необходима разработка доступных маркеров воспалительного ответа в качестве критериев прогнозирования спонтанных ПР. Рутинная оценка клинических признаков (сокращения матки и изменение структуры шейки матки) не может являться адекватным критерием прогнозирования спонтанного досрочного родоразрешения у пациенток с угрожающими ПР, так как связана со слишком высокой частотой ложноположительных результатов, необоснованным назначением токолиза и глюкокортикоидов (стратегия «лечить всех») [99, 100, 143, 150, 163]. В этой связи актуальным является поиск предикторов указанного неблагоприятного исхода гестации при угрожающих ПР, призванных корректно определять беременных, относящихся к разным клиническим группам (например, с ожирением), обоснованно нуждающихся в медикаментозном вмешательстве.

Определение длины шейки матки трансвагинальным ультразвуковым методом позволяет объективно оценить вероятность реализации сократительной активности матки в спонтанное досрочное родоразрешение при угрожающих ПР, а также интерпретировать данные цервикометрии в контексте клинико-анамнестических факторов каждой пациентки (паритет, срок гестации беременной при поступлении) [11, 69, 79, 105, 160, 178]. Однако по причине крайней фрагментарности данных об ассоциации ИМТ беременных с показателями трансвагинальной цервикометрии, не существует достаточного представления о том, как сведения о длине шейки матки у пациенток с ожирением могут быть использованы в качестве предикторов спонтанных ПР в клинике.

Токолитики могут пролонгировать беременность на 48 часов не менее, чем у 75,0% пациенток с угрожающими ПР, что позволяет провести антенатальную профилактику респираторного дистресс-синдрома новорожденных глюкокортикоидами, а также осуществить перевод *in utero* в акушерский стационар III группы, но сам по себе токолиз не способствует улучшению перинатальных показателей [17, 45, 66, 89]. В отсутствие четких доказательств того, что один токолитик более эффективен, чем другой, относительная безопасность является основной причиной выбора одного из них [6, 60, 74, 109]. Однако данные об изучении частоты побочных и кардио-метаболического эффектов препаратов для токолитической терапии у женщин с угрожающими ПР и ожирением в литературе практически отсутствуют, поскольку в большинстве проведенных исследований они попадали под критерии исключения по причине наличия дополнительных сопутствующих экстрагенитальных заболеваний у матери [119, 125, 134, 184]. Тем ни менее, проблема эффективного и безопасного токолиза для беременных с ожирением остается нерешенной.

Степень разработанности темы исследования

Клинико-анамнестические факторы, определяемые в когортных исследованиях в качестве независимых предикторов спонтанных ПР, определяют селективность скрининговых систем неблагоприятного исхода беременности [13, 114, 153, 192, 194]. Однако прогностического инструмента для оценки риска спонтанных ПР у пациенток с ожирением не разрабатывалось.

Современное акушерство обладает постоянно пополняющимся перечнем факторов, ассоциированных со спонтанным досрочным родоразрешением при угрожающих ПР, включая данные ультразвуковой трансвагинальной цервикометрии [80, 127, 128, 218]. Однако разработка моделей прогноза, включающих маркеры реализации сократительной функции матки в течение 48 часов при недоношенной гестации у женщин с ожирением и угрожающими ПР не проводилась.

Побочные эффекты токолитических препаратов широко изучались, и большинство из них определено относительно конкретной фармакологической группы [6, 110, 147, 187, 209]. Однако для обоснования подходов к безопасному токолизу

у пациенток с ожирением, учитывая клинико-лабораторные особенности этих женщин, необходимы сведения о побочных и кардио-метаболических эффектах токолитиков среди этих респонденток.

Учитывая имеющуюся актуальность научно-практической проблемы при ее очевидно недостаточной разработанности, были сформулированы цель и задачи настоящего 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 трансвагинальной ультразвуковой 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 (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020621365 от 05.08.2020 г.), 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 (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2020618824 от 05.08.2020 г.).

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, родоразрешившихся спонтанно досрочно, а из факторов, ассоциированных с данным исходом гестации, выделены независимые предикторы для рекомендуемой модели оценки риска ПР у беременных с ожирением, реализованной в виде «Калькулятора оценки риска спонтанных ПР у пациенток с ожирением», позволяющей определять пациенток с высоким риском спонтанных ПР для направленного проведения среди этой группы профилактических мероприятий.

Показано, что наличие ожирения у пациенток обусловливает типичные для них клинико-лабораторные факторы, а также особенности цервикометрических критериев, ассоциированные со спонтанным досрочным родоразрешением при угрожающих ПР, что при комплексном анализе позволило рассчитать модель данного исхода гестации и реализовать ее для внедрения в виде «Калькулятора оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР у пациенток

с ожирением», который позволяет верифицировать беременных с ожирением, нуждающихся в токолитической терапии при угрожающих ПР.

Получены представления о зависимости наличия ожирения у женщин с эффективностью токолитической терапии, а также с выраженностью побочных эффектов и кардио-метаболическим влиянием токолитиков, что позволило обосновать рациональные подходы к проведению наиболее безопасного острого токолиза в группе пациенток с ожирением.

Сформулированы принципы акушерской тактики у женщин с ожирением группы высокого риска по спонтанным ПР, учитывающие прогнозирование спонтанного досрочного родоразрешения, критерии необходимости проведения острого токолиза, а также рациональный выбор токолитического препарата, что позволит улучшить клинические результаты заявляемых лечебно-профилактических мероприятий у этих пациенток.

Методология и методы исследования

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

Первый этап работы - исследование «случай - контроль» для выявления факторов, ассоциированных со спонтанными ПР у беременных с ожирением. Анализировались данные двух групп пациенток с ожирением (основных), где в одну вошли женщины со спонтанными ПР (n=158), а в другую с родами в срок (n=153). По аналогичному принципу выделены две группы сравнения из пациенток без ожирения: со спонтанными ПР (n=202) и срочными родами (n=168).

На втором этапе в исследовании «случай-контроль» выявлялись факторы, ассоциированные со спонтанным досрочным родоразрешением при угрожающих ПР у пациенток с ожирением. Основная группа респонденток с ожирением делилась дополнительно на группы: группа пациенток, родоразрешившимися в течение 48 часов (n=47) и группу женщин, родивших за время равное или более 48 часов от поступления (n=77). Аналогичным образом разделена группа женщин без ожирения (группа сравнения), где женщин было 61 и 69 соответственно.

Третий этап заключался в анализе эффективности и безопасности гексопреналина и нифедипина, применяемых в качестве препаратов для токолитической терапии. В основной группе (пациентки с ожирением) 68 женщин получали терапию гексопреналином, а 56 – нифедипином, в группе контроля (пациентки без ожирения) таковых было 72 и 43 респондентки соответственно.

На четвертом этапе (проспективном) осуществлена оценка эффективности акушерской тактики у женщин с ожирением группы высокого риска по спонтанным ПР. Суммарно две группы вмешательства представлены 104 пациентками, другие две группы сравнения суммарно включали 118 женщин.

Клинико-анамнестическая характеристика пациенток в зависимости от исследовательского этапа включала в себя трансвагинальную ультразвуковую цервикометрию, холтеровское мониторирование электрокардиограммы, лабораторные методы исследования (анализ гемограммы, уровень гликемии, параметры спектра липидов крови, уровень белков острой фазы воспаления и качественное определение в цервикальном секрете фосфорилированной формы протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста). Анализ фактических данных пациенток выполнен с помощью статистических методов исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Риск спонтанных ПР у пациенток с ожирением определяется их клинико-анамнестическим 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-анамнестические и лабораторные факторы, а также 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, нуждающихся в 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 различается, 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, а также сформулированных на их основании выводов достигалась путем последовательного выполнения исследовательского плана диссертации, использованием достаточных по объему выборок на всех этапах работы, а также применением адекватных, для подтверждения выдвинутых гипотез, биостатистических инструментов.

Основные положения диссертации представлены на XX Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2019); VII межвузовской научно-практической 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 научно-практической конференции с международным участием «Молодежь и медицинская наука» (Тверь, 2020); XV Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2021); XIV региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2021).

Апробация диссертации состоялась на научно-практической конференции с участием сотрудников кафедр акушерства и гинекологии, хирургии и анестезиологии-реаниматологии, поликлинической педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, а также ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной».

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором диссертации сформулирована исследовательская гипотеза и разработана поэтапная схема по реализации доказательной базы при защите тезисов, выдвинутых в работе. Автор лично разработал унифицированную анкету для фиксации клинико-анамнестических, электрофизиологических и лабораторных показателей, характеризующих респонденток выделенных групп. Сформирована и зарегистрирована тематическая база данных для учета и статистического анализа клинико-лабораторных показателей обследованных женщин (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020621365 от 05.08.2020 г. «Клинико-анамнестическая характеристика беременных групп высокого риска по преждевременным родам»). Автор принимал участие в клиническом наблюдении пациенток в проспективных группах, в сборе образцов крови для исследования, проведении холтеровского мониторирования, осуществил весь спектр статистического анализа фактических данных выборок. Автором лично подготовлены и представлены материалы научных статей для публикации в научно-практических журналах, а также непосредственно текст диссертационной работы.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования, включая разработанные модель оценки риска спонтанных ПР у беременных с ожирением и модель оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР у пациенток с ожирением, реализованные в прикладных калькуляторах, внедрены в клиническую практику медицинских организаций Тверской области всех групп, оказывающих медицинскую помощь женщинам во время беременности, в родах и в послеродовом периоде.

Основные положения научной работы включены в учебные программы дисциплины «Акушерство и гинекология» федерального государственного образовательного стандарта высшего образования – специалитет по специальности 31.05.01 Лечебное дело и 31.05.02 Педиатрия (2020, 2021), используются в программе подготовки клинических ординаторов к первичной специализированной аккредитации по специальности «Акушерство и гинекология» (2020, 2021) при подготовке кадров

высшей квалификации в ординатуре, а также для преподавания слушателям на факультете дополнительного профессионального образования, реализуемом на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

Результаты диссертационного исследования представлены в 15 печатных работах, включая 5 публикации в журналах, входящих в актуальный Перечень рецензируемых научных изданий, определенных ВАК Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций (из них 4 публикации в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus), а также включая 3 работы, приравненные к публикациям в рецензируемых изданиях, в которых излагаются основные научные результаты диссертации, а именно, один патент на изобретение Российской Федерации, одно свидетельство о государственной регистрации программы для электронных вычислительных машин и одно свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Объем и структура диссертации

Диссертация в текстовом формате представлена на 165 страницах и включает в себя иллюстративный материал из 48 таблиц и 37 рисунков. Структура работы содержит введение, обзор литературы по заявленной теме исследования, описание материалов и методов исследовательской части, главу «Результаты собственных исследований», заключение, а также выводы и практические рекомендации, что соответствует регламенту ГОСТа 7.0.11-2011. Список литературы, на которые в диссертации имеются ссылки, включает 61 публикацию на русском и 161 работу на английском языке.

ГЛАВА 1. ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ И ОЖИРЕНИЕ: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СПОНТАННОГО ДОСРОЧНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ И ВОПРОСЫ ТОКОЛИЗА (обзор литературы)

1.1. Эпидемиологические и патогенетические особенности спонтанных преждевременных родов у пациенток с ожирением

Ежегодно, в течение последнего десятилетия, в мире до 15 миллионов детей рождаются до полных 37 недель беременности, а преждевременные роды (ПР) являются основной причиной потери человеческого потенциала и важнейшей медико-социальной, а также экономической проблемой во всем мире. Осложнения, ассоциированные с ПР, являются ведущей прямой причиной неонатальной смертности, на которую приходится более миллиона из 5,9 миллионов детских смертей в мире в год, и второй по частоте причиной смерти детей в возрасте до 5 лет после пневмонии [38, 66, 81, 116, 220]. Выжившие дети, родившиеся до срока, страдают от отдаленных последствий недоношенности в виде инфекционных заболеваний, бронхопульмональной дисплазии, детского церебрального паралича, слепоты, глухоты, задержки интеллектуального развития, которые нередко приводят к инвалидности [39, 41, 113. 143, 196]. Кроме того, матери, родившие преждевременно имеют более чем двухкратное увеличение риска смерти в последующие после родов 10 лет (преимущественно от кардио-метаболических заболеваний) по сравнению с матерями, родившими при доношенном сроке беременности [95].

В целом ПР по целому ряду эпидемиологических и этио-патогенетических причин признаны «большим акушерским синдромом», а клинически включают в себя три фенотипа [42, 49, 66, 122]. Так, до 70% всех случаев ПР представлены спонтанными ПР, около 30-40% являются ПР, инициированными преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), а до 20% случаев ПР происходят в результате индукции по медицинским показаниям [1, 33, 114, 163]. Выделение указанных клинических фенотипов ПР определяет дифференцированно оказывать по-

мощь пациенткам с ПР. Для разработки эффективной стратегии по сокращению частоты ПР важно корректно и своевременно оценивать причины и факторы риска такого исхода гестации [13, 47, 153]. В отличие от немодифицируемых факторов риска, таких как раса и генетическая предрасположенность, ожирение является потенциально изменяемой и предотвратимой причиной неблагоприятных неонатальных исходов [3, 4, 5, 21, 138]. Материнское ожирение увеличивает риск гестационного диабета, преэклампсии, плацентарной недостаточности, а у потомства женщин с ожирением выше частота пороков развития, макросомии, детского церебрального паралича, эпилепсии, сниженного нейропсихического развития [34, 40, 48, 140, 172]. Указанные обстоятельства, вероятно, могут быть причиной более высокой частоты у пациенток с ожирением спонтанного досрочного родоразрешения и ПР по медицинским показаниям (индуцированных ПР). Однако сведения об ассоциации между ожирением и другим фенотипом ПР, а именно, спонтанным досрочным родоразрешением, оказываются противоречивыми [18, 124, 130, 149].

Риск ПР для пациенток с ожирением может модифицироваться рядом факторов. Таковыми являются возраст матери и ее этническая принадлежность. Согласно результатам исследования, проведенного на выборке из более 7 миллионов одноплодных беременностей, по данным Национальной системы статистики США за 2016 и 2017 годы, в общей популяции ожирение у матери значимо связано с повышенным риском спонтанных ПР (относительный риск (ОР) =1,18). Однако у белых, а также латиноамериканских женщин моложе 20 лет и у афроамериканцев моложе 30 лет ожирение снижало этот риск, но повышало его у лиц, принадлежавших к этим расам, но в возрасте 20 или 30 лет и старше [73, 141, 216]. Нужно отметить, что ожирения является независимым фактором риска спонтанных и индуцированных ПР только при одноплодной гестации, но не у женщин с многоплодной беременностью. Риск ПР у пациенток с многоплодием может быть также повышен, но только за счет индуцированных ПР при тяжелой форме ожирения [21, 136].

Есть также мнение, что ожирение является строгим и часто единственным фактором риска преимущественно индуцированных ПР, причем этот риск увели-

чивается при избыточной прибавке массы тела у женщины во время гестации. Однако, недостаточная прибавка в весе при беременности у женщин с ожирением связана с более высокой распространенностью спонтанных ПР и ПР, инициированных ПРПО [172]. С другой стороны, риск спонтанных ПР и ПР, ассоциированных с ПРПО, у пациенток с ожирением изменяется U-образно в зависимости от прибавки веса за беременность. Так при недостаточном (менее 7,0 кг) или избыточном (более 12,7 кг) увеличении веса риск возрастает, но если женщина с ожирением прибавляет в весе 7,0-9,4 или 9,5-12,7 кг (средние показатели), то вероятность спонтанных ПР оказывается ниже, чем у респонденток с нормальными значениями ИМТ [135, 216]. В свою очередь по данным мета-анализа R.F. Goldstein и соавт. [75], включавшем более миллиона женщин с ИМТ ≥30 кг/м^2, показано, что прибавка веса до родов менее рекомендуемых показателей связана с повышением риска спонтанных ПР, а для пациенток с прибавкой выше рекомендуемой, вероятность спонтанного досрочного родоразрешения снижается.

По мнению ряда исследователей, ожирение может быть предиктором преимущественно сверхранних (экстремально ранних) спонтанных ПР (22/0–27/6 недель), но не в 28/0-31/6 или 32/0-36/6 недель у первородящих пациенток, причем риск спонтанного досрочного родоразрешения в указанные сроки увеличивается с ростом ИМТ матери, повышаясь в 6,2-15,2 раза при наличии III степени ожирения. Аналогичная картина, но с меньшим риском, наблюдается у повторнородящих [53, 69, 141]. Подобная закономерность установлена для популяции Швеции (в анализе данные более 1,5 миллиона женщин), где риск экстремально ранних спонтанных ПР оказался значимо выше у пациенток с любой степенью ожирения, тогда как частота ранних ПР (28/0-31/6 недель) и ПР (32/0-33/6 недель) только при наличии ожирения II и III степени [138, 139]. В ряде европейских стран за 17 лет наблюдений (более миллиона респонденток) установлено, что ожирение влияет на риск спонтанных ПР J-образно (с резким превышением при III b степени (ИМТ ≥50 кг/м^2), причем как экстремально ранних ПР, так и ранних ПР и ПР, но для последних этот рост был в 2 раза менее выраженным [136, 139, 140, 162]. В отечественной литературе относительно срока спонтанных ПР, ассоциированного с ожирением,

единого мнения нет. Так, в одной работе указывается, что именно экстремально ранние спонтанные ПР характерны для пациенток с ожирением [59], тогда как в другой данная закономерность не прослежена [32]. Кроме того, наличие ожирения до беременности в российских выборках увеличивает совокупный шанс развития всех фенотипов ПР, но начиная с 28 недель (4,42 раза), более влияя при этом на вероятность спонтанных ПР в сроке 28/0-32/6 недели (ОР=6,05), в сравнении со сроком гестации 33/0-36/6 недель (ОР=4,03) [18, 55, 57]. Нужно отметить, что в случае признания ожирения фактором риска ПР при любом гестационном сроке устанавливается прямая корреляция между увеличением этого риска и повышением ИМТ наблюдаемых пациенток [13, 23]. Вместе с тем, кроме клинически выраженного ожирения как такового, для пациенток с угрожающими и совершившимися спонтанными ПР характерны более высокие значения ИМТ и толщина кожной складки у выше, чем для женщин со срочными родами [21, 26, 54].

Важным является то обстоятельство, что результаты некоторых исследований не относят ожирение матери к факторам риска спонтанных ПР или даже указывают на протективную роль ИМТ ≥30 кг/м^2 в отношении спонтанного досрочного родоразрешения [192, 200]. Так из данных S.L. Averett и E.K. Fletcher [77] следует, что женщины, страдающие ожирением до беременности, имеют более длительный срок гестации и меньшую вероятность рождения недоношенного ребенка. По данным других авторов, у женщин с ожирением риск спонтанных родов в сроке менее 37 или 34 недели согласно результатам многофакторного регрессионного анализа, оказывался почти в два раза более низким, чем в общей популяции (ОР=0,57), причем этот риск снижался по мере увеличения ИМТ пациенток. Объяснялась такая закономерность более низкой частотой у женщин с ожирением длины шейки матки менее 25 мм. Однако те же исследователи определили у женщин с ожирением индуцированных ПР все-таки было больше, что прямо коррелировало с ИМТ пациенток [82, 130, 192, 200]. Вместе с тем, для женщин с ожирением у которых отмечались угрожающие ПР, но гестация завершилась родами в срок, оказывается характерной более высокая частота ожирения, чем для родивших спонтанно преждевременно (7,8% против 3,3%; p=0,045) [26]. В свою очередь,

наличие ожирения может вовсе не являться фактором риска угрожающих ПР и, как следствие, спонтанных ПР [3, 21], так и ПР любого фенотипа [108].

Интересным в отношении влияния ожирения на риск спонтанных ПР является «парадокс Симпсона». Так в общей популяции у женщин с ожирением частота спонтанных ПР была выше, чем в группе без ожирения, а показатели ОР увеличивались по мере роста ИМТ респонденток. Для ожирения I степени ОР=1,10, а для II и III степени ОР=1,15 и 1,26 соответственно. Однако при анализе данных женщин только с ожирением без сопутствующих заболеваний отмечались значимо более низкие значения ОР: 0,96, 0,95 и 0,98 соответственно. Такое же изменение ОР наблюдалось и среди женщин с ожирением и только с сопутствующими заболеваниями: 0,92; 0,89; и 0,89. Такими образом, отсутствие «эффекта смешивания» у пациенток с ожирением обеспечивало парадоксальное влияние на частоту ПР [62].

Реализация влияния ожирения на вероятность спонтанных ПР преимущественно путем развития в организме женщин хронического низкоуровневого метаболического воспаления, которое также может привести и к другим патологическим состояниям во время беременности [76, 149]. Подтверждением этой теории может являться тот факт, у беременных с ожирением риск развития воспаления в хориоамниальной области до начала родов повышен на 60%, и хориоамнионит возникает в 1,6 раз чаще, чем у женщин с нормальными значениями ИМТ [140].

Результаты клинико-экспериментальных исследований указывают, что примерно в половине случаев спонтанных ПР у пациенток с ожирением можно выявить индуцированный инфекцией хориоамнионит, в то время как в остальных 50% случаев определялся стерильный воспалительный ответ [164]. Активация системы врожденного иммунитета в амниотической полости и хориоамниотических мембранах, вероятно, представляет недостающее звено между ожирением матери и патогенезом спонтанных ПР. В том случае, когда инфекционный фактор не обнаружен, ведущую роль играют эндогенные сигналы опасности, возникающие в результате некроза или клеточного стресса жировой ткани, а также изменений гликемического статуса (молекулярные структуры, связанные с повреждением, damage

associated molecular patterns (DAMP). Далее происходит сборка инфламмасом - высокомолекулярных внутриклеточных комплексов, представляющие первую линию защиты не только от микробной инвазии, но и от клеточного стресса [120. 154]. Указанные события приводят к увеличению секреции провоспалительных цитокинов, хемокинов и, особенно, адипонектинов (адипокинов), что в совокупности создает хронический провоспалительный статус в маточных и хориоамниальных тканевых структурах и реализуется в виде спонтанных ПР [124, 149].

Жировая ткань, являющаяся крупнейшим эндокринным и паракринным органом, а ее состояние может определять развитие дислипидемии у женщин во время беременности, причем такой сценарий наиболее характерен для пациенток с ожирением. Нужно отметить, что дислипидемия увеличивает частоту ПР и среди респонденток, не имеющих ожирения. В этой связи показано, что дислипидемия увеличивает риск всех фенотипов ПР (ОР=1,49), включая индуцированные (ОР=1,41) до 32 недель гестации, причем вероятность спонтанных ПР увеличивается в большей степени (ОР=1,54). При этом гиперхолестеринемия повышает вероятность ПР более, чем в 2,9 раза, а гипертриглицеридемия в 3,4 раза [108, 137]. У беременных с ожирением снижена адаптация к метаболическим изменениям гестации. Это способствует развитию дислипидемического состояния у матери, что прямо или косвенно связано со спонтанными ПР и передачей высокого уровня липидов плоду. Наиболее активно в патогенезе спонтанных ПР участвует холестерин, включая холестерин в составе липопротеидов низкой плотности, а также триглицериды, причем указанные липидные фракции влияют на иммунную систему [4, 10, 18, 106]. Установлена связь между фактором некроза опухолей альфа (TNF-α), адипонектинов и уровнем высвобождение липидов жировыми клетками, т.е. TNF-α индуцируется липолиз, который в свою очередь повышает концентрацию этого цитокина («порочный круг») [106, 212]. Нужно отметить, что дислипидемия – модифицируемый фактор коррекция которого у беременных с ожирением до беременности или на ранних сроках гестации может являться значимым механизмом снижения частоты спонтанных ПР [75, 134, 212].

1.2. Предикторы спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих преждевременных родах

Современная стратегия прогнозирования, а также предотвращения спонтанных ПР включает разработку и валидацию системы предикторов данного исхода гестации, а также комплекс лечебно-профилактических мероприятий, предусматривающие преимущественно охват двух целевых групп пациенток [41, 207, 221]:

1. Пациентки на прегравидарном этапе, в течение I или начале II триместра беременности (*асимптомные пациентки*). Цель – выделить группу высокого риска по реализации спонтанных ПР, определить характер и продолжительность профилактических вмешательств.
2. Пациентки с признаками угрожающих ПР в сроке 22/0 (24/0)-33/6 недель беременности (*симптомные пациентки*). Цель – определить необходимость и возможность транспортировки в стационар третьей группы, а также показания к проведению токолитической терапии и профилактике респираторного дистресс-синдрома новорожденных глюкокортикостероидами.

Таким образом, определяющим фактором в принятии решения на всех этапах оказания медицинской помощи, является применение прогностического инструментария, определяющего вероятность наступления спонтанных ПР [219]. В этой связи предложен обширный перечень маркеров ПР, которые можно использовать для прогнозирования такого исхода беременности [37, 168, 192], включая клинико-анамнестические факторы [13, 31, 59, 150], наличие мужского пола плода [197], индекс ПР [154, 199], плазменные, амниотические и цервикальные биомаркеры, ассоциированные с разными звеньями патогенеза спонтанных ПР [78, 182, 208], а также данные трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии [79, 169, 215].

Более половины спонтанных ПР могут быть ассоциированными с клинически выраженной или субклинической инфекцией, а гистологический хориоамнионит отмечается примерно в 60% случаев спонтанных досрочных родоразрешений [39, 49, 157, 164]. В этой связи маркеры системного или интраамниального воспалительного синдрома могут быть обоснованными предикторами спонтанных ПР [12,

22, 181]. В последнее время возобновлен интерес к поиску связи между рутинными параметрами гемограммы и спонтанными ПР [122, 210]. В большинстве работ указывается, что для пациенток со спонтанными ПР характерны более высокие показатели лейкоцитов, нейтрофилов, но более низкий уровень лимфоцитов в периферической крови, чем для женщин, родивших в срок, причем, указанные показатели являются маркерами спонтанного досрочного родоразрешения у пациенток с угрожающими ПР [142, 180, 210, 214]. Однако не все авторы усматривают связь между показателями лейкограммы и спонтанными ПР [72, 83]. С другой стороны, маркерами воспаления являются количество тромбоцитов и тромбоцитарные индексы, а пороговое количества тромбоцитов, тромбокрита, показатели объема и площади тромбоцитов, а также тромбоцит-лимфоцитарное соотношение могут быть недорогими неинвазивными предикторами ПР [83, 210]. Известным является факт, что уровень гемоглобина и гематокрита повышен, когда объем плазмы недостаточен, что является возможным объяснением более высоких их значений между 20-30 неделями беременности у женщин с высоким риском спонтанных ПР [214]. В последние годы нейтрофил-лимфоцитарное соотношение (НЛС) стало новым потенциальным биомаркером воспаления, оказалось, что оно коррелирует с различными неблагоприятными исходами, особенно в акушерстве [72]. Так, значения НЛС оказались самыми эффективными независимыми предикторами спонтанных ПР в любом сроке [122, 210]. Причем уровни НЛС и лимфоцит-моноцитарного соотношения (ЛМС) демонстрируют свою высокую прогностическую ценность в отношении спонтанных ПР уже за 10 недель до появления симптомов угрожающих ПР, а значит указанные маркеры могут выполнять роль предикторов в скрининге [121, 142]. Кроме того, оказалось, что НЛС отрицательно коррелирует со сроком ПР и массой новорожденных, а также является предиктором неонатального сепсиса у недоношенных детей [121, 219]. Уровни комбинированного маркера (соотношение длины шейка матки к НЛС), а также само значение НЛС и длина шейки матки в группе пациенток с угрожающими ПР и родоразрешением до 34 или 37 недель значительно отличались от таковых в группе срочных родов, а при многофакторном ана-

лизе комбинированный маркер (значение менее 0,29) оказался наиболее эффективным независимыми прогностическими факторами прогностическим маркером спонтанных ПР [142, 180]. Сведения о свойствах НЛС подтверждают данные метаанализа 2021 года [193], где показано, что НЛС значимо выше у женщин со спонтанными ПР, а сам относительный показатель лейкограммы может быть биомаркером прогнозирования ПР, а для получения более убедительных доказательств необходимы дальнейшие исследования. Аналогичными свойствами обладает суррогатный маркер системного воспаления – ЛМС, а его уровень значимо выше у пациенток с угрожающими ПР, которые родили преждевременно, по сравнению с женщинами, у которых беременность была пролонгирована более 37 недель. Кроме того, ЛМС отрицательно коррелирует со сроком спонтанных ПР [206].

Большинство авторов считают уровень С-реактивного белка значимым предиктором спонтанного досрочного родоразрешения, причем таковым он является при любом сроке угрожающих ПР [122, 180, 181, 182]. Так, его концентрация в плазме крови оказывается в 2 раза выше, а в амниотической жидкости в 8 раз при сравнении с образцами пациенток, доносивших беременность [80]. Однако есть и иное мнение, согласно которому медиана С-реактивного белка сыворотки в группах спонтанных ПР и срочных родов не различалась, а значит, по мнению авторов, измерение уровня этого маркера воспаления не будет полезно при скрининге спонтанных ПР [94]. Прокальцитонин является биомаркером системного воспаления, однако его уровни не различались между женщинами с ПР и срочными родами. Однако, молекулы этого фактора не обладают предикторными свойствами для спонтанных ПР в течение 7 и 14 дней после тестирования, а также при поступлении в 24-32 недели [112]. В отношении же уровня ферритина (использован критерий исключения – наличие анемии у женщины) показано, что он демонстрирует более высокие значения у пациенток с угрожающими ПР, родивших досрочно, чем у женщин с угрожающими ПР, доносивших беременность, вне зависимости от паритета респонденток, а также негативно коррелирует со сроком беременности при родоразрешении и массой новорожденных [174, 179, 205]. По данным других исследователей, на фоне отсутствия различий между группами по уровню железа, общей

железосвязывающей способности и гемоглобина, содержание ферритина было выше в 4 раза у женщин со спонтанными ПР, чем со срочными родами, что может быть использовано в качестве биомаркера родов до полных 37 недель [103, 180]. В последнее время разрабатываются и валидируются методы прогнозирования спонтанных ПР, основанные на выделении значимых предикторов такого исхода гестации с созданием моделей или номограмм [13, 59, 168]. Для асимптомных пациенток разработаны и используются: американская (PRAMS) [153] или корейская (KOPEN) [194]. Авторы из Франции, предложили калькулятор вероятности спонтанных ПР у пациенток с угрожающими ПР в течение 48 часов и до 32 недель, который включает предикторы: срок беременности, длина шейки матки, анамнез по ПРПО, вагинальное кровотечение и сокращения матки [86, 100]. Австрийский калькулятор для аналогичных целей включает предикторы: срок беременности, ПРПО, длину шейка матки, С-реактивный белок и цервикальный фетальный фибронектин (фФН) [127]. Система Quantitative Instrument for the Prediction of Preterm Birth (QUIPP) Королевского лондонского колледжа включает срок беременности, количественный анализ цервикального фФН и данные длины шейки матки. Применение данной системы предложено в качестве альтернативы стратегии «лечить всех» («*treat-all strategy*») у пациенток с угрожающими ПР, а также у асимптомных женщин высокого риска по спонтанным ПР [99, 101 ,102, 165].

Большие надежды в отношении прогнозирования спонтанного досрочного родоразрешения возлагаются на использование маркеров деградации внеклеточного матрикса, как самостоятельных тестов, а именно фФН, фосфорилированного протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (фПСИФР-1) и плацентарного альфа-микроглобулина-1 (ПАМГ-1) [78, 208, 219]. Однако каждый из биомаркеров имеет особенности применения и ограничения. Так, фПСИФР-1 корректно определяет риск спонтанных ПР и коррелирует с индексом Бишопа только до 30 недель беременности [2, 123]. Мета-анализ A. Conde-Agudelo и R. Romero [88] относительно цервикального фПСИФР-1 показал, что тот потенциально полезен для выявления пациентов с угрожающими ПР, которые не могут родить в тече-

ние 48 часов. Однако его общая прогностическая способность для выявления симптомных и асимптомных женщин с риском ПР ограничена. С другой стороны, ПАМГ-1 является лучшим предиктором неизбежных спонтанных ПР по сравнению с фПСИФР-1, отдельно или в сочетании с измерением длины шейки матки. В некоторых клинических ситуациях тест на ПАМГ-1 является значительно лучшим предиктором неизбежных спонтанных ПР в течение 7 дней после тестирования, чем фПСИФР-1 [39, 41, 156]. В системном обзоре, посвященном фФН, показано, что он является эффективным биомаркером прогноза спонтанных ПР в течение 48 часов, 7 суток и <34 недель и включен в большинство калькуляторов расчета риска спонтанных ПР [80]. Однако его эффективность может быть сравнима с клиническими данными, включенными в индекс ПР [198]. Кроме того, положительный тест ПАМГ-1 оказывается более чем в 4 раза более надежен, чем положительный тест на фФН в прогнозировании неизбежных спонтанных ПР и позволяет избежать ложноположительных тестов, которые значимо чаще отмечаются для фФН [159, 208].

Одним из ранних изменений в организме матери, предшествующих спонтанным ПР, является укорочение шейки матки, которое может быть обнаружено за несколько недель до реализации родовой деятельности, что делает данные цервикометрии наиболее часто и эффективно применяемым тестом для прогноза спонтанных ПР [79, 115, 219]. Преимуществами ультразвуковой цервикометрии при сравнении с другими тестами являются: возможность исследования при кровотечении, после полового акта и влагалищного исследования, обеспечивает немедленные результаты, можно повторить в течение 24–48 часов, а недостатком: требуется дополнительное обучение и ресурсы [78, 169, 202, 215]. Кроме длины шейки матки в качестве ультразвуковых предикторов используют: величину маточно-шеечного угла, железистый индекс, расширение внутреннего зева шейки матки (*cervical funneling*), феномены амниотического сладжа и акустического затухания, индексы консистенции шейки матки и соотношения толщины миометрия к длине шейки матки, а также цервикальную эластографию [11, 57, 82, 169, 217].

Согласно заключению систематического обзора и мета-анализа 2016 г. отмечается, что знание о длине шейки матки у женщин с симптомами угрожающих ПР

было связано с уменьшением времени для принятия решения в отношении назначения токолиза, снижением частоты спонтанных ПР до 37 недель беременности (ОР=0,64 или на 36%), а также более поздним гестационным сроком на момент родоразрешения при угрожающих ПР [71, 84, 105, 186]. Кроме того, знание о длине шейки матки при угрожающих ПР сокращает продолжительности пребывания в стационаре и долю пациенток, находившихся в стационаре ≤3 дней [216]. Использование данных ультразвуковой цервикометрии при ведении пациенток с угрожающими ПР в Испании и Германии сократило количество госпитализаций с 45% в первый год внедрения до 23% через 5 лет, а частота спонтанных ПР при этом не изменилась. Затраты от ненадлежащей госпитализации при этом снизились с 60 420,76 евро в 2009 году до 29 998,04 евро в 2014 году [97, 107]. Принятие решений по госпитализации и проведению токолиза при угрожающих ПР на основании данных измерения длины шейки матки в Нидерландах (180 000 родов всего ежегодно) и отказ от стратегии «лечить всех» позволяет экономить до 14,4 миллионов евро, что является эффективной медико-экономической стратегией [90, 91].

Нужно отметить, что пороговое значение длины шейки матки, разделяющее пациенток на группы высокого и низкого риска по спонтанным ПР, различаются/меняются в зависимости от национальных рекомендаций и когортных исследований [79, 128, 169, 203]. Согласно отечественным рекомендациям «короткой» шейкой матки считается верификация ее длины <25 мм [33, 35, 41, 220]. Аналогичного мнения придерживаются и иностранные авторы, указывая, что пороговая длина шейки матки <25 мм значимо связана с риском спонтанных ПР при угрожающих ПР и корректно прогнозирует время родов в течение 7 и 14 дней с учетом также раскрытия шейки матки [63, 161, 173]. Из других источников следует, что токолитическая терапия показана только при длине шейки матки <15 мм, так как риск спонтанных ПР в 5,2 раза выше, чем если длина шейки матки составляет ≥15 мм [171, 213]. С другой стороны, для принятия решения в отношении назначения токолиза при длине шейки матки 15-30 мм требуется дополнительное тестирование с помощью биомаркеров [98, 160, 165, 166]. Нужно также иметь в виду, что даже в случае успешного пролонгирования беременности на 7 дней, риск спонтанных ПР

в течение следующих 2-4 недель у женщин с длиной шейки матки <10 мм при выписке из больницы повышен в 4-8 раз [178]. Учитывая разнообразие используемых пороговых цервикометрических показателей, нужно иметь в виду, что чувствительность цервикометрии в ряду пороговых значений 10-15-20-25-30 мм растет, а специфичность теста снижается [211].

Существует мнение, данные о длине шейки матки могут выступать в качестве надежного предиктора спонтанных ПР в течение 48 часов, 7 суток и до 35 недель [188]. Однако, анализируя данные цервикометрии, есть необходимость учитывать ИМТ, срок поступления, паритет пациентки, которые влияют на предикторные свойства длины шейки матки. Так как женщины с ожирением, поступающие с симптомами угрожающих ПР, почти в 2 раза реже имеют короткую шейку матки (<25 мм), но чаще длину шейки матки выше 75 перцентиля, чем беременные с нормальным весом [200, 218]. Интересно, что повышение ИМТ на каждый 1,0 кг/м^2 увеличивает длину шейки матки на 0,25 мм. [69, 130, 192]. Наличие более длинной шейкой матки может являться механизмом снижения частоты спонтанных ПР у пациенток с ожирением [196, 218]. Однако несмотря на то, что ожирение связано с большей длиной шейки матки, для пациенток с нарушением жирового обмена ассоциация данных цервикометрии со снижением частоты спонтанных ПР не установлено [20]. Срок поступления также определяет пороговые значения цервикометрии, так у женщин в сроке <32 недель беременности, пороговая точка 25 мм для прогнозирования спонтанных ПР, тогда как для женщин, поступивших позже 32 недель - 15 мм [204]. Оптимальные пороги для прогнозирования спонтанных ПР в течение 14 дней: 36 мм, 32,5 мм, 24 мм и 20,5 мм при поступлении в сроках 32, 30, 27 и 24 недель соответственно [202, 203]. У первородящих шейка матки при угрожающих ПР короче, но с другой стороны ее длина в качестве предиктора спонтанных ПР лучше, чем у повторнородящих, что стоит учитывать при интерпретации данных цервикометрии [69, 158]. Кроме того, цервикометрия имеет ограниченное значение для прогноза спонтанных ПР у повторнородящих женщин из-за возможного наличия у них в анамнезе ПР [129]. Женщины с анамнезом по спонтанным ПР имеют более короткие шейки, повышенный риск повторных спонтанных ПР в

сроке <35 недель, а прогностический порог длины шейки матки у них составляет <30 мм [93]. В качестве предикторов спонтанных ПР у первородящих женщин может использоваться как тест на фФН, так и длина шейки матки <20 мм, тогда как для повторнородящих женщин тест на фФН неэффективен, а рекомендована только оценка длины шейки матки, но с порогом <25 мм [165, 166].

Для оптимизации прогностических возможностей цервикометрии в отношении спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР предпринято комбинированное использование данных измерения длины шейки матки и других предикторов. Рекомендуют проводить цервикометрию у женщин с угрожающими ПР только среди пациенток, имеющих оценку по шкале Бишопа не менее 4 баллов, что сокращает на 30% количество ложноположительных результатов [177]. Обязательно учитывать расширение внутреннего зева шейки матки, так как у пациенток с длиной шейки матки <20 мм наличие *cervical funneling* увеличивает риск родоразрешения в 25 раз в течение 48 часов и в 50 раз в течение 7 суток [155]. При цервикометрии следует ориентироваться не на абсолютные значения (<25 мм), а на индивидуальную оценку длины шейки матки (перцентильный калькулятор), что улучшает верификацию пациенток с неизбежными спонтанными ПР [158]. У женщин с угрожающими ПР учитывать разницу в длине двух последовательных измерений, что по мнению авторов в 3 раза повышало эффективность цервикометрии особенно для женщин с длиной шейки матки ≤10 мм [170]. Наибольшее число исследований и противоречивых мнений в отношении прогноза спонтанных ПР связано с исследованием роли комбинации данных ультразвуковой цервикометрии с биомаркерами. Так, измерение длины шейки матки 15-30 мм в сочетании с тестом на фФН улучшает идентификацию женщин с низким риском спонтанных ПР в течение 7 дней, а количественное тестирование фФН может как улучшать, так и не оказывать влияния на качество этого прогноза по сравнению с качественным тестированием фФН [98, 156, 166, 198]. Пациентки, неродившие в течение 7 дней при длине шейки матки <15 мм имеют одинаковую точность оценки риска спонтанных ПР при длине шейки матки 15-30 мм в сочетании с позитивным тестом на фФН [171]. По мнению других исследователе, анализ фФН в цервико-вагинальном секрете в сочетании с

ультразвуковым измерением длины шейки матки не улучшает прогноз ПР в течение недели, а также при скрининге по выделению группы высокого риска [158, 187]. В сочетании с длиной шейки матки 15-30 мм или 10-25 мм тест фПСИФР-1 или ПАМГ-1 может быть использован в качестве альтернативы тесту фФН для прогнозирования спонтанных ПР в течение недели, а длина шейки матки <15 или <10 мм не требует подтверждения биомаркерами, при этом тестовые свойства у анализа на ПАМГ-1 оказываются лучше, чем у фПСИФР-1, [2, 43, 87]. Тестирование ПАМГ-1 в цервико-вагинальной жидкости в сочетании с длиной шейки матки ≤15 мм позволяет прогнозировать спонтанные ПР в течение 7-14 дней на фоне симптомов угрожающих ПР со 100% положительной прогностической ценностью [85].

1.3. Токолитическая терапия при угрожающих преждевременных родах: стратегия эффективности и безопасности

Подавление сокращений матки с помощью лекарственных препаратов - часть концепции помощи пациенткам с угрожающими ПР, однако по очевидным причинам токолитики все еще используются слишком часто и слишком долго [38, 56, 114, 220]. Однако, при угрожающих ПР у каждой третьей женщины с схватки прекращаются спонтанно, до 50% пациенток без токолиза рожают в доношенном сроке и только около 10% в течение 7 дней [45, 144, 151, 167]. Принципы современной стратегии токолиза: 1) использование токолитиков не улучшает перинатальные исходы, но связано дает возможность выиграть время для того, чтобы кортикостероиды реализовали свою эффективность, а также осуществить транспортировку *in utero* в медицинское учреждение с отделением интенсивной терапии новорожденных (стационар III группы); 2) в кратчайшие сроки использовать самую безопасную токолитическую терапию в тщательно отобранных случаях; 3) отсутствие реакции на токолиз может быть связано с наличием инфекции / воспаления (хориоамнионит или воспалительный синдром плода); 4) поддерживающий токолиз неэффективен и применяться не должен [96, 132, 151]. В таблице 1 приведены данные по основным токолитикам, чье использование допускается национальными и международными клиническими руководствами [33, 41, 66, 143, 163, 167].

Таблица 1 – Характеристика токолитических препаратов (адаптация)

Токолитик	Разрешено применение	Пролонгация гестации на 48 часов	Побочные эффекты матери	Побочные эффекты плода	Снижение неонатальной смертности и РДСН	Объем мониторинга	Стоимость
Бета-адреномиметик	+	++	+++	++	-	Высокий	Средняя
Индометацин	*off-label*	+ (+)	(+)	+ (+)	-	Низкий	Низкая
Атозибан	+	++	(+)	-	-	Низкий	Высокая
Нифедипин	*off-label*	++ (+)	+	(+)	-	Низкий	Низкая

Примечание: РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденных

Существующие токолитики имеют возможность пролонгировать беременность на двое суток не более чем у 75% пациенток, а также обладают побочными эффектами для матери и плода, поэтому вопросы эффективности и безопасности – ведущие в оптимизации фармакотерапии при угрожающих ПР [10, 45, 132]. Так в отношении данных об эффективности токолитических препаратов можно отметить, что наиболее целесообразно при угрожающих ранних ПР оказалось назначение нифедипина, а в 32-33 недели как блокатора кальциевых каналов, так и гексопреналина [49]. Атозибан в 24–27 недель в 1,6 раза оказывал более выраженный эффект для пролонгирования гестации при сравнении с бета-адреномиметиком, а в 28-33 недели этот показатель возрастал более, чем в 2 раза, при том, что блокатор окситоциновых рецепторов также имел лучше профиль безопасности, чем гексопреналин [51, 52, 60]. В свою очередь, нифедипин как токолитик был в 2 раза эффективнее, чем бета-адреномиметики (ритодрин, тербуталин), а также индометацин и магния сульфат, при том, что частота побочных эффектов указанных препаратов значимых различий не имела [131, 148, 175, 184]. Стоит отметить, что после 90 минут лечения нифедипина значимо снижал сокращения матки, но эффективность токолиза в течение 48 часов, срок беременности при родах и неонатальные

осложнения не различались с данными группы плацебо [187]. Однако при сравнении с бета-адреномиметикомами токолиз нифедипином при сублингвальном и пероральном применении ассоциировался с более низкой неонатальной заболеваемостью, что авторы объясняли более высокой токолитической эффективностью (в 4,8 раза выше при сравнении с гексопреналином) и более низкой частотой побочных эффектов, чем у бета-адреномиметиков [17, 58, 109, 145]. Кроме того, лечение нифедипином при угрожающих ПР связано с более низкими затратами, чем терапия атозибаном, что обусловлено более низкой частотой госпитализаций в отделения интенсивной терапии новорожденных в группе нифедипина [89], хотя эффективность кальциевого блокатора в целом могла быть и ниже, чем у атозибана [6]. Однако по данным международного мультицентрового исследования Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour (APOSTEL-III), 48-часовой токолиз с нифедипином или атозибаном приводит к аналогичным перинатальным исходам, а частота побочных эффектов со стороны матери не различалась [146] или все-таки была выше у женщин, получавших кальциевый блокатор [6]. Эффективность токолиза гексопреналином при пролонгировании гестации на 48 часов и 7 суток оказывалась ниже таковой у атозибана в 1,3 раза, что позволило пролонгировать беременность на 6,5 дня меньше, чем при применении блокатора окситоциновых рецепторов [15, 51, 52]. Сравнивая же эффективность сульфат магния и бета-адреномиметика, авторы не нашли различий между этими препаратами равно, как и по частоте их побочных эффектов в отношении матери [111].

Токолиз менее эффективный у пациенток с проявлениями системного и внутриамниотическим воспалением, верифицируемого по уровню С-реактивного белка, интерлейкинов 6 и 8, а также и отрицательно коррелирует с ИМТ женщины [125, 181, 182]. В свою очередь эффективность токолиза в 2 раза выше при комбинированном применении вагинальных суппозиториев с прогестероном или силденафила цитрата с нифедипином беременности [68, 147] или аллилэстренола с бета-адреномиметиком [133]. Кроме того, генетическая составляющая влияет на частоту пролонгирования беременности и побочных эффектов на фоне токолитической те-

рапии. Так, пациенты с генотипом АА полиморфизма rs1042717 и генотипа СС полиморфизма rs1042719 гена *ADRB2* имели значимо меньшую частоту (на 78,0%) побочных эффектов при токолизе бета-миметиками ниже, чем у носителей других генотипов [74]. При проведении острого токолиза в 22-27/6 недель пациентки с генотипом 390СС гена *IL1RN* и 936СС гена *VEGFA* значимо чаще родоразрешаются в течение 7 дней, а после 28 недель указанные генотипы не оказывают значимого влияния на сроки наступления спонтанных ПР [25]. У носителей гомозиготного Arg16 генотипа полиморфизма Arg16Gly гена *ADRB2* эффективность токолиза гексопреналином оказывается лучше на 25%, чем у носителей аллеля Gly [9, 67]. У носителей аллеля А и генотипа СС локусов rs10774053 и rs215994 гена *CACNA1C* в 1,5 раза чаще отмечаются побочные эффекты при использовании ритодрина [70].

Частота побочных эффектов токолитиков выше при многоплодной беременности и при наличии сопутствующих заболеваний у матери, а также зависит от применяемого препарата [65]. Так, терапия бета-адреномиметиком у женщин с гестационным сахарным диабетом, ассоциировалась с большей потребностью в инсулине [209], а у новорожденных от матерей старше 35 лет чаще развивалась гипогликемии новорожденных после острого токолиза этим препаратом [126]. Частота побочных эффектов бета-адреномиметиков увеличивается с возрастом женщины, а у пациенток с ожирением оказывается в 2,29 раза выше, чем у женщин с нормальным ИМТ [183]. Кроме того, риск побочных реакции для матери при лечении агонистом β-адренорецепторов при сравнении с атозибаном выше в 22 раза, в 8 раз чаще вызывает тахикардию плода, РДСН и асфиксию новорожденных, а при сравнении с нифедипином в 12 раз [15, 65]. Вместе с тем, токолиз ритодрином характеризовался значимым снижением уровня систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и калия, но значимым увеличением средней ЧСС и уровня глюкозы, чем таковые были при назначении нифедипина, атозибана, а также плацебо [104, 119]. В свою очередь частота побочных эффектов в группах беременных, получавших нифедипин, гексопреналин и атосибан составила 38,9%, 12,3% и 82,3% соответственно [6, 52, 60, 61]. Причем острый токолиз указанным бета-адреноми-

метиком явился причиной неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую систему у 34,0% респонденток, у 24,7% на центральную нервную систему, а также у 26,0% и 16,7% на желудочно-кишечный тракт и показателей крови соответственно [17, 58]. Инфузия гексопреналина и ритодрина оказывает влияние и на вариабельность ритма сердца, значимо снижая чувствительность кардиального барорефлекса, а также уменьшая значения мощности спектра сердечно ритма во всех диапазонах, что в свою очередь может ассоциироваться с понижением антиаритмогенного барьера и быть фактором риска аритмий сердца [16, 110, 185]. В отличие от бета-адреномиметиков блокатор окситоциновых рецепторов не оказывал значимого негативного влияния на сердечно-сосудистую систему, включая параметры вариабельности ритма сердца [10, 195]. Систематический обзор от 2019 год указывает на то, что атосибан вызывал меньшее побочных эффектов у матери, чем нифедипин, без различий по длительности пролонгирования беременности [190]. Однако, пероральное введение нифедипина для токолиза не оказывает негативного влияния на функцию или морфологию сердца плода [222]. По данным эхокардиографии у беременных после 48 часов терапии этим препаратом отрицательных эффектов на структуру и функцию сердца не наблюдалось, хотя на фоне двухкратного снижения показателей по балльной оценки на боли на фоне угрожающих ПР, значимо снижалось САД, ДАД при некотором повышении ЧСС [176].

Таким образом, спонтанные ПР, как глобальная медико-социальная проблема широко освещается в научной литературе, однако исследованиям неблагоприятного исхода беременности у женщин с ожирением внимания уделено недостаточно, а имеющиеся сведения весьма противоречивы. Очевидно, что предикторы спонтанных ПР у пациенток с ожирением должны иметь свои особенности, а методики токолиза для данной группы женщин обладать характерными подходами к эффективности и безопасности. Однако результаты научных работ по этому направлению в литературе представлены крайне фрагментарно. Учитывая важность научно-практической проблемы, решено было разработать акушерскую тактику при угрожающих ПР у пациенток с ожирением, а также провести оценку ее эффективности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Принципы формирования выборок и организация исследования

Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Тверского государственного медицинского университета» Минздрава России (ректор –доктор мед. наук, профессор Чичановская Л.В.). Клиническая часть работы проведена на базе ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной» (главный врач – кандидат мед. наук Гребенщикова Л.Ю.) в период с 2016 по 2020 годы. Проведение научно-исследовательской работы разработано в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (редакция 2008 года) и в соответствии с положениями Приказа Минздрава России «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» №200н от 01.04.2016 г. Проект протокола исследования утвержден на заседании локального Этического комитета ФГБОУ ВО «Тверского государственного медицинского университета» Минздрава России.

Таблица 2 – Общее количество родов и структура ПР в ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной» в 2016-2020 годах, n (%)

Годы	Родов всего	ПР всего	22/0-27/6 недель	28/0-32/6 недель	33/0-36/6 недель
2016	3267	427 (13,1%)	45 (1,5%)	146 (4,4%)	236 (7,2%)
2017	2755	339 (12,3%)	20 (0,7%)	111 (4,1%)	208 (7,5%)
2018	2936	350 (11,9%)	24 (0,8%)	114 (3,9%)	212 (7,2%)
2019	3047	378 (12,4%)	29 (0,9%)	145 (4,8%)	204 (6,7%)
2020	2682	308 (11,5%)	45 (1,7%)	86 (3,2%)	177 (6,6%)
Всего:	14 687	1 802 (12,3%)	163 (1,1%)	602 (4,1%)	1037 (7,1%)

В таблице 2 представлено общее количество родов, а также количество ПР со структурой относительно гестационного срока, проведенных в медицинском учреждении третьей группы, которым в Тверской области является ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной» в 2016 – 2020 годах.

Пациентки, родоразрешившиеся в течение указанного периода в этом медицинском учреждении, составили популяцию, на которой проведено обследование, взятое за основу всех четырех этапов выполнения диссертационной работы.

Первый этап работы заключался в ретроспективном, обсервационном, аналитическом исследовании «случай - контроль» для выявления факторов, ассоциированных со спонтанными ПР у беременных с ожирением алиментарно-конституциональной формы, отмечавшимся при постановке на учет до 12 недели гестации, которое определялось по ИМТ (кг/м^2), вычисляемому по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{Масса тела (кг)} / \text{Рост (м2)}$$

Значения ИМТ≥30 кг/м^2 верифицировало пациенток, как имеющих ожирение. Выявленные факторы, ассоциированных со спонтанными ПР, у этих пациенток включались в скрининговую модель оценки риска данного исхода беременности. Информация на этом этапе работы получена путем выкопировки клинико-статистических данных из медицинской документации (индивидуальная карта беременной и родильницы ф. № 111/у; история родов ф. № 096/у; карта развития новорождённого ф. № 097/у) с внесением сведений в формализованную анкету.

Выделены две основные группы - пациентки с ожирением (группы I и II) и две группы сравнения - респондентки без ожирения (ИМТ 18,5-24,9 кг/м^2) (группы III и IV). Введение групп сравнения было необходимо для выяснения факторов, ассоциированных со спонтанными ПР, специфичных только для пациенток с ожирением, а также факторов, независящих от ИМТ респонденток, но соответственно также отмечаемых у женщин с ожирением. Так I группа («случай») включала 158 женщин с угрожающими ПР в сроке 24/0-33/6 недель и последующим спонтанным досрочным родоразрешением в сроке полных 37 недель; II группа («контроль») представлена 153 пациентками со срочными родами; III группа («случай») состояла из 202 пациенток с угрожающими ПР в 24/0-33/6 недель, у которых произошло спонтанное досрочное родоразрешением в сроке полных 37 недель; IV группа («контроль») включала 168 респонденток, которых родоразрешились на доношенном сроке беременности. Респондентки для данного этапа исследования были отобраны случайным методом при соответствии критериям включения и исключения.

Критерий включения в группы «случай»:

1) угрожающие ПР в 24/0-33/6 недель при поступлении с исходом в спонтанное досрочное родоразрешение.

Критерий включения в группы «контроль»:

1) спонтанные роды на доношенном сроке беременности.

Критерии исключения из групп «случай»:

1) наличие противопоказаний к проведению токолитической терапии [33, 39, 41];
2) сахарный диабет (СД) до беременности, манифестный СД, гестационный СД с инсулинотерапией;
3) индуцированное досрочное родоразрешение по медицинским показаниям;
4) роды, инициированные ПРПО, и срок гестации при поступлении ≥34 недель;
5) беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), многоплодная беременность;
6) акушерская ситуация, требующая родоразрешения путем кесарева сечения по показаниям со стороны матери или плода при поступлении.

Критерии исключения из групп «контроль»:

1) СД до беременности, манифестный СД, гестационный СД с инсулинотерапией;
2) роды, инициированные ПРПО;
3) преэклампсия / эклампсия; преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты;
4) гибель плода, пороки развития у плода, не совместимые с жизнью;
5) беременность в результате ВРТ, многоплодная беременность;
6) акушерская ситуация, требующая родоразрешения путем кесарева сечения по показаниям со стороны матери или плода при поступлении.

Второй этап работы заключался в проведении ретроспективного обсервационного аналитического исследования «случай - контроль» для выявления факторов, ассоциированных со спонтанным досрочным родоразрешением при угрожающих ПР у пациенток с ожирением. Выделялась основная группа (группа 1), состоящая из 124 респонденток с ожирением и угрожающими ПР, а также группа сравнения (группа 2), представленная 130 пациентками без ожирения и угрожающими

ПР. В качестве порогового времени до спонтанного родоразрешения принят отрезок в 48 часов. Группа 1 и 2 делились дополнительно на две группы каждая: группа 1.1 («случай») представлена 47 пациентками с ожирением, родоразрешившимися спонтанно преждевременно в течение 48 часов; группа 1.2 («контроль») включала 77 женщин с ожирением, родивших за время ≥48 часов от начала наблюдения; группа 2.1 («случай») состояла из 61 пациентки без ожирения, которые родили в течение 48 часов спонтанно преждевременно; в группу 2.2 («контроль») вошли 69 респонденток, родоразрешившихся во временном промежутке ≥48 часов.

Критерии включения в группы «случай»:

1) угрожающие ПР в 24/0-33/6 недель, определенные на основании жалоб пациентки: тянущие боли внизу живота и поясничной области и клинических признаков: ≥4 сокращений матки за 30 минут, изменений шейки матки в динамике (укорочение и/или раскрытие маточного зева), целый плодный пузырь;
2) поступление в стационар в течение 3 часов от момента появления жалоб;
3) спонтанное родоразрешение в течение 48 часов от момента поступления.

Критерии включения в группы «контроль»:

1) угрожающие ПР в 24/0-33/6 недель с аналогичными группам «случай» критериями верификации диагноза;
2) поступление в стационар в течение 3 часов от момента появления жалоб;
3) спонтанное родоразрешение в течение ≥48 часов от момента поступления.

Критерии исключения из групп «случай» / «контроль»:

1) наличие противопоказаний к проведению токолитической терапии [33, 39, 41];
2) СД до беременности, манифестный СД, гестационный СД с инсулинотерапией;
3) роды, инициированные ПРПО, и срок гестации при поступлении ≥34 недель;
4) конизация шейки матки или истмико-цервикальная недостаточность, корригированная серкляжем или акушерским разгружающим пессарием;
5) беременность в результате ВРТ, многоплодная беременность;
6) спонтанное родоразрешение за время ≥48 часов от момента поступления – для групп «случай» и спонтанное родоразрешение в течение 48 часов от момента поступления – для групп «контроль».

Исследования на первом и втором этапе проведены в 2016 по 2018 годах.

Третий этап работы заключался в проспективном, одноцентровом, контролируемом исследовании по анализу эффективности и безопасности токолитической терапии препаратами гексопреналина и нифедипина у пациенток с ожирением (2018-2019 годы). Основная группа состояла из 124 женщин с ожирением (группа 1), группа контрольная (группа 2) представлена 115 респондентками без ожирения. В зависимости от назначенного токолитика группы были делились на две подгруппы каждая. Подгруппа 1а включала 68 женщин с ожирением, получивших токолитическую терапию гексопреналином, подгруппа 2а - 72 беременных без ожирения с токолизом тем же препаратом, в подгруппе 1б было 56 женщин с ожирением, которые получали токолитическую терапию нифедипином, а в подгруппу 2б выделено 43 респондентки без ожирения, которым также назначался нифедипин.

Критерии включения в группы / подгруппы:

1) угрожающие ПР в 24/0-33/6 недель, целый плодный пузырь;
2) поступление в стационар в течение 3 часов от момента появления жалоб;
3) письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из групп / подгрупп:

1) наличие противопоказаний к проведению токолитической терапии [33, 39, 41];
2) СД до беременности, манифестный СД, гестационный СД с инсулинотерапией;
3) роды, инициированные ПРПО, и срок гестации при поступлении ≥34 недель;
4) конизация шейки матки или истмико-цервикальная недостаточность, корригированная серкляжем или акушерским разгружающим пессарием;
5) беременность в результате ВРТ, многоплодная беременность;
6) заболевания, сопровождающихся лихорадкой ≥37,5°С;
7) нарушения сердечного ритма в анамнезе.

Четвертый этап – проспективное, одноцентровое, контролируемое исследование по анализу эффективности акушерской тактики у пациенток с ожирением группы высокого риска по спонтанным ПР (2020 год). Проведено сравнение исходов гестации у женщин с ожирением, которым традиционный регламент ведения дополнен методом оценки риска спонтанных ПР, разработанным для пациенток с

ИМТ ≥30 кг/м^2, и ведением их, исходя из степени оцененного риска (группа вмешательства, n=48) и в группе сравнения – традиционный регламент ведения (n=56).

Критерии включения: срок беременности до 11-12 недель; письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: СД до беременности, манифестный СД, гестационный СД с инсулинотерапией; беременность в результате ВРТ, многоплодная беременность, конизация шейки матки.

Выполнен анализ исходов беременности у женщин с ожирением и угрожающими ПР, которым метод оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения выполнен с помощью разработанного способа, а тактика ведения осуществлялась на основании степени определенного риска (группа вмешательства, n=58). Группу сравнения составили 60 респонденток с угрожающими ПР и стандартным методом ведения. Критерии включения и исключения аналогичны 3 этапу работы.

Пациентки были клинически обследованы согласно положениям соответствующих рубрик Приложения №5 к «Порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (Приказ Минздрава России №572н от 01.11.2012 г.) и «Порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (Приказ Минздрава России №1130н от 20.10.2020 г.) а также профильным протоколам лечения (клиническим рекомендациям), включая клиническую оценку состояния родовых путей по шкале Bishop E.H. [28, 29, 30, 39].

Состояние плода оценивалось по регламентированным методикам и включало в себя ультразвуковую фето-плацентометрию с анализом объема околоплодных вод, допплерометрическое исследование кровотока в сосудах системы «мать-плацента-плод», а также антенатальную и интранатальную кардиотокографию.

Токолитическая терапия препаратами проводилась согласно рекомендованной схеме [6, 33, 41]: Схема токолиза гексопреналином: на I этапе 2 мл (начальная доза 10 мкг) гексопреналина без разведения вводили внутривенно медленно (за 1 мин). За II этап инфузию гексопреналина продолжали со скоростью 0,3 мкг/мин в течение 3 ч (доза препарата 18 мкг/ч). Вовремя III этап инфузия была продолжительной (до 45 ч), а со скорость составляла 0,075 мкг/мин (доза гексопреналина 4,5

мкг/ч). Общее время проводимого токолиза - не более 48 ч. Максимальная, использованная на один курс, доза гексопреналина составляла 270 мкг. Схема токолиза нифедипином: начальная доза - 20 мг перорально; далее – если сокращения матки сохраняются – через 30 мин 20 мг повторно, затем по 20 мг каждые 3–8 часов в течение 48 часов при сохранении значимой сократительной деятельности матки. Продолжительность токолитической терапии – не более 48 ч. Максимальная доза препарата на один курс токолиза составляла 160 мг/сутки. Перед применением нифедипина для токолиза получали письменное информированное согласие пациентки на его использование, так как данный препарат используется как *off-label*.

Эффективность токолиза оценивалась по времени пролонгирования беременности на 48 часов, клиническим данным сократительной функции матки, результатам кардиотахографии и наружной токографии, а также и динамической ультразвуковой цервикометрии. Лечебные мероприятия у пациенток в группах в зависимости от клинической ситуации включали также антенатальную профилактику респираторного дистресс-синдрома новорожденных глюкокортикостероидами, нейропротекцию плода сульфатом магния, введение антибактериальных препаратов. Контроль за состоянием матери и плода при проведении токолиза включал мероприятия согласно протоколам лечения (клиническими рекомендациями) [6, 33, 41].

Антропометрические исследования и клинико-лабораторный анализ состояния новорождённых, а также наблюдение и лечение их проводилось в профильных отделениях ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной» врачами неонатологами.

2.2. Трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия

Трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия заключалась в измерении длины шейки матки по длине сомкнутой части цервикального канала, а также оценка величины диастаза внутреннего зева. Исследование выполнялось сертифицированными врачами-специалистами по ультразвуковой диагностике ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной» в консультативно-диагностическом или приемном отделении с помощью системы Voluson E8

Expert (GE Healthcare, США), оснащенной датчиком с частотой 5 МГц. Ультразвуковая цервикометрия в 19-21 неделю была рутинной процедурой. При исследовании придерживались правил, согласно федеральным клиническим рекомендациям (протоколам лечения) [33, 36, 41], а также международным руководствам [79, 114, 202, 219]:

1) мочевой пузырь перед сканированием должен быть опорожнен для исключения «эффекта удлинения» шейки матки наполненным мочевым пузырем;
2) трансвагинальная ультразвуковая цервикометрия выполнялась в положении беременной лёжа;
3) сонографический датчик размещали в переднем своде влагалища;
4) при исследовании сводили к минимуму давления датчиком на шейку матки, что позволяло избегать искажения верифицируемой длины шейки матки в сторону уменьшения в ответ на тактильный контакт с датчиком;
5) длину сомкнутой части цервикального канала измеряли по оси, соответствующей прямой линии, проведённой от внутреннего зева к наружному, ориентируясь исключительно на эти ориентиры, а не на ось тела женщины;
6) продолжительность цервикометрии составляла не менее 3-5 минут;
7) выполнялось не менее трех последовательных измерений за 5-минутный интервал времени, а в качестве окончательного результата принималось наименьшее верифицированное значение длины шейки матки.

2.3. Холтеровское мониторирование электрокардиограммы

Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) для оценки особенностей параметров ритма сердца, ассоциированных с проведением токолитической терапии у пациенток с угрожающими ПР, выполнялось в два этапа. На первом этапе, непосредственно перед получением пациенткой токолитического препарата (гексопреналина или нифедипина), выполнялась запись 30 минутного отрезка ритмограммы, который принимался в качестве исходного (контрольного) измерения. На втором этапе, на фоне проведения токолитической терапии, выполнялось суточное мониторирование ЭКГ с анализом параметров ритмограммы по

стандартной методике [27, 50, 64]. Исследование осуществлялось с помощью монитора «Кардиотехника-04-8(М)» (ИНКАРТ, Российская Федерация). По данным холтеровского мониторирования анализировали вариабельность ритма сердца (ВРС) на основании временных параметров суточной записи ЭКГ. При этом учитывались: SDNN - стандартное отклонение всех нормальных синусовых интервалов R-R; SDANN - стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов R-R всех 5-минутных периодов за все время наблюдения; индекс SDNNi - средняя всех стандартных отклонений всех нормальных интервалов R-R для всех 5-минутных сегментов записи за все время наблюдения; pNN50 - процент всех соседних R-R интервалов, различающихся более чем на 50 мс и rMSSD – среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов R-R. Кроме того, проводили спектральный анализ параметров ВРС, подразумевающий разделение обрабатываемой выборки R-R интервалов на частотные спектры разной плотности. Исследована мощность спектра в высокочастотном диапазоне (high frequency, HF), в низкочастотном диапазоне (low frequency, LF) и в диапазоне очень медленных волн (very low frequency, VLF). Рассчитывается также отношение мощности в низкочастотном к мощности в высокочастотном диапазоне (LF/HF). При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ проводился учет параметров аритмий сердца (топика, количество). Интерпретация параметров суточной записи ЭКГ относительно формирования автономного регуляторного фона у пациентки до назначения токолитического препарата, а также через 24 часа его применения проводилась по стандартной методике [27, 64, 185, 191] сертифицированными врачами-специалистами по функциональной диагностике / кардиологами.

2.4. Лабораторные методы исследования

Объем лабораторного обследования всем женщинам проводился согласно регламенту «Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (Приказ Минздрава России №572н от 01.11.2012 г.) и «Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (Приказ Мин-

здрава России №1130н от 20.10.2020 г.) [29, 30] с использованием стандартных методик. Для использования в различных разделах работы анализировались данные клинического анализа крови, полученные у пациенток на момент поступления в стационар, с исследованием количественных характеристик клеточного состава периферической крови на автоматическом гематологическом анализаторе BC-3600 (Mindray, Китай). Кроме этого, учитывались относительные показатели гемограмм: нейтрофил-лимфоцитарное соотношение (НЛС), лимфоцит-моноцитарное соотношение (ЛМС) и тромбоцит-лимфоцитарное соотношение (ТЛС).

Анализировался уровень гликемии, концентрация общего холестерина, а также уровень холестерина в составе липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), концентрация триглицеридов в плазме. Образцы венозной крови получались до начала токолитической терапии и через 24 часа от начала проведения токолиза. Тесты выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе (система для проведения фотометрических тестов) Selectra Junior (Vital Scientific B.V., Нидерланды).

Для прогнозирования спонтанных ПР проводили качественное определение в цервикальном секрете фосфорилированной формы протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (фПСИФР-1), применяя экспресс-тестовую систему Actim Partus (Medix Biochemica, Финляндия), работающую на принципе иммунохроматографии. Забор материала для исследования проводился при поступлении пациентки в клинику с симптомами угрожающих ПР. Перед проведением исследования убеждались в целостности плодного пузыря и отсутствии риска загрязнения полученного образца кровью. Для проведения теста во время исследования с помощью стерильного влагалищного зеркала дакроновым тампоном отбирали пробу цервикального секрета, которую затем экстрагировали буферным раствором. Наличие фПСИФР-1 в растворе обнаруживали при помощи тестовой полоски. Результаты оценивали через 5 минут. Появление двух голубых линий в окне результата свидетельствовало о положительном результате. Если через 5 минут появля-

ется только одна линия - результат отрицательный. Пороговое значение концентрации фПСИФР-1 в образце цервикального секрета, доступное для детекции с помощью применяемого экспресс-теста, составляет 10,0 мкг/л.

При поступлении в стационар с симптомами угрожающих ПР у всех пациенток получали образцы венозной крови для определения концентрации белков острой фазы воспаления - С-реактивного белка и ферритина. Уровень С-реактивного белка определялся на автоматическом биохимическом анализаторе Selectra Junior (Vital Scientific B.V., Нидерланды). Концентрация ферритина (дополнительное исследование к базовому спектру анализов) определялась с помощью аналитической платформы Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария) иммунотурбидиметрическим методом. Результаты исследования уровня С-реактивного белка выражались в мг/л, а ферритина в мкг/л.

2.5. Методы статистической обработки полученных данных

Количественные переменные в анализируемых выборках проверялись на нормальность их распределения с использованием тестов Колмогорова – Смирнова или Шапиро – Вилк, а равенство дисперсий оценивали в тесте Левене. Фактические данные представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3) или в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD).

Сравнение трех независимых выборок в случае отклонения распределения от нормального и/или неравенстве дисперсий применялся *H* - тест Краскела-Уоллиса и апостериорные попарные сравнения с помощью теста Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Сравнение двух независимых выборок проводили в зависимости от распределения переменных, и при отклонении от распределения Гаусса использовали *U* - тест Манна–Уитни, а при нормальном распределении применяли *t* – тест Стьюдента. Сравнение независимых выборок по качественным переменным проводилось с использованием таблиц сопряженности. Применялся критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность, при наличии в ячейке значения номинальной переменной менее 5 использовали точный критерий Фишера. Коррелятивная зависимость между переменными оценивалась с помощью теста Спирмена с учетом неправильного распределения большинства переменных в выборках. Для проверки

различий между двумя выборками парных измерений использовали *W* - критерий Вилкоксона.

Применялась логистическая регрессия, положенная в основу статистической модели, используемой для прогнозирования вероятности возникновения события путём его сравнения с логистической кривой. Регрессия была бинарной, так как выдавала ответ в виде вероятности бинарного события (например, событие в виде спонтанных ПР произошло – «0» или не произошло – «1»). Для выявления независимых предикторов событий применяли множественный логистический регрессионный анализ, который давал возможность оценивать взаимосвязь между бинарной (зависимой) переменной и любой количественной или качественной (независимой) переменной-предиктором. Категориальная регрессионная модель (CATREG) использована для оценки весовой значимости категориальных переменных (предикторов). Анализ выживаемости в тесте Каплана-Мейера (*log rank test*) был проведен для сравнения доли неродивших женщин, имеющих «длинную» (≥25 мм) и «короткую» (<25 мм) шейку матку при поступлении или высокий и низкий риск спонтанных ПР, оцененной с помощью модели, определяющей степень риска спонтанного досрочного родоразрешения. Критический уровень значимости при проверке всех статистических гипотез в исследованиях принимался при уровне p менее 0,05.

Исследование тестовых характеристик прогностических тестов проводили с помощью ROC (receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника) анализа с расчётом показателей площади под ROC кривой (area under the curve (AUC)), а также параметров чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности (ППЦ) и отрицательной прогностической ценности (ОПЦ). Качество предикторной модели по градации AUC оценивалось следующим образом: 0,9-1,0 – «отличное», 0,8-0,9 – «очень хорошее», 0,7-0,8 – «хорошее», 0,6-0,7 – «среднее» и <0,6 – «неудовлетворительное».

Накопления баз данных по материалам исследования и статистические расчеты реализованы с использованием прикладных биостатистических программ SPSS, версия 22.0 (IBM Corp., США), MedCalc, версия 19.6 (MedCalc Software, Бельгия) и WINPEPI, версия 11.65 (J.H. Abramson, 2016).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Оценка риска развития спонтанных преждевременных родов у беременных с ожирением

Проведена разработка системы антенатальной оценки риска спонтанных ПР у беременных с ожирением на основании данных групп респонденток, полученных в ретроспективном исследовании «случай – контроль». Кроме того, отмечались клинико-анамнестические признаки женщин с ПР, характерные для пациенток с ожирением, а также независящие от ИМТ респонденток. Выделены две основные группы пациенток с ожирением («группы ИМТ ≥30»), из которых I группу («случай») составили 158 женщин, поступавших в стационар с симптомами угрожающих, начавшихся или активных ПР в сроке 24/0-33/6 недель и родоразрешившихся спонтанно досрочно, а во II группу («контроль») вошли 153 пациентки, родоразрешившиеся при доношенном сроке беременности. Другие две группы (группы сравнения) представлены женщинами с нормальными показателями ИМТ («группы ИМТ норма»), где III группа («случай») сформирована из 202 пациенток с угрожающими, начавшимися или активными ПР в 24/0-33/6 недель у которых произошло спонтанное родоразрешение до доношенного срока беременности, а IV группа («контроль») включала 168 респонденток со срочными родами.

3.1.1. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток

Возраст пациенток был сопоставим и в I группе составил 31,9±5,6 лет, во II группе - 29,7±4,9 лет (p=0,116), а в III и IV группах - 29,2±5,9 и 28,6±4,6 лет соответственно (p=0,302). Согласно результатам попарного сравнительного анализа, среди пациенток I группы отмечено значимое накопление женщин возрастной категории старше 35 лет (p <0,001) при сравнении со II группой (таблица 3). В III группе пациенток младше 20 лет было значимо больше (p <0,001), а в категории 20-25 лет, напротив, значимо меньше (p=0,001), чем в IV группе.

Таблица 3 – Распределение пациенток в группах по возрасту, n (%)

Возрастные категории	Группы ИМТ ≥30		*p1*	Группы ИМТ норма		*p2*
	I (n=158)	II (n=153)		III (n=202)	IV (n=168)	
Младше 20 лет	0	6 (3,9%)	0,180	31 (15,3%)	7 (4,1%)	0,001
20-25 лет	14 (8,9%)	13 (8,5%)	0,465	27 (13,4%)	44 (26,2%)	0,001
26-30 лет	34 (21,5%)	40 (26,1%)	0,204	51 (25,2%)	47 (27,9%)	0,317
31-35 лет	53 (33,5%)	66 (43,1%)	0,052	60 (29,7%)	52 (30,9%)	0,441
Старше 35 лет	57 (36,0%)	28 (18,3%)	0,001	33 (16,3%)	17 (10,1%)	0,056

Примечания: *p1* - значимость различий между группой I и II; *p2* - значимость различий между группой III и IV (критерий χ2 с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера).

Респондентки I группы характеризовались значимо более низкой частотой высшего образования (p=0,007), но более высокой частотой полного среднего образования (p=0,017) при сравнении с данными II группы (таблица 4).

Таблица 4 – Образование, профессиональный и семейный статус, n (%)

Показатели	Группы ИМТ ≥30		*p2*	Группы ИМТ норма		*p1*
	I (n=158)	II (n=153)		III (n=202)	IV (n=168)	
Высшее	57 (36,1%)	77 (50,3%)	0,007	70 (34,6%)	75 (44,6%)	0,031
Среднее специальное	51 (32,3%)	50 (32,6%)	0,481	67 (33,2%)	59 (35,1%)	0,388
Полное среднее	40 (25,3%)	23 (15,0%)	0,017	54 (26,7%)	32 (19,0%)	0,052
Неполное среднее	10 (6,3%)	3 (2,0%)	0,050	11 (5,4%)	2 (1,2%)	0,026
Учащаяся	8 (5,1%)	5 (3,3%)	0,305	10 (5,0%)	4 (2,4%)	0,155
Рабочая	58 (36,7%)	52 (34,0%)	0,350	82 (40,6%)	61 (36,3%)	0,231
Служащая	42 (26,6%)	54 (35,3%)	0,061	56 (27,7%)	54 (32,1%)	0,208
Другое	50 (32,6%)	42 (27,4%)	0,246	54 (26,7%)	49 (29,2%)	0,343
Состоит в браке	77 (48,7%)	88 (57,5%)	0,075	102 (50,5%)	105 (62,5%)	0,013
Вне брака	81 (51,3%)	65 (42,5%)	0,075	100 (49,5%)	63 (37,5%)	0,013

Примечания: *p1* - значимость различий между группой I и II; *p2* - значимость различий между группой III и IV (критерий χ2 с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера).

В свою очередь, у пациенток III группы высшее образование отмечалось значимо реже (p=0,031), а неполное среднее образование значимо чаще (p=0,026), чем в IV группе. Кроме того, женщин, состоящих в зарегистрированном браке, в III группе было значимо меньше, а проживающих вне брака, соответственно, значимо больше (p=0,013), чем среди респонденток IV группы. Для пациенток I группы характерна значимо более высокая частота болезней пищеварительной системы (p=0,001), хронического пиелонефрита (p=0,014), гипертонической болезни I и II стадии (p=0,009), варикозной болезни (p=0,001), социально значимых инфекционных заболеваний (гепатит В и С, туберкулез, ВИЧ-инфекция) (p=0,002), а также курения (p=0,002), чем таковая регистрировалась во II группе (таблица 5).

Таблица 5 – Частота соматических заболеваний и вредных привычек, n (%)

Показатели	Группы ИМТ ≥30		*p1*	Группы ИМТ норма		*p2*
	I (n=158)	II (n=153)		III (n=202)	IV (n=168)	
Болезни пищеварительной системы	79 (50,0%)	43 (28,3%)	0,001	44 (21,8%)	31 (18,5%)	0,235
Болезни мочевыделительной системы (без пиелонефрита)	14 (8,9%)	13 (8,5%)	0,465	15 (7,4%)	12 (7,1%)	0,461
Хронический пиелонефрит	22 (13,9%)	9 (5,9%)	0,014	20 (9,9%)	9 (5,3%)	0,077
Болезни органов дыхания	18 (11,4%)	10 (6,5%)	0,097	29 (14,3%)	12 (7,1%)	0,020
Гипертоническая болезнь I и II стадии	55 (34,8%)	34 (22,2%)	0,009	13 (6,4%)	7 (4,2%)	0,232
Диффузно-узловой зоб	16 (10,1%)	11 (7,9%)	0,236	16 (7,9%)	12 (7,1%)	0,466
Варикозная болезнь	52 (32,9%)	22 (13,9%)	0,001	18 (8,9%)	11 (6,5%)	0,258
Социально значимые инфекции (кроме ИППППП)	32 (20,3%)	13 (8,5%)	0,002	33 (16,3%)	7 (4,2%)	0,001
Миопия	24 (15,2%)	15 (9,8%)	0,099	37 (18,3%)	20 (11,9%)	0,059
Курение	38 (24,0%)	17 (11,1%)	0,002	44 (21,8%)	11 (6,5%)	0,001

Примечания: *p1* - значимость различий между группой I и II; *p2* - значимость различий между группой III и IV (критерий $\chi 2$ с поправкой Йейтса).

Различия по частоте соматических заболеваний и вредных привычек при сравнении данных женщин III и IV групп коснулись только болезней органов дыхания (p=0,020), социально значимых инфекционных заболеваний (p=0,001), а также курения (p=0,001), которые значимо чаще отмечались у пациенток, родоразрешившихся спонтанно преждевременно.

Таблица 6 – Частота гинекологических заболеваний и ИППП в анамнезе, n (%)

Показатели	Группы ИМТ ≥30		*p1*	Группы ИМТ норма		*p2*
	I (n=158)	II (n=153)		III (n=202)	IV (n=168)	
Сальпингоофорит	16 (10,1%)	9 (5,9%)	0,121	16 (7,9%)	5 (3,0%)	0,034
Эктопия шейки матки	38 (24,0%)	32 (20,9%)	0,299	68 (33,7%)	27 (16,0%)	0,001
Кисты яичников	9 (5,7%)	1 (0,7%)	0,013	11 (5,4%)	3 (1,8%)	0,059
Миома матки	24 (15,2%)	17 (11,1%)	0,185	9 (4,4%)	5 (3,0%)	0,319
Эндометриоз	4 (2,5%)	2 (1,3%)	0,354	4 (2,0%)	0	0,243
СПКЯ	13 (8,2%)	4 (2,6%)	0,026	9 (4,4%)	3 (1,8%)	0,125
Внематочная беременность	6 (3,8%)	0	0,068	6 (3,0%)	0	0,101
Первичное бесплодие	8 (5,0%)	6 (3,9%)	0,416	7 (3,4%)	1 (0,6%)	0,062
Вторичное бесплодие	6 (3,8%)	0	0,068	2 (1,0%)	0	0,374
Бактериальные ИППП	10 (6,3%)	4 (2,6%)	0,095	24 (11,9%)	6 (3,6%)	0,003
Вирусные ИППП	8 (5,0%)	3 (1,9%)	0,120	18 (8,9%)	4 (2,4%)	0,007
Кандидозный вульвовагинит	32 (20,3%)	23 (15,0%)	0,145	45 (22,2%)	24 (14,3%)	0,033
Трихомонадный вагинит	4 (2,5%)	0	0,191	7 (3,5%)	1 (0,6%)	0,062

Примечания: *p1* - значимость различий между группой I и II; *p2* - значимость различий между группой III и IV (критерий $\chi 2$ с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера).

Как следует из данных, приведенных в таблице 6, в перечне гинекологических заболеваний, ассоциированных с ПР, у пациенток с ожирением в анамнезе значились кисты яичников (p=0,013), а также наличие синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) (p=0,026). В свою очередь, у женщин III группы значимо чаще в анамнезе отмечались сальпингоофорит (p=0,034), эктопия шейки матки (p=0,001),

инфекции, передающиеся преимущественно половым путем (ИППППП) бактериальной этиологии (p=0,003), ИППППП вирусного происхождения (p=0,007), а также кандидозный вульвовагинит (p=0,033), чем в IV группе обследованных.

Таблица 7 – Количество родов и исходы предыдущих беременностей, n (%)

Показатели	Группы ИМТ ≥30		*p1*	Группы ИМТ норма		*p2*
	I (n=158)	II (n=153)		III (n=202)	IV (n=168)	
Первобеременные	34 (21,5%)	41 (26,8%)	0,112	49 (24,3%)	41 (24,4%)	0,464
Повторнобеременные первородящие	16 (10,1%)	6 (3,9%)	0,027	20 (9,9%)	18 (10,7%)	0,466
Повторнородящие	108 (68,4%)	106 (69,3%)	0,478	133 (65,8%)	109 (64,9%)	0,478
Самопроизвольный выкидыш ранний	49 (31,0%)	23 (15,0%)	0,001	33 (16,3%)	7 (4,2%)	0,001
Самопроизвольный выкидыш поздний	14 (8,9%)	6 (3,9%)	0,061	11 (5,4%)	0	0,006
Привычное невынашивание	22 (13,9%)	9 (5,9%)	0,014	9 (4,4%)	0	0,015
Неразвивающаяся беременность	18 (11,4%)	4 (2,6%)	0,002	16 (7,9%)	7 (4,2%)	0,087
Медицинский аборт	71 (44,0%)	30 (19,6%)	0,001	93 (46,0%)	27 (16,1%)	0,001
Преждевременные роды	26 (16,5%)	4 (2,6%)	0,001	33 (16,3%)	2 (1,2%)	0,001
Перинатальные потери	6 (3,8%)	2 (1,3%)	0,152	4 (2,0%)	0	0,156

Примечания: *p1* - значимость различий между группой I и II; *p2* - значимость различий между группой III и IV (критерий $\chi 2$ с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера).

При анализе количества родов обследуемых женщин установлено, что в I группе оказалось значимо больше повторнобеременных первородящих респонденток (p=0,027), а в анамнезе значимо чаще отмечались ранние самопроизвольные выкидыши (p=0,001), привычное невынашивание беременности (p=0,014), неразвивающаяся беременность (p=0,002), медицинский аборт (p=0,001), а также спонтанные ПР (p=0,001), чем во II группе (таблица 7). Для беременных III группы была характерна значимо большая частота раннего самопроизвольного выкидыша (p=0,001) и позднего самопроизвольного выкидыша (p=0,006), случаев привычного

невынашивания беременности (p=0,015), медицинского аборта (p=0,001), а также спонтанных ПР (p=0,001), чем таковая отмечалась в IV группе пациенток.

Таблица 8 – Данные ультразвуковой цервикометрии в 19-21 неделю, Me (Q1-Q3), n (%)

Показатели	Группы ИМТ ≥30		*p1*	Группы ИМТ норма		*p2*
	I (n=158)	II (n=153)		III (n=202)	IV (n=168)	
Длина шейки матки, (мм)	36,0 (33,2-40,8)	42,0 (39,5-44,2)	0,001	30,0 (25,0-36,0)	41,0 (38,0-42,8)	0,001
Цервикальный канал более 10 мм	25 (15,8%)	2 (1,3%)	0,001	40 (19,8%)	3 (1,8%)	0,001

Примечания: *p1* - значимость различий между группой I и II; *p2* - значимость различий между группой III и IV (точный критерий Фишера или тест Манна-Уитни).

Данные ультразвуковой цервикометрии, полученные вовремя II скрининга, свидетельствуют о том, что длина шейки матки в 19-21 неделю гестации в I и III группе была значимо короче (p=0,001), а дилатация цервикального канала на всем протяжении более 10 мм отмечалась значимо чаще (p=0,001), чем во II и IV группе соответственно (таблица 8). Проведено сравнение результатов цервикометрии между группами «ИМТ ≥30» и «ИМТ норма» в зависимости от исхода беременности (применялся тест Краскела-Уоллиса). Оказалось, что данные цервикометрии в 19-21 неделю гестации у пациенток со спонтанными ПР ассоциируются с ИМТ обследуемых, так как в I группе длина шейки матки верифицировалась значимо более длинной, чем в III группе (p=0,007). Значимых различий по длине шейки матки среди пациенток со срочными родами (II и IV группа) не установлено (p=0,186).

В таблице 9 представлены абсолютные и относительные параметры гемограммы, определенные у пациенток в 19-21 неделю беременности. Установлено, что у наблюдаемых в I группе, количество лейкоцитов было значимо более высоким (p=0,038), чем в II группе. Кроме того, данная закономерность была отмечена при сравнении этих групп по количеству лимфоцитов (p=0,014) и тромбоцитов (p=0,028), а также по уровню лимфоцит-моноцитарного соотношения (ЛМС) (p=0,047). Иной выглядела картина параметров гемограммы в группах «ИМТ

норма». Так, для III группы характерна значимо более низкие концентрация гемоглобина (p=0,001) и количество эритроцитов (p=0,019), но значимо более высокое количество лейкоцитов (p=0,008) и сегментоядерных нейтрофилов (p=0,003) при сравнении по этим гематологическим показателям с IV группой пациенток.

Таблица 9 – Параметры гемограммы в 19-21 неделю беременности, Me (Q1-Q3)

Показатели	Группы ИМТ ≥30		*p1*	Группы ИМТ норма		*p2*
	I (n=158)	II (n=153)		III (n=202)	IV (n=168)	
Эритроциты, (10^{12}/л)	4,0 (3,8-4,5)	4,2 (3,9-4,4)	0,478	3,8 (3,7-4,1)	4,2 (3,9-4,4)	0,019
Гемоглобин, (г/л)	117,6 (109,3-129,3)	120,0 (112,0-126,0)	0,799	114,0 (107,8-120,0)	132,0 (123,5-133,0)	0,001
Лейкоциты, (10^9/л)	10,4 (9,1-11,6)	8,9 (6,7-9,9)	0,038	10,3 (8,0-11,5)	8,3 (7,9-9,4)	0,008
Нейтрофилы, (10^9/л)	7,6 (5,6-9,5)	6,5 (4,9-7,6)	0,111	7,8 (5,9-8,9)	6,0 (4,7-6,6)	0,003
Лимфоциты, (10^9/л)	2,3 (1,5-2,6)	1,5 (1,1-1,8)	0,014	2,1 (1,6-2,7)	1,9 (1,6-2,3)	0,301
Моноциты, (10^9/л)	0,43 (0,34-0,53)	0,47 (0,35-0,60)	0,820	0,32 (0,22-0,46)	0,33 (0,31-0,47)	0,557
Тромбоциты, (10^9/л)	235,0 (211,3-288,0)	205,0 (164,0-227,5)	0,028	217,0 (184,5-260,3)	245,0 (220,0-274,5)	0,179
НЛС	3,0 (2,6-5,0)	4,4 (3,2-5,7)	0,213	3,2 (2,7-5,1)	2,8 (2,2-4,2)	0,281
ЛМС	5,2 (2,6-6,7)	3,2 (2,1-3,9)	0,047	6,7 (3,9-11,4)	5,8 (3,7-6,7)	0,217
ТЛС	125,0 (88,3-167,7)	131,7 (111,8-185,3)	0,218	103,2 (72,4-145,7)	121,5 (102,2-172,5)	0,184

Примечания: *p1* - значимость различий между группой I и II; *p2* - значимость различий между группой III и IV (тест Манна-Уитни); НЛС – нейтрофил-лимфоцитарное соотношение, ЛМС - лимфоцит-моноцитарное соотношение, ТЛС – тромбоцит-лимфоцитарное соотношение.

Течение беременности у пациенток I группы значимо чаще осложнялось угрожающим выкидышем (только случаи кровянистых выделений из матки и / или верификации ретрохориальной гематомы по данным сонографии в I триместре), истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) и многоводием (все p=0,001) или значимо чаще протекало на фоне острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) (p=0,012), неспецифического вагинита (p=0,001), а также бактериальных и вирусных ИППП (p=0,001), чем у респонденток II группы (таблица 10). В свою

очередь для пациенток III группы была характерна значимо большая частота угрожающего выкидыша, анемии при беременности, ИЦН и задержки роста плода (все p=0,001), плацентарных нарушений (p=0,035), многоводия (p=0,039), а также инфекции почек в течение гестации, ОРВИ, неспецифического вагинита, бактериальных и вирусных ИППП (все p=0,001), по сравнению с пациентками IV группы.

Таблица 10 - Частота осложнений настоящей беременности, n (%)

Показатели	Группы ИМТ ≥30		*p1*	Группы ИМТ норма		*p2*
	I (n=158)	II (n=153)		III (n=202)	IV (n=168)	
Угрожающий выкидыш	51 (32,3%)	17 (11,1%)	0,001	84 (41,6%)	12 (7,1%)	0,001
Рвота беременных	44 (27,8%)	32 (20,9%)	0,098	42 (20,8%)	24 (14,3%)	0,067
Инфекции почек	24 (15,2%)	13 (8,5%)	0,050	53 (26,2%)	10 (6,0%)	0,001
ОРВИ (все триместры)	36 (22,8%)	19 (12,4%)	0,012	55 (27,2%)	27 (16,1%)	0,001
Неспецифический вагинит	47 (29,7%)	23 (15,0%)	0,001	42 (20,8%)	15 (8,9%)	0,001
Кандидозный вульвовагинит	26 (16,4%)	15 (9,8%)	0,058	30 (14,9%)	14 (8,3%)	0,038
Бактериальный вагиноз	10 (6,3%)	4 (2,6%)	0,095	10 (5,0%)	3 (1,8%)	0,086
Бактериальные и вирусные ИППППП	29 (18,4%)	6 (3,9%)	0,001	39 (19,3%)	11 (6,5%)	0,001
Гестационный СД	33 (20,8%)	22 (14,4%)	0,087	4 (2,0%)	0	0,155
Анемия при беременности	52 (32,9%)	50 (32,6%)	0,469	83 (41,1%)	32 (19,0%)	0,001
ИЦН	31 (19,6%)	5 (3,3%)	0,001	55 (27,0%)	5 (3,0%)	0,001
Плацентарные нарушения	54 (34,2%)	34 (22,2%)	0,128	42 (20,8%)	22 (13,0%)	0,035
Маловодие	11 (7,0%)	8 (5,2%)	0,344	11 (5,4%)	5 (3,0%)	0,182
Многоводие	38 (24,0%)	14 (9,1%)	0,001	14 (6,9%)	4 (2,4%)	0,039
Задержка роста плода	22 (13,9%)	13 (8,5%)	0,091	33 (16,3%)	10 (6,0%)	0,001

Примечания: *p1* - значимость различий между группой I и II; *p2* - значимость различий между группой III и IV (критерий $\chi 2$ с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера).

У пациенток I группы отмечалась значимо более высокая частота быстрых / стремительных родов (p=0,001) и дистресса плода (p=0,011) при значимо менее продолжительном течении родового процесса (p=0,032), чем во II группе (таблица 11). Течение родов в III группе также характеризовалось значимо более высокой частотой быстрых/стремительных родов (p=0,001) и дистресса плода (p=0,015), а

также нарушения отделения плаценты в последовом периоде (p=0,027) и меньшей продолжительностью родов (p=0,029), чем в IV группе. Кесарево сечение во всех группах выполнялось исключительно по показаниям, возникшим в течение родов.

Таблица 11 – Особенности родоразрешения и течения родов, M±SD, n (%)

Показатели	Группы ИМТ ≥30		*p1*	Группы ИМТ норма		*p2*
	I (n=158)	II (n=153)		III (n=202)	IV (n=168)	
Срок родоразрешения, нед	33,8±3,0	39,3±0,8	<0,001	34,1±3,2	39,2±1,1	<0,001
Кесарево сечение	10 (6,3%)	9 (5,9%)	0,229	8 (4,0%)	4 (2,4%)	0,207
Быстрые/стремительные роды	31 (19,6%)	7 (4,6%)	0,001	45 (22,3%)	10 (6,0%)	0,001
Дистресс плода (все формы)	27 (17,0%)	12 (7,8%)	0,011	25 (12,4%)	9 (5,4%)	0,015
Продолжительность I и II периода родов, мин	378,7±4,1	469,7±3,4	0,032	361,8±2,5	447,1±2,8	0,029
Акушерские травмы (всего)	36 (22,8%)	29 (19,0%)	0,244	35 (17,3%)	19 (11,3%)	0,068
Задержка плаценты / частей плаценты без кровотечения	8 (5,1%)	3 (2,0%)	0,120	7 (3,5%)	1 (0,6%)	0,027
Кровотечение в III периоде	5 (3,2%)	4 (2,6%)	0,480	4 (2,0%)	1 (0,6%)	0,243
Кровотечение в раннем послеродовом периоде	4 (2,5%)	3 (2,0%)	0,482	3 (1,5%)	0	0,342

Примечания: *p1* - значимость различий между группой I и II; *p2* - значимость различий между группой III и IV (тесты $\chi 2$ с поправкой Йейтса, точный Фишера или Стьюдента).

При оценке состояния новорожденных по шкале Апгар (таблица 12) получены ожидаемые значения, которые обусловлены влиянием срока гестации и фактора недоношенности в рассматриваемых группах. Новорожденные I и III групп характеризовались значимо более низкими показателями по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни (все p=0,001) и более высокой частотой оценки менее 7 баллов на тех же минутах (все p=0,001), чем во II и IV группах соответственно.

Совокупность неблагоприятных материнских и плодовых факторов в сочетании с недоношенностью явилась определяющим обстоятельством для высокой ча-

стоты патологических состояний и заболеваний в неонатальном периоде у новорожденных I и III группы при сравнении с показателями детей у пациенток II и IV групп соответственно (для всех рубрик p=0,001).

Таблица 12 – Клиническая характеристика новорожденных, M±SD, Me (Q1-Q3), n (%)

Показатели	Группы ИМТ ≥30		*p1*	Группы ИМТ норма		*p2*
	I (n=158)	II (n=153)		III (n=202)	IV (n=168)	
Масса тела, (г)	1827,1±587,9	3453,3±402,2	0,001	1865,2±560,5	3489,6±453,4	0,001
Рост, (см)	41,9±5,0	52,7±1,5	0,001	41,8±5,0	52,3±1,9	0,001
Оценка по Апгар на 1 мин, (баллы)	5,69 (5,11; 6,26)	7,30 (7,12; 7,47)	0,001	5,66 (5,08; 6,25)	7,33 (7,10; 7,55)	0,001
Оценка по Апгар на 5 мин, (баллы)	6,88 (6,56; 7,20)	8,26 (8,07; 8,46)	0,001	6,86 (6,53; 7,19)	8,20 (7,91; 8,48)	0,001
Респираторный дистресс-синдром	102 (64,6%)	1 (0,7%)	0,001	125 (61,9%)	0	0,001
Врожденная пневмония	26 (16,5%)	3 (2,0%)	0,001	34 (16,8%)	3 (1,8%)	0,001
Внутрижелудочковые кровоизлияния	20 (12,6%)	0	0,001	23 (11,4%)	0	0,001
Замедленный рост	23 (14,6%)	6 (3,9%)	0,001	36 (17,7%)	7 (4,2%)	0,001
Перевод в ОРИТ новорожденных	112 (70,9%)	2 (1,3%)	0,001	138 (68,3%)	1 (0,6%)	0,001

Примечания: *p1* - значимость различий между группой I и II; *p2* - значимость различий между группой III и IV (тесты $\chi 2$ с поправкой Йейтса, точный Фишера, Стьюдента или Манна-Уитни).

Для недоношенных новорожденных в обеих группах (I и III) требовалось наблюдение и лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) со значимо большей частотой, чем во II и IV группах (оба p=0,001), что также было ожидаемым явлением, учитывая перечисленные выше обстоятельства.

Таким образом, признаки из рубрик возраста, социального статуса, соматического, а также гинекологического анамнезов, по которым пациентки с ожирением и ПР различаются с одноименным контролем (I против II группы), относятся к показателям, характерным только для женщин пары групп «ИМТ ≥30» (исключение курение и социально значимые инфекции). Тогда как при анализе количества

родов в анамнезе и исхода предыдущих гестаций у пациенток I группы значимо чаще отмечаются только первые роды при повторной беременности и неразвивающаяся беременность, а ранний самопроизвольный выкидыш, привычное невынашивание, медицинские аборты и ПР – характерные признаки для обеих пар групп. При II скрининге в обеих группах с ПР обнаруживалась более короткая шейка матки, чем в контроле. Однако пациентки с ожирением (I группа) демонстрировали более низкие данные цервикометрии, чем респондентки с нормальным ИМТ (III группа). Характерными признаками для беременных с ожирением и ПР, оказались более высокое число лимфоцитов, тромбоцитов, а также ЛМС. Общее количество лейкоцитов у родивших до срока респонденток групп «ИМТ ≥30», было больше, чем в одноименном контроле и повторяло тенденцию женщин групп «ИМТ норма». Среди признаков, характерных для пациенток с ожирением и ПР, отмечаемых в течение настоящей гестации, отмечались угрожающий выкидыш, ОРВИ, неспецифический вагинит, бактериальные и вирусные ИППППП, ИЦН и многоводие, так как их частоты в I группе была значимо выше, чем во II группе. Нужно отметить, что по всем указанным показателям были установлены значимые различия также и для пары групп «ИМТ норма».

3.1.2. Модель оценки риска спонтанных преждевременных родов у беременных с ожирением

С целью разработки модели оценки риска спонтанных ПР у беременных с ожирением для качественных признаков, по которым установлены значимые различия между I и II группами произведен расчет отношения шансов (ОШ). В таблице 13 представлены показатели со значимыми критериями ОШ, установленными для I группы относительно референсных значений II группы, которые являются клинико-анамнестическими факторами, ассоциированными с ПР у этой категории пациенток. Следует уточнить, что результаты исследования «случай-контроль» не позволяют говорить о выявленных факторах как о факторах риска спонтанных ПР.

Таблица 13 – Факторы, ассоциированные со спонтанными преждевременными родами у пациенток с ожирением (качественные признаки)

Факторы	Частота фактора, %		ОШ (95% ДИ)	*p*
	Группа I	Группа II		
Прегравидарный этап				
Возраст более 35 лет	36,0	18,3	2,51 (1,49-4,25)	0,001
Высшее образование	36,1	50,3	0,55 (0,35-0,87)	0,007
Полное среднее образование	25,3	15,0	1,91 (1,08-3,38)	0,017
Болезни органов пищеварения	50,0	28,3	2,55 (1,59-4,09)	0,001
Хронический пиелонефрит	13,9	5,9	2,58 (1,15-5,81)	0,014
Гипертоническая болезнь I и II стадии	34,8	22,2	1,86 (1,13-3,08)	0,009
Варикозная болезнь	32,9	13,9	2,92 (1,66-5,11)	0,001
Социально значимые инфекции	20,3	8,5	2,73 (1,37-5,44)	0,002
Курение	24,0	11,1	2,53 (1,36-4,72)	0,002
Кисты яичников	5,7	0,7	9,18 (1,14-73,32)	0,013
СПКЯ	18,2	2,6	3,34 (1,06-10,48)	0,026
Повторная беременность, первые роды	10,1	3,9	2,76 (1,05-7,25)	0,027
Неразвивающаяся беременность	11,4	2,6	4,78 (1,58-14,50)	0,002
Самопроизвольный выкидыш ранний	31,0	15,0	2,54 (1,45-4,43)	0,001
Привычное невынашивание	13,9	5,9	2,58 (1,15-5,81)	0,014
Медицинские аборты	44,0	22,2	2,85 (1,74-4,67)	0,001
ПР в анамнезе	16,5	2,6	7,33 (2,49-21,57)	0,001
Течение настоящей беременности				
Угрожающий выкидыш в I триместре	32,3	11,1	3,81 (2,08-6,97)	0,001
ОРВИ (все триместры)	22,8	12,4	2,08 (1,13-3,82)	0,012
Неспецифический вагинит	29,7	15,0	2,39 (1,36-4,18)	0,001
Бактериальные и вирусные ИППП	18,4	3,9	5,50 (2,21-13,69)	0,001
Цервикальный канал более 10 мм (цервикометрия в 19-21 неделю)	15,8	1,3	14,19 (3,29-61,04)	0,001
ИЦН	19,6	3,3	7,22 (2,72-19,13)	0,001
Многоводие	24,0	9,1	3,14 (1,62-6,08)	0,001

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 14 – Факторы, ассоциированные со спонтанными преждевременными родами у пациенток с нормальным индексом массы тела (качественные признаки)

Факторы	Частота фактора, %		ОШ (95% ДИ)	*p*
	Группа III	Группа IV		
Прегравидарный этап				
Возраст менее 20 лет	36,0	18,3	4,17 (1,78-9,73)	0,001
Возраст 20-25 лет	13,4	26,2	0,43 (0,25-0,73)	0,001
Неполное среднее образование	5,4	1,2	4,78 (1,01-21,87)	0,026
Состоит в браке	50,5	62,5	0,61 (0,40-0,92)	0,013
Болезни органов дыхания	14,3	7,1	2,17 (1,07-4,41)	0,020
Вирусные ИППППП	8,9	2,4	4,01 (1,33-12,9)	0,007
Бактериальные ИППППП	11,9	3,6	3,64 (1,45-9,13)	0,003
Эктопия шейки матки	33,7	16,0	2,65 (1,60-4,39)	0,001
Социально значимые инфекции	16,3	4,2	4,49 (1,93-10,44)	0,001
Курение	21,8	6,5	3,97 (1,98-7,97)	0,001
Самопроизвольный выкидыш ранний	16,3	4,2	4,49 (1,93-10,44)	0,001
Самопроизвольный выкидыш поздний	5,4	0	10,55 (1,35-81,97)	0,006
Привычное невынашивание	4,4	0	8,69 (1,10-68,65)	0,015
Медицинские аборты	46,0	16,1	4,45 (2,71-7,31)	0,001
ПР в анамнезе	16,3	1,2	16,21 (3,82-68,62)	0,001
Течение настоящей беременности				
Угрожающий выкидыш в I триместре	41,6	7,1	9,25 (4,82-17,73)	0,001
ОРВИ (все триместры)	27,2	16,1	2,23 (1,33-3,72)	0,001
Неспецифический вагинит	20,8	8,9	2,27 (1,42-5,02)	0,001
Анемия при беременности	41,1	19,0	2,96 (1,84-4,77)	0,001
Инфекции почек	26,2	6,0	5,62 (2,75-11,45)	0,001
Бактериальные и вирусные ИППППП	19,3	6,5	3,41 (1,68-6,90)	0,001
Цервикальный канал более 10 мм (цервикометрия в 19-21 неделю)	19,8	1,8	13,58 (4,11-44,78)	0,001
ИЦН	27,0	3,0	12,20 (4,75-31,29)	0,001
Задержка роста плода	16,3	6,0	3,08 (1,47-6,46)	0,001

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 14 сформирована из клинико-анамнестических факторов, ассоциированных с ПР у женщин с нормальным ИМТ, и включает в себя показатели, обладающие значимым ОШ, рассчитанным для III группы респонденток с использованием данных IV группы в качестве референсных.

Исходя из данных сравнительного анализа показателей, представленных в таблицах 13 и 14, установлено, что клинико-анамнестическими факторами, ассоциированными с ПР, характерными только для группы «ИМТ ≥30» являются: возраст пациенток старше 35 лет, наличие среднего образования, болезни органов пищеварения, хронический пиелонефрит, гипертоническая болезнь I и II стадии и варикозная болезнь, кисты яичников, СПКЯ, первые роды при повторной беременности, неразвивающаяся беременность, а также многоводие. Специфичными для группы «ИМТ норма» являются следующие факторы: возраст менее 20 лет, наличие неполного среднего образования, болезни органов дыхания, ИППП вирусные и бактериальные, эктопия шейки матки, поздний самопроизвольный выкидыш, а также анемия, инфекция почек и задержка роста плода при настоящей беременности.

Установлены клинико-анамнестические факторы, которые являются одинаковыми для беременных с ожирением и нормальным ИМТ. К ним на прегравидарном этапе относятся: наличие социально-значимых инфекций (СЗИ), курение, ранний самопроизвольный выкидыш, привычное невынашивание беременности, медицинские аборты и ПР в анамнезе. Из факторов же текущей беременности с ПР ассоциированы: угрожающий выкидыш в I триместре, ОРВИ, неспецифический вагинит, бактериальные и вирусные ИППП, дилатация цервикального канала более 10 мм в 19-21 неделю гестации по данным трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии, а также непосредственно ИЦН. Нужно отметить, что для обеих пар групп сравнения выявлены факторы, которые, с некоторым допущением, могут обладать защитным эффектом в отношении спонтанных ПР. Таковым для пациенток с ожирением является наличие высшего образования (ОШ=0,55, 95% ДИ (0,35-0,87), а для женщин с нормальным ИМТ - возраст 20-25 лет (ОШ=0,43, 95% ДИ (0,25-0,73) и наличие зарегистрированного брака (ОШ=0,61, 95% ДИ (0,40-0,92).

С помощью логистической регрессии произведена редукция количества ковариат из числа факторов, ассоциированных со спонтанными ПР при ожирении и клинико-лабораторных показателей, по которым между группами I и II имелись значимые различия, с выделением пяти независимых предикторов, оказывающих влияние на исход беременности, как зависимую переменную, имеющую в данном случае два значения: «спонтанные ПР» или «срочные роды» (таблица 15).

Таблица 15 – Независимые предикторы спонтанных преждевременных родов у беременных с ожирением (данные бинарной логистической регрессии)

Предикторы	Exp (B)	95% ДИ	*p*
Варикозная болезнь	2,92	1,66-5,11	0,001
ПР в анамнезе	7,33	2,49-21,57	0,001
Угрожающий выкидыш в I триместре	3,81	2,08-6,97	0,001
Длина шейки матки в 19-21 неделю	0,37	0,22-0,63	0,028
Количество лимфоцитов в 19-21 неделю	1,59	1,38-2,97	0,034

Примечание: ДИ – доверительный интервал, *p* – показатель значимости предиктора.

Для дальнейшей процедуры разработки модели необходимо использование только качественных (категориальных) переменных, поэтому количественные переменные (длина шейки матки и количество лимфоцитов) необходимо перевести в качественные. С этой целью определены пороговые значения для этих количественных переменных при помощи ROC-анализа. На рисунке 1 представлена ROC-кривая, отражающая тестовые характеристики длины шейки матки на I скрининге. Значение площади под ROC-кривой (area under the ROC curve, AUC) составило 0,832 (p <0,001). Пороговое значение для предиктора - длина шейки матки ≤34,0 мм. Чувствительность - 58,0%, специфичность – 98,0%.

Рисунок 2 содержит ROC-кривую для количества лимфоцитов в 19-21 неделю беременности. Показатель AUC = 0,730 (p=0,004), пороговое значение $\geq 1{,}91 \times 10^9$/л. Чувствительность - 56,0%, специфичность – 87,5%. Таким образом, пациентки с длиной шейки матки ≤34,0 мм и количеством лимфоцитов $\geq 1{,}91 \times 10^9$/л классифицируются как положительный результат (1), а женщины с длиной шейки

матки >34 мм и количеством лимфоцитов <1,91×10^9/л как отрицательный результат (0), а количественные переменные переведены в качественные (категориальные).

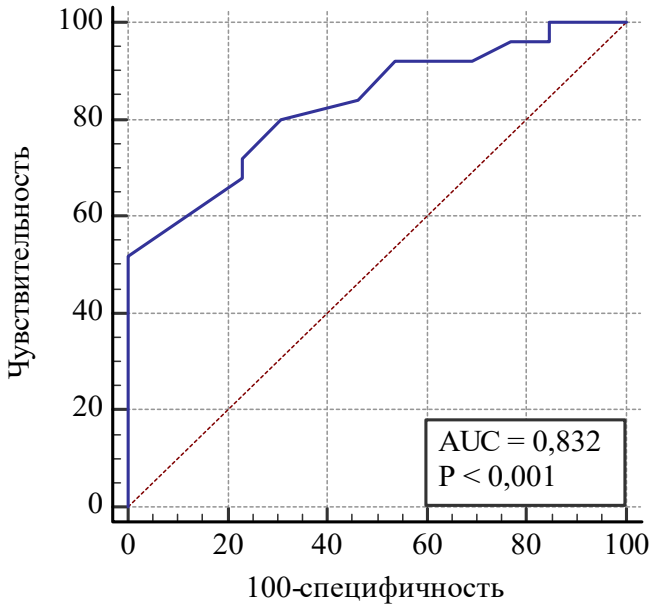

Рисунок 1. ROC-кривая показателя длины шейки матки, выявленной в 19-21 неделю, в качестве предиктора ПР у пациенток с ожирением

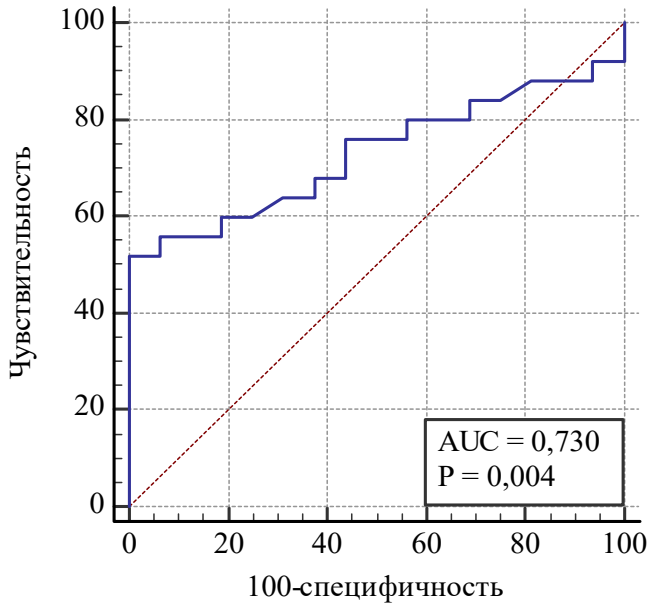

Рисунок 2. ROC-кривая количества лимфоцитов в периферической крови в 19-21 неделю гестации в качестве предиктора ПР у пациенток с ожирением

Таблица 16 – Результаты регрессионного анализа оценки значимости предикторов

Предикторы	Стандартизированные коэффициенты (β)	СО	Коэфф. корреляции	Коэфф. важности
Варикозная болезнь	0,216	0,047	0,209	0,111
ПР в анамнезе	0,238	0,099	0,233	0,183
Угрожающий выкидыш в I триместре	1,019	0,129	0,320	0,274
Длина шейки матки в 19-21 неделю	-0,481	0,078	0,312	0,308
Лимфоциты в 19-21 неделю	0,325	0,101	0,257	0,126

Примечание: СО - среднеквадратическая ошибка.

Далее проводился регрессионный анализ, где применялась категориальная регрессионная модель (CATREG). В ходе анализа были получены коэффициенты важности, которые отражают степень вклада каждого из предикторов в значение зависимой переменной, а значит могут являться весовыми значениями при создании модели оценки риска спонтанных ПР (таблица 16).

Таблица 17 – 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	$>1{,}91\times10^9$/л	+13	$\leq1{,}91\times10^9$/л	0

Рассчитаны весовые баллы предикторов путем умножения соответствующего коэффициента важности на 100 и округления произведения до целых (таблица 17). Указан порядок начисления баллов в зависимости от значения предиктора.

Для каждой пациентки I и II группы была вычислена сумма баллов, использованная для создания скрининговой модели оценки риска спонтанных ПР с помощью бинарной логистической регрессии. Результатом анализа стало вычисление

коэффициентов регрессии: β0=-2,105 (константа уравнения) и β1=0,061 (коэффициент регрессии для суммы баллов), используемых в формуле расчета вероятности спонтанных ПР (*p* (ПР)), где e – число Эйлера (2,718). Таким образом:

$$p\ (\text{ПР}) = \frac{1}{1+e^{-y}}$$, где y = -2,105 + 0,061 × сумма баллов пациентки

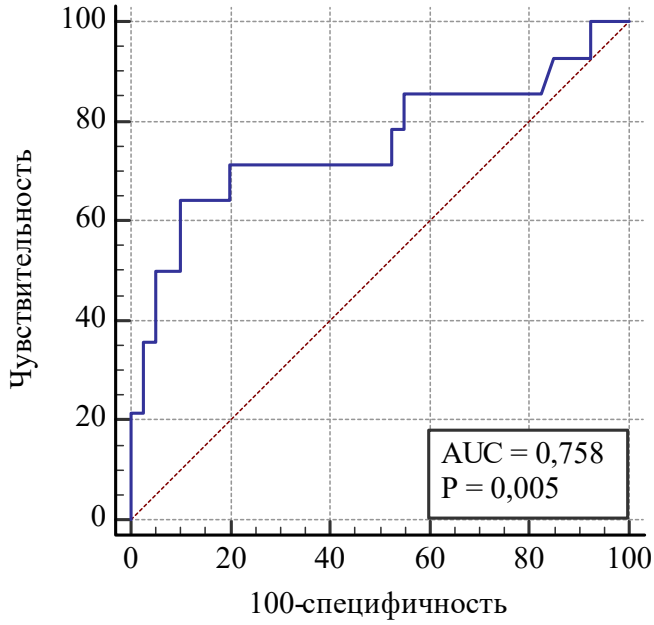

Рисунок 3. ROC-кривая суммы весовых баллов предикторов ПР

Далее необходимо было найти пороговое значение суммы баллов для сбалансированной классификации пациенток по степени риска спонтанных ПР, и выяснения какому уровню риска соответствует данный критерий. С помощью ROC-анализа график которого представлен на рисунке 3, получено искомое пороговое (*cut-off*) значение суммы баллов, равное 59, при этом AUC=0,758 (p=0,005).

Следующий этап регрессионного анализа позволил определить, какой уровень *p* (ПР) позволяет относить пациенток с ожирением в группу высокого риска по развитию ПР. На рисунке 4 представлена диаграмма с результатами регрессии и показано, что пороговое значение суммы баллов 59, определяет высокий риск при вероятности 0,300 (30,0%). Таким образом, при значениях *p* (ПР) ≥0,300 (≥30,0%), пациентки с ожирением относятся к группе высокого риска по спонтанным ПР.

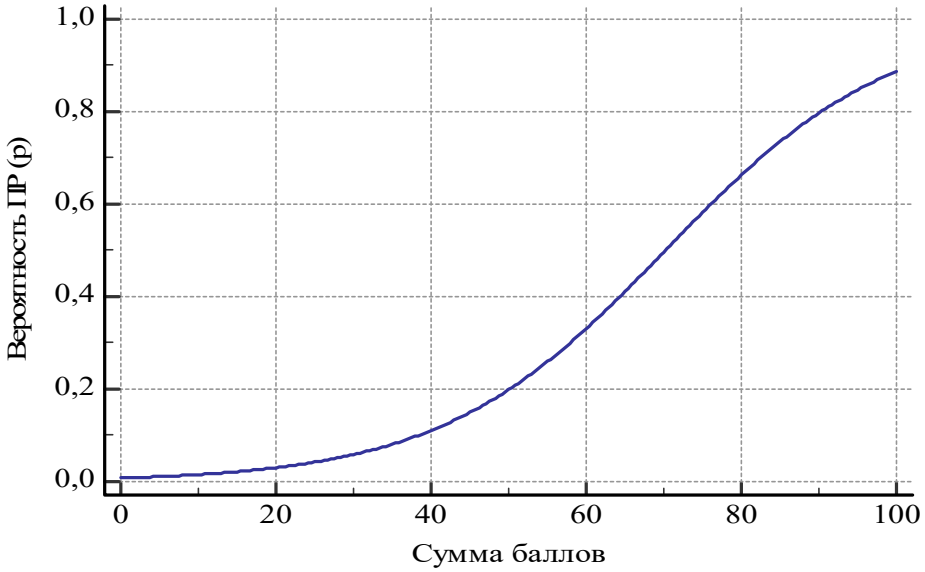

Рисунок 4. Диаграмма логистической регрессии, отражающий зависимость вероятности спонтанных ПР от суммы весовых баллов предикторов

Таблица 18 – Результаты проверки адекватности модели, n (%)

Исход беременности	*p* (ПР) ≥30,0%	*p* (ПР) <30,0%	ОШ (95% ДИ)	*p*
Преждевременные роды (n=158)	114 (72,2%)	44 (27,8%)	10,2	
Срочные роды (n=153)	31 (20,3%)	122 (79,7%)	(6,02-17,25)	<0,001

Примечание: *p* (ПР) - вероятности спонтанных преждевременных родов, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

Проведена проверка адекватности разработанной модели оценки риска спонтанных ПР у пациенток с ожирением в группах I (ПР) и II (срочные роды), принимая во внимание ретроспективные данные беременных (таблица 18). Оценка риска показала, что у 145 женщины значения *p* (ПР) были ≥30,0%, и прогнозировались спонтанные ПР, а у 176 пациентки уровень *p* (ПР) составил <30,0%, и прогнозировались роды в срок. При сопоставлении результатов *p* (ПР) с исходами беременности установлено, что 114/158 (72,2%) пациенток были правильно отнесены к группе высокого риска развития спонтанных ПР и родили до срока, а 132/153 (79,7%) правильно классифицированы, как с низким риском развития спонтанных ПР и родоразрешились при доношенном сроке беременности. В этой связи чувствительность модели в выборке составила - 72,2%, специфичность – 79,7%, а точность - 75,9%.

Предикторы	Варикозная болезнь	ПР в анамнезе	Угрожающий выкидыш	Длина шейки матки в 19-21 неделю	Лимфоциты в 19-21 неделю	β0 -2,105	β1 0,061	Сумма баллов	*p* (ПР)
Пороговые значения	да	да	да	<34,0 мм	>1,91×10^9/л				
Весовые баллы	11	18	27	31	13				
Данные пациентки									

Рисунок 5. Фрагмент интерфейса «Калькулятора оценки риска спонтанных ПР у пациенток с ожирением»

Разработанная скрининговая модель может быть реализована в программе Excel 2019 Microsoft Office 2019 в качестве «Калькулятора оценки риска спонтанных ПР у пациенток с ожирением» (рисунок 5). В ячейки калькулятора вводятся значения весовых баллов конкретной пациентки, затем автоматически вычисляется *p* (ПР), и на основании его значения делается вывод в какую группу риска вероятности развития спонтанных ПР относится обследуемая беременная с ожирением. Значения *p* (ПР) ≥0,300 (≥30,0%) указывает на наличие высокого риска спонтанных ПР, а показатель <0,300 (<30,0%) свидетельствует о низком риске рассматриваемого неблагоприятного исхода гестации у пациентки с ожирением.

Клинический пример.

Пациентка С., 28 лет. На учете по беременности состоит с 6-7 недель. Данная беременность вторая, наступила спонтанно. Первая беременность закончилась самопроизвольным выкидышем в 5-6 недель. Из соматического анамнеза: женщина страдает ожирением I степени (при постановке на учет по беременности ИМТ составил 33,0 кг/м^2), варикозной болезнью и гипертонической болезнью I степени. По данным обследования в 20 недель беременности: длина шейки матки по данным трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии составила 30,0 мм, количество лимфоцитов в периферической крови - 2,02×10^9/л. Соответственно, у данной пациентки были установлены предикторы спонтанных ПР с внесением соответствующих им баллов в ячейки «Калькулятора оценки риска спонтанных ПР у пациенток с ожирением», и определен риск данного исхода гестации (рисунок 6). Показатель

риска составил 0,777 (77,7%), что соответствовало высокому риску развития спонтанных ПР, так как значение *p* (ПР) превысило 0,300 (30,0%).

Предикторы	Варикозная болезнь	ПР в анамнезе	Угрожающий выкидыш	Длина шейки матки в 19-21 неделю	Лимфоциты в 19-21 неделю	β0 -2,105	β1 0,061	Сумма баллов	*p* (ПР)
Пороговые значения	да	да	да	<34,0 мм	>1,91×10^9/л				
Весовые баллы	11	18	27	31	13				
Данные пациентки	**11**	**0**	**0**	**31**	**13**			**55**	**0,777**

Рисунок 6. Фрагмент интерфейса «Калькулятора оценки риска спонтанных ПР у пациенток с ожирением»; данные пациентки С., 28 лет.

Данной пациентке для ежедневного приёма был рекомендован вагинальный микронизированный прогестерон: мягкие вагинальные капсулы по 200,0 мг. Препарат она получала до полных 34 недель беременности. В течение наблюдаемой гестации у данной женщины эпизодов угрожающих ПР не отмечалось.

Беременность пациентки С., 28 лет, завершилась срочными самопроизвольными родами в 38 недель. Родился живой доношенный мальчик, весом 3200,0 граммов, длиной 52,0 см, с оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов.

Таким образом, разработана модель оценки риска спонтанных ПР у пациенток с ожирением, основанная на значимых предикторах реализации спонтанного досрочного родоразрешения у этих пациенток. Установлено, что учет весовых баллов выделенных независимых предикторов спонтанных ПР, позволяет оценить риск развития ПР у пациенток с ожирением, и при значениях *p* (ПР) ≥0,300 (≥30,0%) отнести женщин в группу высокого риска неблагоприятного исхода беременности в виде спонтанного досрочного родоразрешения. Разработанная модель обладает высокими тестовыми характеристиками, а ее применение позволяет определиться на этапе принятия решения в отношении необходимости проведения профилактических мероприятий в группе высокого риска развития спонтанных ПР у пациенток с ожирением.

3.2. Оценка риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих преждевременных родах у пациенток с ожирением

Для разработки системы оценки риски спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР у пациенток с ожирением в исследовании «случай-контроль» проведен анализ данных двух групп беременных в 24/0 - 33/6 недель гестации. Основная группа (группа 1) включала 124 респондентки с ожирением, а группа сравнения (группа 2) представлена 130 пациентками с нормальным ИМТ.

В качестве «случаев» рассматривалось спонтанное досрочное родоразрешение при угрожающих ПР в течение 48 часов с момента поступления в стационар, а за «контроли» принято родоразрешение за время ≥48 часов от начала наблюдения с симптомами угрожающих ПР.

Согласно этому принципу в основной группе дополнительно выделено еще две группы. Группу 1.1 составили 47 пациенток («случаи»), в группу 1.2 вошли 77 женщин («контроли»). Группа сравнения аналогичным образом разделена на две группы дополнительно. «Случаи» представлены 61 пациенткой (группа 2.1), а «контроли» 69 респондентками (группа 2.2).

3.2.1. Клинико-анамнестические факторы, ассоциированные со спонтанным досрочным родоразрешением при угрожающих преждевременных родах, у пациенток с ожирением

В группах 1.1 и 1.2 возраст пациенток составил 31,8±3,8 и 30,4±4,1 года; (p=0,378), а в 2.1 и 2.2 группах - 29,0±4,2 и 28,9±2,7 лет; (p=0,261) соответственно. Согласно данным таблицы 19, для группы 1.1 было характерна значимо большая частота беременных в возрасте старше 35 лет при сравнении с группой 1.2 (p=0,032). В этой связи принадлежность к указанной возрастной категории явилась фактором, ассоциированным с риском спонтанного досрочного родоразрешения в течение 48 часов с момента поступления (фактором неэффективности токолитиче-

ской терапии), так как ОШ=2,34, 95% ДИ (1,03-5,31). В свою очередь среди пациенток с нормальным ИМТ, пролонгировавших гестацию ≥48 часов (группа 2.2), оказалось значимо больше респонденток возрастной категории 20-25 лет, чем в группе 2.1 (p=0,035). Значение ОШ составило 0,39, 95% ДИ (0,15-0,98), что указывает на ассоциацию принадлежности к данному возрасту со значимо сниженным риском спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР в течение 48 часов (фактор эффективности токолитической терапии).

Таблица 19 – Возрастная и социальная характеристика респонденток, n (%)

Признак	Группа 1.1 (n=47)	Группа 1.2 (n=77)	*p1*	Группа 2.1 (n=61)	Группа 2.2 (n=69)	*p2*
Возраст						
Младше 20 лет	0	2 (2,6%)	0,352	2 (3,1%)	2 (2,9%)	0,642
20-25 лет	4 (8,5%)	8 (10,4%)	0,487	8 (13,1%)	19 (27,5%)	0,035
26-30 лет	10 (21,3%)	20 (26,0%)	0,353	18 (29,5%)	22 (30,4%)	0,459
31-35 лет	16 (34,0%)	32 (41,6%)	0,259	21 (34,4%)	21 (30,4%)	0,382
Старше 35 лет	17 (36,2%)	15 (19,4%)	0,032	12 (19,6%)	8 (11,6%)	0,152
Уровень образования						
Высшее	18 (38,3%)	37 (48,1%)	0,191	21 (34,4%)	27 (39,1%)	0,354
Среднее специальное	17 (36,2%)	23 (29,9%)	0,298	24 (39,3%)	24 (34,7%)	0,361
Полное среднее	10 (21,3%)	15 (19,5%)	0,495	15 (24,6%)	16 (23,2%)	0,492
Неполное среднее	2 (4,3%)	2 (2,0%)	0,493	1 (1,6%)	2 (2,9%)	0,546
Профессиональный и семейный статус						
Учащаяся	2 (4,3%)	3 (3,8%)	0,629	1 (1,6%)	3 (4,3%)	0,357
Рабочая	18 (38,3%)	24 (31,2%)	0,268	25 (41,0%)	18 (26,1%)	0,053
Служащая	12 (25,5%)	29 (37,7%)	0,116	16 (26,2%)	24 (34,8%)	0,193
Другое	15 (31,9%)	21 (27,3%)	0,363	19 (31,1%)	26 (37,7%)	0,275
Состоит в браке	22 (46,8%)	40 (51,9%)	0,355	31 (50,8%)	41 (59,4%)	0,209
Вне брака	25 (53,2%)	37 (48,1%)	0,355	30 (49,2%)	28 (40,6%)	0,209

Примечания: *p1* - значимость различий между группой 1.1 и 1.2; *p2* - значимость различий между группой 2.1 и 2.2 (точный критерий Фишера или критерий $\chi 2$ с поправкой Йейтса)

Среди пациенток группы 1.1 отмечалась значимо более высокая частота встречаемости гипертонической болезни I и II стадии, чем таковая была характерна для респонденток в группе 1.2 (p=0,035) (таблица 20). Наличие у беременной данного гипертензивного расстройства явилось фактором, ассоциированным со спонтанным досрочным родоразрешением в течение 48 часов, в связи с тем, что для данного признака ОШ=2,32, 95% ДИ (1,00-5,36).

Таблица 20 – Частота соматических заболеваний и вредных привычек, n (%)

Признак	Группа 1.1 (n=47)	Группа 1.2 (n=77)	*p1*	Группа 2.1 (n=61)	Группа 2.2 (n=69)	*p2*
Болезни пищеварительной системы	19 (40,4%)	27 (35,1%)	0,341	14 (23,0%)	14 (20,3%)	0,438
Болезни мочевыделительной системы (без пиелонефрита)	5 (10,6%)	7 (9,1%)	0,503	6 (9,8%)	7 (10,1%)	0,497
Хронический пиелонефрит	6 (12,8%)	6 (7,8%)	0,275	7 (11,5%)	6 (8,7%)	0,407
Болезни органов дыхания	6 (12,8%)	7 (9,1%)	0,364	8 (13,1%)	10 (14,5%)	0,489
Гипертоническая болезнь I и II стадии	16 (34,0%)	14 (18,2%)	0,035	4 (6,6%)	3 (4,3%)	0,287
Диффузно-узловой зоб	5 (10,6%)	8 (10,4%)	0,398	6 (9,8%)	3 (4,3%)	0,188
Варикозная болезнь	16 (34,0%)	21 (27,3%)	0,275	3 (4,9%)	5 (7,2%)	0,426
Социально значимые инфекции (кроме ИППП)	7 (14,9%)	8 (10,4%)	0,321	10 (16,4%)	4 (5,8%)	0,048
Миопия	8 (17,0%)	10 (13,0%)	0,360	11 (18,0%)	13 (18,8%)	0,457
Курение	10 (21,3%)	14 (18,2%)	0,425	13 (21,3%)	11 (15,9%)	0,287

Примечания: *p1* - значимость различий между группой 1.1 и 1.2; *p2* - значимость различий между группой 2.1 и 2.2 (точный критерий Фишера или критерий $\chi 2$ с поправкой Йейтса)

В группе пациенток без ожирения, родоразрешившихся в течение 48 часов, значимо чаще отмечались социально значимые инфекции, чем в группе 2.2 (p=0,048). Однако данный признак нельзя считать фактором, ассоциированным со спонтанными ПР, так как для значения ОШ уровень статистической значимости не достигнут - 3,18, 95% ДИ (0,94-10,75).

Как следует из данных, приведенных в таблице 21, у пациенток с ожирением и спонтанными ПР в течение 48 часов отмечалась значимо более высокая частота миомы матки, чем в группе 1.2 (p=0,030), причем это гинекологическое заболевание значимо ассоциировано с анализируемым исходом гестации при угрожающих ПР, а ОШ=3,41, 95% ДИ (1,06-10,90).

Таблица 21 – Частота гинекологических заболеваний и ИППП в анамнезе, n (%)

Признак	Группа 1.1 (n=47)	Группа 1.2 (n=77)	*p1*	Группа 2.1 (n=61)	Группа 2.2 (n=69)	*p2*
Сальпингоофорит	5 (10,6%)	9 (11,7%)	0,454	6 (9,8%)	5 (7,2%)	0,415
Эктопия шейки матки	12 (25,5%)	16 (20,8%)	0,347	17 (27,9%)	14 (20,3%)	0,210
Кисты яичников	3 (6,4%)	4 (5,2%)	0,902	3 (4,9%)	1 (1,4%)	0,264
Миома матки	9 (19,1%)	5 (6,5%)	0,030	3 (4,9%)	2 (2,9%)	0,441
Эндометриоз	2 (4,3%)	3 (3,9%)	0,355	1 (1,6%)	0	0,938
СПКЯ	5 (10,6%)	5 (6,5%)	0,314	3 (4,9%)	3 (4,3%)	0,599
Внематочная беременность	1 (2,1%)	1 (1,3%)	0,704	2 (3,3%)	1 (1,4%)	0,453
Первичное бесплодие	3 (6,3%)	4 (5,2%)	0,451	4 (6,6%)	2 (2,9%)	0,283
Вторичное бесплодие	1 (2,1%)	2 (2,6%)	0,331	2 (3,3%)	1 (1,4%)	0,453
Бактериальные ИППП	6 (12,8%)	8 (10,4%)	0,909	9 (14,8%)	3 (4,3%)	0,040
Вирусные ИППП	7 (14,9%)	8 (10,4%)	0,321	10 (16,4%)	8 (11,6%)	0,295
Кандидозный вульвовагинит	10 (21,3%)	15 (19,5%)	0,991	15 (24,6%)	13 (18,8%)	0,280
Трихомонадный вагинит	1 (2,1%)	0	0,379	2 (3,3%)	1 (1,4%)	0,453

Примечания: *p1* - значимость различий между группой 1.1 и 1.2; *p2* - значимость различий между группой 2.1 и 2.2 (точный критерий Фишера или критерий $\chi 2$ с поправкой Йейтса)

Спонтанное досрочное родоразрешение в течение двух суток у пациенток без ожирения ассоциируется с верификацией ИППП бактериальной этиологии, так как частота этих инфекционных заболеваний оказалась значимо выше в группе 1.1, чем в группе 1.2 (p=0,040), а значение ОШ для этой пары признаков составило 3,77 при 95% ДИ (1,00-18,03).

Среди пациенток с ожирением и спонтанными досрочным родоразрешением в течение 48 часов значимо чаще отмечались спонтанные ПР в предыдущую гестацию, чем у респонденток группы 1.2 (p=0,030) (таблица 22). Кроме того, анализируемое событие в анамнезе, явилось фактором, ассоциированным с неблагоприятным исходом настоящей беременности, так как ОШ=3,41, 95% ДИ (1,06-10,90).

Таблица 22 - Паритет и исходы предыдущих беременностей, n (%)

Признак	Группа 1.1 (n=47)	Группа 1.2 (n=77)	*p1*	Группа 2.1 (n=61)	Группа 2.2 (n=69)	*p2*
Первобеременные	11 (23,4%)	21 (27,3%)	0,395	16 (26,2%)	20 (29,0%)	0,438
Повторнобеременные первородящие	6 (12,8%)	8 (10,4%)	0,454	6 (9,8%)	6 (10,1%)	0,468
Повторнородящие	30 (63,8%)	48 (62,3%)	0,511	39 (63,9%)	42 (60,9%)	0,429
Самопроизвольный выкидыш ранний	12 (25,5%)	16 (20,8%)	0,347	10 (16,4%)	8 (11,6%)	0,295
Самопроизвольный выкидыш поздний	3 (6,4%)	3 (3,9%)	0,422	8 (13,1%)	2 (2,9%)	0,030
Привычное невынашивание	6 (12,8%)	5 (6,5%)	0,193	4 (6,6%)	3 (4,3%)	0,431
Неразвивающаяся беременность	5 (10,6%)	6 (7,8%)	0,407	6 (9,8%)	5 (7,2%)	0,415
Медицинский аборт	19 (40,4%)	20 (26,0%)	0,069	23 (37,7%)	19 (27,5%)	0,147
Преждевременные роды	9 (19,1%)	5 (6,5%)	0,030	12 (19,6%)	5 (7,2%)	0,032
Перинатальные потери	2 (4,3%)	1 (1,3%)	0,320	3 (4,9%)	1 (1,4%)	0,264

Примечания: *p1* - значимость различий между группой 1.1 и 1.2; *p2* - значимость различий между группой 2.1 и 2.2 (точный критерий Фишера или критерий $\chi 2$ с поправкой Йейтса)

Для анамнеза пациенток группы 2.1 была характерна значимо большая частота поздних выкидышей (p=0,030) и спонтанных ПР (p=0,032), чем в группе 2.2. Установленные данные анамнеза явились факторами, связанными с частотой спонтанных ПР в течение двух суток от поступления, так ОШ для этих признаков определено как 3,13, 95% ДИ (1,03-9,48) и 5,05, 95% ДИ (1,03-24,81) соответственно.

Таблица 23 - Частота осложнений настоящей беременности, n (%)

Признак	Группа 1.1 (n=47)	Группа 1.2 (n=77)	*p1*	Группа 2.1 (n=61)	Группа 2.2 (n=69)	*p2*
Угрожающий выкидыш	16 (32,3%)	14 (18,2%)	0,037	18 (29,5%)	10 (14,5%)	0,031
Рвота беременных	13 (27,7%)	16 (20,8%)	0,254	12 (19,7%)	13 (18,8%)	0,459
Инфекции почек	8 (17,0%)	9 (11,7%)	0,284	13 (21,3%)	12 (17,4%)	0,365
ОРВИ (все триместры)	11 (23,4%)	15 (19,4%)	0,387	14 (22,9%)	14 (20,3%)	0,399
Неспецифический вагинит	14 (29,9%)	18 (23,4%)	0,281	16 (26,2%)	13 (18,8%)	0,212
Кандидозный вульвовагинит	8 (17,0%)	13 (16,8%)	0,410	11 (18,0%)	10 (14,5%)	0,378
Бактериальный вагиноз	5 (10,6%)	7 (9,1%)	0,487	8 (13,1%)	6 (8,7%)	0,298
Бактериальные и вирусные ИППП	7 (14,9%)	8 (10,4%)	0,321	11 (18,0%)	8 (11,6%)	0,215
Гестационный СД	10 (21,3%)	14 (18,2%)	0,420	2 (3,3%)	2 (2,9%)	0,642
Анемия при беременности	15 (31,9%)	20 (26,0%)	0,305	21 (34,4%)	19 (27,5%)	0,254
ИЦН	12 (25,5%)	8 (10,3%)	0,024	17 (27,9%)	9 (13,0%)	0,029
Плацентарные нарушения	16 (34,0%)	21 (27,3%)	0,275	16 (26,2%)	16 (23,2%)	0,421
Маловодие	3 (6,3%)	3 (3,9%)	0,422	4 (6,6%)	3 (4,3%)	0,431
Многоводие	9 (19,1%)	5 (6,5%)	0,030	7 (11,5%)	6 (8,7%)	0,407
Задержка роста плода	6 (12,7%)	7 (9,1%)	0,364	9 (14,8%)	6 (8,7%)	0,210

Примечания: *p1* - значимость различий между группой 1.1 и 1.2; *p2* - значимость различий между группой 2.1 и 2.2 (точный критерий Фишера или критерий $\chi 2$ с поправкой Йейтса)

В группе пациенток с ожирением, родоразрешившихся в течение 48 часов отмечалась значимо большая частота угрожающего выкидыша (p=0,037), клинико-сонографических признаков ИЦН (p=0,024) и многоводия (p=0,030), чем у женщин, родивших после двух суток наблюдения (таблица 23). Все указанные признаки являются факторами, ассоциированными со спонтанными ПР в течение двух суток с момента поступления в стационар, так как значения ОШ для них составили 2,32, 95% ДИ (1,00-5,36), 2,95, 95% ДИ (1,10-7,90) и 3,41, 95% ДИ (1,06-10,90) соответственно. В течение гестации у беременных группы 2.1 диагностировался угрожающий выкидыш и ИЦН со значимо большей частотой, чем среди женщин группы 2.2 (p=0,031 и 0,029 соответственно). Причем, указанные осложнения беременности

значимо ассоциировались с риском спонтанного досрочного родоразрешения в течение 48 часов, ОШ=2,47, 95% ДИ (1,03-5,87) и ОШ=2,57, 95% ДИ (1,05-6,31) соответственно.

Таблица 24 – Показатели лейкограммы, НЛС, ЛМС и С-реактивного белка при поступлении, Me (Q1-Q3)

Показатель	Группа 1.1 (n=47)	Группа 1.2 (n=77)	*p1*	Группа 2.1 (n=61)	Группа 2.2 (n=69)	*p2*
Лейкоциты, (10^9/л)	12,5 (9,6-13,3)	10,7 (9,5-11,6)	0,006	11,1 (9,8-12,3)	10,9 (9,6-12,6)	0,585
Нейтрофилы, (10^9/л)	9,7 (7,6-11,3)	7,9 (6,8-9,7)	0,008	9,1 (7,6-9,9)	8,5 (7,2-9,6)	0,243
Лимфоциты, (10^9/л)	1,6 (1,3-2,1)	1,7 (1,3-2,2)	0,731	1,2 (1,1-1,6)	1,5 (1,2-2,2)	0,002
Моноциты, (10^9/л)	0,49 (0,36-0,58)	0,52 (0,39-0,67)	0,311	0,38 (0,29-0,50)	0,34 (0,37-0,54)	0,256
НЛС	6,1 (4,6-7,4)	4,6 (3,1-6,5)	0,130	6,9 (5,3-9,0)	4,7 (3,9-6,4)	<0,001
ЛМС	5,3 (2,4-6,0)	3,9 (2,2-4,9)	0,083	6,3 (3,9-10,8)	5,4 (3,1-7,7)	0,217
С-реактивный белок, (мг/л)	5,8 (1,5-9,6)	1,4 (1,2-2,5)	0,001	5,6 (1,5-7,8)	1,5 (1,2-5,9)	0,061

Примечания: *p1* - значимость различий между группой 1.1 и 1.2; *p2* - значимость различий между группой 2.1 и 2.2 (*U* - критерий Манна-Уитни); НЛС – нейтрофил-лимфоцитарное соотношение, ЛМС - лимфоцит-моноцитарное соотношение

Для пациенток с ожирением, родоразрешившимся в течение 48 часов от поступления, было характерно значимо большее количество лейкоцитов (p=0,006) и нейтрофилов (p=0,008) в периферической крови, чем таковые отмечались у женщин, родивших после двух суток от начала наблюдения (таблица 24). В свою очередь у пациенток группы 2.1 отмечались значимо меньшее количество лимфоцитов (p=0,002), но значимо больший относительный показатель НЛС (p <0,001), чем среди респонденток группы 2.2. Кроме того, спонтанное досрочное родоразрешение в течение 48 часов у женщин с угрожающими ПР и ожирением ассоциируется со значимым увеличение уровня в плазме крови С-реактивного белка (p=0,001).

Таблица 25 – Уровень гемоглобина и ферритина при поступлении, Me (Q1-Q3)

Показатель	Группа 1.1 (n=32*)	Группа 1.2 (n=57*)	*p1*	Группа 2.1 (n=40*)	Группа 2.2 (n=50*)	*p2*
Гемоглобин, (г/л)	114,6 (106,3-117,3)	112,5 (106,0-116,3)	0,799	113,2 (105,8-118,0)	114,0 (107,5-118,4)	0,458
Ферритин, (мкг/л)	26,9 (20,3-40,7)	14,6 (11,8-19,6)	0,024	28,8 (18,2-44,5)	17,8 (13,0-26,6)	0,037

Примечания: *p1* - значимость различий между группой 1.1 и 1.2; *p2* - значимость различий между группой 2.1 и 2.2 (*U* - критерий Манна-Уитни); * - исключены пациентки с уровнем гемоглобина <105 г/л

Концентрация гемоглобина при попарном сравнении анализируемых групп значимо не различалась (таблица 25). Однако уровень ферритина в плазме крови среди пациенток с ожирением, у которых произошли спонтанные ПР в течение двух суток от поступления, был значимо выше, чем у респонденток, пролонгировавших беременность более, чем на 48 часов (p=0,024). Спонтанное досрочное родоразрешение в течение 48 часов у женщин с угрожающими ПР без ожирения также ассоциируется со значимым увеличение уровня ферритина (p=0,037).

Таблица 26 – Результаты определения фПСИФР-1 в цервикальном секрете при поступлении, n (%)

Показатель	Группа 1.1 (n=47)	Группа 1.2 (n=77)	*p1*	Группа 2.1 (n=61)	Группа 2.2 (n=69)	*p2*
Тест позитивный	32 (68,1%)	30 (39,0%)	0,0015	44 (72,1%)	22 (31,9%)	<0,001
Тест негативный	15 (31,9%)	47 (61,0%)		17 (27,9%)	47 (68,1%)	

Примечания: *p1* - значимость различий между группой 1.1 и 1.2; *p2* - значимость различий между группой 2.1 и 2.2 (критерий $\chi 2$ с поправкой Йейтса); фПСИФР-1 - фосфорилированная форма протеина-1 связанного инсулиноподобного фактора роста

Положительный тест на фПСИФР-1 (>10,0 мкг/л) в цервикальном секрете у беременных с ожирением значимо чаще отмечались в группе 1.1, чем среди женщин группы 1.2 (p=0,0015); ОШ=3,34, 95% ДИ (1,55-7,18) (таблица 26). В группе

пациенток без ожирения со спонтанными ПР в течение 48 часов позитивный тест на фПСИФР-1 также отмечался значимо чаще, чем у женщин, родивших после 48 часов наблюдения (p <0,001); ОШ=5,52, 95% ДИ (2,60-11,76).

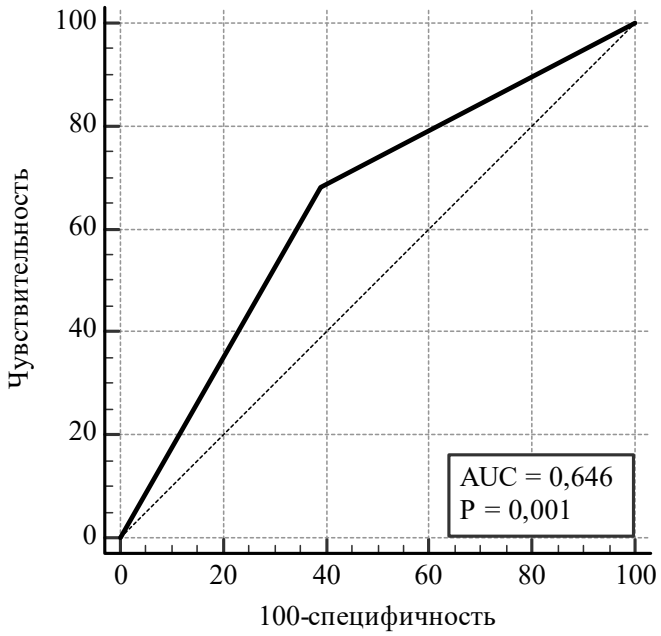

Рисунок 7. ROC-кривая качественного теста на фПСИФР-1 у беременных с ожирением в качестве предиктора спонтанных ПР в течение 48 часов

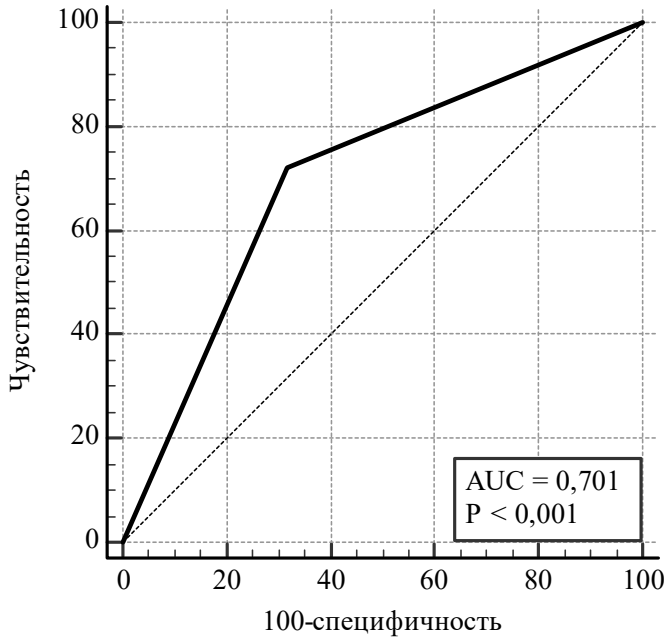

Рисунок 8. ROC-кривая качественного теста на фПСИФР-1 у беременных без ожирения в качестве предиктора спонтанных ПР в течение 48 часов

На рисунке 7 представлены результаты ROC - анализа теста на фПСИФР-1 с целью прогнозирования спонтанного досрочного родоразрешения в течение 48 часов при угрожающих ПР у беременных с ожирением. Качество прогностической модели было «удовлетворительным», так как AUC=0,646, 95% ДИ (0,555-0,729); (p=0,001). Чувствительность теста составила 68,1%, специфичность - 61,0%, ППЦ - 51,6%, ОПЦ - 75,8%. Для пациенток с нормальным ИМТ верификация фПСИФР-1 в цервикальном секрете с пороговым значением >10,0 мкг/л для аналогичной цели (рисунок 8) по результатам ROC - анализа имела «хорошее» качество модели со значением AUC=0,701, 95% ДИ (0,615-0,778); (p <0,001). Чувствительность предиктора - 72,1%, специфичность – 68,1%, ППЦ - 66,7%, а значение ОПЦ - 73,4%.

Таким образом, факторы, ассоциированные со спонтанным досрочным родоразрешением в течение 48 часов при угрожающих ПР, могут зависеть от ИМТ пациенток. Возраст старше 35 лет, гипертоническая болезнь, миома матки и многоводие при настоящей гестации характерны для женщин с ожирением, а протективный возраст 20-25 лет, бактериальные ИППП и поздний самопроизвольный выкидыш для респонденток без ожирения. Однако ПР в анамнезе, угрожающий выкидыш и ИЦН, осложнившие анализируемую беременность, являются фактором неблагоприятного исхода гестации для обеих групп. Со спонтанным досрочным родоразрешением в течение 2 суток у пациенток с ожирением ассоциированы маркеры воспалительного синдрома, представленные лейкоцитами, нейтрофилами и С-реактивным белком, а у пациенток без ожирения лимфоцитами и НЛС, а значимое увеличение уровня ферритина характерно для обеих групп респонденток, родоразрешившихся спонтанно досрочно в течение 48 часов. Качественный анализ на фПСИФР-1 в цервикальном секрете значимо чаще выявлялся как у беременных с ожирением, так и у женщин с нормальным ИМТ, которые спонтанно рожали в течение 48 часов. При этом прогностическая модель этого события у пациенток без ожирения имела «хорошее» качество, а у респонденток с ожирением достигало «удовлетворительных» значений. Закономерности верификации факторов, влияющих на спонтанное родоразрешение в течение 48 часов, необходимо учитывать при разработке акушерской тактики у беременных с ожирением при угрожающих ПР.

3.2.2. Ультразвуковая цервикометрия и оценка риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих преждевременных родах у пациенток с ожирением

Проведено выяснение роли ультразвуковой цервикометрии в оценке риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР у пациенток с ожирением на основании ретроспективного анализ данных пациенток группы 1 (n=124) и группы 2 (n=130), поступивших с угрожающими ПР. Срок беременности при поступлении 30,2±1,9 и 30,1±2,6 недель соответственно. В сроке 24/0-27/6 недель - 28 (22,6%) и 39 (30,0%), а в 28/0–33/6 недель - 96 (77,4%) и 91 (70,0%) соответственно.

В клинической характеристике пациенток обеих групп учитывались данные цервикометрии, выполненной в 19/0-21/0 неделю гестации. Так длина шейки матки в группе с ожирением оказалась значимо большей, чем у пациенток с нормальным ИМТ (37,5 (34,2; 41,8) мм против 34,7 (29,5; 39,0) мм; p=0,022). Кроме того, согласно результатам корреляционного анализа между показателями длины шейки матки, в 19/0-21/0 неделю беременности и значениями ИМТ, существует прямая значимая связь (rho=0,220, p=0,005) (рисунок 9).

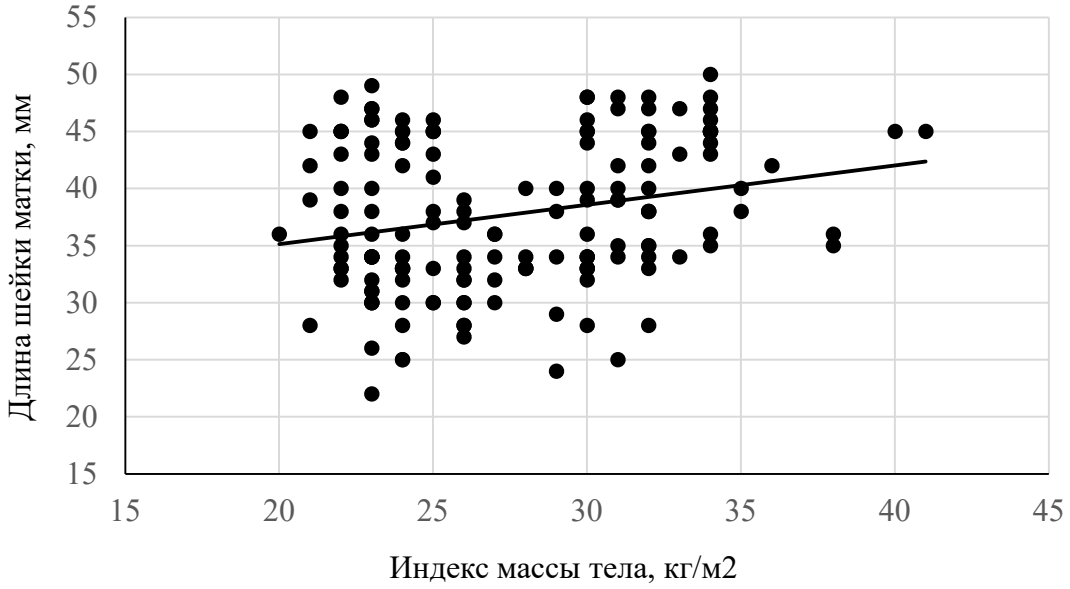

Рисунок 9. Корреляция между длиной шейки матки и ИМТ в 19/0-21/0 неделю гестации

Таблица 27 - Клиническая характеристика пациенток, n (%), Me (Q1-Q3), m±SD

Показатели	Группа 1 (n=124)	Группа 2 (n=130)	*p*
Время «появление болей внизу живота – поступление», (минуты)	109,6 (67,5-124,9)	98,6 (58,2-112,6)	0,318
Длина шейки матки при поступлении, (мм)	22,1 (15,5-30,0)	21,0 (15,2-28,5)	0,109
Длина шейки матки <25,0 мм	78 (62,9%)	87 (66,9%)	0,590
Длина шейки матки ≥25,0 мм	46 (37,1%)	43 (33,1%)	0,590
Диаметр внутреннего зева ≥10,0 мм	53 (42,7%)	49 (37,7%)	0,489
Оценка по шкале Bishop E.H., (баллы)	5,4 (4,5-6,3)	5,2 (4,4-6,0)	0,124
Время «поступление – роды», (дни)	7,0 (2,0-16,5)	11,5 (4,5-28,6)	0,089
Срок родоразрешения, (недели)	32,5±3,5	32,2±2,4	0,257

Примечания: *p* - значимость различий между группой 1 и 2 (тест $\chi 2$ с поправкой Йейтса, *t*-критерий Стьюдента или *U* - критерий Манна-Уитни)

На момент поступления в стационар с угрожающими ПР значимых различий по длине шейки матки (p=0,109), количеству женщин с длиной шейки матки <25,0 мм (p=0,590) и оценке по шкале Bishop E.H. (p=0,124) между группами 1 и 2 не выявлено при том, что в обеих группах время «появление болей внизу живота – поступление» также значимо не различалось (p=0,318) (таблица 27). Установленная закономерность может указывать на различия в скорости структурных изменений шейки матки у пациенток с угрожающими ПР, ассоциированные с ИМТ женщин.

Результаты оценки влияния длины шейки матки на риск спонтанного досрочного родоразрешения в общей выборке беременных с угрожающими ПР и ожирением (группа 1) представлены на рисунке 10. Установлено, что доля женщин, у которых не произошло спонтанное досрочное родоразрешение в любой интервал времени с момента поступления, была значимо меньше среди пациенток с длиной шейки матки <25,0 мм (отношение рисков (ОР) равно 2,21, 95% ДИ (1,35-3,61), чем при данных цервикометрии ≥25,0 мм (ОР=0,45, 95% ДИ (0,27-0,73); (p=0,002). Аналогичная тенденция в тесте выживаемости Каплана-Мейера прослежена для общей выборки респонденток без ожирения (группа 2), стратифицированных по длине

шейки матки на момент поступления в стационар (рисунок 11). Так, при результатах цервикометрии <25,0 мм ОР=2,36, 95% ДИ (1,39-3,99), а в случае верификации длины шейки матки ≥25,0 мм ОР=0,42, 95% ДИ (0,25-0,71), что также свидетельствует о значимом влиянии длины шейки матки на риск спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР в этой группе пациенток (p=0,008).

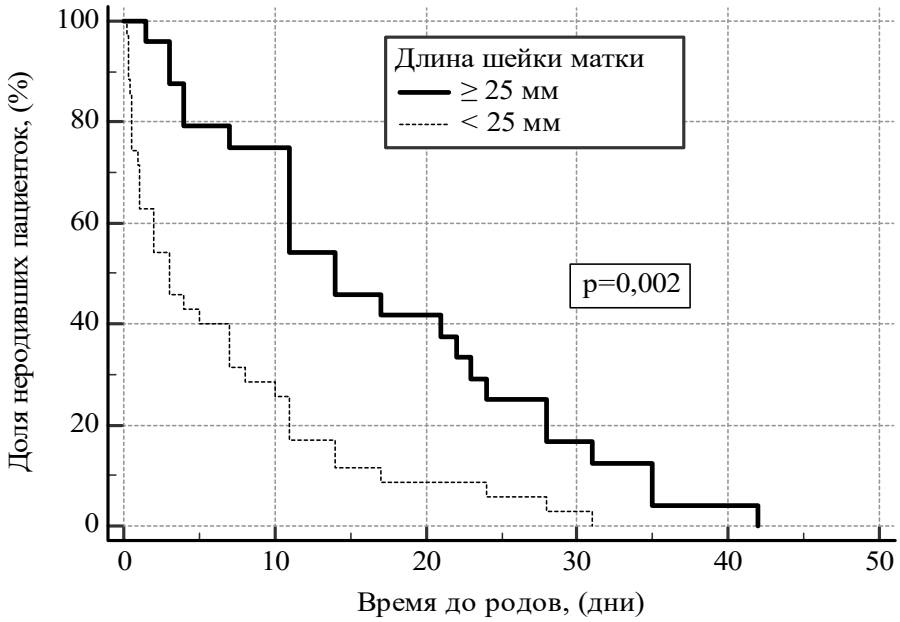

Рисунок 10. Доля общей выборки пациенток с ожирением, у которых не произошли спонтанные ПР с момента поступления

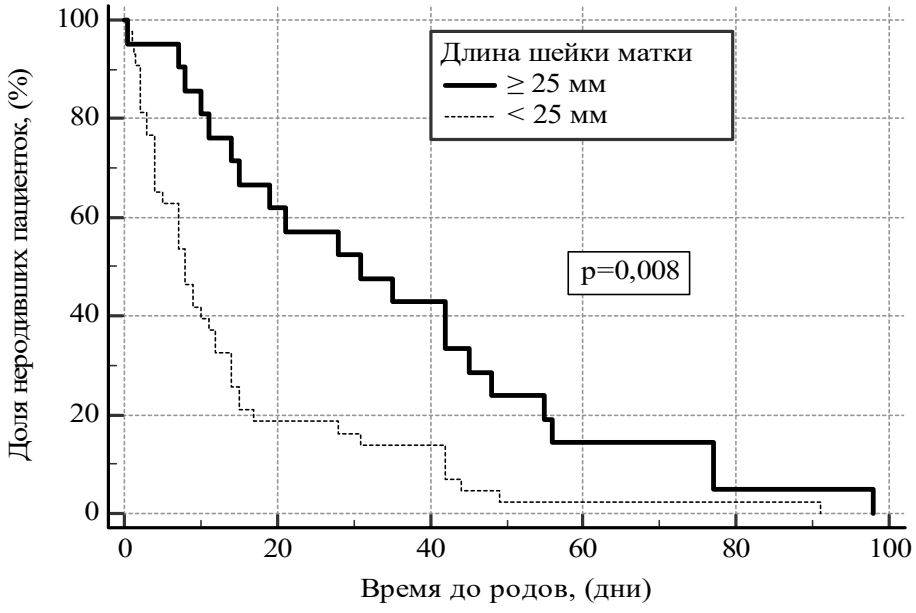

Рисунок 11. Доля общей выборки пациенток без ожирения, у которых не произошли спонтанные ПР с момента поступления

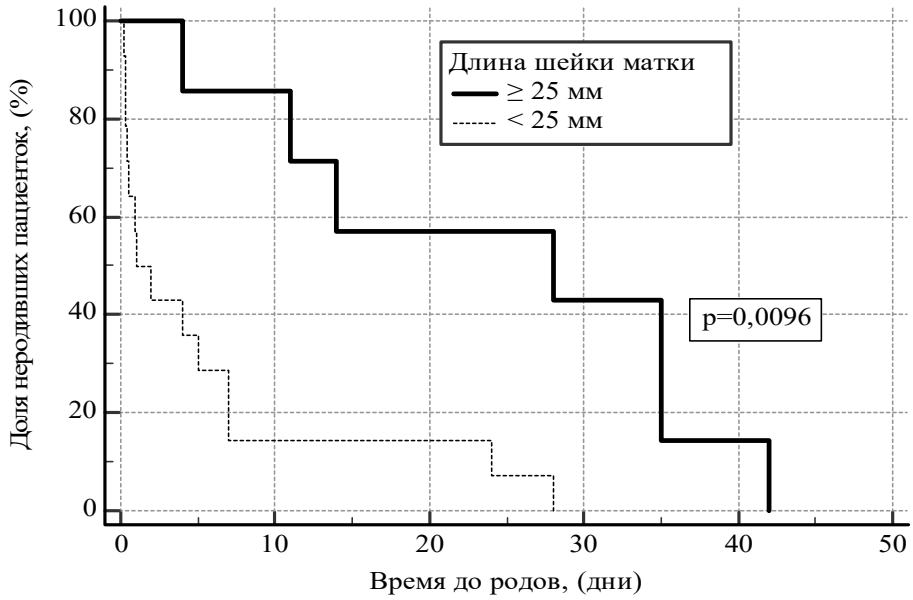

Рисунок 12. Доля первородящих пациенток с ожирением, у которых не произошли спонтанные ПР с момента поступления

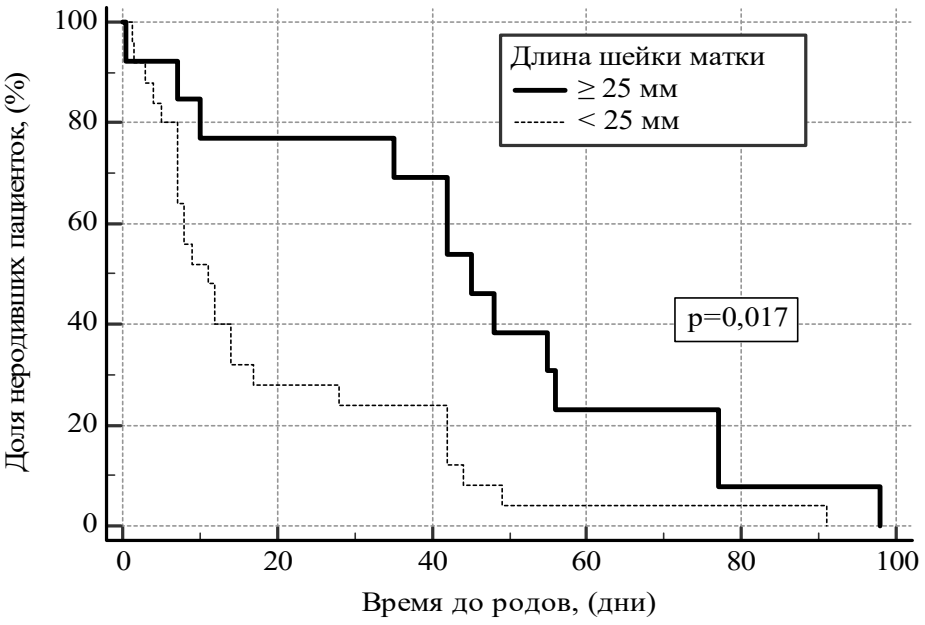

Рисунок 13. Доля первородящих пациенток без ожирения, у которых не произошли спонтанные ПР с момента поступления

Доля первородящих пациенток в группе 1 и 2, у которых не отмечались спонтанные ПР в любой интервал времени с момента поступления, была значимо меньше среди респонденток с длиной шейки матки <25,0 мм, чем у обладательниц шейки матки ≥25,0 мм (p=0,0096 и 0,017) (рисунок 12 и 13). Так у пациенток с ожирением и «короткой» шейкой ОР=3,11, 95% ДИ (1,29-7,48), а с «длинной» ОР=0,32,

95% ДИ (0,13-0,77). В группе без ожирения ОР=2,21, 95% ДИ (1,17-4,18) при длине шейки матки <25,0 мм и ОР=0,45, 95% ДИ (0,23-0,85) при длине ≥25,0 мм.

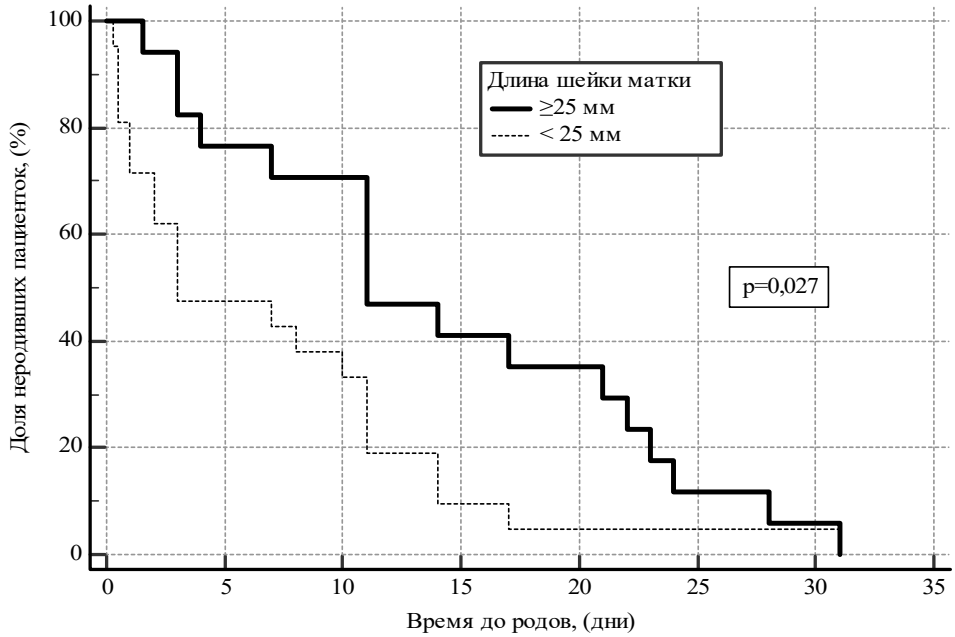

Рисунок 14. Доля повторнородящих пациенток с ожирением, у которых не произошли спонтанные ПР с момента поступления

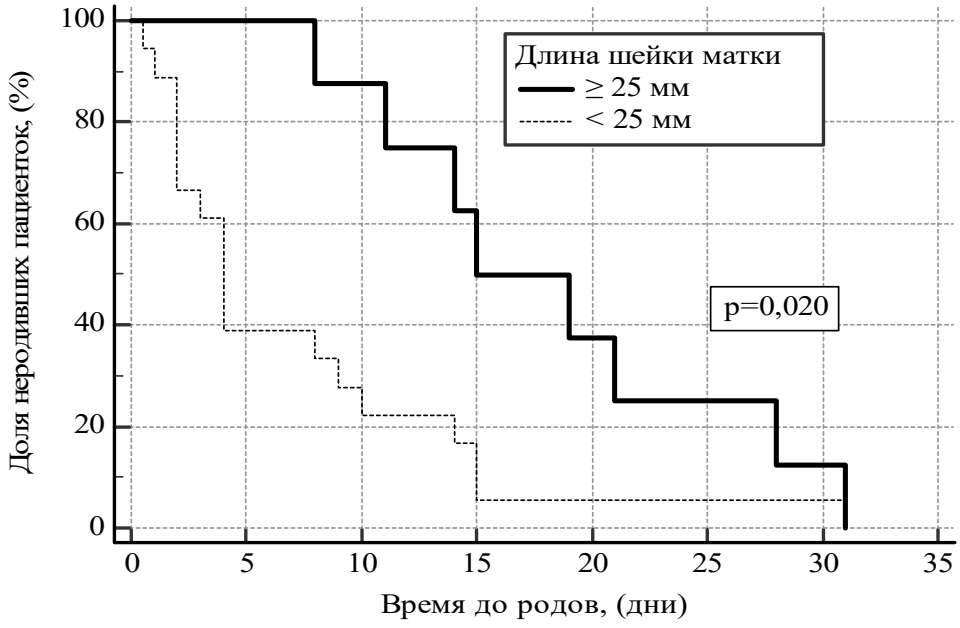

Рисунок 15. Доля повторнородящих пациенток без ожирения, у которых не произошли спонтанные ПР с момента поступления

Риск досрочного спонтанного родоразрешения при угрожающих ПР у повторнородящих пациенток согласно тесту выживаемости Каплана-Мейера (рисунок 14

и 15) также был значимо ассоциирован с длиной шейки матки, как в группе с ожирением (p=0,027), так и среди женщин с нормальным ИМТ (p=0,020). Так при длине шейки матки <25,0 мм получены следующие значения ОР, 2,27, 95% ДИ (1,09-4,73) и 2,84, 95% ДИ (1,17-6,86), а при длине шейки матки ≥25,0 мм ОР=0,43, 95% ДИ (0,21-0,91) и ОР=0,35, 95% ДИ (0,14-0,84) для группы 1 и 2 соответственно.

Таблица 28 - Среднее время до родов в зависимости от количества родов в анамнезе и длины шейки матки, (дни), М (95% ДИ)

Показатели	Группа 1 (n=124)		Группа 2 (n=130)	
	Роды 1 (n=47)	Роды ≥2 (n=77)	Роды 1 (n=56)	Роды ≥2 (n=74)
Длина шейки матки ≥ 25,0 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 <25,0 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: * - первородящих и повторнородящих группы 1; ** - первородящих и повторнородящих группы 2; # - первородящих группы 1 и 2; † - повторнородящих группы 1 и 2.

Как следует из данных таблицы 28, у первородящих пациенток с ожирением при верификации шейки матки ≥25,0 мм и <25,0 мм среднее время до родов оказалось значимо меньшим, чем у первородящих женщин с нормальным ИМТ (p=0,001 и 0,027). В свою очередь, среднее времени до родов у повторнородящими группы 1 было значимо меньше, чем в группе 2 только при наличии длины шейки матки ≥ 25,0 мм (p=0,032). Для повторнородящих пациенток без ожирения характерно значимо меньшее среднее время до родов, чем для первородящих женщин этой группы, причем как при длине шейки матки ≥25,0 мм (p=0,018), так и при данных цервикометрии <25,0 мм (p=0,039), что указывает на ассоциацию времени до родоразрешения половины изучаемой группы с нормальным ИМТ и количеством родов пациенток, стратифицированных по длине шейке матки. Для женщин с ожирением также отмечена ассоциация количества родов со средним временем до родов в зависимости от длины шейки матки. Однако при верифицируемой длине шейки матки ≥25,0 мм среднее время до родов у первородящих значимо превосходило

аналогичный показатель у повторнородящих пациенток (p=0,009), а при данных цервикометрии <25,0 мм, напротив, было значимо меньшим (p=0,021).

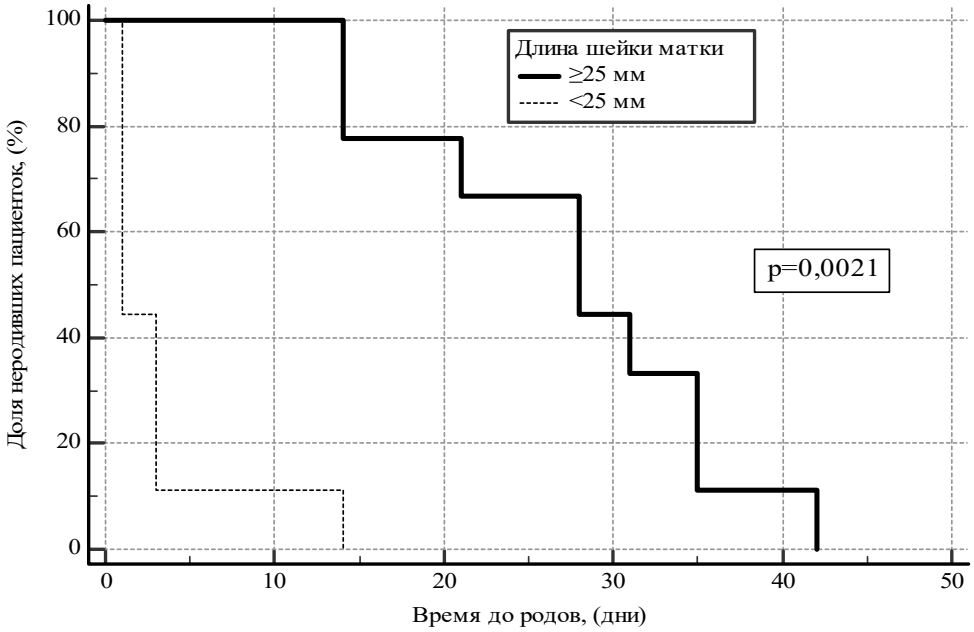

Рисунок 16. Доля пациенток с ожирением, у которых не произошли спонтанные ПР при поступлении в 24/0-27/6 недель

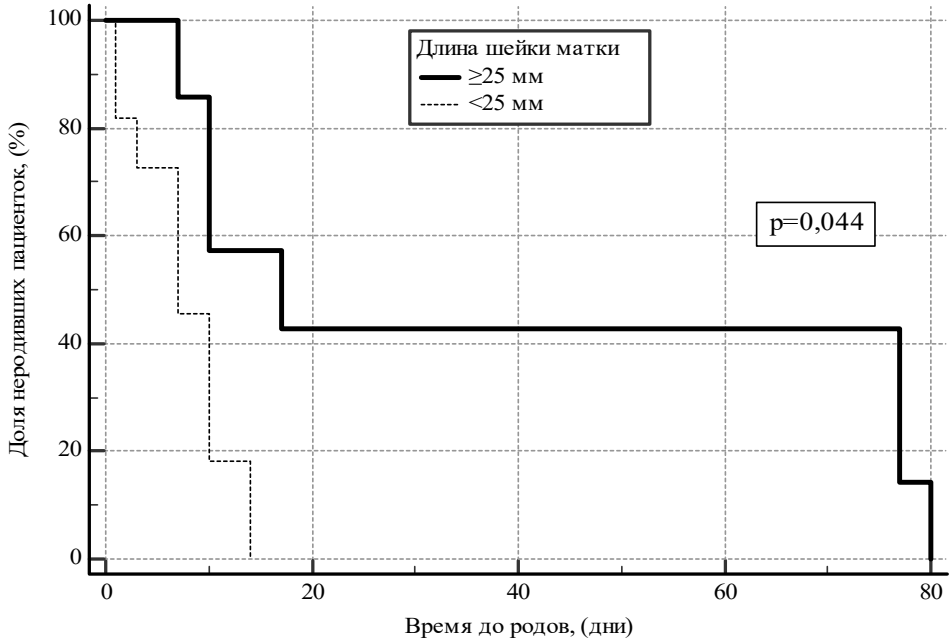

Рисунок 17. Доля пациенток без ожирения, у которых не произошли спонтанные ПР при поступлении в 24/0-27/6 недель

Риск спонтанных ПР при поступлении пациенток в 24/0-27/6 недель значимо ассоциирован с длиной шейки матки как в группе 1 (p=0,0021), так и в группе 2 (p=0,044) (рисунок 16, 17). Так при определении длины шейки матки <25,0 мм значения ОР=3,83, 95% ДИ (1,22-11,99) и ОР=2,55, 95% ДИ (1,00-6,61), а при наличии длины шейки матки ≥25,0 мм показатели ОР=0,26, 95% ДИ (0,08-0,81) и ОР=0,39, 95% ДИ (0,15-0,98) для группы с ожирением и нормальным ИМТ соответственно.

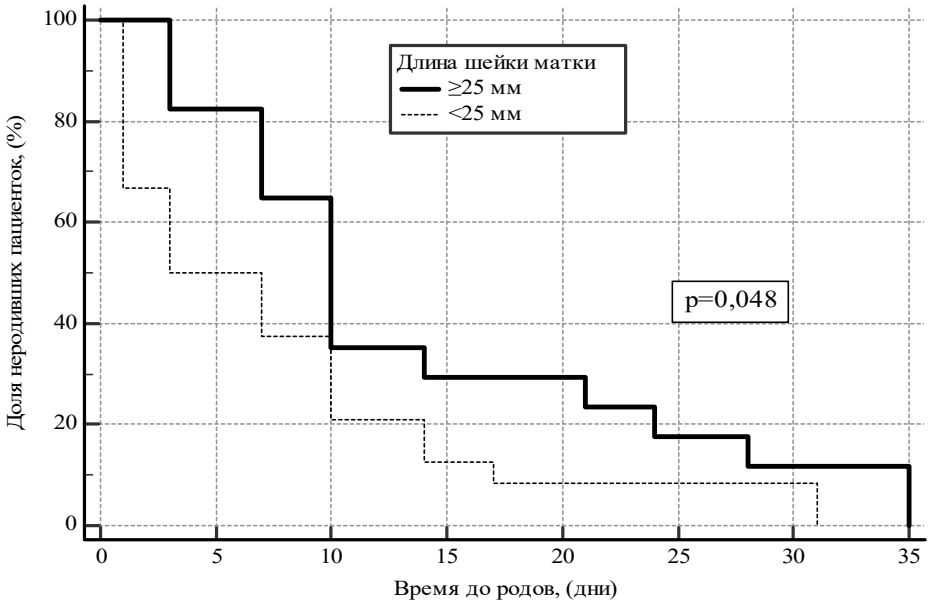

Рисунок 18. Доля пациенток с ожирением, у которых не произошли спонтанные ПР при поступлении в 28/0-33/6 недель

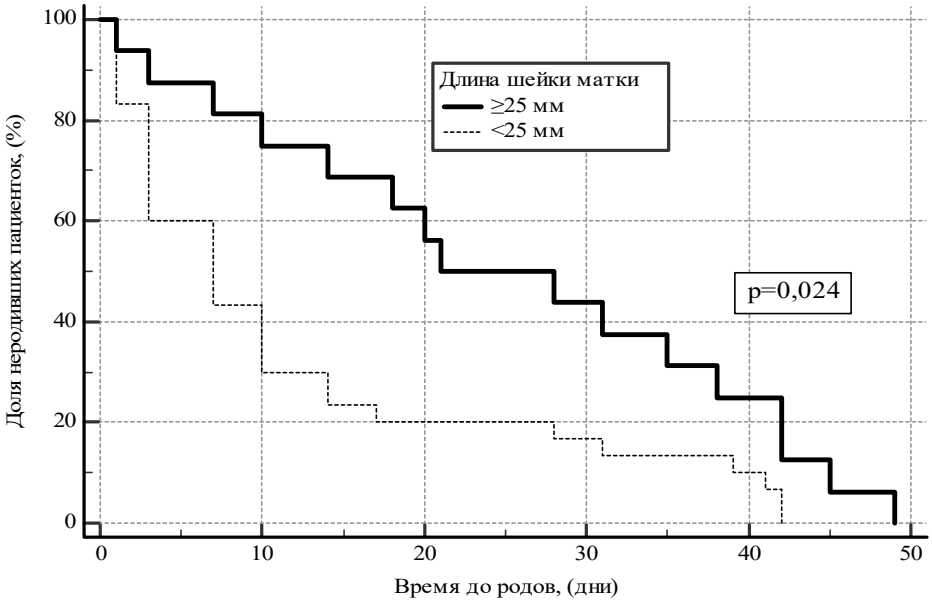

Рисунок 19. Доля пациенток без ожирения, у которых не произошли спонтанные ПР при поступлении в 28/0-33/6 недель

Как следует из данных рисунка 18 и 19, доля пациенток с угрожающими ПР в 28/0-33/6 недель в группе 1 и 2, которые родоразрешились спонтанно досрочно в любой интервал времени с момента поступления, была значимо меньше среди женщин с «короткой» шейкой матки, чем у респонденток с «длинной» шейкой матки (p=0,048 и 0,024). Для пациенток с ожирением и длиной шейки матки <25,0 мм ОР=2,07, 95% ДИ (1,00-4,27), а при длине шейки матки ≥25,0 мм ОР составило 0,48, 95% ДИ (0,23-0,99). В группе без ожирения показатели ОР в зависимости от аналогичных показателей цервикометрии определено как 1,97, 95% ДИ (1,10-3,52) и 0,50, 95% ДИ (0,28-0,90) соответственно.

Таблица 29 - Среднее время до родов в зависимости от срока при поступлении и длины шейки матки, (дни), M (95% ДИ)

Показатели	Группа 1 (n=124)		Группа 2 (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 ≥ 25,0 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 <25,0 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 в 24/0-27/6 недель между группами 1 и 2 значимы; ** - различия данных в 28/0–33/6 недели между группами 1 и 2 значимы; # - различия данных в 24/0-27/6 и 28/0–33/6 недели в группе 1 значимы; † - различия данных в 24/0-27/6 и 28/0–33/6 недели в группе 2 значимы

Среднее время до родов у пациенток с ожирением при длине шейки матки ≥25,0 мм в 24/0-27/6 недель было значимо больше, чем в 28/0-33/6 недель (p <0,001) (таблица 29). Однако при длине шейки матки <25,0 мм пациентки с ожирением в 24/0-27/6 недель родоразрешались спонтанно до срока раньше, чем в 28/0-33/6 недель, так как среднее время в первом случае было значимо меньше, чем во втором (p <0,001). Аналогичная тенденция отмечена у женщин с нормальным ИМТ, и

в этой группе респонденток с «длинной» шейкой матки в 24/0-27/6 недель родоразрешались значимо позже, чем в 28/0-33/6 недель (p <0,001), наличие же «короткой» шейки матки было ассоциировано со значимо более меньшим средним временем до родов в 24/0-27/6 недель, чем в 28/0-33/6 недель (p <0,001). Нужно отметить, что среднее время до родов у пациенток с ожирением в 24/0-27/6 недель, а также в 28/0-33/6 недель при длине шейки матки ≥25,0 мм и <25,0 мм значимо меньше аналогичных временных показателей в группе без ожирения (все p <0,001).

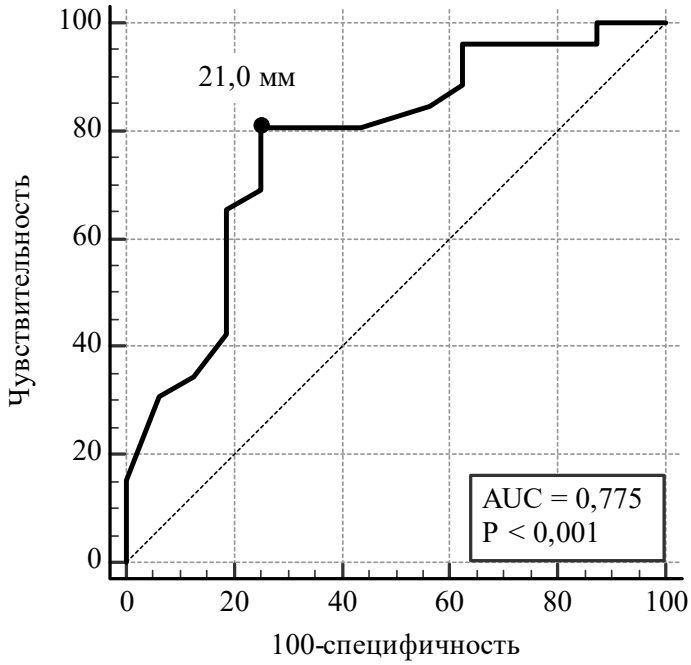

Рисунок 20. ROC-кривая по результатам измерения длины шейки матки для прогноза спонтанных ПР в течение 48 часов у беременных с ожирением в 24/0-27/6 недель

Как следует из данных рисунка 20, пороговое значение верифицированной длины шейки матки, обладающее наилучшим балансом чувствительности и специфичности при прогнозировании спонтанного досрочного родоразрешения в течение 48 часов при угрожающих ПР, у пациенток с ожирением в 24/0-27/6 недель гестации, согласно данным ROC – анализа, составило 21,0 мм. Качество прогностической модели «хорошее», так как значение AUC=0,775. Чувствительность - 80,7%, специфичность - 75,0%, положительная прогностическая ценность (ППЦ) – 85,6%, отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ) – 72,6%. Пороговое значение показателей длины шейки матки у беременных группы 1 в 28/0-33/6 недель

составило 22,0 мм (рисунок 21). Качество модели признано «удовлетворительным» (AUC=0,683), а чувствительность данного предиктора равна 66,7% и 70,0% специфичность, ППЦ – 70,0% и ОПЦ – 65,7% соответственно.

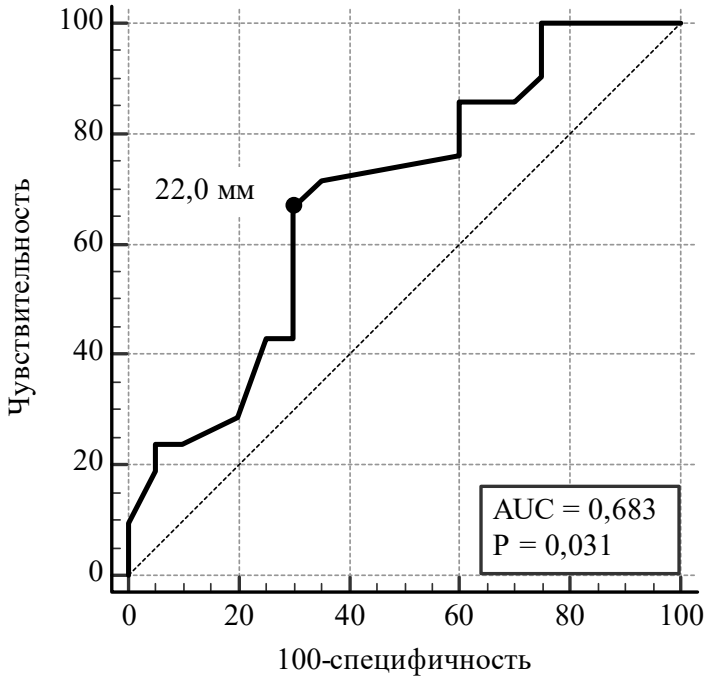

Рисунок 21. ROC-кривая по результатам измерения длины шейки матки для прогноза спонтанных ПР в течение 48 часов у беременных с ожирением в 28/0-33/6 недель

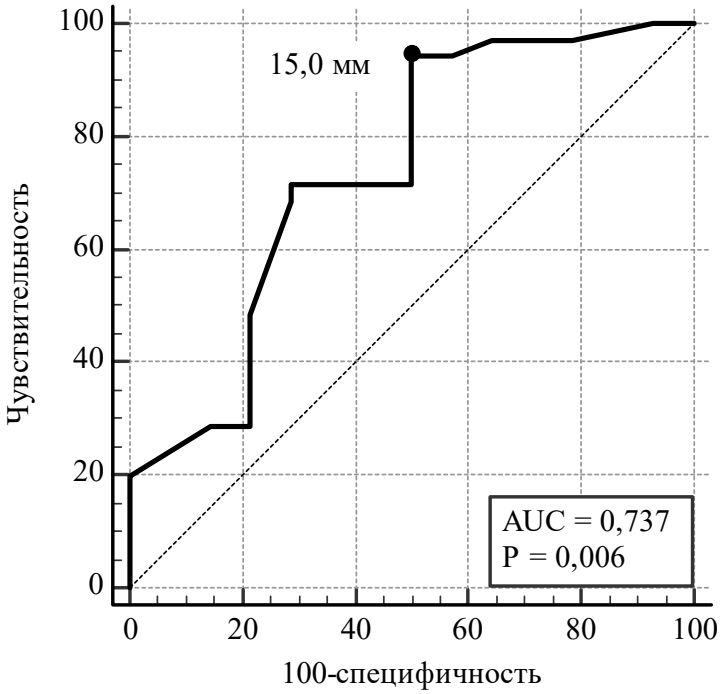

Рисунок 22. ROC-кривая по результатам измерения длины шейки матки для прогноза спонтанных ПР в течение 48 часов у беременных без ожирения в 24/0-27/6 недель

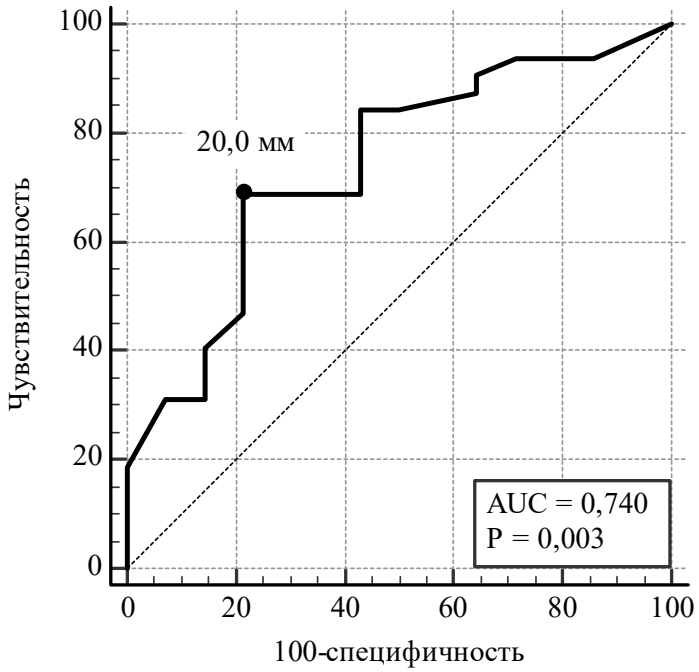

Рисунок 23. ROC-кривая по результатам измерения длины шейки матки для прогноза спонтанных ПР в течение 48 часов у беременных без ожирения в 28/0-33/6 недель

На рисунке 22 и 23 представлены результаты ROC–анализа по данным цервикометрии как предиктора спонтанных ПР в течение 48 часов у пациенток в группе 2 в зависимости от срока гестации.

Прогностическая модель для срока 24/0-27/6 недель и 28/0-33/6 недель признана «хорошей», так как значения AUC составили 0,737 и 0,740 соответственно. В сроке 24/0-27/6 недель гестации пороговое значение длины шейки матки установлено как 15,0 мм, а в 28/0-33/6 недель – 20,0 мм. Чувствительность предиктора – 94,3% и 68,7%, а специфичность - 50,1% и 78,6%, ППЦ – 82,5% и 88,0%, а значение ОПЦ – 77,8% и 52,4% соответственно.

Таким образом, в 19/0-21/0 неделю гестации у пациенток с ожирением определяется значимо более длинная шейка матки, чем у беременных с нормальным ИМТ, но на фоне симптомов угрожающих ПР в 24/0-33/6 недели гестации значимость различия в результатах цервикометрии нивелируется. Длина шейки матки с пороговым значением 25,0 мм, взятым в качестве модели, значимо ассоциируется

с риском спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР и не зависит от ИМТ пациенток. Однако у первородящих с ожирением как с «короткой», так и с «длинной» шейкой матки среднее время до родов меньше, чем у респонденток без ожирения одноименного паритета, а у повторнородящих подобная тенденция отмечена только при шейке матке ≥25,0 мм. Пациентки при наличии «длинной» шейки матки, поступившие в сроке беременности 24/0-27/6 недель, дольше пролонгируют беременность, чем поступившие в 28/0-33/6 недель вне зависимости от ИМТ респонденток. Однако, при длине шейки матки <25,0 мм, для пациенток всех групп характерно более короткое среднее время до родов в 24/0-27/6 недель, чем в 28/0-33/6 недель. Кроме того, среднее время до родов у респонденток с ожирением значимо меньше, чем у женщин без ожирения в любом анализируемом сроке поступления с угрожающими ПР.

Пороговыми значениями длины шейки матки для прогнозирования спонтанных ПР в 24/0-27/6 и 28/0-33/6 недель у пациенток с ожирением явились 22,0 и 21,0 мм соответственно. Для пациенток без ожирения таковые определены как 15,0 и 20,0 мм соответственно. Более высокие пороговые предикторные значения цервикометрии у пациенток с ожирением, чем у женщин с нормальным ИМТ, вероятно, обусловлены характерной особенностью для пациенток группы 1 иметь меньшее время до родов при сравнении с таковым у респонденток группы 2.

Выявленная закономерность, несомненно, должна быть учтена при дифференцированном подходе к оценке риска спонтанного досрочного родоразрешения у пациенток с ожирением при угрожающих ПР и, соответственно, для решения вопроса о необходимости назначения токолитической терапии в отношении данной категории беременных.

3.2.3. Модель оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих преждевременных родах у пациенток с ожирением

Разработана модель оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР у пациенток с ожирением, основанная на оценке риска спонтанного досрочного родоразрешения в течение 48 часов при угрожающих ПР у данной категории респонденток (представляемая модель составляет основу программы для ЭВМ № 2020618824 от 05.08.2020 г. «Программа для прогнозирования развития осложнений у беременных групп высокого риска по преждевременным родам»). Зависимой переменной в указанной модели является спонтанное досрочное родоразрешение в течение 48 часов. С помощью бинарной, пошаговой логистической регрессии определены независимые предикторы искомого исхода гестации при угрожающих ПР у пациенток с ожирением (таблица 30).

Таблица 30 – Независимые предикторы спонтанного досрочного родоразрешения в течение 48 часов при угрожающих ПР у пациенток с ожирением

Предикторы	*β*	*p*	ОШ (95% ДИ)
Срок беременности при поступлении (β1)	0,480	0,040	1,61 (1,02-2,55)
Длина шейки матки при поступлении (β2)	-0,743	0,004	0,47 (0,28-0,79)
С-реактивный белок при поступлении (β3)	0,665	0,011	1,94 (1,16-3,25)
Константа уравнения (β0)	-0,723	0,894	-

Примечание: β – коэффициенты регрессии

Рассчитаны коэффициенты регрессии (β), описывающие вклад каждого независимого предиктора в модели для оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения в течение 48 часов (β1, β2, β3), а также константа уравнения (β0). Установлено, что значение для данной модели R^2=0,756, что указывает на то, что модель учитывает 75,6% изменчивости изучаемого процесса.

Итоговое уравнение для расчета определяемого риска ПР в течение 48 часов - p (ПР48), где е – основание натурального логарифма (2,718) выглядит так:

$$p\ (\text{ПР48}) = \frac{1}{1 + \text{e}^{-y}}$$

где y = -0,723 + 0,480 × X1 – 0,743 × X2 + 0,655 × X3

X1 – срок беременности при поступлении (недели); X2 – длина шейки матки при поступлении (мм); X3 – уровень С-реактивного белка при поступлении (мг/л).

Проведен поиск порогового значения p (ПР48), позволяющего производить разделение поступающих пациенток с ожирением и угрожающими ПР на беременных высокого и низкого риска по спонтанному досрочному родоразрешению в течение 48 часов. При проведении ROC - анализа с вычислением *cut-off* и последующего регрессионного анализа (в тексте приведен только окончательный результат вычислений) получено пороговое значение p (ПР48), равное 0,400 (40,0%). Таким образом, показатель p (ПР48) ≥0,400 (≥40,0%) определяет пациентку с ожирением при угрожающих ПР как высокого риска по спонтанному досрочному родоразрешению в течение 48 часов, а значение p (ПР48) <0,400 (<40,0%) классифицирует пациентку как низкого риска по реализации неблагоприятного исхода гестации.

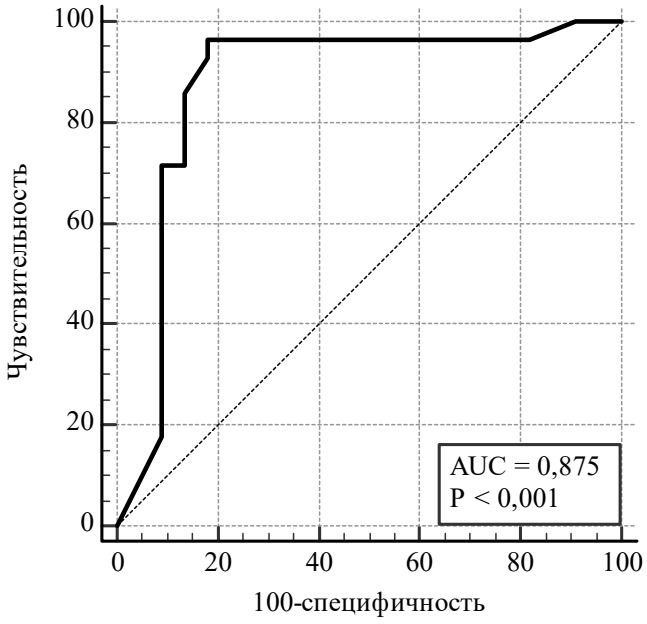

Рисунок 24. Данные ROC - анализа при оценке качества модели для определения риска спонтанных ПР в течение 48 часов у пациенток с ожирением

Кроме того, ROC – анализ (рисунок 24) позволил установить, что оценка качества модели для определения риска спонтанного досрочного родоразрешения в течение 48 часов при угрожающих ПР у пациенток с ожирением соответствует «очень хорошему», так как AUC=0,875 95% ДИ (0,751-0,952); (p <0,001). Чувствительность модели - 96,4%, специфичность - 81,8%, ППЦ – 87,1%, ОПЦ – 94,7%.

Таблица 31 – Классификация пациенток с ожирением по данным применения модели оценки риска спонтанных ПР в течение 48 часов

Всего наблюдений	Предсказанные			
	Роды до 48 часов	Роды ≥48 часов	Правильные	ОШ (95% ДИ)
Группа 1.1 (n=47)	42	5	89,4%	63,47 (19,92-202,20)
Группа 1.2 (n=77)	9	68	88,3%	

В таблице 31 представлены данные о корректности классификации пациенток с помощью модели оценки спонтанных ПР в течение 48 часов, демонстрирующие эффективность прогностического инструмента для выборки, на которой разработан тест. Доля правильной классификации для обеих групп составила 88,7%.

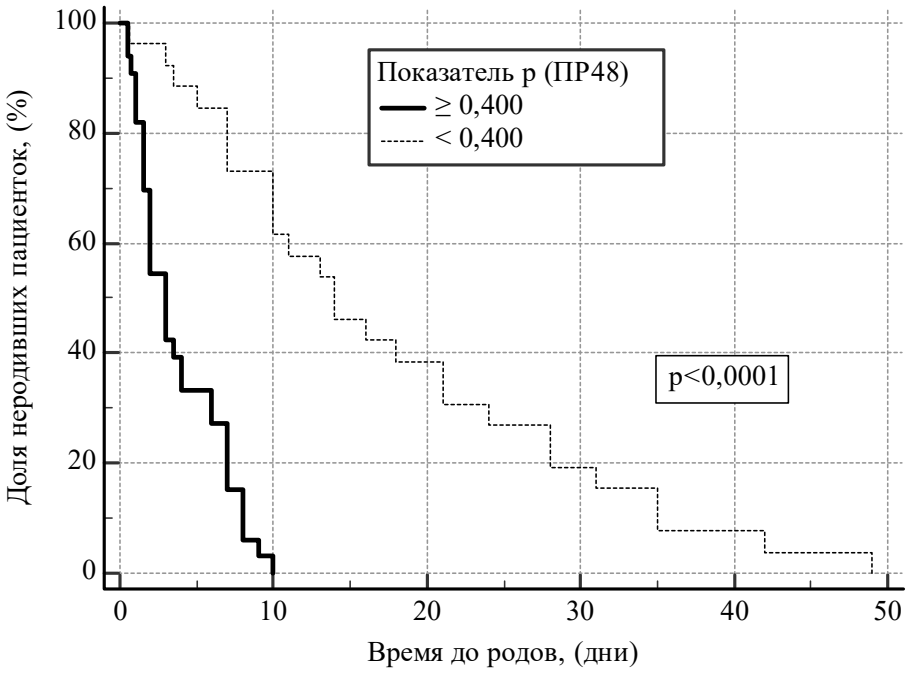

Рисунок 25. Доля пациенток с ожирением, стратифицированных по уровню *p* (ПР48), не родоразрешившихся спонтанно досрочно

Проведена оценка влияния степени риска спонтанного досрочного родоразрешения в течение 48 часов на время до родов у пациенток с угрожающими ПР (рисунок 25). Установлено, что доля женщин, у которых не произошли спонтанные ПР в любой интервал времени с момента поступления, была меньше среди пациенток с высоким риском спонтанных ПР (*p* (ПР48) ≥0,400 (≥40,0%)), чем с низким риском (*p* (ПР48) <0,400 (<40,0%)); (p <0,0001). При этом значения ОР для пациенток высокого и низкого риска по спонтанным ПР в течение 48 часов составило 3,46 95% ДИ (1,94-6,15) и 0,28 95% ДИ (0,16-0,51) соответственно.

Таблица 32 – Характеристика модели в 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 другого теста значимы

Как следует из данных таблицы 32, разработанная модель оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР у пациенток с ожирением (в течение 48 часов) по параметру AUC превосходит результаты, полученные при цервикометрии в 28/0-33/6 недель (p=0,021) и теста на фПСИФР-1 (p=0,018), по чувствительности и ОПЦ все сравниваемые тесты (p=0,011-0,041 и p=0,021-0,008), по специфичности тест на фПСИФР-1 (p=0,010), а по ППЦ данные цервикометрии в 28/0-33/6 недель и тестирование на фПСИФР-1 (p=0,002 и 0,015).

Предлагаемая модель является математической основой программы для ЭВМ «Программа для прогнозирования развития осложнений у беременных групп высокого риска по преждевременным родам» № 2020618824 от 05.08.2020 г. и реализована для внедрения в виде «Калькулятора оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР у пациенток с ожирением» (рисунок 26).

Рисунок 26. Интерфейс «Калькулятора оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР у пациенток с ожирением»

Клинический пример.

Пациентка М., 33 года. поступила в отделение патологии беременности ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной» с диагнозом: «Беременность 32 недели. Угрожающие ПР. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Ожирение II ст. Миома матки». Беременность третья, первая завершились срочными родами, вторая – самопроизвольным выкидышем. При постановке на учет по данной беременности ИМТ составил 36 кг/м^2. Настоящая гестация протекала на фоне вульвовагинального кандидомикоза (получала пимафуцин), в 28 недель диагностирован гестационный сахарный диабет (диетотерапия).

По данным обследования на момент поступления в стационар: длина шейки матки по данным трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии - 20,0 мм, уровень С-реактивного белка в плазме крови - 2,5 мг/л. Значения независимых предикторов спонтанного досрочного родоразрешения пациентки были внесены в ячейки калькулятора, определен риск спонтанных ПР, который составил 0,747 (74,7%) и был расценен как высокий (рисунок 27). Пациентке был назначен острый токолиз

нифедипином, проводилась профилактика РДСН, нейропротекция плода сульфатом магния. По результатам динамического наблюдения за пациенткой, включая данные наружной токографии, трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии отмечена редукция симптомов угрожающих ПР, назначен вагинально микронизированный прогестерон по 200 мг. Продолжено наблюдение амбулаторно.

Рисунок 27. Интерфейс «Калькулятора оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР у пациенток с ожирением»; данные пациентки М., 33 года

Беременность пациентки М., 33 года, завершилась срочными самопроизвольными родами в 37 недель. Родилась живая доношенная девочка, весом 2950,0 граммов, длиной 50,0 см, с оценкой по шкале Апгар 7-7 баллов.

Таким образом, ожирение у пациенток, обусловливает характерные клинико-лабораторные факторы и цервикометрических критерии, ассоциированные со спонтанным досрочным родоразрешением при угрожающих ПР, что позволило рассчитать модель данного исхода гестации, а также представить ее для внедрения в виде соответствующего калькулятора, используемого на этапе принятия решения относительно назначения острого токолиза при поступлении в стационар.

3.3. Эффективность и безопасность токолитической терапии у беременных с ожирением

В проспективное исследование включены пациентки, поступавшие в стационар с симптомами угрожающих ПР в сроке 24/0-33/6 недель беременности и разделенные на две группы. Основная группа состояла из 124 женщин с ожирением (группа 1), группа контрольная (группа 2) представлена 115 респондентками с нормальным ИМТ. В зависимости от назначенного при поступлении препарата для токолитической терапии указанные группы были разделены на две подгруппы каждая. Подгруппа 1а из состава основной группы включала 68 женщин, получивших гексопреналин, а из контрольной группы 72 беременные с токолизом этим препаратом составили подгруппу 2а. В подгруппу 1б включены 56 женщин, которые получали токолитическую терапию нифедипином, а в подгруппу 2б выделено 43 респондентки, которым был назначен этот же препарат.

3.3.1. Эффективность, побочные эффекты и кардио-метаболическое влияние токолитической терапии гексопреналином у беременных с ожирением

В таблице 33 представлена клинико-лабораторная характеристика пациенток, получавших токолитическую терапию гексопреналином, на момент поступления.

Таблица 33 – Характеристика пациенток при поступлении, n (%), Me (Q1-Q3)

Признак	Подгруппа 1а (n=68)	Подгруппа 2а (n=72)	*p*
Возраст, (лет)	30,1 (26,0-34,7)	32,5 (29,1-35,9)	0,058
Первородящие	29 (42,6%)	22 (30,6%)	0,095
ПР в анамнезе	9 (13,2%)	7 (9,7%)	0,440
Срок беременности, (недель)	30,0 (27,9-32,8)	31,6 (29,0-33,1)	0,114
Гестационный сахарный диабет	6 (8,8%)	2 (2,8%)	0,119
Длина шейки матки, (мм)	22,1 (15,2-30,0)	21,8 (15,1-28,7)	0,098
Длина шейки матки <25 мм	46 (67,6%)	43 (59,7%)	0,212
Положительный тест на фПСИФР-1	40 (58,8%)	40 (55,6%)	0,413

окончание таблицы 33

Нейтрофилы, (10^9/л)	8,81 (7,58-9,69)	9,31 (7,39-10,20)	0,208
Лимфоциты, (10^9/л)	1,29 (1,19-1,80)	1,71 (1,32-2,11)	0,017
С-реактивный белок, (мг/л)	2,04 (1,20-5,79)	2,49 (1,29-6,31)	0,310

Примечание: *p* - значимость различий данных подгрупп 1а и 2а (точный критерий Фишера, тест χ2 с поправкой Йейтса или *U*-тест Манна-Уитни).

Значимых различий по клиническими данными между подгруппами 1а и 2а при их поступлении не обнаружено. Однако беременные с ожирением характеризовались значимо более низким количеством лимфоцитов в периферической крови, чем пациентки с нормальным ИМТ (p=0,017).

Таблица 34 - Показатели эффективность токолитической терапии гексопреналином и исходы беременности в подгруппах, n (%), Me (Q1-Q3)

Признак	Подгруппа 1а (n=68)	Подгруппа 2а (n=72)	*p*
Гестация пролонгирована ≥48 часов	52 (76,5%)	54 (75,0%)	0,497
Гестация пролонгирована ≥7 дней	31 (45,6%)	34 (47,2%)	0,490
Гестация пролонгирована ≥14 дней	19 (27,9%)	21 (29,2%)	0,489
Родоразрешение после 37 недель	7 (10,2%)	8 (11,1%)	0,453
Повторный курс токолиза	6 (8,8%)	5 (6,9%)	0,460
Срок родоразрешения, (недель)	32,7 (30,1-35,7)	32,9 (30,8-36,0)	0,207
Время поступление - роды, (дни)	7,3 (2,5-16,8)	11,7 (4,6-26,3)	0,099
Масса тела новорожденных, (г)	2187,3 (1409,2-2801,4)	2210,1 (1398,2-2741,2)	0,391
Оценка по Апгар <7 на 1 минуте	19 (27,9%)	22 (30,6%)	0,438
Оценка по Апгар <7 на 5 минуте	12 (17,6%)	14 (19,4%)	0,477

Примечания: *p* - значимость различий данных подгрупп 1а и 2а (тест χ2 с поправкой Йейтса или *U*-тест Манна-Уитни).

Анализ частоты родоразрешения относительно маркерных точек (≥48 часов, ≥7 суток, ≥14 суток) пролонгирования гестации после токолиза гексопреналином (таблица 34), а также показатели состояния новорожденных указывают на отсутствие значимых различий между подгруппами. При выяснении длительности пролонгирования гестации после острого токолиза гексопреналином в зависимости от

срока гестации при поступлении, установлено, что в 24/0-27/6 недель поступило 10 (14,7%) и 15 (20,8%), в 28/0–31/6 недель 23 (33,8%) и 26 (36,1%), а в 32/0–33/6 недель 35 (51,5%) и 31 (43,1%) пациенток из подгрупп 1а и 2а соответственно.

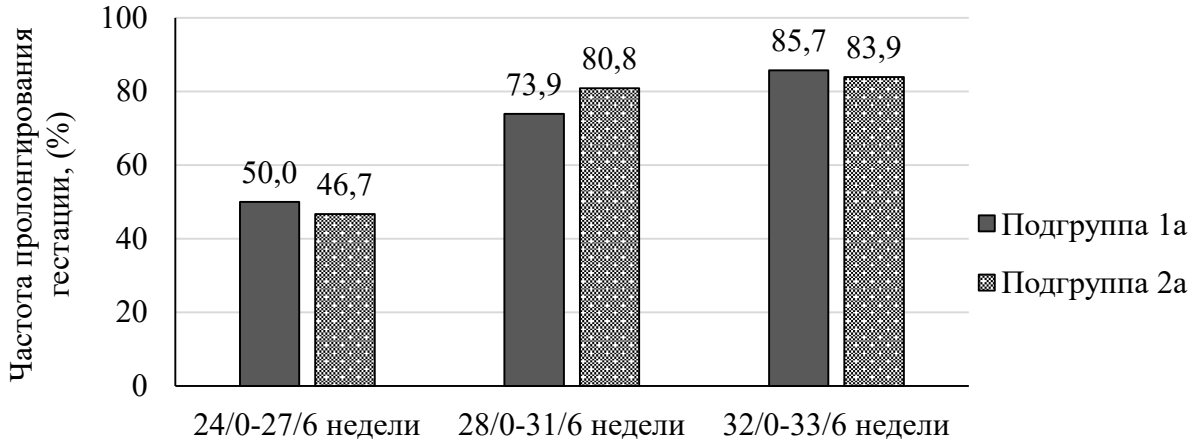

Рисунок 28. Частота пролонгирования гестации ≥48 часов после токолиза гексопреналином в зависимости от срока беременности при поступлении

На рисунках 28, 29 и 30 представлена частота пролонгирования гестации ≥48 часов, ≥7 и ≥14 суток после проведения токолиза в зависимости от срока беременности при поступлении в процентах от общего количества пациенток в каждой подгруппе, поступивших в стационар в одном из трех гестационных интервалов.

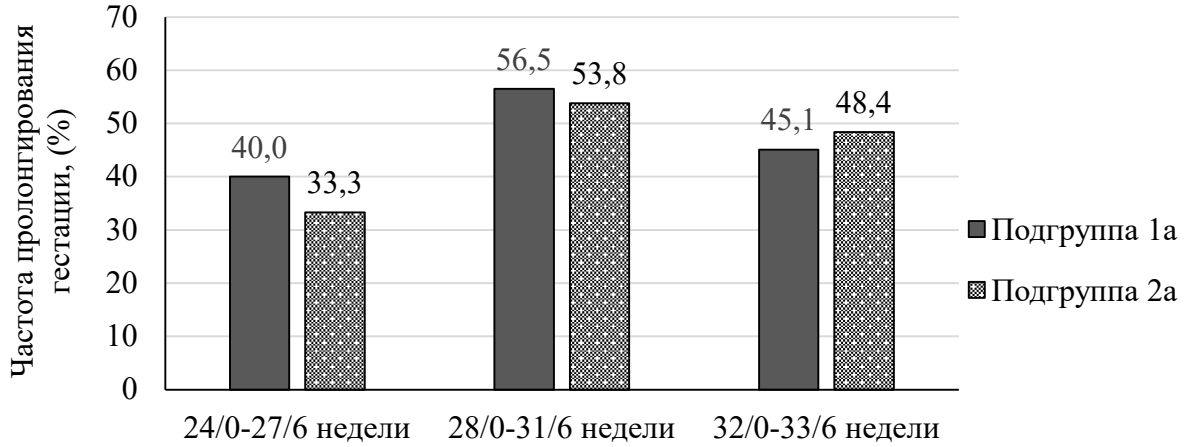

Рисунок 29. Частота пролонгирования гестации ≥7 суток после токолиза гексопреналином в зависимости от срока беременности при поступлении

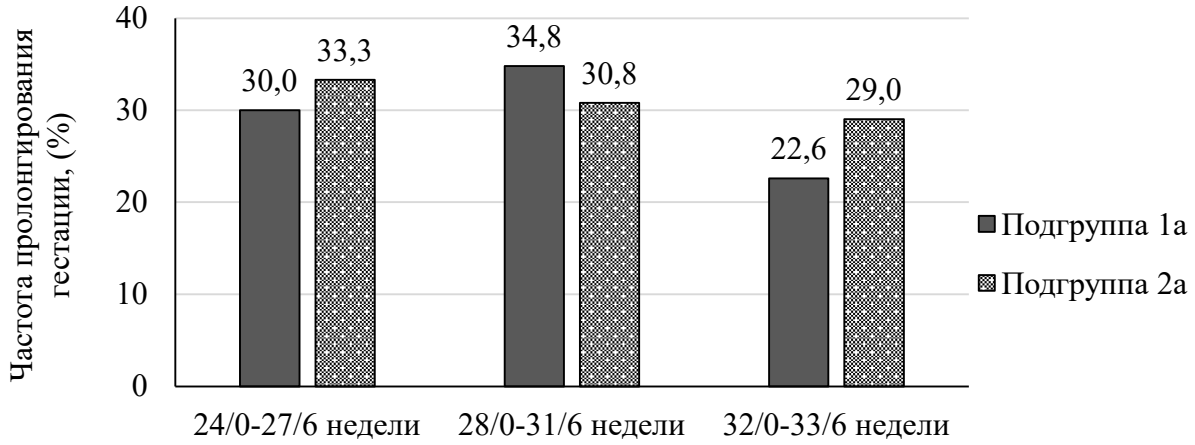

Рисунок 30. Частота пролонгирования гестации ≥14 суток после токолиза гексопреналином в зависимости от срока беременности при поступлении

Представленные результаты свидетельствуют об отсутствии значимых различий между подгруппами 1а и 2а, а значит частота пролонгирования беременности после токолиза гексопреналином не ассоциирована с гестационным сроком на момент поступления при сравнении данных пациенток с ожирением и без такового.

Таблица 35 - Побочные эффекты токолитической терапии гексопреналином, n (%)

Признаки	Подгруппа 1а (n=68)	Подгруппа 2а (n=72)	*p*
Тошнота	3 (4,4%)	12 (16,7%)	0,017
Рвота	2 (2,9%)	6 (8,3%)	0,156
Головокружение	5 (7,4%)	9 (12,5%)	0,231
Головная боль	3 (4,4%)	6 (8,4%)	0,274
Чувство жара	5 (7,4%)	12 (16,7%)	0,075
Тремор	5 (7,4%)	14 (19,4%)	0,032
Гипотензия	1 (1,5%)	6 (8,3%)	0,067
Тахипноэ	2 (2,9%)	7 (9,7%)	0,097
Сердцебиение	45 (66,2%)	57 (79,2%)	0,062
Тахикардия	38 (55,9%)	38 (52,7%)	0,421
Снижение дозы препарата	1 (1,5%)	9 (12,5%)	0,011
Отмена препарата	0	3 (4,2%)	0,133

Примечания: *p* - значимость различий данных подгрупп 1а и 2а (точный критерий Фишера или тест $\chi 2$ с поправкой Йейтса).

При инфузии гексопреналина у пациенток обеих подгрупп отмечался один побочный эффект, относящийся к рубрике «серьезных» - гипотензия (таблица 35). Однако значимых различий по этому показателю между подгруппами 1а и 2а не установлено (p=0,067). С другой стороны, по частоте выявления побочных эффектов гексопреналина из категории «легких», подгруппы пациенток с ожирением и без ожирения значимо различались. Так тошнота и тремор при проведении токолитической терапии бета-адреномиметиком значимо чаще отмечались у беременных подгруппы 2а, чем у женщин подгруппы 1а (p=0,017 и p=0,032 соответственно). В снижении дозы вводимого для токолиза гексопреналина, по причине появления его побочных эффектов, значимо чаще нуждались пациентки в подгруппе без ожирения (p=0,011).

Таблица 36 – Вариабельность ритма сердца до начала токолитической терапии гексопреналином (запись 30-минутных отрезков ритмограмм), Me (Q1-Q3)

Показатели	Подгруппа 1а (n=68)	Подгруппа 2а (n=72)	*p*
Средняя ЧСС, (уд/мин)	85,5 (77,7-90,2)	91,0 (87,0-96,5)	0,053
SDNN, (мс)	91,5 (82,7-96,0)	66,0 (58,5-69,3)	0,005
SDNN-i, (мс)	66,5 (59,5-69,0)	45,0 (42,5-60,4)	0,043
SDANN, (мс)	62,5 (57,0-65,2)	59,0 (46,5-61,5)	0,065
rMSSD, (мс)	51,0 (45,0-54,2)	49,0 (28,5-51,8)	0,315
pNN50, (%)	30,0 (26,7-31,0)	16,0 (13,5-20,0)	0,002
VLF, ($мс^2$)	2145,0 (1608,5–2231,7)	2009,0 (1653,0-1009,2)	0,684
LF, ($мс^2$)	1726,5 (1131,7–1813,2)	1203,5 (986,2-1735,0)	0,280
HF, ($мс^2$)	1674,0 (1477,5–1879,7)	1722,5 (1236,7-1879,0)	0,853
LF/HF	0,90 (0,85-0,92)	0,85 (0,70-0,90)	0,190

Примечания: *p* - значимость различий данных подгрупп 1а и 2а (*U*-тест Манна-Уитни).

Согласно анализу данных вариабельности ритма сердца, которые получены до начала инфузии гексапреналина для токолиза (таблица 36), пациентки с ожирением характеризуются значимо большими значениями показателей SDNN (p=0,005) и SDNN-i (p=0,043), а также pNN50 (p=0,002), чем беременные без ожирения.

Таблица 37 – Вариабельность ритма сердца при проведении токолитической терапии гексопреналином (холтеровское мониторирование ЭКГ), Me (Q1-Q3)

Показатели	Подгруппа 1а (n=68)	Подгруппа 2а (n=72)	*p*
Дневные часы			
Средняя ЧСС, (уд/мин)	108,0 (103,0-112,0)	98,0 (89,2-108,5)	0,007
SDNN, (мс)	60,0 (49,0-65,5)	77,0 (66,0-81,00)	<0,001
SDNN-i, (мс)	31,0 (31,0-34,0)	37,5 (35,2-41,0)	<0,001
SDANN, (мс)	51,5 (29,0-55,0)	57,0 (53,0-63,2)	<0,001
rMSSD, (мс)	16,0 (16,0-17,0)	31,0 (28,2-33,5)	<0,001
pNN50, (%)	1,0 (0,0-1,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,060
VLF, ($мс^2$)	845,5 (659,5-1009,2)	1060,0 (901,0-1536,2)	0,002
LF, ($мс^2$)	466,5 (372,2-661,2)	521,0 (449,5-897,5)	0,383
HF, ($мс^2$)	184,0 (164,2-219,7)	312,5 (233,7-356,5)	<0,001
LF/HF	2,85 (2,12-3,20)	2,15 (1,42 - 2,77)	0,012
Наджелудочковые экстрасистолы, (n)	9,5 (3,0-14,0)	1,5 (0,0-4,5)	<0,001
Желудочковые экстрасистолы, (n)	2,1 (0,2-114,7)	0,0 (0,0-5,2)	0,014
Ночные часы			
Средняя ЧСС, (уд/мин)	90,7 (87,0-98,0)	82,4 (80,1-92,3)	0,027
SDNN, (мс)	71,5 (57,0 -79,0)	82,5 (73,5-90,5)	0,003
SDNN-i, (мс)	43,5 (33,5-47,0)	49,0 (44,0-51,0)	0,005
SDANN, (мс)	44,0 (34,5-60,5)	60,0 (54,5-65,5)	0,009
rMSSD, (мс)	22,5 (29,5-30,7)	35,5 (32,3-41,7)	<0,001
pNN50, (%)	2,0 (1,1-4,63)	0,0 (0,0-0,67)	<0,001
VLF, ($мс^2$)	1076,5 (1014,2-1421,0)	1294,7 (1042,0-1513,5)	0,374
LF, ($мс^2$)	662,5 (575,7-816,0)	816,5 (698,0 – 877,2)	0,007
HF, ($мс^2$)	418,0 (290,0-533,2)	497,5 (449,2 – 569,0)	0,029
Соотношение LF/HF	1,65 (1,25-2,32)	1,50 (1,32-1,77)	0,718
Наджелудочковые экстрасистолы, (n)	6,0 (2,0-8,7)	0,0 (0,0-1,7)	<0,001
Желудочковые экстрасистолы, (n)	0,5 (0,0-11,0)	0,0 (0,0-1,9)	0,272

Примечания: *p* - значимость различий данных подгрупп 1а и 2а (*U*-тест Манна-Уитни).

Иная картина относительно параметров вариабельности ритма сердца в анализируемых подгруппах сравнения отмечена через 24 часа от начала введения гексапреналина. Из представленных данных в таблице 37 следует, что при инфузии этого препарата в обеих подгруппах беременных отмечалось развитие тахикардии. Однако у пациенток с ожирением значения ЧСС оказались значимо выше, как в дневные часы (p=0,007), так и ночью (p=0,027), чем у женщин с нормальным ИМТ, что указывает на более выраженные проявления тахикардии при наличии ИМТ ≥30 кг/м^2 у респонденток. Вместе с тем, у беременных с ожирением регистрировались значимо более низкие показатели SDNNi, SDNN, SDANN как днем (все p <0,001), так и в ночные часы (p=0,003, p=0,005 и p=0,009 соответственно), чем у женщин без ожирения. Кроме того, у беременных с ожирением маркер вагусного влияния на ритм сердца (показатель rMSSD) верифицировался значимо ниже в течение обоих отрезков мониторирования ЭКГ (оба p <0,001), а уровень pNN50 был более низким только ночью (p <0,001), чем у в подгруппе без ожирения.

Для пациенток с ожирением на фоне токолиза гексопреналином были характерны более низкие показатели спектральной мощности ритма сердца во всех диапазонах и временных промежутках при сравнении с данными подгруппы контроля. Однако статистическая значимость различий достигнута по дневному показателю мощности спектра в VLF диапазоне (p=0,002) и ночному показателю мощности в диапазоне LF (p=0,007). Кроме того, значимо более низкая мощность спектра отмечена в диапазоне парасимпатических модуляций, причем как днем (p <0,001), так и в ночное время (p=0,029). Соотношение LF/HF в дневном промежутке записи оказалось значимо выше у беременных с ожирением (p=0,012), чем в группе контроля, что свидетельствует о смещении вегетативного баланса в сторону симпатических влияний на ритм сердца.

Среди наблюдаемых беременных с ожирением количество наджелудочковых экстрасистол в течение суток (оба p <0,001) и желудочковых экстрасистол днем (p=0,014) оказалось значимо большим, чем у пациенток с нормальным ИМТ, находившихся на токолитической терапии гексопреналином.

Показатели систолического АД у пациенток с ожирением и нормальным ИМТ при поступлении составили 117,7 (113,8-121,3) мм рт. ст. и 115,2 (110,4-118,3) мм рт. ст., (p=0,401), а диастолического 76,4 (72,9-80,2) мм рт. ст. и 74,5 (71,0-78,4) мм рт. ст., (p=0,221) соответственно (рисунок 31).

Через сутки токолитической терапии гексопреналином выявлена тенденция к снижению показателей АД в обеих подгруппах пациенток. Уровень систолического АД в основной подгруппе и подгруппе контрольной составил 112,3 (108,8-116,5) мм рт. ст. и 108,5 (105,9-112,3) мм рт. ст. соответственно и значимо между подгруппами не различался (p=0,098).

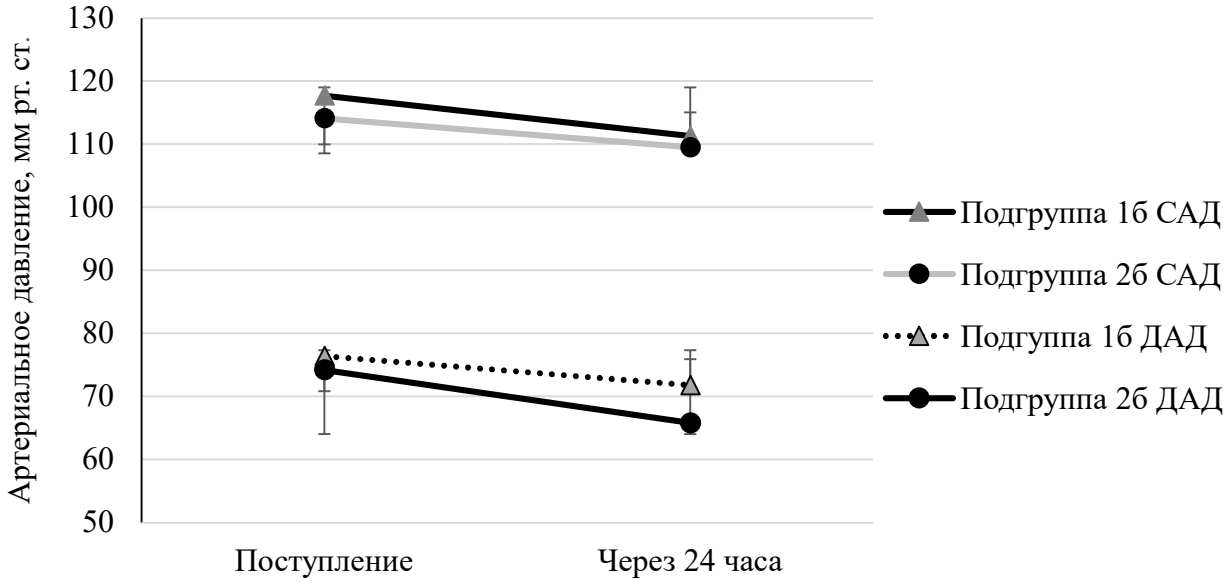

Рисунок 31. Артериальное давление при токолитической терапии гексопреналином, Me (Q1-Q3); *U* - тест Манна-Уитни.

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление

Однако показатели диастолического АД у пациенток подгруппы 2а при инфузии гексопреналина оказались значимо ниже (72,8 (69,4-74,9) мм рт. ст. против 65,8 (61,5-68,7) мм рт. ст.; p=0,039), чем у беременных в подгруппе 1а.

Через 24 часа инфузии гексопреналина для токолиза у беременных с ожирением отмечалось значимое увеличение уровня общего холестерина (p=0,005) и холестерина в составе ЛПНП (p=0,007), а также триглицеридов (p=0,002) по сравнению с показателями липидограммы этих пациенток, полученными на момент поступления в клинику (таблица 38). Нужно отметить, что 24-часовая токолитическая терапия изучаемым бета-адреномиметиком в подгруппе пациенток с нормальным ИМТ имела свои особенности: липидограмма к истечению суток у этих беременных характеризовалась значимым увеличением концентрации триглицеридов (p=0,021), а также снижением уровня холестерина в составе антиатерогенной фракции ЛПВП (p=0,036) при сравнении с этими биохимическими параметрами до начала токолиза гексопреналином.

Таблица 38 – Уровень липидов в плазме крови и гликемии при проведении токолитической терапии гексопреналином, Me (Q1-Q3)

Показатели	Подгруппа 1а (n=68)		*p1*	Подгруппа 2а (n=72)		*p2*
	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 при сравнении данных при поступлении и через 24 часа токолиза в подгруппе 1а; p_1 - значимость различий при сравнении данных при поступлении и через 24 часа токолиза в подгруппе 2а (*W* - тест Вилкоксона).

В подгруппе пациенток с ожирением после суток токолитической терапии гексопреналином отмечено значимое увеличение уровня гликемии при сравнении со

значениями этого параметра на момент поступления в стационар (p=0,001). Нужно отметить, что на фоне токолиза гексопреналином в течение 24 часов, значимых изменений показателей уровня глюкозы венозной крови у беременных без ожирения не выявлялось (p=0,301).

3.3.2. Эффективность, побочные эффекты и кардио-метаболическое влияние токолитической терапии нифедипином у беременных с ожирением

Согласно сравнительному анализу клинических показателей, характеризующих пациенток на момент поступления и получавших в последующем токолитическую терапию нифедипином, значимых различий между данными подгрупп 1б и 2б не обнаружено (таблица 39). Нужно отметить, что в периферической крови у беременных с ожирением отмечалось значимо более низкое количество лимфоцитов, чем у пациенток без ожирения (p=0,024).

Таблица 39 – Характеристика пациенток при поступлении, n (%), Me (Q1-Q3)

Признак	Подгруппа 1б (n=56)	Подгруппа 2б (n=43)	*p*
Возраст, (лет)	30,3 (26,1-34,2)	32,3 (29,2-35,7)	0,102
Первородящие	23 (41,1%)	13 (30,2%)	0,183
ПР в анамнезе	6 (10,7%)	4 (9,3%)	0,496
Срок беременности, (недель)	30,1 (27,6-32,5)	31,4 (29,1-33,0)	0,094
Гестационный сахарный диабет	4 (7,1%)	1 (2,3%)	0,267
Длина шейки матки, (мм)	22,0 (15,6-30,3)	21,2 (15,4-29,0)	0,212
Длина шейки матки <25 мм	37 (66,1%)	22 (53,5%)	0,144
Положительный тест на фПСИФР-1	32 (57,1%)	27 (62,8%)	0,359
Нейтрофилы, (10^9/л)	8,77 (7,49-10,06)	9,45 (7,18-10,28)	0,351
Лимфоциты, (10^9/л)	1,31 (1,21-1,82)	1,69 (1,30-2,07)	0,024
С-реактивный белок, (мг/л)	2,11 (1,22-5,65)	2,28 (1,40-6,19)	0,174

Примечание: *p* - значимость различий данных подгрупп 1а и 2а (точный критерий Фишера, тест $\chi 2$ с поправкой Йейтса или *U*-тест Манна-Уитни).

Показатели частоты пролонгирования гестации на время ≥48 часов, ≥7 суток и ≥14 суток после токолитической терапии нифедипином между подгруппами 1б и 2б значимо не различались (таблица 40), равно как и параметры исходов беременности у пациенток с ожирением и нормальным ИМТ.

Таблица 40 - Показатели эффективность токолитической терапии нифедипином и исходы беременности в подгруппах, n (%), Me (Q1-Q3)

Признак	Подгруппа 1б (n=56)	Подгруппа 2б (n=43)	*p*
Гестация пролонгирована ≥48 часов	45 (80,4%)	34 (79,1%)	0,462
Гестация пролонгирована ≥7 дней	29 (51,8%)	21 (48,8%)	0,464
Гестация пролонгирована ≥14 дней	16 (28,6%)	14 (32,6%)	0,417
Родоразрешение после 37 недель	7 (12,5%)	7 (16,3%)	0,403
Повторный курс токолиза	3 (5,6%)	1 (2,3%)	0,403
Срок родоразрешения, (недель)	32,0 (30,6-34,9)	32,3 (30,2-35,8)	0,219
Время поступление - роды, (дни)	8,1 (2,9-17,1)	11,3 (5,2-24,0)	0,087
Масса тела новорожденных, (г)	2261,0 (1478,8-2788,5)	2289,1 (1407,2-2801,8)	0,411
Оценка по Апгар <7 на 1 минуте	15 (26,8%)	13 (30,2%)	0,439
Оценка по Апгар <7 на 5 минуте	10 (17,8%)	8 (18,6%)	0,433

Примечания: *p* - значимость различий данных подгрупп 1а и 2а (точный критерий Фишера, тест $\chi 2$ с поправкой Йейтса или *U*-тест Манна-Уитни).

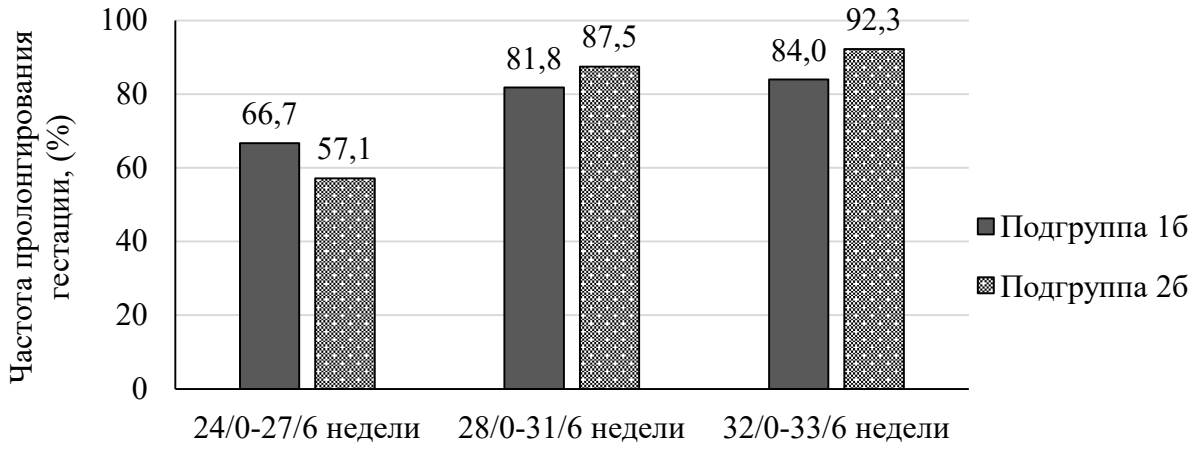

Рисунок 32. Частота пролонгирования гестации ≥48 часов после токолиза нифедипином в зависимости от срока беременности при поступлении

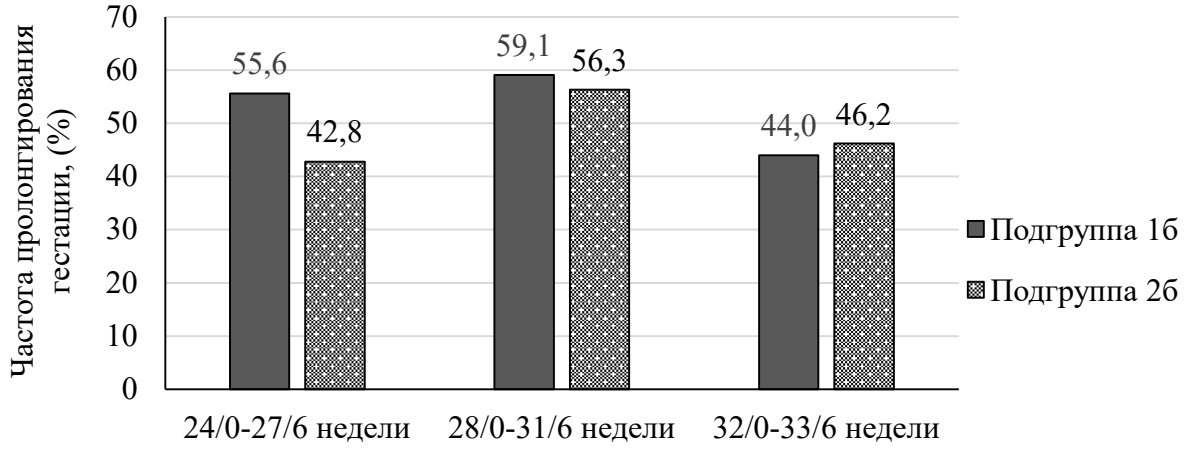

Рисунок 33. Частота пролонгирования гестации ≥7 суток после токолиза нифедипином в зависимости от срока беременности при поступлении

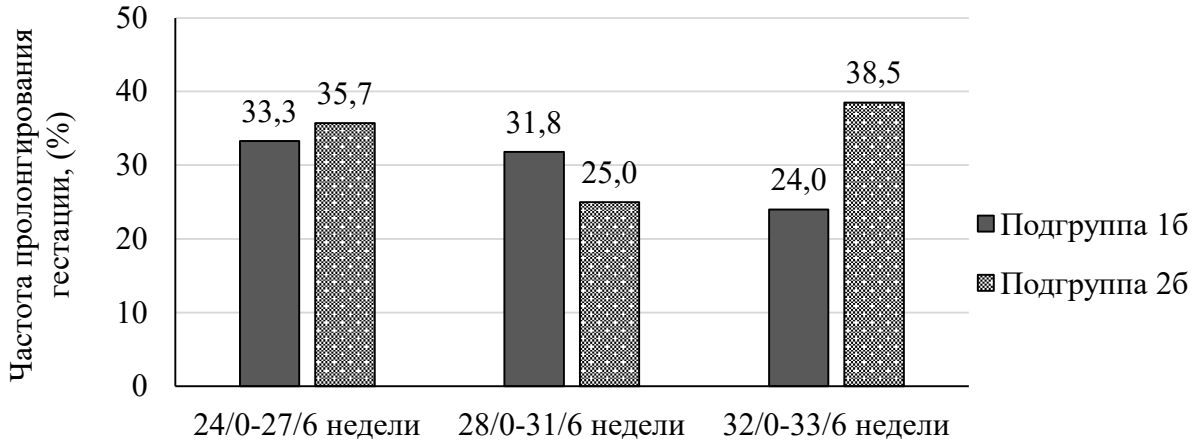

Рисунок 34. Частота пролонгирования гестации ≥14 суток после токолиза нифедипином в зависимости от срока беременности при поступлении

Проведен анализ частоты пролонгирования гестации на время ≥48 часов, ≥7 и ≥14 суток после токолиза нифедипином в зависимости от срока беременности при поступлении. В этой связи показано, что в сроке 24/0-27/6 недель поступило 9 (16,1%) и 14 (32,6%), в 28/0–31/6 недель 22 (39,3%) и 16 (37,2%), а в 32/0–33/6 недель 25 (44,6%) и 13 (30,2%) пациенток из подгруппы 1б и 2б соответственно. Представленные данные (рисунки 32, 33 и 34) свидетельствуют, что частота про-

лонгирования беременности в подгруппах 1б и 2б значимо не различалась, что указывает на отсутствии связи между сроком пролонгирования гестации после токолиза нифедипином и сроком беременности при поступлении у пациенток.

Таблица 41 - Побочные эффекты токолитической терапии нифедипином, n (%)

Признаки	Подгруппа 1б (n=56)	Подгруппа 2б (n=43)	*p*
Тошнота	4 (7,1%)	5 (11,6%)	0,335
Рвота	0	1 (2,3%)	0,434
Головокружение	5 (8,9%)	6 (13,9%)	0,320
Головная боль	4 (7,1%)	3 (6,9%)	0,645
Чувство жара	7 (12,5%)	8 (18,6%)	0,288
Тремор	1 (1,8%)	1 (2,3%)	0,297
Гипотензия	3 (5,3%)	8 (18,6%)	0,039
Тахипноэ	2 (2,7%)	3 (6,9%)	0,375
Сердцебиение	6 (10,7%)	7 (16,3%)	0,304
Тахикардия	5 (8,9%)	7 (16,3%)	0,211
Снижение дозы препарата	3 (5,3%)	6 (13,9%)	0,131
Отмена препарата	1 (1,8%)	2 (4,7%)	0,401

Примечания: *p* - значимость различий данных подгрупп 1б и 2б (точный критерий Фишера или тест $\chi 2$ с поправкой Йейтса).

При анализе побочных эффектов, отмечаемых при проведении токолитической терапии нифедипином, отмечена тенденция к преобладанию частоты таковых практически во всех рубриках у беременных с нормальным ИМТ по сравнению с пациентками с ожирением (таблица 41). Однако значимость различий между подгруппами 1б и 2б установлена по частоте верифицируемой гипотензии (p=0,039), определяемой как снижение уровня АД менее 90/60 мм рт. ст. при его измерении с учетом правил, принятых для беременных.

Проведено исследование вариабельности ритма сердца в подгруппах до начала токолиза нифедипином (таблица 42). Показано, что пациенток с ожирением демонстрировали значимо более низкие значения показателей SDNN (p=0,010), SDNN-i (p=0,036) и pNN50 (p=0,008), чем беременные с нормальным ИМТ.

Таблица 42 – Вариабельность ритма сердца до начала токолитической терапии нифедипином (запись 30-минутных отрезков ритмограмм), Me (Q1-Q3)

Показатели	Подгруппа 1б (n=56)	Подгруппа 2б (n=43)	*p*
Средняя ЧСС, (уд/мин)	84,9 (77,2-88,7)	89,1 (86,0-95,2)	0,141
SDNN, (мс)	92,4 (81,9-95,7)	66,2 (58,7-69,3)	0,010
SDNN-i, (мс)	66,3 (58,3-67,9)	44,8 (42,8-59,8)	0,036
SDANN, (мс)	61,8 (56,8-64,7)	58,2 (46,7-62,0)	0,086
rMSSD, (мс)	50,8 (46,0-53,9)	49,2 (29,9-51,6)	0,351
pNN50, (%)	31,5 (26,2-30,8)	16,5 (13,3-20,1)	0,008
VLF, ($мс^2$)	2172,6 (1597,2–2261,5)	2011,7 (1672,1-1029,5)	0,372
LF, ($мс^2$)	1688,5 (1062,7–1843,7)	1199,8 (992,3-1768,4)	0,226
HF, ($мс^2$)	1635,6 (1389,5–1846,9)	1731,7 (1248,2-1861,1)	0,512
LF/HF	0,91 (0,86-0,94)	0,83 (0,72-0,92)	0,376

Примечания: *p* - значимость различий данных подгрупп 1б и 2б (*U*-тест Манна-Уитни).

В ходе сравнительного анализа выявлены особенности параметров вариабельности ритма сердца в анализируемых подгруппах 1б и 2б через сутки получения токолитической терапии нифедипином. Из представленных данных в таблице 43 следует, что пациентки с ожирением характеризовались значимо более низким уровнем индекса SDNNi в дневное время, а также ночное время (p=0,009 и p=0,011 соответственно), чем респондентки с нормальным ИМТ.

Нужно отметить, что в подгруппе 1б на фоне токолиза нифедипином отмечались более низкие показатели спектральной мощности ритма сердца во всех диапазонах, чем в подгруппе 2б, однако статистическая значимость различий между данными подгруппами достигнута по дневному показателю мощности спектра в диапазоне VLF (p=0,035), а также показателю мощности в диапазоне LF, причем как днем (p=0,002), так и в ночном интервале регистрации ритмограммы ЭКГ (p=0,019). Значимых различий по частоте и топике аритмий сердца в течение всего периода мониторирования ЭКГ на фоне токолитической терапии нифедипином между изучаемыми подгруппами не установлено (p=0,105-0,911).

Таблица 43 – Вариабельность ритма сердца при проведении токолитической терапии нифедипином (холтеровское мониторирование ЭКГ), Me (Q1-Q3)

Показатели	Подгруппа 1б (n=56)	Подгруппа 2б (n=43)	*p*
Дневные часы			
Средняя ЧСС, (уд/мин)	98,7 (87,5-112,7)	98,0 (96,3-102,4)	0,739
SDNN, (мс)	88,5 (84,7 -91,5)	84,0 (78,5-89,5)	0,247
SDNN-i, (мс)	37,0 (35,7-40,7)	50,5 (38,7-57,2)	0,009
SDANN, (мс)	69,5 (64,0-77,2)	66,5 (60,4-69,5)	0,315
rMSSD, (мс)	34,5 (27,2-37,2)	36,5 (32,8-39,5)	0,218
pNN50, (%)	0,5 (0,0-2,5)	0,0 (0,0-1,0)	0,280
VLF, ($мс^2$)	913,0 (893,7-1032,5)	1094,5 (962,2-1265,7)	0,035
LF, ($мс^2$)	557,5 (424,5-641,8)	879,5 (821,2-904,5)	0,002
HF, ($мс^2$)	165,0 (140,0-187,4)	211,0 (188,5-254,2)	0,105
LF/HF	3,4 (2,1-4,2)	3,9 (2,3-4,5)	0,315
Наджелудочковые экстрасистолы, (n)	1,5 (1,0-4,0)	0,5 (0,0-2,3)	0,105
Желудочковые экстрасистолы, (n)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-0,0)	0,739
Ночные часы			
Средняя ЧСС, (уд/мин)	89,5 (77,5-98,2)	90,5 (82,2-93,0)	0,853
SDNN, (мс)	91,5 (88,7 -92,5)	85,5 (81,5-91,5)	0,143
SDNN-i, (мс)	43,0 (39,5-46,5)	55,5 (46,7-63,0)	0,011
SDANN, (мс)	69,5 (51,0-75,5)	70,0 (66,0-77,5)	0,481
rMSSD, (мс)	41,5 (32,0-43,3)	44,5 (31,0-47,2)	0,123
pNN50, (%)	0,0 (0,0-4,5)	0,0 (0,0-1,0)	0,631
VLF, ($мс^2$)	1306,0 (1096,2-1514,5)	1278,0 (1223,2-1348,5)	0,739
LF, ($мс^2$)	659,5 (574,5-838,5)	897,5 (780,2-993,5)	0,019
HF, ($мс^2$)	212,0 (185,0-358,2)	231,0 (200,5-325,0)	0,912
LF/HF	2,70 (1,40-3,46)	3,5 (2,3-4,1)	0,089
Наджелудочковые экстрасистолы, (n)	0,0 (0,0-1,25)	0,0 (0,0-1,50)	0,911
Желудочковые экстрасистолы, (n)	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,25)	0,280

Примечания: *p* - значимость различий данных подгрупп 1б и 2б (*U* - тест Манна-Уитни).

Таблица 44 – Уровень липидов в плазме крови и гликемии при проведении токолитической терапии нифедипином, Me (Q1-Q3)

Показатели	Подгруппа 1б (n=56)		*p1*	Подгруппа 2б (n=43)		*p2*
	Поступление	Через 24 часа		Поступление	Через 24 часа	
Холестерин общий, (ммоль/л)	4,49 (3,61-5,28)	4,61 (3,85-5,50)	0,117	4,32 (3,80-5,12)	4,29 (3,68-5,18)	0,335
Холестерин ЛПВП, (ммоль/л)	1,93 (1,51-2,18)	1,91 (1,50-2,21)	0,429	1,11 (0,99-1,75)	1,05 (0,94-1,51)	0,138
Холестерин ЛПНП, (ммоль/л)	2,25 (1,87-2,57)	2,19 (1,90-3,08)	0,248	2,13 (1,80-2,20)	2,18 (1,81-2,29)	0,295
Триглицериды, (ммоль/л)	1,73 (1,56-1,73)	1,82 (1,48-2,00)	0,310	1,71 (1,59-1,76)	1,70 (1,65-2,01)	0,321
Глюкоза, (ммоль/л)	4,69 (3,38-5,39)	4,70 (3,71-5,20)	0,154	4,42 (4,02-5,41)	4,38 (4,11-5,28)	0,612

Примечание: *p* – значимость различий при сравнении данных при поступлении и через 24 часа токолиза в подгруппе 1б; p_1 - значимость различий при сравнении данных при поступлении и через 24 часа токолиза в подгруппе 2б (*W* - тест Вилкоксона).

В таблице 44 приведены данные липидного спектра плазмы крови, а также уровня гликемии, характеризующие их изменчивость на фоне проведения токолитической терапии нифедипином в течение суток у беременных подгрупп 1б и 2б. Сравнительный анализ биохимических показателей указывает, что значимых различий между исходными данными и значениями, полученными через 24 часа терапии ни, у пациенток с ожирением, ни у женщин с нормальным ИМТ не выявлено.

Систолическое АД среди пациенток подгрупп 1б и 2б на момент поступления в стационар составило 116,9 (114,0-121,9) мм рт. ст. и 115,3 (110,2-119,8) мм рт. ст., (p=0,388), а диастолическое 75,6 (72,4-80,1) мм рт. ст. и 74,2 (70,6-80,0) мм рт. ст., (p=0,409) соответственно (рисунок 35). Спустя 24 часа токолитической терапии нифедипином показатели систолического АД в подгруппе беременных с нормальным ИМТ были значимо ниже, чем у пациенток с ожирением (107,8 (90,0-111,1) мм рт. ст. против 100,1 (89,1-103,2) мм рт. ст.; p=0,029). Кроме того, значимые различия у пациенток подгруппы 1б и 2б после суточного интервала токолитической терапии

нифедипином выявлены по уровню диастолического АД, где его значения также были значимо ниже у респонденток без ожирения (68,1 (60,2-71,0) мм рт. ст. против 63,8 (59,8-70,0) мм рт. ст.; p=0,035).

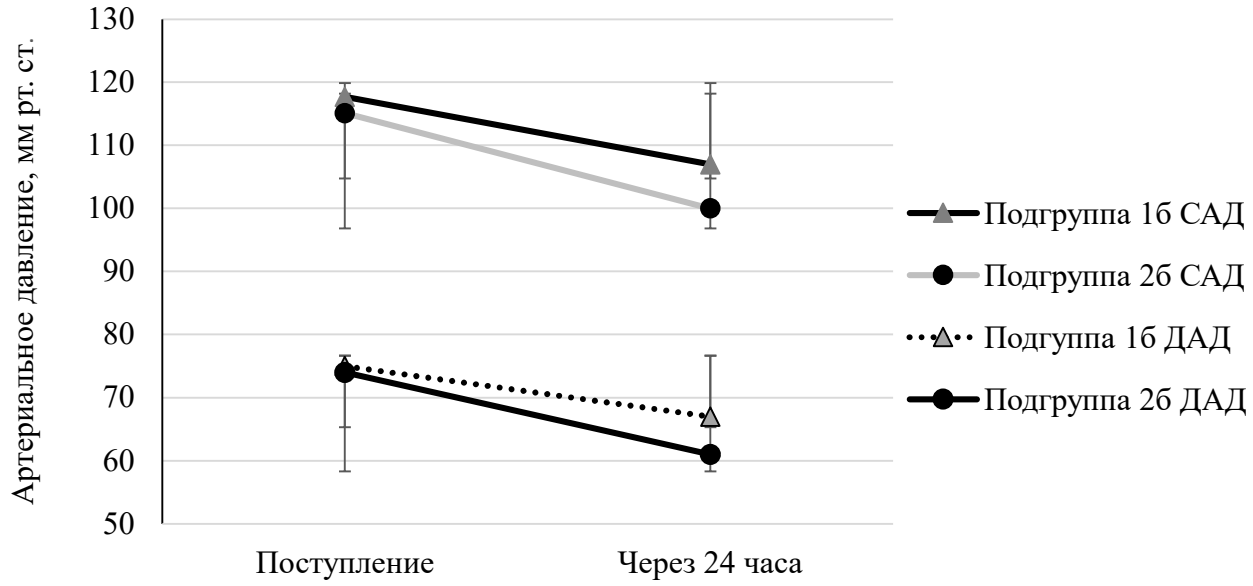

Рисунок 35. Артериальное давление при токолитической терапии нифедипином, Me (Q1-Q3); *U* - тест Манна-Уитни.

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление

Таким образом, параметры эффективности токолитической терапии гексопреналином и нифедипином у беременных с ожирением и нормальным ИМТ значимо не различаются. Значимо более высокая частота побочных эффектов и необходимости снижения дозы гексопреналина при проведении токолитической терапии, а также гипотонии на фоне токолиза нифедипином характерна для беременных без ожирения при сравнении по этим показателям с данными пациенток с ожирением. На фоне токолиза гексопреналином у беременных с ожирением при значимо более высоких показателях ЧСС отмечается значимое снижение вариабельность ритма сердца как за счет временных маркеров (SDNNi, SDNN, SDANN, rMSSD, pNN50), так и спектральных (VLF, LF), а также увеличивается частота аритмий сердца, вы-

являются нарушения в липидном спектре, увеличивается уровень гликемии. Влияние токолитической терапии нифедипином на вариабельность ритма сердца в сравнительном плане подгрупп беременных с ожирением и без такового оказалось менее выраженным и характеризуется лишь снижением кардиальных регуляторных показателей только относительно маркеров SDNNi, VLF, LF и не затрагивало ЧСС и количество аритмий сердца. Суточная токолитическая терапия гексопреналином и нифедипином связана со снижением АД во всех анализируемых подгруппах респонденток, однако бета-адреномиметик по истечении 24 часов лечения значимо более выраженно снижает уровень систолического АД, а блокатор кальциевых каналов САД и ДАД у беременных с нормальным ИМТ, чем у женщин с ожирением. Выявленные закономерности токолитической терапии гексопреналином и нифедипином относительно их эффективности, побочных эффектов, кардио-метаболического влияния, ассоциированных с ИМТ беременных, позволят сформулировать стратегию рационального токолиза у пациенток с ожирением.

3.4. Схема акушерской тактики у пациенток с ожирением группы высокого риска по спонтанным преждевременным родам и оценка ее эффективности

На рисунке 36 представлен алгоритм действий по результатам оценки риска спонтанных ПР у пациенток с ожирением, включенный в общую схему акушерской тактики, разработанную для этих женщин.

Рисунок 36. Алгоритм действий при оценке риска спонтанных ПР у пациенток с ожирением

Таблица 45 – Данные пациенток в 19-21 неделю гестации, n (%), M±SD, Me (Q1-Q3)

Признак	Группа вмешательства (n=48)	Группа сравнения (n=56)	*P*
Возраст, (лет)	30,4±5,1	30,2±4,9	0,375
Первородящие	16 (33,3%)	18 (32,1%)	0,467
ПР в анамнезе	2 (4,2%)	2 (3,6%)	0,361
Варикозная болезнь	9 (18,8%)	10 (17,9%)	0,445
Угрожающий выкидыш	5 (10,4%)	7 (12,5%)	0,409
Длина шейки матки, (мм)	38,8 (34,2-41,6)	39,2 (34,5-42,0)	0,282
Длина шейки матки <25,0 мм	3 (6,3%)	3 (5,3%)	0,584
Лимфоциты, (10^9/л)	2,0 (1,7-2,1)	1,9 (1,5-2,0)	0,104
Назначен прогестерон вагинально	11 (22,9%)	5 (8,9%)	0,044

Примечания: *p* - значимость различий между группой вмешательства и сравнения (тест $\chi 2$ с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера, *t*-тест Стьюдента или *U*-тест Манна-Уитни)

Представлены исходные данные двух групп пациенток, включенных в анализ эффективности предложенного алгоритма действий по результатам оценки риска спонтанных ПР (таблица 45). Группа вмешательства (n=48) наблюдалась согласно регламентирующему приказу Минздрава России [29], а также учитывая представленный алгоритм. С помощью «Калькулятора оценки риска спонтанных ПР у пациенток с ожирением» в группе вмешательства выявлено 11 (22,9%) пациенток, имевших высокий риск спонтанных ПР. Группа сравнения (n=56) велась без учета положений предложенного алгоритма. Значимых различий между исходными признаками обеих групп не установлено, однако пациенткам группы вмешательства значимо чаще назначался прогестерон, чем в группе сравнения (p=0,044).

Анализируя значения целевых показателей по течению и исходам беременности (таблица 46), установлено, что в группе вмешательства отмечалась значимо меньшая частота угрожающих ПР, чем у пациенток группы сравнения (p=0,048), тогда как время госпитализации по причине этого осложнения гестации значимо между группами не различалось (p=0,697).

Таблица 46 – Целевые показатели в зависимости от предпринятой тактики ведения пациенток с ожирением, n (%), M±SD

Показатель	Группа вмешательства (n=48)	Группа сравнения (n=56)	*p*
Частота угрожающих ПР	1 (2,1%)	7 (12,5%)	0,048
Время госпитализации, (дни)	6,0±1,2	6,1±1,2	0,697
Частота спонтанных ПР	0	1 (1,8%)	0,177

Примечания: *p* - значимость различий между группой вмешательства и сравнения (тест $\chi 2$ с поправкой Йейтса точный критерий Фишера, *t* -тест Стьюдента)

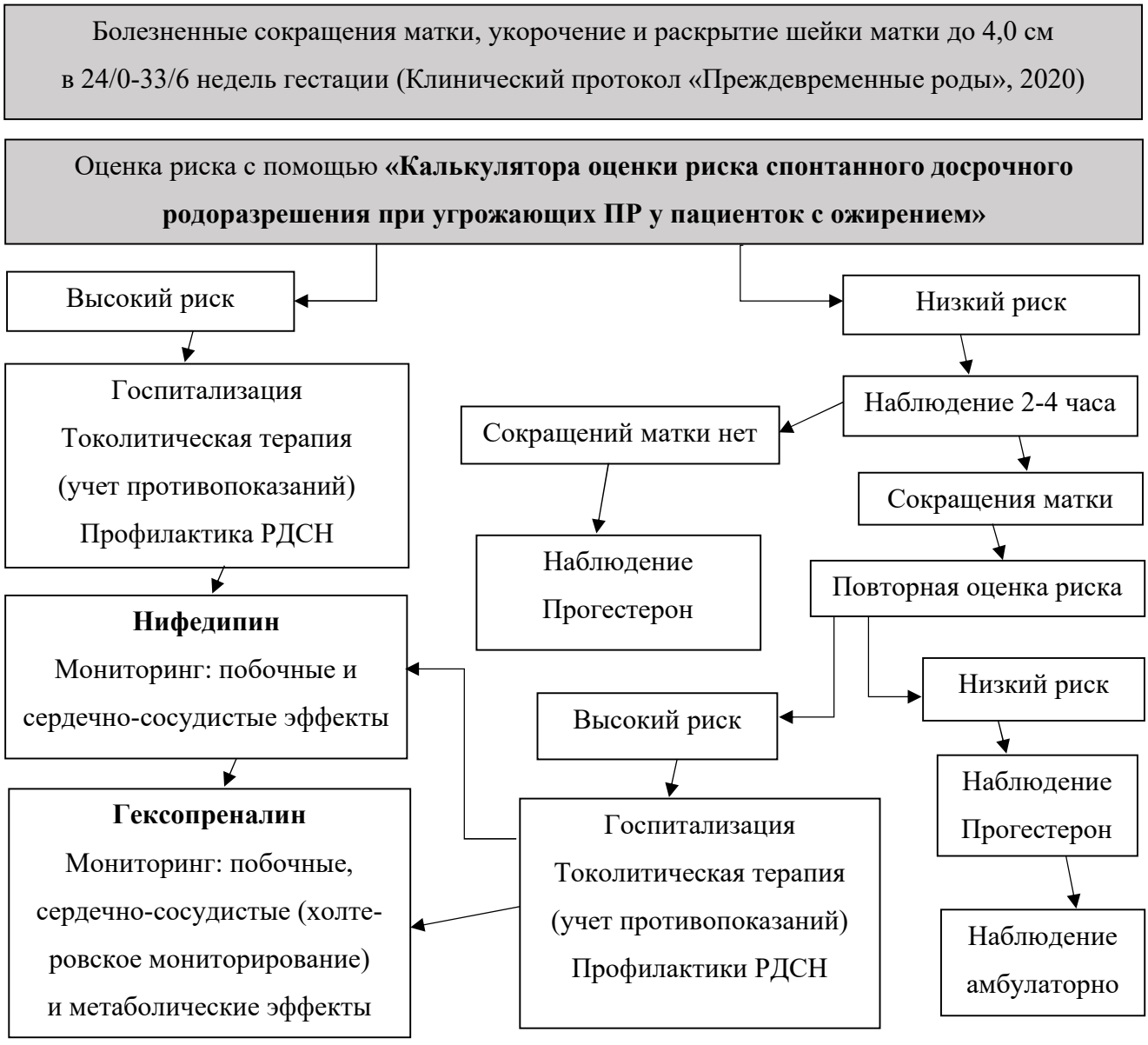

Рисунок 37. Алгоритм акушерской тактики при угрожающих ПР у пациенток с ожирением

Представлен алгоритм действий при угрожающих ПР у пациенток с ожирением, основанный на оценке риска спонтанного досрочного родоразрешения (рисунок 37). Для анализа эффективности алгоритма проведено сравнение показателей двух групп респонденток. Группа вмешательства (тактика ведения пациенток осуществлена с учетом алгоритма) состояла из 58 женщин, а группа сравнения (тактика ведения при угрожающих ПР осуществлялась без учета рекомендаций алгоритма) представлена 60 пациентками. Значимых различий по между группами пациенток при поступлении не установлено (таблица 47).

Таблица 47 – Характеристика пациенток при поступлении, n (%), M±SD, Me (Q1-Q3)

Признак	Группа вмешательства (n=58)	Группа сравнения (n=60)	*p*
Возраст, (лет)	29,7±4,2	30,1±5,0	0,452
Первородящие	19 (32,6%)	22 (36,7%)	0,400
ПР в анамнезе	4 (6,9%)	3 (5,0%)	0,481
Срок гестации, (недель)	30,2 (27,8-32,9)	31,3 (28,7-33,1)	0,214
Оценка по шкале Bishop E.H., (балл)	5,2 (4,4-6,0)	5,5 (4,6-6,3)	0,377
Длина шейки матки, (мм)	22,0 (17,2-31,1)	22,4 (18,0-31,4)	0,198
Длина шейки матки <25 мм	22 (37,9%)	23 (38,3%)	0,413
Положительный тест на фПСИФР-1	21 (36,2%)	21 (35,0%)	0,488
С-реактивный белок, (мг/л)	2,0 (1,2-4,9)	1,9 (1,1-4,2)	0,719

Примечания: *p* - значимость различий между группой вмешательства и сравнения (тест $\chi 2$ с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера, *t*-тест Стьюдента или *U*-тест Манна-Уитни)

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, а низкий риск имели 36 (62,1%) женщины, что стало основанием для дифференцированной тактики их ведения согласно указанному алгоритму, включая выбор препарата для острого токолиза. В итоге, женщины в группе вмешательства реже госпитализировались, получали острый токолиз гексопреналином и профилактику РДСН, чем пациентки в группе сравнения (все p <0,001) (таблица 48).

Таблица 48 – Проводимые мероприятия и исходы беременности в зависимости от тактики ведения пациенток с ожирением при угрожающих ПР, n (%), Me (Q1-Q3)

Признак	Группа вмешательства (n=58)	Группа сравнения (n=60)	*p*
Необходимость госпитализации	22 (37,9%)	48 (80,0%)	<0,001
Токолиз гексопреналином	6 (10,3%)	35 (58,3%)	<0,001
Токолиз нифедипином	16 (27,6%)	13 (21,7%)	0,350
Профилактика РДС новорожденных	22 (37,9%)	48 (80,0%)	<0,001
Родоразрешение в течение 48 часов	6 (10,3%)	6 (10,0%)	0,414
Родоразрешение в течение 7 дней	14 (24,1%)	15 (25,0%)	0,458
Срок родоразрешения, (недель)	33,1 (32,6-35,7)	32,9 (32,1-35,6)	0,198
Масса тела новорожденных, (г)	2587,0 (2119,0-3301,0)	2615,0 (2098,0-3330,0)	0,353
Оценка по Апгар <7 на 1 минуте	10 (17,2%)	11 (20,0%)	0,435
Оценка по Апгар <7 на 5 минуте	4 (6,9%)	5 (8,3%)	0,478
РДС новорожденных	11 (18,9%)	12 (20,0%)	0,887
Наблюдение в ОРИТ новорожденных	13 (22,4%)	13 (21,7%)	0,902

Примечания: *p* - значимость различий между группой вмешательства и сравнения (тест $\chi 2$ с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера, *U*-тест Манна-Уитни)

Значимых различий между группами пациенток по приведенным показателям исходов беременности не выявлено. Однако можно отметить, что у пациенток группы вмешательства реже регистрировались побочные эффекты при проведении токолитической терапии, чем у женщин в группе сравнения (13 (59,1%) против 35 (72,9%)), однако статистически значимых различий между сравниваемыми группами беременных не установлено (p=0,380).

Таким образом, два представленных алгоритмы, составляющих схему акушерской тактики у пациенток с ожирением группы высокого риска по спонтанным ПР, обладают клинической эффективностью, заключающейся в снижении частоты: эпизодов угрожающих ПР, необходимости госпитализации беременных с угрожающими ПР, а также вмешательств (проведении острого токолиза гексопреналином и антенатальной профилактика РДСН).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В большинстве стран мира частота преждевременных родов (ПР) достигает в среднем 10%, причем за последнюю четверть века этот показатель повсеместно увеличился почти на треть [33, 38, 41, 96, 114]. На ПР приходится 75% перинатальной смертности, а также более половины детской заболеваемости и инвалидности [81, 115, 134]. Ожирение у женщин репродуктивного возраста вышло на лидирующие позиции среди факторов акушерского и перинатального риска, однако вопрос об ассоциации ожирения с частотой ПР остается открытым [18, 20, 62, 136]. Кроме того, проблемы предикции спонтанных ПР у женщин с ожирением из группы асимптомных беременных, а также у пациенток с угрожающими ПР, остаются нерешенными, причем во многом из-за отсутствия сведений о значении цервикометрических критериев для прогнозирования данного исхода гестации в группе респонденток с ИМТ ≥30 кг/м^2 [150, 172, 219]. Частота побочных эффектов токолитиков ограничивает возможность их применения, а возможность выбора препаратов для токолиза у пациенток с ожирением дополнительно лимитируется объемом противопоказаний, связанных с высокой распространенностью (до 36%) среди этих женщин экстрагенитальных заболеваний [6, 139, 163, 167].

Учитывая значимость научно-практической проблемы, но при этом её недостаточную разработанность, сформулированы были цель и задачи исследования. Работа выполнялась в четыре этапа, для каждого из которых, согласно критериям включения и исключения, формировались группы.

На первом этапе выделены две группы пациенток с ожирением: родоразрешившиеся спонтанно досрочно («случай») или родившие в срок («контроль»), а две группы сравнения представлены женщинами с нормальным ИМТ, сформированные аналогичным способом. Нужно отметить, что проведение исследования типа «случай-контроль» не предусматривает определения факторов риска каких-либо событий, но лишь выделяет факторы, ассоциированные с ними. При определении клинико-анамнестического портрета пациентки с ожирением, родоразрешившейся досрочно, проведен сравнительный анализ данных групп пациенток в зависимости

от исхода беременности и установлено, что значимым клинико-анамнестическим фактором, ассоциированным со спонтанными ПР, является возраст пациентки. Однако такая закономерность зависела от ИМТ женщины, при том, что накопление возрастной категории старше 35 лет было характерно для группы с ожирением, что согласуется с данными других исследователей [73, 135, 196, 200]. Данный факт является важным уточнением ассоциации возраста со спонтанными ПР, так как в эпидемиологических исследованиях на выборках без стратификации по ИМТ с неблагоприятным исходом гестации связаны обе категории «крайних» фертильный возрастов [136, 141] или же в контроле находятся значимо более возрастные женщины, чем при спонтанных ПР [162].

Для пациенток с ожирением и ПР оказался характерным более низкий уровень образования, что также демонстрировали женщины с нормальным ИМТ, что находит подтверждение и у других авторов [135, 162]. Однако есть данные, что низкий уровень образования является фактором риска спонтанных ПР только у женщин с ожирением, но не у пациенток с нормальным ИМТ [73, 77, 138]. По нашим данным, отсутствие зарегистрированного брака может повышать риск спонтанных ПР, но только у женщин без ожирения, хотя существует на этот счет и противоположное мнение, когда у одиноких пациенток частота спонтанных ПР оказывается более высокой вне зависимости от их ИМТ [76, 140]. Согласно клинико-эпидемиологическим исследования, частота экстрагенитальных заболеваний, а также курения среди пациенток вне зависимости от возраста может достигать 40%, причем этот показатель увеличивается по мере роста ИМТ респонденток [3, 5, 75, 149, 172]. В этой связи среди пациенток с ожирением, родивших спонтанно до срока, оказалось значимо больше женщин с болезнями пищеварительной системы, хроническим пиелонефритом, гипертонической болезнью, курением, а также социально значимыми инфекционными заболеваниями. Особого внимания заслуживает фактор варикозной болезни в анализируемых выборках, где частота этого заболевания у пациенток с ожирением и спонтанными ПР достигла 32,9%, а у родивших в срок только 13,9%, что несомненно указывало на важность ассоциации данного вида системного сосудистого расстройства с ПР, причем только у женщин с ИМТ ≥30

кг/м^2, так как в группах без ожирение его распространенность была не столь высокой, а значимых различий между группами не выявлено, хотя варикозная болезнь может быть фактором риска осложнений беременности для респонденток вне зависимости от их ИМТ [19]. Полученные данные согласуются с результатами Г.Б. Безнощенко и соавт. [7], показавшими, что у женщин с варикозной болезнью частота ПР может составлять 15,5%. Обращает внимание, что из перечня гинекологических заболеваний факторами, связанными со спонтанными ПР у женщин с ожирением, оказались только кисты яичников и синдром поликистозных яичников, хотя другие рубрики тоже нередко отмечались именно в группе родивших до срока, но значимости различий с группой, доносивших беременности, не достигнуто. В свою очередь пациентки с нормальным ИМТ при неблагоприятном исходе гестации отличались значимо большей частотой преимущественно гинекологических заболеваний инфекционной этиологии, которые более часто определяются в качестве факторов риска спонтанных ПР для большинства популяций [1, 26, 41, 47, 220].

Установлено, что первородящих среди женщин с ожирением и спонтанными ПР было значимо больше, чем среди родивших в срок, что указывает на важную роль фактора первых родов в реализации патогенеза спонтанных ПР у этой категории пациенток. Однако для пациенток с нормальным ИМТ, по нашим данным, указанный фактор на исход беременности влияния не оказал. Аналогичные данные установлены и другими исследователями, указавшими, что первые роды - фактор риска спонтанных ПР у женщин с ожирением, увеличивающийся по мере роста ИМТ (ОР=1,5-2,8). С другой стороны, повторная беременность снижает этот риск, но может, напротив, и увеличивать у женщин с ИМТ <18,5 кг/м2 [136]. Кроме того, отмечается, что при первых родах у женщин с ожирением риск спонтанных ПР обратно пропорционален сроку гестации спонтанного досрочного родоразрешения [141]. Неблагоприятные исходы предыдущих гестаций (самопроизвольные выкидыши, привычное невынашивание беременности, неразвивающаяся беременность, медицинский аборт, а также спонтанные ПР) примерно в одинаковых пропорциях отмечались в группах со спонтанными ПР среди женщин с ожирением и без тако-

вого, что свидетельствует о подобных исходах, как о строгих предикторах неблагополучного течения и завершения гестаций в будущем, независимо от клинико-патогенетического варианта спонтанных ПР [96, 114, 116, 143]. Кроме того, даже успешное пролонгирование беременности после угрожающих ПР оказывается ассоциированным с двухкратным увеличением риска спонтанных ПР в следующую гестацию или фактором риска нарушения когнитивного развития у детей в возрасте до 2 лет [207, 221]. Ожидаемо, что частота осложнений гестации была значимо выше среди пациенток, родоразрешившихся спонтанно досрочно. Однако наличие ожирения у пациенток определяло структуру этих осложнений, что в свою очередь зависело, вероятно, от особенностей эндокринного и иммунологического фона, ассоциированного с этой эндокринопатией [2, 108, 124]. В первую очередь это касалось угрожающего выкидыша, который при в целом похожей клинической картине заболевания, можно полагать имеет различный патогенез в анализируемых группах, хотя уровень оцененного риска в отношении спонтанных ПР был все-таки одинаков. Нужно понимать, что угрожающий выкидыш является строгим предиктором спонтанных ПР, риск которых при наличии маточного кровотечения в I триместре беременности признается всеми эпидемиологическими исследованиями по этой проблеме и колеблется в зависимости от популяции (ОР 1,6-7,3) [13, 113, 172]. По нашим данным (с некоторыми допущениями относительно типа исследования) для группы с ожирением угрожающий выкидыш в I триместре увеличивал риск спонтанных ПР в 3,81 раза, а у пациенток с нормальным ИМТ в 9,25 раза. Таким образом, установлен перечень факторов, ассоциированных со спонтанными ПР, которые имели место на прегравидарном этапе, а также появлялись в течение настоящей беременности, таковых среди пациенток с ожирением было 17 и 7, а у женщин с нормальным ИМТ 15 и 9 соответственно. Обращает внимание, что ряд факторов был присущ только какой-то одной группе женщин или же отмечался в обеих группах, что указывает на имеющуюся специфичность выявленных наборов факторов, характерную для каждой категории пациенток, которая в свою очередь определяется особенностями патогенетических механизмов реализации спонтанных ПР, зависящих от ИМТ респондентки.

Итогом первого этапа работы стало создание модели оценки риска спонтанных ПР у беременных с ожирением, включившую 5 независимых предикторов: длину шейки матки и количество лимфоцитов в 19-21 неделю, варикозную болезнь, угрожающий выкидыш в I триместре и ПР в анамнезе. Нужно отметить, что выделение указанных предикторов проводилось на основании метода логистической регрессии, что является статистически более корректным, чем выявление лишь статистической значимости различий между контрольными и основными группами, показанное в других работах [13, 59]. Важным обстоятельством является необходимость разработки подобных моделей применительно к конкретной популяции людей, что было сделано рядом исследователей [86, 153, 168, 194]. Однако с методической точки зрения необходимо учитывать также группы пациенток, объединенные согласно конкретной клинической ситуации, что предпринято нами для женщин с ожирением, а также другими авторами для группы сверхранних ПР [59].

На втором этапе исследования в формате «случай-контроль» определялись факторы, ассоциированные со спонтанными ПР в течение 48 часов среди пациенток, поступивших с симптомами угрожающих ПР (с ожирением / нормальным ИМТ). Некоторыми исследователями пролонгирование беременности на двое суток определяется как критерий эффективности, проводимой токолитической терапии [6, 70, 89, 144]. По нашим данным, анализируемые факторы определялись ИМТ пациенток, и специфичные для женщин с ожирением были представлены возрастом старше 35 лет, наличием гипертонической болезни и миомы матки, а для респонденток с нормальным ИМТ возрастом 20-25 лет (защитный фактор) и ИППП бактериальной этиологии в анамнезе. Нужно отметить и независящие от ИМТ женщин факторы спонтанного досрочного родоразрешения в течение 48 часов – это спонтанные ПР в анамнезе или поздний самопроизвольный выкидыш, что согласуется с мнением других исследователей [24, 54, 167], хотя в серии работ Z. Shahshahan и соавт. [181, 182] данный тезис не находил подтверждения. Осложнение текущей беременности угрожающим выкидышем в I триместре, ИЦН и многоводием большинством авторов (в некоторых работах ИЦН – критерий исключения

их анализа) считаются факторами неэффективности токолитической терапии, характерными для любой популяции [13, 22, 79, 150, 173], что подтверждено нашими данными, но в контексте стратификации женщин по ИМТ.

Большинство исследователей согласны, что около 50% спонтанных ПР ассоциировано с той или иной формой интраамниального или системного воспаления, которые в разной манере могут определять исход беременности относительно сроков спонтанного досрочного родоразрешения [39, 42, 49, 157, 164]. Однако, согласно полученным данным, гематологические маркеры и белки острой фазы воспаления ассоциируются с риском спонтанного досрочного родоразрешения в течение 48 часов при угрожающих ПР в зависимости от ИМТ пациенток. Так для женщин с ожирением провоспалительными факторами исхода беременности оказались количество лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови, а у пациенток с нормальным ИМТ - количество лимфоцитов, а также значение нейтрофил-лимфоцитарное соотношения (НЛС). В этой части наши данные согласуются с мнением других исследователей [142, 179, 210, 214], однако есть авторы, не усматривающие ассоциации между показателями лейкограммы и риском спонтанных ПР [72, 83]. Относительные параметры гемограммы последние годы активно используются в качестве маркеров осложнений беременности, например НЛС или лимфоцит-моноцитарного соотношения (ЛМС), причем оба показателя являются эффективными биомаркерами спонтанных ПР в любом сроке [121, 122, 206, 210]. Однако, согласно нашим данным, маркерные свойства относительно риска спонтанных ПР в течение двух суток на фоне угрожающих ПР показатель НЛС демонстрирует только у женщин без ожирения, а данные о ЛМС не ассоциируются с анализируемым исходом гестации ни в одной группе.

Относительно роли С-реактивного белка как предиктора спонтанных ПР у пациенток с угрожающими ПР сложилось противоречивое мнение. Так одни авторы приводят его в качестве несомненного маркера спонтанных ПР, указывая, что концентрация С-реактивного белка тестирует 2-8 кратное увеличение в плазме и амниотической жидкости, если роды происходят спонтанно досрочно [122, 142, 179, 181]. Однако есть и противоположное мнение, где уровень сывороточного С-

реактивного белка не является информативным маркером спонтанных ПР [94]. В данной работе показано, что спонтанное досрочное родоразрешение в течение 48 часов у женщин с угрожающими ПР ассоциируется с увеличение уровня в плазме крови С-реактивного белка, но только у пациенток с ожирением. Тогда как уровень ферритина в плазме крови как среди пациенток с ожирением, так и без такового оказался значимо выше, если у них произошли спонтанные ПР в течение двух суток от момента поступления. В этой части приведенные данные совпадают с результатами других исследователей, указавших, что уровень ферритина у пациенток с угрожающими ПР, родивших досрочно показывает четырехкратное увеличение при сравнении с данными женщин с угрожающими ПР, доносивших беременность, вне зависимости от паритета респонденток [103, 174, 179, 205].

При изучении цервикометрических показателей у пациенток с ожирением в контексте определения для них риска спонтанных ПР, в работе принято разделение на оценку параметров измерения шейки матки в 19/0-21/0 неделю (асимптомные пациентки), а также при поступлении беременных с симптомами угрожающих ПР в 24/0-33/6 недель, что соответствует клинической целесообразности и цервикальному морфо-патогенезу в различные сроки гестации [155, 161, 204].

По нашим данным в 19/0-21/0 неделю беременности длина шейки матки в группе с ожирением оказалась значимо большей, чем у пациенток без ожирения. Кроме того, между показателями длины шейки матки и значениями ИМТ была установлена прямая значимая зависимость. Аналогичная закономерность описана и в других работах, а авторы этих исследований полагают, что более длинная шейка матки у беременных с ожирением является элементом защитного механизма в отношении спонтанных ПР [130, 192, 218] или же не влияет на их частоту [20]. С этим положением нельзя согласиться в полной мере, так как при появлении симптомов угрожающих ПР с одинаковым временем от появления болей внизу живота до поступления в стационар значимость различий по длине шейки матки между пациентками с ожирением и без такового нивелируется, что указывает на большую скорость структурных цервикальных изменений при досрочном повышении сократи-

тельной деятельности матки. В этой связи более длинная шейка матки у беременных с ожирением может играть защитную роль в отношении спонтанных ПР лишь до появления симптомов угрожающих ПР в 24/0-33/6 недели гестации. Нужно отметить, что отсутствие поправки при интерпретации результатов цервикометрии в I-II триместрах беременности на ИМТ респондентки вероятно может приводить к искажению оценки данных этого метода при определении риска спонтанных ПР и, соответственно, несвоевременному применению лечебно-профилактических мероприятий у женщин с ожирением. Однако данные утверждения для создания полноценной доказательной базы, требуют дополнительных исследований.

При оценке данных цервикометрии у пациенток с угрожающими ПР существует определенное разнообразие взглядов, и в первую очередь это касается так называемого порогового подхода, заключающегося в принятии порогового значения длины матки, делящего анализируемую выборку женщин на относящихся к высокому или низкому риску по спонтанному досрочному родоразрешению [105, 155, 171]. Другой подход – это учет данных длины шейки матки как непрерывной величины каждой конкретной пациентки с расчетом искомого риска спонтанных ПР путем умножения этих данных на рассчитанный для общей выборки коэффициент. Указанный метод используется при создании соответствующих калькуляторов или номограмм [84, 99, 102, 201]. В нашей работе сочтено целесообразным использовать оба метода, так как каждый из них призван решать свои клинико-исследовательские задачи. В этой связи в качестве порогового значения, согласно отечественным рекомендациям, была принята длина шейки матки 25 мм [33, 36, 41]. По результатам предварительного анализа оказалось, что доля женщин с угрожающими ПР, у которых не произошло спонтанное досрочное родоразрешение в любой интервал времени с момента поступления, была значимо меньше среди пациенток с длиной шейки матки <25 мм, чем при данных цервикометрии ≥25 мм. Данная тенденция прослежена для респонденток с ожирением, а также без такового, что свидетельствует о значимом влиянии длины шейки матки на риск спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР вне зависимости от ИМТ пациенток, при том, что K.K. Venkatesh и T.A. Manuck [218] считают, что пациентки с

ожирением на момент поступления имеют длину шейки матки <25 мм в два раза чаще, чем женщины с нормальным ИМТ. Нужно отметить, что относительно пороговых значений цервикометрии при угрожающих ПР существует ряд разночтений. Так ряд исследователей указывает, что пороговая длина шейки матки менее 25 мм значимо корректно прогнозирует время родов до 32 и 34 недель гестации, причем как при сомкнутом внутреннем зеве, так и с его дилатацией [155, 173]. Другими авторами предлагается порог в 15 мм, так как риск спонтанных ПР при этом повышается более, чем в 5 раз, и только в этом случае показан токолиз [171, 213]. Однако есть также мнение, что при верификации длины шейки матки 15-30 мм в отношении оценки риска спонтанных ПР и необходимости токолитической терапии требуется комбинация данных цервикометрии с анализом биомаркеров [98, 156, 158, 165]. Важными являются данные A. Sotiriadis и соавт. [211], свидетельствующие о том, что пороговые цервикометрические показатели от 10 до 30 мм имеют свойство менять свои тестовые значения по мере увеличения срока беременности, что наряду с разнообразием предлагаемых пороговых показателей длины шейки матки делает анализируемый метод более скрининговым, позволяющим, соответственно, принимать предварительные тактические решения при наблюдении за пациентками с угрожающими ПР. Можно полагать, что индивидуальный метод оценки длины шейки матки или ее процентильный анализ, предлагаемые рядом авторов, будут иметь некоторые преимущества [127, 150, 203].

Проблема необходимости учитывать паритет пациентки при интерпретации данных измерения длины шейки матки как предиктора спонтанных ПР поднималась и ранее [97, 129, 173], однако определение влияния ожирения у женщин на эти процессы предпринято нами впервые. Оказалось, что доля первородящих пациенток с ожирением, которые не родоразрешались в любой интервал времени было значимо меньше при наличии длины шейки матки <25 мм, чем у обладательниц шейки матки ≥25 мм. Причем аналогичная тенденция отмечена также для повторнородящих пациенток, имевших «длинную» и «короткую» шейку матки соответственно, что в свою очередь отмечалось у наблюдаемых респонденток вне зависимости от их ИМТ. Все это указывает на значимую связь риска спонтанных ПР и

длины шейки матки при любом паритете респонденток. Однако, существует также мнение, что среди повторнородящих связь длины шейки матки и риском спонтанных ПР может быть выражена в меньшей степени, чем среди первородящих по причине наличия в анамнезе у некоторых представительниц первых спонтанных ПР [129]. В этой связи также рекомендуется оценивать данные цервикометрии у пациенток с анамнезом по спонтанным ПР, относя их в группы крайне высокого риска по спонтанному досрочному родоразрешению, с учетом пороговых значений длины шейки матки не менее 30 мм [93]. Другим важным аспектом анализа цервикометрии было сравнение среднего времени до родов и паритета, длины шейки матки и ИМТ женщин, и оказалось, что первородящие с ожирением при наличии любой длины шейки матки (≥25 / <25 мм) родоразрешались раньше (имели меньшее значение времени до родов), чем пациентки без ожирения. Вместе с тем, только первородящие с ожирением и длиной шейки матки <25 мм имели более короткий интервал до родов, а при длине шейки матки ≥25 мм, напротив, более длинный, чем повторнородящие в этой же группе. Нужно отметить, что подобная динамика не укладывается в классическое представление о структурных изменениях шейки матки на фоне повышенной сократительной деятельности матки, зависящей от паритета пациентки. Вероятно, объяснение может крыться в патогенезе спонтанных ПР на фоне ожирения, где основой является неинфекционное воспаление [106, 137, 140], которое в чистом виде может быть только у первородящих пациенток, и при достаточной динамике укорочения шейки матки (<25 мм) иметь значительно больший прогресс, чем у повторнородящих женщин, у которых патогенез спонтанных ПР обеспечивается и другими факторами. Вероятно, именно по этой причине ряд авторов у первородящих длину шейки матки считают более информативным предиктором спонтанных ПР [69, 157, 159]. При дальнейшем исследовании показано, что данные цервикометрии с пороговым значением 25 мм ассоциируются с риском ПР при поступлении пациенток в стационар, как в сроке экстремально ранних ПР (24/0-27/6 недель), так и в сроке ранних ПР + ПР (28/0-33/6 недель) вне зависимости от ИМТ респонденток. Однако далее найдена интересная закономерность: оказа-

лось, что пациентки с «длинной» шейкой матки в 24/0-27/6 недель родоразрешаются значимо позже, чем в 28/0-33/6 недель, а с «короткой» шейкой матки показывают обратную картину, когда в 24/0-27/6 недель имеют меньшее время до родов, чем в 28/0-33/6 недель, причем вне зависимости от ИМТ. В свою очередь, пациентки с ожирением продолжали демонстрировать значимо более короткое время до родов, будучи стратифицированными по гестационному сроку при поступлении с угрожающими ПР, чем женщины без ожирения. Отчасти наши данные поддерживаются результатами исследований M. Palacio и соавт. [204], которые показали, что срок поступления также определяет пороговые значения длины шейки матки для прогнозирования спонтанных ПР, так как среди пациенток в сроке <32 недель он составил 25 мм, а при более поздней госпитализации уже 15 мм. В этой связи очевидным является факт, что более низкий прогностический порог указывает на меньшее время, которое имеют пациентки до спонтанных ПР. Так же показательным является выявленная McIntosh J. и соавт. [203], когда авторы в сроках гестации 32, 30, 27 и 24 недель определили убывающую цепочку наиболее эффективных пороговых значений для прогнозирования спонтанных ПР: 36 мм, 32,5 мм, 24 мм и 20,5 мм соответственно.

Таким образом, основываясь на собственном исследовательском опыте, принимая во внимание среднее время до родов у пациенток с ожирением и без такового во временные промежутки поступления в 24/0-27/6 и 28/0-33/6 недель гестации, обоснованно установлено, что в сроке сверхранних ПР и сроке ранних ПР+ПР пациентки с ИМТ ≥30 кг/м^2 имеют пороговые значения длины шейки матки для прогноза спонтанных ПР в течение 48 часов 21 и 22 мм соответственно. В свою очередь, женщины с нормальным ИМТ в указанные гестационные сроки демонстрируют результаты цервикометрии как 15 и 20 мм соответственно, что в сравнительном плане с данными пациенток с ожирением соответствуют выявленным на этом этапе ассоциациям длины шейки матки, ИМТ, а также гестационного срока на момент поступления.

В ходе расчетов были выявлены независимые предикторы спонтанного досрочного родоразрешения в течение 48 часов при угрожающих ПР: срок беременности, длина шейки матки, а также уровень С-реактивного белка при поступлении беременной с ожирением в стационар. Исходя из приведенной последовательности ОШ для каждого предиктора, 1,61, 0,47 и 1,94, наибольшее влияние на исход беременности имеет длина шейки матки, то есть, в данном случае при ОШ, меньшем единицы, чем короче длина шейки матки, тем выше риск спонтанных ПР. Необходимо отметить, что данная модель стала основой «Калькулятора оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР у пациенток с ожирением», а значит может быть использована с учетом ее коэффициентов регрессии только у женщин с ИМТ ≥30 кг/м^2. Ранее также предпринимались попытки создания прогностического инструмента в отношении спонтанных ПР у пациенток с угрожающими ПР. Так предлагаются следующие калькуляторы оценки риска спонтанных ПР у пациенток с угрожающими ПР, причем все они включают данные о длине шейки матки. Французские исследователи использовали предикторы: срок беременности, анамнез по ПРПО, кровотечение из половых путей и сокращения матки [86, 100], австрийские: срок беременности, наличие ПРПО, С-реактивный белок и фФН [127], английские (QUIPP и QUIPP 2.0): данные количественного анализа на фФН [99, 101, 165]. Однако ни в одном из предложенных прогностических инструментов не учитывался ИМТ пациенток, а значит информативность данных калькуляторов у беременных с ожирением более низкая. Данное заключение основано на том, что выделенные нами независимые предикторы спонтанных ПР в течение 48 часов, вносят вклад в реализацию спонтанного досрочного родоразрешения согласно патогенезу, характерному именно для женщин, имеющих ожирение. Важно, что представленная модель обладает большей информативностью, чем цервикометрия или качественный анализ на фПСИФР-1, применяемые как самостоятельные тесты. В нашей работе обращено внимание на то, что для пациенток с ожирением тест на фПСИФР-1 обладал самыми низкими тестовыми свойствами, что может объясняться в целом не самой высокой его тестовой информативностью при сравнении с другими биомаркерами [88, 156, 208].

Третий этап работы заключался в проспективном исследовании эффективности и безопасности гексопреналина и нифедипина, применяемых для острого токолиза. Анализировались выборки пациенток с ожирением и без такового, получавшие бета-адреномиметик или кальциевый блокатор.

Учитывая различия ряда звеньев патогенеза реализации спонтанной родовой деятельности у пациенток с ожирением и нормальным ИМТ, а также срока гестации [18, 108, 124], предпринят сравнительный анализ частоты пролонгирования беременности при угрожающих ПР в зависимости от применяемого токолитика. Основным тезисом при рассмотрении этого вопроса было понятие того, что препараты для токолитической терапии не изменяют патогенез спонтанной родовой деятельности, но лишь временно оказывают влияние на сократительную функцию матки, согласно механизму конкретной фармакологической группы лекарственных средств, а значит прямо влиять на частоту спонтанных ПР не могут и не должны [45, 89, 114, 143]. Кроме того, были приняты во внимание целевые сроки пролонгирования гестации наиболее часто используемые в исследованиях: ≥48 часов, ≥7 и ≥14 суток, при том, что маркером эффективности острого токолиза принято считать срок равный или более двух суток [129, 165]. Нужно отметить, что значимых различий относительно частоты пролонгирования беременности после токолиза как гексопреналином, так и нифедипином в группах женщин с ожирением и без такового получено не было. В этой связи сделать окончательное заключение о критериях успеха временного снижения сократительной функции матки под влиянием бета-адреномиметика или кальциевого блокатора в различных клинических ситуациях не представлялось возможным. Однако некоторые авторы высказываются о том, что при токолизе наряду с проявлениями внутриамниотического воспаления все-таки имеется обратная зависимость между эффективностью токолиза и ИМТ беременной [125, 181, 182]. Вместе с тем, в ряде работ приводятся данные, что токолиз нифедипином оказывается в 2 и более раз эффективнее, чем терапия бета-адреномиметиками, а значит частота пролонгирования беременности после терапии блокатором кальциевых каналов увеличивается на указанное значение [131,

175, 184]. Анализ фармакологических свойств гексопреналина и нифедипина указал на наличие в обеих группах пациенток только одного побочного эффекта, относящийся к рубрике «серьезных», а именно артериальной гипотонии (обычно верифицируется при уровне АД <90/60 мм рт. ст.) [65, 104, 148]. При сравнительном анализе пациентки без ожирения, получавшие кальциевый блокатор, отличались значимо большей частотой этого побочного эффекта, чем женщины с ожирением, но артериальная гипотония является наиболее частым из описанных неблагоприятных эффектов при назначении препаратов данной группы [131, 146]. Нужно отметить, что и абсолютные значения АД через сутки после начала токолиза оказался значимо ниже именно у пациенток без ожирения, что в свою очередь зависело от применяемого препарата для токолиза: так в группах гексопреналина это коснулось только показателей ДАД, а в группах нифедипина-уровня САД и ДАД соответственно. Однако в нестратифицированных по ИМТ группах другие авторы указывают, что, напротив, именно бета-адреномиметики приводят к более выраженному снижению уровня ДАД, чем нифедипин [119].

Важно, что только в группе гексопреналина частота других побочных эффектов (тошнота, тремор), характерных для данной группы препаратов [111, 125, 184] и необходимость снижения дозы вводимого препарата, была выше у пациенток без ожирения, а это в свою очередь может быть связано с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики бета-адреномиметиков, ассоциированными с ИМТ респонденток [144]. Однако, стоит отметить, что в работе D. Shigemi и соавт. [183] приводятся иные сведения, и частота побочных эффектов бета-адреномиметиков напротив, оказывается выше у женщин с ожирением (ОР=2,29).

Представлены новые данные сравнительного исследования кардио-метаболических параметров у беременных с ожирением, до и после острого токолиза гексопреналином и нифедипином при угрожающих ПР. Обращает внимание, что значения ВРС до начала токолиза у женщин с ИМТ ≥30 кг/м^2 по ряду маркеров (только временных SDNN, SDNN-i и pNN50) оказались значимо более низкими, чем у беременных без ожирения, что соответствует представлениям об изменениях автономной регуляции ритмом сердца на фоне ожирения [10, 18, 64, 118]. Кроме того,

стоит отметить, что показатели ВРС отражают элементы патогенеза спонтанных ПР, что стоило бы учитывать, сравнивая их значения между группами женщин с угрожающими ПР и без таковых [16, 46]. Картина же параметров ВРС при проведении острого токолиза отличалась большим разнообразием изучаемых маркеров и выраженностью их изменчивости, демонстрирующая у пациенток с ожирением на фоне инфузии гексопреналина более низкие значения как спектральных характеристик, так и временных, чем среди респонденток группы контроля. Депрессия показателей ВРС, ассоциированная с введением бета-адреномиметиков отмечается и в других работах [16, 110], однако этими исследователями анализируются только 5-минутные отрезки ритмограмм без учета ИМТ беременных. Можно предположить, что выявленная закономерность связана с ростом гликемии на фоне стимуляции периферических β-адренорецепторов, а также явлениями инсулинорезистентности, имеющей, по данным Д.Ю. Зенина и соавт. [14], латентное течение или манифестирующей в виде гестационного СД, что установлено нами в части случаев для основной группы. Редукция параметров ВРС может происходить под влиянием лептина, концентрация которого у беременных с ожирением повышается, причем молекулы указанного белка снижают спектральную мощность сердечного ритма преимущественно в вагусном диапазоне [118, 172], что прослежено нами в течение всего периода мониторирования. Кроме того, критерии ВРС у пациенток с ожирением отрицательно коррелируют с уровнем маркеров системного воспаления (например, С-реактивным белком), отмечаемого среди данной группы респонденток [62, 117, 124], что находит подтверждение в нашем исследовании при верификации более высокого количества лимфоцитов периферической крови в основной группе наблюдений. Особое внимание привлек факт, что у беременных с ожирением, получавших гексопреналин, отмечалось значимое снижение вагусных модуляций в регуляции ритма сердца днем и ночью (показатель rMSSD и мощность в диапазоне HF). Можно полагать, что уменьшение парасимпатических влияний на фоне фармакологической стимуляции периферических β-адренорецепторов обусловило более выраженную синусовую тахикардию за все время регистрации ритмограммы, а также снижение антиаритмогенного барьера у пациенток с

ожирением [65, 74, 125]. С указанными явлениями, по всей видимости, значимо связана большая частота регистрации эпизодов наджелудочковых, а также желудочковых экстрасистол среди пациенток с ИМТ ≥30 кг/м^2, чем в группе контроля. К аналогичному заключению пришли R.K. Vesalainen и соавт. [110], указав, что у беременных на фоне острого токолиза, может уменьшатся чувствительность барорецепторов сердца, что в целом может являться предиктором аритмий, приводящих к сердечной недостаточности. Однако авторы использовали модель ритодрина, а стратификация пациенток по ИМТ не проводилась. Нужно отметить, что пациентки с ожирением, получающие нифедипин для токолиза, характеризовались значимо более низким уровнем индекса SDNNi в течение суток, а к различиям показателей между группами, установленными до начала терапии, добавилось влияние препарата на спектральные характеристики ритма сердца (VLF и LF), что в совокупности с отсутствием влияния кальциевого блокатора на частоту и топику аритмий сердца, указывает в целом на его нейтральность в отношении влияния на анализируемые параметры. Установленная закономерность при сравнительном анализе данных пациенток с разным ИМТ не оказалась неожиданной и укладывается в общую концепцию фармакологии нифедипина [109, 148, 184]

Отсутствие метаболической нейтральности у бета-адреномиметиков является хорошо известным фактом [74, 167, 183]. По нашим данным, у беременных с ИМТ ≥30 кг/м^2 на фоне суточного токолиза гексопреналином увеличение концентрации общего холестерина, а также ЛПНП и триглицеридов оказалось более выраженным, чем в группе женщин с нормальным ИМТ, что может быть связано с манифестацией, скрытой дислипидемии, которая имеется более, чем 40% пациенток, имеющих ожирение [124, 137, 212]. Кроме того, дислипидемия может являться звеном патогенеза спонтанных ПР у беременных с ожирением, а значит определять в определенной степени продолжительность пролонгирования гестации после острого токолиза, особенно проводимого гексопреналином [118, 137, 172].

Суточная инфузия гексопреналина у пациенток с ожирением в отличие от женщин с нормальным ИМТ ассоциировалась со значимым увеличением концен-

трации глюкозы, не достигая ни у одной пациентки значений >11 ммоль/л (индуцированной гипергликемии). Можно также указать, что беременные с ожирением и гестационным СД на фоне токолитической терапии бета-адреномиметиком нуждаются в коррекции гликемии увеличением дозы инсулина [209].

Интересным оказалось наблюдение относительно отсутствия значимого увеличения уровня глюкозы через сутки введения гексопреналина в группе женщин без ожирения, хотя в большинстве работ действие бета-адреномиметиков связывают с ростом гликемии, независящим от ИМТ беременной [65, 132, 134]. Однако, стоит отметить, что согласно мета-аналитическому исследованию J.P Neilson, и соавт. [144] частота и выраженность кардио-метаболических побочных эффектов гексопреналина оказываются менее выраженными, чем таковые у других бета-адреномиметиков, применяемых для токолиза, таких, как ритодрин, или тербуталин.

На нашем материале значимого влияния на изучаемые метаболические показатели у беременных суточный острый токолиз нифедипином не оказал, независимо от ИМТ беременных. Весьма показательными в этом контексте выглядят данные D.N.M. Papatsonis и соавт. [119], указывающие, что токолиз бета-адреномиметиком связан со значениями гликемии на 30% более высокими, а уровнем калия более низким, чем таковые наблюдаются на фоне терапии нифедипином. В этой связи можно полагать, что острый токолиз нифедипином за счет метаболической нейтральности, а также значительно менее выраженного влияния препарата на сердечно-сосудистые параметры у беременных с ожирением, является более предпочтительным. В свою очередь мониторинг при токолитической терапии гексопреналином, очевидно, требует расширения рутинного объема [33, 41] за счет холтеровского мониторирования ЭКГ и анализа параметров липидограммы.

Этапы акушерской тактики, основанные на результатах оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения, обосновывают мероприятия по снижению частоты данного исхода гестации у пациенток с ожирением. В этой связи в качестве вмешательства среди пациенток высокого риска по спонтанным ПР предлагается назначение прогестерона, что является обоснованной мерой, учитывая принимаемые во внимание предикторы, в первую очередь длину шейки матки в 19-21

неделю беременности. Кроме того, мы исходили из положения о том, что прогестерон к 19-21 неделе беременности может быть уже назначен пациенткам с ожирением прежде, учитывая наличие у них верифицированной ИЦН или угрожающего выкидыша в I триместре беременности. В любом случае, начало или продолжение приема прогестерона при обоснованно скорректированном в 19-21 неделю риске спонтанных ПР, должно было улучшить исходы гестации у пациенток с ожирением, что в конечном итоге оказалось реализованным на проспективной группе наблюдения в отношении снижения частоты угрожающих ПР (2,1% против 12,5%; p=0,048). В части назначения прогестерона мы придерживались отечественной и международной концепции терапевтической тактики использования этого препарата при невынашивании беременности [36, 41, 44, 97], а также патогенетической целесообразности, учитывающей иммуномодулирующее влияние данного стероидного препарата в условиях доказанного фактора воспаления в реализации спонтанных ПР у женщин с ожирением [140, 172, 212]. Кроме того, учитывался клинический опыт других исследователей, демонстрирующий клиническую значимость прогестерона в отношении снижения частоты угрожающих и спонтанных ПР (с 11,1 до 6,7% (p <0,001) за три года наблюдений) именно в группах высокого риска данного исхода гестации [8, 79, 97]. Выявление степени риска спонтанного досрочного родоразрешения является ключевым моментом в организации помощи беременным с угрожающими ПР [84, 86, 201], причем инструмент, позволяющий сделать данное заключение должен несомненно учитывать особенности независимых предикторов спонтанных ПР конкретной категории респонденток, в нашем случае женщин с ожирением. Обращает внимание, что создание по указанному принципу «Калькулятора оценки риска спонтанного досрочного родоразрешения при угрожающих ПР у пациенток с ожирением» позволяет в своей части решать успешно поставленную клиническую задачу, так как корректность определения риска позволила значимо снизить частоту необходимости госпитализации (37,9% против 80,0%; p <0,001) назначения токолиза гексопреналином (10,3% против 58,3%; p <0,001), профилактики РДСН глюкокортикоидами (37,9% против 80,0%; p <0,001). Таким образом, была реализована современная стратегия помощи пациенткам с

угрожающими ПР, имеющими ожирение, как альтернатива существовавшей ранее стратегии *«treat-all»* («лечить всех»). Нужно отметить, что подобные подходы с разработкой соответствующих калькуляторов оценки риска спонтанных ПР применялись в Великобритании [99, 101, 102, 201], Франции [86, 100] и Австрии [127], но они не учитывали стратификацию пациенток по ИМТ. Указанные калькуляторы включали в себя разные предикторы спонтанных ПР, но в процессе внедрения и валидации, как и в нашем случае, были призваны оценить риск данного исхода гестации в национальных выборках для принятия решения относительно трансфера *in utero*, проведения профилактики РДСН и токолитической терапии.

Таким образом, определен клинико-анамнестический 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 создать прогностический инструмент спонтанных ПР для респонденток с ИМТ ≥30 кг/м^2. Установлены показатели эффективности и получены данные о безопасности острого токолиза гексопреналином и нифедипином среди беременных с ожирением. Вышесказанное позволило обосновать акушерскую тактику у беременных с ожирением группы высокого риска по спонтанным ПР, а также оценить ее эффективность и рекомендовать положения данной тактики для внедрения в систему практического здравоохранения.

Перспективой дальнейшей работы является валидация прогностических инструментов относительно спонтанных ПР у беременных с ожирением на всех этапах оказания помощи данной категории женщин в формате мультицентровых исследований, поиск новых маркеров спонтанных ПР, а также расширение перечня токолитических препаратов при тестировании их эффективности и безопасности в группе пациенток с ожирением.

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 19-21 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 ≥25 мм, а у первородящих длина шейки матки значения не имеет, как и срок гестации для всех беременных с ИМТ ≥30 кг/м^2. 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 ≥30 кг/м^2 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 респонденток 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 19-21 недель 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 ≥0,300 (≥30,0%), подлежат назначению 200,0 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 ≥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). Пациенткам с высоким риском по спонтанному досрочному родоразрешению (показатель риска ≥0,400 (≥40,0%)), необходимо проведение острого токолиза и антенатальной 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 СОКРАЩЕНИЙ

ВРС	вариабельность ритма сердца
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДИ	доверительный интервал
ИМТ	индекс массы тела
ИППП	инфекции, передающиеся преимущественно половым путем
ИЦН	истмико-цервикальная недостаточность
ЛМС	лимфоцит-моноцитарного соотношение
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
НЛС	нейтрофил-лимфоцитарное соотношение
ОПЦ	отрицательная прогностическая ценность (результата)
ОР	отношение рисков / относительный риск
ОРВИ	острые респираторные вирусные инфекции
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПАМГ-1	плацентарный альфа-микроглобулина-1
ППЦ	положительная прогностическая ценность (результата)
ПР	преждевременные роды
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СЗИ	социально-значимые инфекции
СПКЯ	синдром поликистозных яичников
ТЛС	тромбоцит-лимфоцитарное соотношение
фПСИФР-1	фосфорилированная форма протеина-1 связанного инсулинопо-добного фактора роста
фФН	фетальный фибронектин
AUC	area under the ROC curve (площадь под ROC кривой)
HF	high frequency (высокочастотный диапазон)
LF	low frequency (низкочастотный диапазон)

LF/HF	отношение мощности в низкочастотном к мощности в высокочастотном диапазоне
pNN50	процент всех соседних R-R интервалов, различающихся более чем на 50 мс
rMSSD	среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов R-R
ROC	receiver operating characteristic (рабочая характеристика приёмника)
SDANN	стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов R-R всех 5-минутных периодов за все время наблюдения
SDNN	стандартное отклонение всех нормальных синусовых интервалов R-R
SDNNi	средняя всех стандартных отклонений всех нормальных интервалов R-R для всех 5-минутных сегментов записи за все время наблюдения
VLF	very low frequency (диапазон очень медленных (волн)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2015. – 1080 с.
2. Алгоритм идентификации угрозы преждевременных родов / А.Р. Ахметгалиев, И.Ф. Фаткуллин, А.А. Мунавирова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 1. – С. 132 – 136.
3. Алиева, Ф.Х. Особенности течения беременности и родов у пациенток с различными степенями ожирения / Ф.Х. Алиева // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 36, № 1. – С. 21–26.
4. Алиева, Ф.Х. Оценка липидного профиля у пациенток с ожирением и гестационным сахарным диабетом / Ф.Х. Алиева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 5–8.
5. Артымук, Н.В. «Порочный репродуктивный круг» ожирения: обзор литературы / Н.В. Артымук, О.А. Тачкова, С.Н. Шурыгин // Доктор.Ру. - 2018. - № 10 (154). - С. 22–26.
6. Баев, О.Р. Современный токолиз и побочные эффекты токолитиков / О.Р. Баев, О.Н. Васильченко, А.О. Карапетян // Гинекология. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 46-50.
7. Варикозная болезнь у беременных: особенности гестационного периода, флебогемодинамика малого таза и нижних конечностей / Г.Б. Безнощенко, Е.Н. Кравченко, Ю.Т. Цуканов [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. - Т. 16, № 3. – С. 4-8.
8. Винокурова, Е.А. Профилактика преждевременных родов прогестинами у женщин с преждевременными родами в анамнезе / Е.А. Винокурова, Н.В. Башмакова // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 3. – С. 92–97.

9. Влияние полиморфизма гена *ADRB2* на эффективность и безопасность токолитической фармакотерапии β2-адреномиметиками у беременных с преждевременными родами / Г.Ф. Проклова, Р.А. Чилова, Е.А. Сокова [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т. 3, № 3. – С. 194–197.
10. 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 (East Siberian Biomedical Journal). – 2021. – Т. 6, № 1. – С. 7-12.
11. Волков, В.Г. Современные возможности прогнозирования преждевременных родов / В.Г. Волков, О.В. Чурсина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2020. - №1. Публикация 1-5. URL: http://www.medtsu. tula. ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/1-5.pdf (дата обращения: 17.05.2021 г.).
12. 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.
13. Дядичкина, О.В. Шкала оценки риска развития спонтанных преждевременных родов / О.В. Дядичкина, Л.Е. Радецкая // Медицинские новости. – 2016. - №2. – С.72-75.
14. Зенин, Д.Ю. Влияние уровня гликемии на состояние вегетативной регуляции у женщин-военнослужащих в период беременности / Д.Ю. Зенин, А.В. Гордиенко, Н.А. Негруша // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2013. - № 4 (44). – С. 133-135.
15. Зиядинов, А.А. Сравнительная оценка эффективности токолитической терапии и перинатальные исходы при преждевременных родах / А.А. Зиядинов, А.Н. Сулима // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2015. – 4 (55). – С. 40-45.
16. Изменение показателей вариабельности сердечного ритма у женщин с угрозой преждевременных родов / В.С. Попова, С.В. Хлыбова, А.В. Герасимова [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. - № 4 (39). – С. 49-51.

17. Интранатальный токолиз при преждевременных родах: версии и контроверсии / О.С. Трифонова, А.Ю. Пастернак, Е.А. Шишкин [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия "Медицина" (акушерство и гинекология). - 2012. - № 5. - С. 450-458.
18. Калинкина, О.Б. Беременность и ожирение. Акушерские и перинатальные аспекты: автореф. дис. …д-ра мед. наук: 14.01.01 / Калинкина Ольга Борисовна. – Самара, 2013. – 43 с.
19. Камилова, М.Я. Особенности течения беременности и перинатальные исходы у женщин с варикозной болезнью / М.Я. Камилова, Ш.С. Касымова // Вестник Авиценны. – 2016. - №3. – С. 47-51.
20. Карякина, И.В. Взаимосвязь индекса массы тела и длины шейки матки во II триместре беременности для прогнозирования преждевременных родов / И.В. Карякина, О.В. Астафьева, Н.В. Михеева // Медицинская визуализация. – 2019. - № 1. – С. 97-105.
21. Клинические особенности течения и исходов беременности у женщин с ожирением и чрезмерным увеличением массы тела во время беременности / И.В. Тимошина, Л.М. Комиссарова, Л.А. Тимофеева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. - №12. – С. 57-63.
22. Лебедева, А.В. Особенности течения беременности и состояния плодов у рожениц со сверхранними преждевременными родами / А.В. Лебедева, О.А. Зотова, В.И. Черняева // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 4. – С. 27-33.
23. Макаров, И.О. Течение беременности и родов у пациенток с ожирением / И.О. Макаров, Е.И. Боровкова, М.Ю. Байрамова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 22-28.
24. Медико-социальная характеристика женщин с угрожающими преждевременными родами / А.И. Малышкина, А.О. Назарова, А.А. Козырина [и др.] // Акушерство. Гинекология. Репродукция. - 2016. - Т. 10, № 2. - С. 37-43.

25. Молекулярно-генетические предикторы эффективности токолитической терапии в пролонгировании беременности при угрожающих преждевременных родах / Г.Т. Сухих, З.С. Ходжаева, А.Е. Донников [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 2. - С. 27-34.
26. Назарова, А.О. Факторы риска спонтанных преждевременных родов: результаты клинико-эпидемиологического исследования / А.О. Назарова, А.И. Малышкина, С.Б. Назаров // Акушерство и гинекология. – 2019. - № 9. – С. 82-86.
27. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / Л.М. Макаров, В.Н. Комолятова, О.О. Куприянова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 6-71.
28. Нормальная беременность Клинические рекомендации. М.; 2020. - URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288_1 (дата обращения: 25.06.2021).
29. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»: Приказ Минздрава России №572н от 01.11.2012 г. – URL: https://base.garant.ru/70352632/ (дата обращения: 10.05.2021 г.).
30. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: Приказ Минздрава России №1130н от 20.10.2020 г. – URL: https//base.garant.ru/74840123/ (дата обращения: 10.05.2021 г.).
31. Особенности анамнеза и осложнения беременности в I-II триместрах и риски преждевременных родов / Е.П. Черепахин, В.А. Новикова, Д.В. Томашевский [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – № 4 – С. 150-155.
32. Оценка факторов риска сверхранних преждевременных родов / А.Е. Шкляев, М.В. Семёнова, А.С. Лялина, И.Е. Максимов // Вестник Авиценны. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 26-32.
33. Письмо Минздрава России от 02.10.2015 г. № 15-4/10/2-5803 О клинических рекомендациях (протоколе лечения) «Организация медицинской эвакуации при преждевременных родах» - URL: https://garant.ru/products/ipo/prime/doc/71137478/ (дата обращения: 25.06.2021 г.).

34. Письмо Минздрава России от 17.12.2013 г. № 15-4/10/2-9478 О клинических рекомендациях (протоколе лечения) «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» - URL: https://base.garant.ru/70862460/ (дата обращения: 25.06.2021 г.).
35. Письмо Минздрава России от 07.06.2016 г. № 15-4/10/2-3482 О клинических рекомендациях (протоколе лечения) «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» - URL: https://минздрав.тверскаяобласть.рф/np-baza/выкидыш.pdf/ (дата обращения: 25.06.2021 г.).
36. Письмо Минздрава России от 28.12.2018 г. № 15-4/10/2-7991 О клинических рекомендациях (протоколе лечения) «Истмико-цервикальная недостаточность» - URL: https://consultant.ru /document/cons_doc_LAW_320915/ (дата обращения: 25.06.2021 г.).
37. Предикторы преждевременных родов: исследование «случай–контроль» / А.В. Сергеева, О.В. Ковалишена, Н.Ю. Каткова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 98–104.
38. Преждевременные роды - нерешенная мировая проблем / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин, А.С. Оленев [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2018. - Т. 6, № 3, Приложение. - С. 55–64.
39. Преждевременные роды / Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, Л.В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. - Т. 24, S 6. – С. 56-79.
40. Преждевременные роды у женщин с сахарным диабетом / Р.В. Капустин, Е.Н. Алексеенкова, О.Н. Аржанова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69, № 1. – С. 17–26.
41. Преждевременные роды. Клинические рекомендации. М.; 2020. - URL: http://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/331_1. (дата обращения: 25.06.2021).
42. Преждевременные роды: прошлые ограничения и новые возможности / К.А. Горина, З.С. Ходжаева, Д.М. Белоусов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. - № 1. – С. 12-19.
43. Преимущества применения диагностической экспресс-тест-системы для определения ПАМГ-1 в цервикальном содержимом для идентификации начавшихся

/ угрожающих преждевременных родов / И.Ф. Фаткуллин, А.Р. Ахметгалиев, А.А. Мунавирова, Ф.И. Фаткуллин // Акушерство и гинекология. - 2018. - № 1. – С. 62-68.

44. Прогестерон: спорные вопросы терапии и профилактики невынашивания и недонашивания беременности / В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, М.С. Тулупова [и др.] // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. –2019. – Т. 7, № 3, Приложение. – С. 74–82.
45. Радзинский, В.Е. Острый токолиз при преждевременных родах. Доказательства и перспективы. / В.Е. Радзинский, Р.Ю. Еремичев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014. – Т. 14, № 6. – С. 24-26.
46. Радьков, О.В. Способ диагностики угрожающих преждевременных родов / О.В. Радьков, Ю.В. Раскуратов // Бюллетень «Изобретения. Полезные модели». - 2003. - № 18. - С. 742.
47. Ремнева, О.В. Преждевременные роды: клинико-анамнестические особенности у представительниц русского и тувинского этносов / О.В. Ремнева, Н.М. Ховалыг, О.В. Колядо // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2020. - Т. 8, № 2. - С. 42–47.
48. Серегина, Д.С. Ожирение - ведущее патогенетическое звено патологического течения беременности и родов / Д.С. Серегина, И.П. Николаенков, Т.У. Кузьминых // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69, № 2. – С. 73–82.
49. Серов, В.Н. Эффективность профилактики преждевременных родов / В.Н. Серов, О.И. Сухорукова // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 3. - С. 48-53.
50. Согласованное заключение экспертов ISHNE-HRS 2017 г. по амбулаторному мониторированию ЭКГ и наружному мониторированию деятельности сердца/телеметрии / J.S. Steinberg, N. Varma, I. Cygankiewicz [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. – 2018. - №1. – С. 16-64.
51. Сравнение токолиза атозибаном и гексопреналином при преждевременных родах до 32 и после 32 недель беременности / О.Р. Баев, О.Н. Васильченко, А.О. Карапетян, М.О. Баева // Медицинский совет. – 2017. - № 13. – С. 80-84.

52. Сравнение токолиза гексопреналином и атозибаном / О.Р. Баев, О.Н. Васильченко, А.О. Карапетян [и др.] // Медицинский совет. – 2017. - № 2. – С. 57-61.
53. Факторы риска очень ранних преждевременных родов / Н.В. Батырева, С.С. Синицына, Е.Н. Кравченко [и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2018. - №1 (72). – С. 57-61.
54. Факторы риска угрожающих преждевременных родов: результаты клинико-эпидемиологического исследования / А.О. Назарова, А.И. Малышкина, С.Б. Назаров, Е.Л. Бойко // Акушерство и гинекология. – 2020. - № 6. – С. 43-48.
55. Ходжаева, З.С. Клинико-анамнестические особенности женщин с идиопатическими преждевременными родами на примере славянской популяции / З.С. Ходжаева, О.И. Федотовская, А.Е. Донников // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 3. - С. 28-32.
56. Ходжаева, З.С. Медикаментозная терапия угрожающих преждевременных родов (обзор литературы) / З.С. Ходжаева, О.И. Федотовская, А.М. Холин // Акушерство и гинекология. - 2013. - № 5. - С. 17-22.
57. Черепахин, Е.П. Оценка прогресса преждевременных родов / Е.П. Черепахин, В.А. Новикова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2; URL: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26281. (дата обращения: 25.06.2021 г.).
58. Шишкин, Е.А. Оценка эффективности острого токолиза при угрожающих преждевременных родах: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.01 / Шишкин Евгений Андреевич. – М., 2013. – 32 с.
59. Шкала риска сверхранних преждевременных родов / А.С. Гондаренко, Т.В. Галина, Т.В. Смирнова [и др.] // Доктор.Ру. - 2016. - №7 (124) - С. 53–56.
60. Эффективность атозибана в лечении угрозы преждевременных родов / О.Ф. Серова, Л.В. Седая, И.В. Чернигова [и др.] // Доктор.Ру. - 2015. - № 1 (102). - С. 43–47.
61. Эффективность и безопасность токолитической терапии гексопреналином в зависимости от индекса массы тела у беременных / Л.В. Гуреева, О.В. Радьков,

О.М. Чистякова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – Т. 21, № 4. – С. 75-80.

62. «The obesity paradox»: a reconsideration of obesity and the risk of preterm birth / A. Tsur, J.A. Mayo, R.J. Wong [et al.] // J Perinatol. – 2017. – Vol. 37, № 10. - P. 1088-1092.
63. A comparison of vaginal ultrasound and digital examination in predicting preterm delivery in women with threatened preterm labor: a cohort study / A. Pinton, F. Severac, N. Meyer [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2017. - Vol. 96, № 4. – P. 447-453.
64. A study on cardiac autonomic modulation during pregnancy by non-invasive heart rate variability measurement / P.H. Gandhi, H.B. Mehta, A.V. Gokhale [et al.] // Int J Med Public Health. – 2014. – Vol. 4, № 4. – P. 441-445.
65. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study / R. de Heus, B.W. Mol, J.-J. R. Erwich [et al.] // BMJ. – 2009. – Vol. 338. - b744.
66. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor // Obstet Gynecol. – 2016. - Vol. 128, № 4. - e155-64.
67. Arg16 homozygosity of the beta2-adrenergic receptor improves the outcome after beta2-agonist tocolysis for preterm labor / R. Landau, M.A. Morales, S.E. Antonarakis [et al.] // Clin Pharmacol Ther. – 2005. – Vol. 78, № 6. – P. 656-663.
68. Ashraf, B. Efficacy and safety of oral nifedipine with or without vaginal progesterone in the management of threatened preterm labor / B. Ashraf // Int J Reprod Biomed. – 2019. - Vol. 17, № 9. – P. 629-636.
69. Association among maternal obesity, cervical length, and preterm birth / A. Palatnik, E.S. Miller, M. Son, M.A. Kominiarek // Am J Perinatol. – 2017. - Vol. 34, № 5. – P. 471-479.
70. Association between *CACNA1C* gene polymorphisms and ritodrine-induced adverse events in preterm labor patients / M.Y. Baek H.S. Hwang, J.Y. Park [et al.] // Eur J Clin Pharmacol. – 2017. - Vol. 73, № 7. – P. 837-842.

71. Association between features of spontaneous late preterm labor and late preterm birth / A.V. Glover, A.N. Battarbee, C. Gyamfi-Bannerman [et al.] // Am J Perinatol. – 2020. – Vol. 37, № 4. – P. 357-364.
72. Association between gestational age at delivery and lymphocyte-monocyte ratio in the routine second trimester complete blood cell count / H.H. Cha, J.M. Kim, H.M. Kim [et al.] // Yeungnam Univ J Med. – 2021. - Vol. 38, № 1. – P. 34-38.
73. Association between maternal pre-pregnancy obesity and preterm birth according to maternal age and race or ethnicity: a population-based study / B. Liu G. Xu, Y. Sun [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2019. – Vol. 7, № 9. – P. 707-714.
74. Association between ß2-adrenergic receptor gene polymorphisms and adverse events of ritodrine in the treatment of preterm labor: a prospective observational study / J.E. Chung, S.A. Choi, H.S. Hwang [et al.] // BMC Genet. – 2017. - Vol. 18, № 1. – P. 96.
75. Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis / R.F. Goldstein, S.K. Abell, S. Ranasinha [et al.] // JAMA. – 2017. – Vol. 317, № 21. – P. 2207-2225.
76. Association of pre-pregnancy body mass index with adverse pregnancy outcome among first-time mothers / L. Li, Y. Chen, Z. Lin [et al.] // PeerJ. – 2020. - № 8. - e10123.
77. Averett, S.L. Prepregnancy obesity and birth outcomes / S.L. Averett, E.K. Fletcher // Matern Child Health J. – 2016. - Vol. 20, № 3. – P. 655-664.
78. Berghella, V. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / V. Berghella, G. Saccone // Am J Obstet Gynecol. – 2016. - Vol. 215, № 4. – P. 431-438.
79. Berghella. V. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery / V. Berghella, G. Saccone // Cochrane Database Syst Rev. – 2019. – Vol. 9, № 9. - CD007235.
80. Biomarkers for predicting spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review / F. Lucaroni, L. Morciano, G. Rizzo [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2018. - Vol. 31, № 6. – P. 726-734.

81. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births / H. Blencowe, S. Cousens, D. Chou [et al.] // Reprod Health. – 2013. – 10, Suppl 1, (Suppl 1). - S2.
82. Can myometrial thickness/cervical length ratio predict preterm delivery in singleton pregnancies with threatened preterm labor? A prospective study / S. Gürsoy Erzincan, N.C. Sayin, S. Korkmaz [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2019. - Vol. 299, № 5. – P. 1275-1282.
83. Can plateletcrit, an underestimated platelet parameter, be related with preterm labour? / H. Isik, O. Aynioglu, A. Sahbaz [et al.] // J Obstet Gynaecol. – 2015. - Vol. 35, № 7. – P. 676-680.
84. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data / V. Berghella, M. Palacio, A. Ness [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2017. - Vol. 49, № 3. – P. 322-329.
85. Cervico-vaginal placental α-macroglobulin-1 combined with cervical length for the prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor / A.P. Radan, J. Aleksandra Polowy, A. Heverhagen [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2020. – Vol. 99. – P. 357–363.
86. Clinical validation of a model predicting the risk of preterm delivery / Y. Dabi, S. Nedellec, C. Bonneau [et al.] // PLoS One. – 2017. - Vol. 12, № 2. - e0171801.
87. Comparison of the Actim Partus test and the fetal fibronectin test in the prediction of spontaneous preterm birth in symptomatic women undergoing cervical length measurement / M.M. Bruijn, J.Y. Vis, F.F. Wilms [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2016. - Vol. 206. – P. 220-224.
88. Conde-Agudelo, A. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and meta-analysis / A. Conde-Agudelo, R. Romero // Am J Obstet Gynecol. – 2016. - Vol. 214, № 1. – P. 57-73.
89. Cost effectiveness of nifedipine compared with atosiban in the treatment of threatened preterm birth (APOSTEL III trial) / T. Nijman, G.J. van Baaren, E. van Vliet [et al.] // BJOG. – 2019. - Vol. 126, № 7. – P. 875-883.

90. Cost-effectiveness analysis of cervical length measurement and fibronectin testing in women with threatened preterm labor / G.J. van Baaren, J.Y. Vis, W.A. Grobman [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2013. - Vol. 209, № 5. – P. 436.e1-8.
91. Cost-effectiveness of diagnostic testing strategies including cervical-length measurement and fibronectin testing in women with symptoms of preterm labor / G.J. van Baaren, J.Y. Vis, F.F. Wilms [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2018. - Vol. 51, № 5. – P. 596-603.
92. COVID-19 and pregnancy: An umbrella review of clinical presentation, vertical transmission, and maternal and perinatal outcomes / A. Ciapponi, A. Bardach, D. Comandé [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, № 6. - e0253974.
93. Crane, J.M. Use of transvaginal ultrasonography to predict preterm birth in women with a history of preterm birth / J.M. Crane, D. Hutchens // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2008. - Vol. 32, № 5. – P. 640-645.
94. C-reactive protein at 11-13 weeks' gestation in spontaneous early preterm delivery / S.P. Bakalis, L.C. Poon, A.M. Vayna [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2012. - Vol. 25, № 12. – P. 2475-2478.
95. Crump, C. Preterm delivery and long-term mortality in women: national cohort and co-sibling study / C. Crump, J. Sundquist, K. Sundquist // BMJ. – 2020. – Vol. 370. - m2533.
96. da Fonseca, E.B. Preterm birth prevention / E.B. da Fonseca, R. Damião, D.A. Moreira // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2020. - Vol. 69. – P. 40-49.
97. Decrease in the incidence of threatened preterm labor after implementation of transvaginal ultrasound cervical length universal screening / R. Navathe, G. Saccone, M. Villani [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2019. – Vol. 32, № 11. – P. 1853-1858.
98. DeFranco, E.A. Improving the screening accuracy for preterm labor: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review / E.A. DeFranco, D.F. Lewis, A.O. Odibo // Am J Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 208, № 3. – P. 233.e1-6.

99. Development and validation of a tool incorporating quantitative fetal fibronectin to predict spontaneous preterm birth in symptomatic women / K. Kuhrt, N. Hezelgrave, C. Foster [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2016. - Vol. 47, № 2. – P. 210-216.
100. Development and validation of nomograms for predicting preterm delivery / M. Allouche, C. Huissoud, B. Guyard-Boileau [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2011. -Vol. 204, № 3. – P. 242.e1-8.
101. Development and validation of predictive models for QUiPP App v.2: tool for predicting preterm birth in women with symptoms of threatened preterm labor / J. Carter, P.T. Seed, H.A. Watson [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2020. - Vol. 55, № 3. – P. 357-367.
102. Development and validation of predictive models for QUiPP App v.2: tool for predicting preterm birth in asymptomatic high-risk women / H.A. Watson, P.T. Seed, J. Carter [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2020. - Vol. 55, № 3. – P. 348-356.
103. Diagnostic performance and discriminative value of the serum ferritin level for predicting preterm labor / M. Movahedi, M. Saiedi, M. Gharipour, O. Aghadavoudi // J Res Med Sci. – 2012. – Vol. 17, № 2. – P. 164-166.
104. Different effects of tocolytic medication on blood pressure and blood pressure amplification / I. Fabry, P. De Paepe, J. Kips [et al.] // Eur J Clin Pharmacol. – 2011. – Vol. 67, № 1. – P. 11-17.
105. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial / A. Ness, J. Visintine, E. Ricci, V. Berghella // Am J Obstet Gynecol. – 2007. - Vol. 197, № 4. – e. 1-7.
106. Dyslipidemia and maternal obesity: Prematurity and neonatal prognosis / I.B.D. Nascimento, G. Dienstmann, M.L.R. Souza [et al.] // Rev Assoc Med Bras (1992). – 2018. – Vol. 64, №3. – P. 264-271.
107. Economic consequences of over-diagnosis of threatened preterm labor / M. Coloma, F. Kang, L. Vallejo-Torres [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2018. - Vol. 141, № 2. – P. 200-205.

108. Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women delivering singleton babies: a historical cohort study / I. Melchor, J. Burgos, A. Del Campo [et al.] // J Perinat Med. – 2019. – Vol. 47, № 6. – P. 625-630.
109. Effectiveness of an oral versus sublingual loading dose of nifedipine for tocolysis / C.C. Leal-Júnior, M.M.R. Amorim, G.F.A. Souza [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2020. – Vol. 148, № 3. – P. 310-315.
110. Effects of tocolytic treatment with ritodrine on cardiovascular autonomic regulation / R.K. Vesalainen E.M. Ekholm, T.T. Jartti [et al.] // Br J Obstet Gynaecol. – 1999. - Vol. 106, № 3. – P. 238-243.
111. Efficacy and side effect of ritodrine and magnesium sulfate in threatened preterm labor / Kim M.K., Lee S.M., Oh J.W. [et al.] // Obstet Gynecol Sci. – 2018. - Vol. 61, № 1. – P. 63-70.
112. Efficacy of serum procalcitonin to predict spontaneous preterm birth in women with threatened preterm labour: a prospective observational study / G. Ducarme, F. Desroys du Roure, A. Le Thuaut [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 65.
113. Epidemiology and causes of preterm birth / R.L. Goldenberg, J.F. Culhane, J.D. Iams, R. Romero // Lancet. – 2008. – Vol. 371, № 9606. – P. 75-84.
114. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: Prediction of preterm labor and preterm premature rupture of membranes // Int J Gynaecol Obstet. – 2019. – Vol. 144, № 3. – P. 340-346.
115. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals / L. Liu, S. Oza, D. Hogan [et al.] // Lancet. – 2016. Vol. 388 (10063). – P. 3027-3035.
116. Glover, A.V. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: A review / A.V. Glover, T.A. Manuck // Semin Fetal Neonatal Med. – 2018. – Vol. 23, № 2. – P. 126-132.
117. Heart rate variability predicts levels of inflammatory markers: Evidence for the vagal anti-inflammatory pathway / T.M. Cooper, P.S. McKinley, T.E. Seeman [et al.] // Brain Behav Immun. – 2015. – Vol. 49. – P. 94-100.

118. Heart sympathetic activity and pulmonary function in obese pregnant women / N. Amador-Licona, J.M. Guízar-Mendoza, M. Juárez, B. Linares-Segovia // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2009. - Vol. 88, № 3. – P. 314-319.
119. Hemodynamic and metabolic effects after nifedipine and ritodrine tocolysis / D.N. Papatsonis, H.P. van Geijn, O.P. Bleker [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2003. - Vol. 82, № 1. – P. 5-10.
120. HMGB1 induces an inflammatory response in the chorioamniotic membranes that is partially mediated by the inflammasome / O. Plazyo, R. Romero, R. Unkel [et al.] // Biol Reprod. – 2016. – Vol. 95, № 6. – P. 130.
121. How do platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio change in women with preterm premature rupture of membranes, and threaten preterm labour? / A. Ozel, E. Alici Davutoglu, A. Yurtkal, R. Madazli // J Obstet Gynaecol. – 2020. - Vol. 40, № 2. – P. 195-199.
122. Identification of preterm birth in women with threatened preterm labour between 34 and 37 weeks of gestation / C. Gezer, A. Ekin, U. Solmaz [et al.] // J Obstet Gynaecol. – 2018. – Vol. 38, № 5. – P. 652-657.
123. IGFBP-1 marker of cervical ripening and predictor of preterm birth / L. Mešić Đogić, D. Mićić, F. Omeragić [et al.] //Med Glas (Zenica). – 2016. - Vol. 13, № 2. – P. 118-124.
124. Impact of maternal obesity on the risk of preterm delivery: insights into pathogenic mechanisms / C. Tersigni, C. Neri, S. D'Ippolito [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2020. – P. 1-6.
125. In which preterm labor-patients is intravenous maintenance tocolysis effective? / S. Yoneda, N. Yoneda, K. Fukuta [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. – 2018. - Vol. 44, № 3. – P. 397-407.
126. Incidence and risk factors of neonatal hypoglycemia after ritodrine therapy in premature labor: a retrospective cohort study / S. Shimokawa, A. Sakata, Y. Suga [et al.] // J Pharm Health Care Sci. – 2019. - № 5. – P. 7.

127. Individualized assessment of preterm birth risk using two modified prediction models / M. Mailath-Pokorny, S. Polterauer, M. Kohl [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2015. - Vol. 186. – P. 42-48.
128. Is cervical length evaluated by transvaginal ultrasonography helpful in detecting true preterm labor? / M.C. Maia, R. Nomura, F. Mendonça [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2020. – Vol. 33, № 17. – P. 2902-2908.
129. Is measurement of cervical length an accurate predictive tool in women with a history of preterm delivery who present with threatened preterm labor? / N. Melamed, L. Hiersch, I. Meizner [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2014. - Vol. 44, № 6. – P. 661-668.
130. Is there an association between body mass index and cervical length? Implications for obesity and cervical length management in pregnancy / K.K. Venkatesh, D.E. Cantonwine, C. Zera [et al.] // Am J Perinatol. – 2017. - Vol. 34, № 6. – P. 568-575.
131. Kashanian, M. Comparison of the efficacy and adverse effects of nifedipine and indomethacin for the treatment of preterm labor / M. Kashanian, S. Bahasadri, B. Zolali // Int J Gynaecol Obstet. – 2011. - Vol. 113, № 3. – P. 192-195.
132. Lamont, C.D. The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm labour / C.D. Lamont, J.S. Jørgensen, R.F. Lamont // Expert Opin Drug Saf. – 2016. - Vol. 15, № 9. – P. 1163-1173.
133. Li, Q. Efficacy of allylestrenol combined with ritodrine on threatened premature labor and its influence on inflammatory factors in peripheral blood / Q. Li, C. Li, H. Jin // Exp Ther Med. – 2020. - Vol. 19, № 2. – P. 907-912.
134. Management of prepregnancy, pregnancy, and postpartum obesity from the FIGO Pregnancy and Non-Communicable Diseases Committee: A FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) guideline / F.M. McAuliffe, S.L. Killeen, C.M. Jacob [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. 2020. – Vol. 151, Suppl 1(Suppl 1). – P. 16-36.
135. Masho S.W. Pre-pregnancy BMI and weight gain: where is the tipping point for preterm birth? / S.W. Masho, D.L. Bishop, M. Munn // BMC Pregnancy Childbirth. – 2013. - № 13. – P. 120.

136. Maternal body mass index and the prevalence of spontaneous and elective preterm deliveries in an Irish obstetric population: a retrospective cohort study / A. Vinturache, A. McKeating, N. Daly [et al.] // BMJ Open. – 2017. – Vol. 7, № 10. - e015258.
137. Maternal dyslipidemia and risk for preterm birth / C.J. Smith, R.J. Baer, S.P. Oltman [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 12. – e0209579.
138. Maternal obesity and risk of preterm delivery / S. Cnattingius, E. Villamor, S. Johansson [et al.] // JAMA. – 2013. - Vol. 309, № 22. – P. 2362–2370.
139. Maternal obesity classes, preterm and post-term birth: a retrospective analysis of 479,864 births in England / E. Slack, K.E. Best, J. Rankin, N. Heslehurst // BMC Pregnancy Childbirth. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 434.
140. Maternal obesity is associated with chorioamnionitis and earlier indicated preterm delivery among expectantly managed women with preterm premature rupture of membranes / E.E. Hadley, A. Discacciati, M.M. Costantine [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2019. – Vol. 32, № 2. – P. 271-278.
141. Maternal prepregnancy body mass index and risk of spontaneous preterm birth / G.M. Shaw, P.H. Wise, J. Mayo [et al.] // Paediatr Perinat Epidemiol. - 2014 – Vol. 28, № 4. – P. 302-311.
142. Mubark, A.M. Neutrophil to lymphocyte ratio & cervical length for prediction of spontaneous preterm delivery in threatened preterm labour / A.M. Mubark, L.S. Zeiny, A.M. Sadiq // AL-Qadisiya Medical Journal. - 2015. - Vol. 11, № 19. - P. 232-241.
143. National collaborating centre for women's and children's health (UK). Preterm labour and birth. London: National institute for health and care excellence (UK); 2015. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng25. (дата обращения: 25.06.2021 г.).
144. Neilson, J.P. Betamimetics for inhibiting preterm labour / J.P. Neilson J.P., H.M. West, T. Dowswell // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. - Vol 5, № 2. - CD004352.
145. Neonatal effects of nifedipine and ritodrine for preterm labor / D.N. Papatsonis, J.H. Kok, H.P. van Geijn [et al.] // Obstet Gynecol. – 2000. - Vol. 95, № 4. – P. 477-481.

146. Nifedipine alone or combined with sildenafil citrate for management of threatened preterm labour: a randomized trial / M.A. Maher, T.M. Sayyed, S.W. El-Khadry // BJOG. – 2019. - Vol. 126, № 6. – P. 729-735.
147. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial / E.O.G. van Vliet, T.A.J. Nijman, E. Schuit [et al.] // Lancet. – 2016. - Vol. 387 (10033). – P. 2117-2124.
148. Nikbakht, R. Nifedipine compared to magnesium sulfate for treating preterm labor: A randomized clinical trial / R. Nikbakht, M. Taheri Moghadam, H. Ghane'ee // Iran J Reprod Med. – 2014. - Vol. 12, № 2. – P. 145-150.
149. Obesity in pregnancy: a novel concept on the roles of adipokines in uterine contractility / J. Hajagos-Tóth, E. Ducza, R. Samavati [et al.] // Croat Med J. – 2017. - Vol. 58, № 2. – P. 96-104.
150. Oskovi Kaplan, Z.A. Prediction of preterm birth: maternal characteristics, ultrasound markers, and biomarkers: an updated overview / Z.A. Oskovi Kaplan, A.S. Ozgu-Erdinc // J Pregnancy. – 2018. – Vol. 2018. – P. 8367571.
151. Patel, S.S. Drugs for the treatment and prevention of preterm labor / S.S. Patel, J. Ludmir // Clin Perinatol. – 2019. - Vol. 46, № 2. – P. 159-172.
152. Personalized assessment of cervical length improves prediction of spontaneous preterm birth: a standard and a percentile calculator / D.W. Gudicha, R. Romero, D. Kabiri [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2021. – Vol. 224, № 3. – P. 288.e1-288.e17.
153. Preconception nomogram to predict preterm delivery / S.S. Mehta-Lee, A. Palma, P.S. Bernstein [et al.] // Matern Child Health J. – 2017. - Vol. 21, № 1. – P. 118-127.
154. Prediction of exact delivery time in patients with preterm labor and intact membranes at admission by amniotic fluid interleukin-8 level and preterm labor index / S. Yoneda, A. Shiozaki, N. Yoneda [et al.] // J Obstet Gynaecol Res. – 2011. - Vol. 37, № 7. – P. 861-866.
155. Prediction of preterm delivery by ultrasound measurement of cervical length and funneling changes of the cervix in pregnant women with preterm labor at 28-34 weeks of gestation / E. Nooshin, M. Mahdiss, R. Maryam [et al.] // J Med Life. – 2020. - Vol. 13, № 4. – P. 536-542.

156. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: a comparison of placenta alpha microglobulin-1, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1, and cervical length / T. Nikolova, J. Uotila, N. Nikolova [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2018. - Vol. 219, № 6. – P. 610.e1-610.e9.
157. Prediction of time of delivery using cervical length measurement in women with threatened preterm labor / N. Ho, C. Liu, A. Nguyen [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2021. - Vol. 34, № 16. – P. 2649-2654.
158. Predictive accuracy of serial transvaginal cervical lengths and quantitative vaginal fetal fibronectin levels for spontaneous preterm birth among nulliparous women / M.S. Esplin, M.A. Elovitz, J.D. Iams [et al.] // JAMA. – 2017. – Vol. 317, № 10. – P. 1047-1056.
159. Predictive performance of PAMG-1 vs fFN test for risk of spontaneous preterm birth in symptomatic women attending an emergency obstetric unit: retrospective cohort study / J.C. Melchor, H. Navas, M. Marcos [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2018. - Vol. 51, № 5. – P. 644-649.
160. Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor / G.J. van Baaren, J.Y. Vis, F.F. Wilms [et al.] // Obstet Gynecol. – 2014. - Vol. 123, № 6. – P. 1185-1192.
161. Predictive value of midtrimester universal cervical length screening based on parity / J.I. Rosenbloom, N. Raghuraman, L.A. Temming [et al.] // J Ultrasound Med. – 2020. – Vol. 39, № 1. – P. 147-154.
162. Preterm birth: seven-year retrospective study in a single centre population / R. Granese, E. Gitto, G. D'Angelo [et al.] // Ital J Pediatr. – 2019. – Vol. 45, № 1. – P. 45.
163. Preterm labor and birth management: recommendations from the European Association of Perinatal Medicine / G.C. Di Renzo, L. Cabero Roura, F. Facchinetti [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. – Vol. 30, № 17. – P. 2011-2030.
164. Prevalence and clinical significance of sterile intraamniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes / R. Romero, J. Miranda, B.H. Yoon [et al.] // Am J Reprod Immunol. – 2014. – Vol. 72, № 5. – P. 458–474.

165. Quantitative fetal fibronectin and cervical length in symptomatic women: results from a prospective blinded cohort study / L.D. Levine, K.L. Downes, J.A. Romero [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2019. - Vol. 32, № 22. – P. 3792–3800.
166. Quantitative fetal fibronectin testing in combination with cervical length measurement in the prediction of spontaneous preterm delivery in symptomatic women / M. Bruijn, J.Y. Vis, F.F. Wilms [et al.] // BJOG. – 2016. - Vol. 123, № 12. – P. 1965-1971.
167. Rath, W. Acute tocolysis - a critical analysis of evidence-based data / W. Rath, S. Kehl // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2018. - Vol. 78, № 12. – P. 1245-1255.
168. Reducing the risk of preterm birth by ambulatory risk factor management / R. Berger, W. Rath, H. Abele [et al.] // Dtsch Arztebl Int. – 2019. – Vol. 116, № 50. – P. 858-864.
169. Reicher, L. Cervical assessment for predicting preterm birth - cervical length and beyond / L. Reicher, Y. Fouks, Y. Yogev // J Clin Med. -2021. - Vol.10, №4.-P. 627.
170. Repeat measurement of cervical length in women with threatened preterm labor / P. Wagner, J. Sonek, M. Heidemeyer [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2016. - Vol. 76, № 7. – P. 779-784.
171. Risk stratification with cervical length and fetal fibronectin in women with threatened preterm labor before 34 weeks and not delivering within 7 days / F.J.R. Hermans, M.M.C. Bruijn, J.Y. Vis [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2015. - Vol. 94, № 7. – P. 715-721.
172. Role of body mass index and gestational weight gain on preterm birth and adverse perinatal outcomes / F. Pigatti Silva, R.T. Souza, J.G. Cecatti [et al.] // Sci Rep. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 13093.
173. Role of cervical length measurement for preterm delivery prediction in women with threatened preterm labor and cervical dilatation / L. Hiersch, N. Melamed, A. Aviram [et al.] // J Ultrasound Med. – 2016. - Vol. 35, № 12. – P. 2631-2640.
174. Role of maternal serum ferritin in prediction of preterm labour / K. Abdel-Malek, M.A. El-Halwagi, B.E. Hammad [et al.] // J Obstet Gynaecol. - 2018. – Vol. 38, № 2. – P. 222-225.

175. Safety and efficacy of oral nifedipine versus terbutaline injection in preterm labor / N. Laohapojanart, S. Soorapan, T. Wacharaprechanont, C. Ratanajamit // J Med Assoc Thai. – 2007. - Vol. 90, № 11. – P. 2461-2469.
176. Safety of nifedipine in threatened preterm labor: Investigation by three-dimensional echocardiography / L. Grin, A. Laish-Farkash, S. Shenhav [et al.] // Echocardiography. – 2018. - Vol. 35, № 8. – P. 1164-1170.
177. Selective use of sonographic cervical length measurement for predicting imminent preterm delivery in women with preterm labor and intact membranes / T Schmitz, G. Kayem, F. Maillard [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2008. – Vol. 31, № 4. – P. 421-426.
178. Serial cervical-length measurements after first episode of threatened preterm labor improve prediction of spontaneous delivery prior to 37 weeks' gestation / G. Chiossi, F. Facchinetti, P. Vergani [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2021. – Vol. 57, № 2. – P. 298-304.
179. Serum ferritin level as a marker of preterm labor / C.K. Saha, V. Jain, I. Gupta, N. Varma // Int J Gynaecol Obstet. – 2000. – Vol. 71, № 2. – P. 107-111.
180. Serum markers for prediction of spontaneous preterm delivery in preterm labour / M.A. Kim, B.S. Lee, Y.W. Park, K. Seo // Eur J Clin Invest. – 2011. - Vol. 41, № 7. – P. 773-780.
181. Shahshahan, Z. Maternal serum interleukin 6 and 8 and C-reactive protein in predicting the tocolytic therapy in preterm labor / Z. Shahshahan, L. Hashemi, O. Rasouli // J Res Med Sci. – 2014. – Vol. 19, № 6. – P. 537-541.
182. Shahshahan, Z. The use of maternal C-reactive protein in the predicting of preterm labor and tocolytic therapy in preterm labor women / Z. Shahshahan, O. Rasouli // Adv Biomed Res. – 2014. - № 3. – P. 154.
183. Shigemi, D. Inappropriate use of ritodrine hydrochloride for threatened preterm birth in Japan: a retrospective cohort study using a national inpatient database / D. Shigemi, Sh. Aso, H. Yasunaga // BMC Pregnancy Childbirth. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 204.

184. Singh, N. Comparative study of nifedipine and isoxpurine as tocolytics for preterm labor / N. Singh, U. Singh, S. Seth // J Obstet Gynaecol India. – 2011. – Vol. 61, № 5. – P. 512-515.

185. Solanki, J.D. Heart rate variability is reduced in normal pregnancy irrespective of trimester: A cross-sectional study from Gujarat, India / J.D. Solanki, F.H. Desai, K.H. Desai // J Family Med Prim Care. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 626-631.

186. Son, M. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin / M. Son, E.S. Miller // Semin Perinatol. – 2017. – Vol. 41, № 8. – P. 445-451.

187. Songthamwat, S. Effectiveness of nifedipine in threatened preterm labor: a randomized trial / S. Songthamwat, C. Na Nan, M. Songthamwat // Int J Womens Health. – 2018. – Vol.10. – P. 317-323.

188. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor / E. Tsoi, S. Akmal, L. Geerts [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2006. – Vol. 27, № 4. – P. 368-372.

189. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes / E. Tsoi, I.B. Fuchs, S. Rane [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 25, № 4. – P. 353-356.

190. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of atosiban versus nifedipine for inhibition of preterm labor / A.A. Ali, A.K. Sayed, L. El Sherif [et al.] // Int J Gynaecol Obstet. – 2019. – Vol. 145, № 2. – P. 139-148.

191. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // Circulation. – 1996. – Vol. 93. – P. 1043–1065.

192. The accuracy of risk scores in predicting preterm birth--a systematic review / H. Honest L.M. Bachmann, R. Sundaram [et al.] // J Obstet Gynaecol. - 2004. - Vol. 24, № 4. – P. 343-59.

193. The association of inflammatory biomarker of neutrophil-to-lymphocyte ratio with spontaneous preterm delivery: a systematic review and meta-analysis / S. Vakili, P. Torabinavid, R. Tabrizi [et al.] // Mediators Inflamm. – 2021. – P. 6668381.

194. The clinical usefulness of predictive models for preterm birth with potential benefits: a KOrean Preterm collaboratE Network (KOPEN) registry-linked data-based cohort study / K.J. Lee, J. Yoo, Y.H. Kim [et al.] // Int J Med Sci. – 2020. - Vol. 17, № 1. – P. 1-12.
195. The effects of oxytocin and atosiban on the modulation of heart rate in pregnant women / A. Weissman, R.S. Tobia, Y.Z. Burke [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. - Vol. 30, № 3. – P. 329-333.
196. The global epidemiology of preterm birth / J.P. Vogel, S. Chawanpaiboon, A.-B. Moller [et al.] // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2018. – Vol. 52. – P. 3-12.
197. The impact of fetal gender and ethnicity on the risk of spontaneous preterm delivery in women with symptoms of preterm labor / F.F. Wilms, J.Y. Vis, M.A. Oudijk [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2016. - Vol. 29, № 21. – P. 3563-3569.
198. The predictive value of quantitative fibronectin testing in combination with cervical length measurement in symptomatic women / M.M. Bruijn, E.I. Kamphuis, I.M. Hoesli [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2016. - Vol. 215, № 6. – P. 793.e1-793.e8.
199. The preterm labor index and fetal fibronectin for prediction of preterm delivery with intact membranes / M. Sakai, Y. Sasaki, N. Yamagishi [et al.] // Obstet Gynecol. – 2003. – Vol. 101, № 1. – P. 123-128.
200. The Preterm Prediction Study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth / I. Hendler, R.L. Goldenberg, B.M. Mercer [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2005. - Vol. 192, № 3. – P. 882-886.
201. The QUiPP App: a safe alternative to a treat-all strategy for threatened preterm labor / H.A. Watson, J. Carter, P.T. Seed [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2017. - Vol. 50, № 3. – P. 342-346.
202. The role of cervical length in women with threatened preterm labor: is it a valid predictor at any gestational age? / L. Hiersch, Y. Yogev, N. Domniz [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2014. - Vol. 211, № 5. – P. 532. e1-9.
203. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention / J. McIntosh, H. Feltovich, V. Berghella, T. Manuck // Am J Obstet Gynecol. – 2016. - Vol. 215, № 3. - B2-7.

204. The use of a variable cut-off value of cervical length in women admitted for preterm labor before and after 32 weeks / M. Palacio, J. Sanin-Blair, M. Sánchez [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2007. - Vol. 29, № 4. – P. 421-426.
205. The value of acute phase reactants in predicting preterm delivery / S. Cetinkaya, G. Ozaksit, E.H. Biberoglu [et al.] // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2017. - Vol. 30, № 24. – P. 3004-3008.
206. The value of complete blood count parameters in predicting preterm delivery / H.K. Daglar, A. Kirbas, B. Kaya, F. Kilincoglu // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2016. - Vol. 20, № 5. – P. 801-805.
207. Threatened preterm labor is a risk factor for impaired cognitive development in early childhood / C. Paules, V. Pueyo, E. Martí [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2017. – Vol. 216, № 2. – P. 157.e1-157.e7.
208. Three biomarker tests to help diagnose preterm labour: a systematic review and economic evaluation / J. Varley-Campbell, R. Mújica-Mota, H. Coelho [et al.] // Health Technol Assess. – 2019. - Vol. 23, № 13. – P. 1-226.
209. Time-dependent changes in insulin requirement for maternal glycemic control during antenatal corticosteroid therapy in women with gestational diabetes: a retrospective study / A. Itoh, Y. Saisho, K. Miyakoshi [et al.] // Endocr J. – 2016. - Vol. 63, № 1. – P. 101-104.
210. Tolunay, H.E. Importance of haemogram parameters for prediction of the time of birth in women diagnosed with threatened preterm labour / H.E. Tolunay, E. Elci // J Int Med Res. – 2020. – Vol. 48, № 4. – P. 1-8.
211. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis / A. Sotiriadis, S. Papatheodorou, A. Kavvadias, G. Makrydimas // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 35, № 1. – P. 54-64.
212. Treating dyslipidemias: is inflammation the missing link? / N. Papoutsidakis, S. Deftereos, G. Giannopoulos [et al.] // Medicinal chemistry (Shariqah (United Arab Emirates)). – 2014. – Vol. 10, № 7. – P. 643–652.

213. Triage by cervical length sonographic measurements for targeted therapy in threatened preterm labor: A double blind randomized clinical trial / H. Vafaei, N. Rahimirad, S.M. Hosseini [et al.] // Int J Reprod Biomed. – 2017. - Vol. 15, № 11. – P. 697-702.
214. Use of complete blood count for predicting preterm birth in asymptomatic pregnant women: A propensity score-matched analysis / M. Ma, M. Zhu, B. Zhuo [et al.] // J Clin Lab Anal. – 2020. – Vol. 34, № 8. - e23313.
215. Using cervical length measurement for lower spontaneous preterm birth rates among women with threatened preterm labor / G. Chiossi, G.R. Saade, B. Sibai, V. Berghella // Obstet Gynecol. – 2018. – Vol. 132, № 1. – P. 102-106.
216. Uterine cervical length measurement to reduce length of stay in patients admitted for threatened preterm labor: a randomized trial / M. Palacio, J. Caradeux, M. Sánchez [et al.] // Fetal Diagn Ther. – 2018. - Vol. 43, № 3. – P. 184-190.
217. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth / M. Dziadosz, T.A. Bennett, C. Dolin [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 215, № 3. – P. 376. e1-7.
218. Venkatesh, K.K. Maternal body mass index and cervical length among women with a history of spontaneous preterm birth / K.K. Venkatesh, T.A. Manuck // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2020. - Vol. 33, № 5. – P. 825–830.
219. Ville, Y. Predictors of preterm birth / Y. Ville, P. Rozenberg // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2018. – Vol. 52. – P. 23-32.
220. WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. Geneva: World Health Organization; 2015.
221. Women with threatened preterm labour followed by term delivery have an increased risk of spontaneous preterm birth in subsequent pregnancies: a population-based cohort study / G.J. Cho, S.-J. Choi, K.-M. Lee [et al.] // BJOG. – 2019. – Vol. 126, № 7. – P. 901-905.
222. Yilmaz, O. Effects of nifedipine on fetal cardiac function in preterm labor / O. Yilmaz, A.Ş. Göncü // J Perinat Med. – 2020. - Vol. 48, № 7. – P. 723-727.