

ОДИНОКОВА

Виктория Андреевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ОПТИМИЗАЦИЯ АКУШЕРСКОЙ ТАКТИКИ
ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ
ПРИ ФЕТАЛЬНОЙ МАКРОСОМИИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
кандидат физико-математических наук

Шмаков Роман Георгиевич
Чаговец Виталий Викторович

Официальные оппоненты:

Петрухин Василий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», профессор кафедры акушерства и гинекологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского».

Капустин Роман Викторович – доктор медицинских наук, ученый секретарь ФГБНУ "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта".

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Защита состоится «08» ноября 2022 года в 13:00 на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д.4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России <https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Odinokova%20VA-disser.pdf?233737635>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Фетальная макросомия (ФМ) относится к одному из распространенных, но в то же время не до конца изученных состояний беременности. Несмотря на то, что крупные размеры плода диагностируются достаточно часто (согласно статистическим данным распространенность фетальной макросомии составляет в среднем 9-10%) (Garcia-De la Torre J.I. et al. 2016, Lehete P.K. et al. 2016, Chiavaroli V. 2016), на сегодняшний день не найдены ответы на все вопросы относительно патогенетического механизма развития фетальной макросомии, способа ее прогнозирования, а также эффективных мер по профилактике и тактике родоразрешения при данном состоянии беременности.

ФМ осложняет течение беременности и родов, включая слабость родовой деятельности, возникновение клинически узкого таза, в связи с которыми увеличивается частота экстренного кесарева сечения и оперативного влагалищного родоразрешения (Бресский А.Г. 2016). Перинатальные потери при крупном плоде в 1,5-3 раза выше, чем у детей с нормальной массой тела (Wassimi S. 2011). Дистоция плечиков встречается в 5-9 % случаев, является ведущей причиной интранатальной гибели плода, асфиксии новорожденного, переломов трубчатых костей, паралича плечевого сплетения (Melo B. et al. 2010). В послеродовом периоде чаще диагностируются разрывы промежности 3-4 ст. и послеродовые кровотечения (Stotland N.E. et al. 2004, Eskandar O. et al. 2009, Бресский, А.Г. 2016, Frick A.P. et al. 2016, Wang D. Et al. 2017).

Помимо осложнений, встречающихся в родах и послеродовом периоде, существуют долгосрочные осложнения. У детей, рожденных крупными, чаще диагностируют ожирение, сахарный диабет 2 типа, развитие сердечно-сосудистых заболеваний в будущем (Yu Z.B. et al. 2011, Johnsson I.W. et al, 2015), что имеет, несомненно, не только медицинское, но и социальное и экономическое значения.

ФМ является осложнением гестационного сахарного диабета (ГСД) в 15-45% случаях (Дедов И.И. и соавт. 2013, Карасева Е.В. и соавт. 2018).

Своевременное выявление ГСД является основанием для коррекции образа жизни, назначения дието- и/или инсулинотерапии, умеренной физической нагрузки во время беременности, что может предотвратить развитие фетальной макросомии. Однако, тенденция к избыточному росту плода может возникать у женщин с нормогликемией, что требует поиска других возможных факторов риска развития ФМ, дифференцированного подхода и усовершенствованию методов прогнозирования.

В этой связи сегодня востребованы методы диагностики метаболических нарушений у беременных, которые могут способствовать развитию фетальной макросомии. Исследования современных аналитических технологий, в особенности используемых в постгеномных методах анализа, с целью прогнозирования ФМ у женщин с наличием и отсутствием углеводных нарушений, являются актуальными.

Ведущую роль в снижении материнской и перинатальной заболеваемости у беременных с крупными размерами плода является также выбор срока и метода родоразрешения. Стратегия программированных родов и оптимальные сроки родоразрешения у пациенток с ГСД при диагностике ФМ являются общепризнанными. Спорными остаются вопросы в отношении тактики ведения беременных с предполагаемыми крупными размерами плода, не отягощенных диабетом. В этой связи уточнение оптимального срока родоразрешения у данной категории беременных является актуальной задачей, решение которой позволит снизить частоту оперативного родоразрешения и перинатальной заболеваемости.

Степень разработанности темы исследования

Ряд исследований показал, что наличие ФМ ассоциируется с высокой частотой неблагоприятных и перинатальных осложнений. Ведущая роль в развитии данного состояния отводится наличию гипергликемии во время беременности. Однако, в большинстве случаев, развитие ФМ происходит у пациенток при отсутствии нарушений углеводного обмена. В этой связи поиск

других возможных факторов риска и своевременное внедрение превентивных мер поможет снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений.

В литературе отсутствуют систематизированные сведения о характере изменений липидного профиля в крови у беременных. Интересно, что среди немногочисленного количества исследований, изучение липидного спектра чаще проводилось у пациенток с ФМ, отягощенных диабетом, результаты которых имели противоречивый характер. Единичное исследование, посвященное прогнозированию ФМ у пациенток без нарушений углеводного обмена, являлось пилотным и выполнено на малой выборке пациенток.

В настоящее время в мире большинство рекомендаций по тактике родоразрешения пациенток с диабетом и ФМ являются едиными. Однако, по данным национальных обществ, тактика родоразрешения пациенток без нарушений углеводного обмена и ФМ носит противоречивый характер. Таким образом, дальнейшее изучение данного вопроса на фоне увеличения рождаемости крупных детей имеет, несомненно, актуальное значение.

Цель исследования

Разработать систему прогнозирования фетальной макросомии по липидному профилю сыворотки крови беременной и оптимизировать тактику ведения беременности и родов у женщин с данным состоянием.

Задачи исследования

1. Проанализировать клинико-anamнестические характеристики пациенток с фетальной макросомией и определить наиболее значимые факторы риска ее развития.

2. Изучить особенности течения беременности, родов и ранние неонатальные исходы у пациенток с фетальной макросомией в зависимости от наличия или отсутствия нарушений в углеводном обмене.

3. Выявить особенности липидного состава в сыворотке крови у пациенток в зависимости от наличия или отсутствия нарушений в углеводном обмене. На основании полученных результатов разработать панель липидов – биомаркеров фетальной макросомии.

4. Разработать алгоритм прогнозирования и ранней диагностики фетальной макросомии на основании полученных липидных биомаркеров и клиничко-анамнестических данных.

5. Провести сравнительный анализ исходов родов у первородящих с фетальной макросомией без нарушений углеводного обмена при активной и выжидательной тактиках родоразрешения и на основании полученных данных оптимизировать тактику родоразрешения.

Научная новизна

Впервые в мировой практике предложен новый масс-спектрометрический метод прогнозирования ФМ у пациенток с ГСД и при отсутствии нарушений углеводного обмена. Проведено сравнительное исследование липидного профиля сыворотки крови в 11-14 недель, 24-28 недель и 30-32 недели беременности у пациенток с ФМ и нормосомией плода, с ГСД и отсутствием нарушений углеводного обмена. На основании полученных данных выявлена панель липидов, позволяющая достоверно прогнозировать развитие фетальной макросомии уже с 1 триместра беременности как у пациенток с ГСД, так и без нарушения углеводного обмена.

Впервые оценена возможность метода масс-спектрометрии по липидному профилю сыворотки беременной в 30-32 недели беременности осуществлять контроль за соблюдением диеты у пациенток с ГСД. Обозначена роль диетотерапии у женщин с ГСД в развитии ФМ.

Теоретическая и практическая значимость

В работе проанализированы особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток, родивших крупных детей. Выделены наиболее значимые факторы риска и выявлен отличительный спектр акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с ФМ при ГСД и отсутствии нарушений в углеводном обмене. Предложена прогностическая модель для расчёта риска развития ФМ у пациенток с ГСД и при отсутствии нарушений углеводного обмена на основании клиничко-анамнестических

данных и показателей липидограммы. Полученные данные позволят ввести в практику метод оценки данных факторов как предикторов развития ФМ.

Определены уровни и идентифицирована панель липидов в сыворотке крови пациенток с ГСД и без нарушений углеводного обмена с целью раннего прогнозирования развития ФМ. На основании полученных результатов разработано и внедрено в клиническую практику 3 модели, основанных на проведении липидного анализа сыворотки крови в сроки беременности 11-14 недель, 24-28 недель, 30-32 недели беременности в зависимости от наличия или отсутствия ГСД у женщин. Указанные алгоритмы направлены на своевременное внедрение превентивных мер с целью снижения риска развития ФМ, что позволит уменьшить частоту акушерских осложнений и улучшить перинатальные исходы.

Обоснована целесообразность и определен оптимальный срок беременности для начала преиндукции/индукции родов для первородящих при отсутствии нарушений углеводного обмена.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих). У всех женщин, включенных в исследование, применялись клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования. Специальные методы обследования включали полуколичественное определение уровней липидов и их идентификация в сыворотке крови беременных методом масс-спектрометрии.

Положения, выносимые на защиту

1. Ведущими факторами риска развития фетальной макросомии у пациенток с ГСД являются неблагоприятная наследственность по сахарному диабету, ИМТ ≥ 30 кг/м², ГСД в анамнезе; у пациенток без нарушений углеводного обмена: неблагоприятная наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, ИМТ ≥ 25 кг/м², наступление беременности в результате ЭКО.

2. Диагностика и прогнозирование фетальной макросомии при исследовании липидома сыворотки крови беременной возможно уже с 11-14 недель беременности. В качестве биомаркеров могут быть исследованы наиболее значимые липиды (фосфатидилхолины, лизофосфатидилхолины, сфинголипиды, плазмалогены) с высокой чувствительностью и специфичностью в 11-14 недель беременности как у женщин с ГСД (91% и 96%), так и без нарушений углеводного обмена (93% и 92%).

3. Частота кесарева сечения у первородящих без нарушений углеводного обмена и массой плода ≥ 4000 г при активной тактике (преиндукции родов) в 39⁰⁻⁶ недель беременности достоверно выше, чем при выжидательной тактике (спонтанном родоразрешении) до 40⁰⁻⁶ недель беременности. Выжидательная тактика до 40⁰⁻⁶ недель беременности, по сравнению с активной тактикой, достоверно увеличивает частоту влагалищных родов, не способствуя достоверному росту частоты неблагоприятных материнских (травмы промежности, гипотоническое кровотечение, эндометрит) и перинатальных (перелом ключицы, кефалогематома, неонатальная желтуха) исходов. Поэтому рекомендовать преиндукцию родов при фетальной макросомии возможно только после 40 недель беременности. Новорожденные с крупными размерами плода достоверно чаще имеют дисгармоничное развитие и врожденные пороки сердца.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в определении тематики научного исследования, формирования методологической структуры, формулировке цели и задач, подборе пациенток, сборе биологического материала, обобщения, анализе, статистической обработке полученных результатов и публикации результатов исследования. Автор проанализировал данные медицинской документации, выполнил клиническую часть работы и научное обобщение полученных результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2 и 4 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность данных исследования подтверждается количеством пациенток, включенных в исследование, а также современными методами статистической обработки.

Основные результаты исследования были представлены на XII региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» и Пленуме Правления РОАГ (Сочи, 2019), XX Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2019).

Работа обсуждена на межклинической конференции (24.06.2019 г.) сотрудников акушерских отделений и на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (24.12.2020 г., протокол №37).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе акушерских отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России». Материалы и результаты исследования включены в лекции и практические занятия для клинических ординаторов и аспирантов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России». Разработанный алгоритм ведения беременности у пациенток с ФМ может быть рекомендован врачам женских консультаций и перинатальных центров для использования в работе.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 4 работы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах и состоит из введения, пяти глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных

исследований, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 21 рисунком. Список литературы включает 196 источников, из них 25 работ отечественных и 171 работа - зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Ретроспективное исследование: когортное, попарное исследование.

На первом этапе для оценки факторов риска, изучения особенностей течения беременности и родов у женщин при фетальной макросомии в исследование было включено 800 беременных, родоразрешенных в Центре, которые составили 2 группы сравнения: с массой новорожденных более 4000 г (n=400) – основная группа, с массой новорожденных от 2501 г до 3999 г (n=400).

Для изучения особенностей течения беременности и родов у женщин в зависимости от наличия или отсутствия нарушений в углеводном обмене, пациентки основной группы были разделены на подгруппы: с ГСД и массой плода ≥ 4000 г (подгруппа I), без ГСД и массой плода ≥ 4000 г (подгруппа II). Контрольную группу составили пациентки без ГСД и массой плода от 2501-3999 г.

Критерии включения: европеоидная раса, одноплодная беременность, головное предлежание, масса новорожденного 2501-4999 г.

Критерии не включения: многоплодная беременность, наличие любой соматической патологии в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, масса новорожденного менее 2500 г, рубец на матке, пациентки, прооперированные в плановом порядке.

На втором этапе с целью изучения особенностей течения родов у первородящих с фетальной макросомией при активной и выжидательной

тактиках в исследование было включено 328 первородящих с массой плода \geq 4000 г. без нарушений углеводного обмена, которые соответствовали критериям включения и исключения. В группу активной тактики было включено 38 пациенток в сроке 39⁰⁻⁶ недель беременности, у которых в связи с предполагаемой фетальной макросомией и неготовностью мягких родовых путей к родам (оценка состояния шейки матки по шкале Бишоп <8 баллов) проводилась подготовка шейки матки к родам. В группу выжидательной тактики было включено 290 пациенток в сроке 40⁰⁻⁴¹⁶ недель беременности, у которых развилась спонтанная родовая деятельность или была проведена преиндукция родов при диагностике фетальной макросомии или тенденции к перенашиванию беременности (41⁰⁻⁶ недель беременности) при неготовности мягких родовых путей к родам. Пациентки из группы выжидательной тактики были разделены на 2 подгруппы, исходя из срока беременности на момент развития регулярной родовой деятельности или начала преиндукции родов. В 1-ю подгруппу вошли 239 пациенток в сроке 40⁰⁻⁶ недель беременности, во 2-ю подгруппу – 51 пациентка в сроке 41⁰⁻⁶ недель беременности.

Критерии включения: возраст от 18-45 лет, головное предлежание, первые предстоящие роды, срок беременности 39⁰⁻⁴¹⁶ недель, масса новорожденного более 4000 г, спонтанное начало родовой деятельности или проведение преиндукции/индукции родов пациенткам с подписанным информированным согласием.

Критерии не включения: рубец на матке, пациентки, имеющие показания к плановому оперативному родоразрешению, преждевременное излитие околоплодных вод до начала родовой деятельности, ГСД, сахарный диабет 1 и 2 типа, преэклампсия, соматические заболевания в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, объемные врожденные пороки развития плода, гемолитическая болезнь плода.

Подготовка шейки матки к родам проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями «Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение» (2015).

Проспективное исследование: когортное, попарное, одноцентровое исследование. Целью данного исследования являлось прогнозирование ФМ на основании клинико-анамнестических данных и исследования липидного профиля сыворотки крови методом масс-спектрометрии.

В исследование включено 950 женщин, обратившиеся в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ для прохождения пренатального скрининга I триместра беременности. После подписания информированного согласия пациенткам выполнялся забор крови из кубитальной вены в трёх точках: 11–14 недель, 24–28 недель, 30–32 недели беременности. В дальнейшем на основании критериев включения, не включения и исключения в окончательный анализ вошли 120 пациенток, которые составили 2 группы пациенток: I группа – с ФМ, n= 40), II группа – с массой новорожденного от 2501 до 3999 г, n=80). Каждая группа была разделена на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия ГСД. В подгруппу I а были включены пациентки с ФМ без ГСД (n=30), I б подгруппу – с ФМ и наличием ГСД (n=10); в II а подгруппу - с массой новорожденного от 2501 до 3999 г и наличием ГСД (n=30); во II б подгруппу (контроль) - с массой новорожденного от 2501 до 3999 г без ГСД (n=50). Выполнялась полуколичественная оценка уровней липидов сыворотки крови (n=360) методом масс-спектрометрии.

Критерии включения (основные группы и подгруппы): европеоидная раса, одноплодная беременность, масса новорожденного от 2501 г до 4999 г с наличием и отсутствием ГСД, согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии включения (контрольная подгруппа): отсутствие ГСД, одноплодная беременность, масса новорожденного от 2501 г до 3999 г., согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии не включения: сахарный диабет 1 и 2 типа, наличие любой соматической патологии в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, аутоиммунные заболевания, бронхиальная астма в стадии медикаментозной компенсации, многоплодная беременность.

Критерии исключения: выявленная хромосомная патология плода, неразвивающаяся беременность, самопроизвольный поздний выкидыш, преждевременные роды, преэклампсия, отказ/отсутствие возможности от дальнейшего участия в исследовании, не пройден пероральный глюкозотолерантный тест, пропуск хотя бы 1 сдачи крови в соответствии с установленными сроками, отсутствие информации об исходе родоразрешения, потеря контакта с пациенткой.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования установлено, что для всех пациенток с крупными размерами новорожденных, характерны высокая частота встречаемости избыточной массы тела, ожирения и чрезмерной прибавки в весе за беременность.

Беременных с ГСД и ФМ отличает от женщин контрольной группы наличие отягощенной наследственности по сахарному диабету (45,5%), ГСД в анамнезе (66,7%), ожирения (18,2%), хронической артериальной гипертензии (11,4%) ($p < 0,001$).

Для пациенток без нарушений в углеводном обмене и ФМ характерны отягощенная наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы (16,7%) ($p = 0,004$), рост более 170 см (44,1%) ($p < 0,001$), избыточная масса тела (18,5%) ($p < 0,001$). Было отмечено, что у пациенток данной подгруппы беременность чаще наступала в результате применения высокотехнологичных репродуктивных технологий (8,5%) ($p = 0,004$).

Распространенными осложнениями беременностей у пациенток с ФМ, протекающие на фоне ГСД, являлись угрожающие преждевременные роды и гипертензивные нарушения. Так, угрожающие преждевременные роды встречались с частотой 13,6%, а гестационная артериальная гипертензия сопровождала 9,1% беременностей, что достоверно отличалось от группы контроля (1,3%) ($p = 0,005$).

Отличительной особенностью течения беременности у пациенток без нарушения углеводного обмена являлась частота встречаемости отеков при сравнении с контрольной группой (24,4%) ($p < 0,001$).

Общими осложнениями в подгруппах пациенток с ФМ являлись анемия беременных, многоводие и чрезмерная прибавка в весе за беременность ($p < 0,001$). Хотя, более высокая частота встречаемости данных осложнений была отмечена в подгруппе пациенток с ГСД.

У пациенток с ФМ длительность второго периода родов (потужного периода) была достоверно выше, по сравнению с контрольной группой, но не выходила за принятые нормативные значения ($p < 0,001$).

Родоразрешение путем операции кесарева сечения (в экстренном порядке) достоверно чаще проводилось в группе с ФМ (21,3%) ($p < 0,001$). Среди основных осложнений, возникших в родах, являлся клинически узкий таз ($p < 0,001$).

В послеродовом периоде у пациенток с ФМ были выявлены значимые отличия в частоте послеродовых кровотечений ($p = 0,019$), кровопотери более 500 мл после самопроизвольных родов ($p = 0,027$) и анемии ($p < 0,001$). При этом, в обеих подгруппах анемия являлась самым частым осложнением и составила у пациенток с ГСД 47,7% и без нарушений углеводного обмена 51,4%.

Учитывая отсутствие общепринятых рекомендаций по тактике родоразрешения пациенток с ФМ, а также достаточно высокую частоту оперативного абдоминального родоразрешения и других осложнений, возникающих при крупных размерах плода, нами было предпринято сравнительное исследование активной тактики (преиндукции/индукции родов) и выжидательной тактики (спонтанного развития родовой деятельности) у женщин с массой плода ≥ 4000 г в зависимости от срока преиндукции/индукции родов и родоразрешения (между 39⁰ и 41⁶ неделями беременности).

Медианы массы тела новорожденных в группах составляли 4180 г в 39⁰⁻⁶ недель, 4110 г в 40⁰⁻⁶ недель и 4145 г в 41⁰⁻⁶ недель беременности без значимых отличий между группами.

Результаты проведенного исследования показали, что экстренное кесарево сечение достоверно чаще проводилось при активной тактике в 39⁰⁻⁶ недель беременности, по сравнению с выжидательной тактикой в 40⁰⁻⁶ недель беременности ($p=0,001$). При этом частота осложнений в родах (клинически узкий таз, острая гипоксия плода, слабость родовой деятельности) достоверно не различалась между группами.

При активной тактике в 39⁰⁻⁶ недель беременности чаще встречалось преждевременное излитие околоплодных вод (55,3%), что способствовало увеличению безводного промежутка (более 12 часов) ($p<0,001$). В тоже время при выжидательной тактике до 41⁰⁻⁶ недель беременности увеличивалась частота маловодия, хронической гипоксии плода, отражением которой являлось мекониальное окрашивание околоплодных вод (27,5%) ($p=0,04$).

Таким образом, результаты проведенного нами исследования не противоречат отечественным и зарубежным рекомендациям, которые рекомендуют придерживаться выжидательной тактики в случае предполагаемой фетальной макросомии до 40 недель беременности.

Состояние новорожденных

Анализ неонатальных осложнений показал, что частота переломов ключиц ($p=0,011$) и кефалогематом ($p=0,028$) была выше в группе фетальной макросомии. Стоит отметить, что анализ частоты данных осложнений при активной и выжидательной тактиках не показал значимых различий между группами.

Частота переломов ключиц, кефалогематом, неонатальной желтухи, потребовавшей фототерапии, у новорожденных при активной и выжидательной тактиках статистически значимо не различалась.

Крупные новорожденные чаще имели избыточную массу тела (ПИ >24 кг/см³) и дисгармоничное развитие (КГ $>25,5$ кг/м³), с преобладанием массы над длиной тела ($p<0,001$). Было отмечено, что данные особенности чаще встречались у детей от матерей без нарушений углеводного обмена ($p<0,001$).

Наибольшее число случаев диагностики врожденных пороков сердца встречалось у крупных новорожденных, однако, значимые отличия были выявлены в подгруппе пациенток без нарушений углеводного обмена ($p=0,004$).

ПРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка общей и патологической прибавки массы тела у беременных исследуемых подгрупп

Проведение проспективного этапа исследования позволило выполнить анализ общей прибавки веса (ОПВ) в сроки 14 недель, 24 недели и 32 недели беременности (Таблица 1). Было установлено, что наибольшая прибавка массы тела у всех пациенток отмечалась к 24 неделе беременности, что характерно для первой ее половины, когда активно преобладают процессы липогенеза. Однако у пациенток с фетальной макросомией без ГСД отмечались более высокие показатели ОПВ к 24 неделе ($9,3\pm 4,3$ кг), 32 неделе ($13,1\pm 4,7$ кг) и при доношенной беременности ($16,5\pm 5,2$ кг) ($p\leq 0,017$).

Таблица 1. Показатели общей прибавки массы тела в течение беременности у обследованных пациенток

Общая прибавка массы тела	ФМ+ГСД+ (n=10) M± δ*	ФМ+ГСД- (n=30) M± δ*	ФМ- ГСД+ (n=30) M± δ*	Контроль (n=50) M± δ*	p-уровень**
	1	2	3	4	
I триместр (14 недель бер-ти), кг	0,5±0,7	0,9±1,4	1,0±1,3	1,3±1,4	P ₁₋₄ =0,112; P ₂₋₄ =0,431; P ₃₋₄ =0,466; P ₁₋₂ =0,451; P ₁₋₃ =0,316; P ₂₋₃ =0,815
II триместр (24 недели бер-ти), кг	6,3±5,7	9,3±4,3	5,7±3,1	7,1±2,5	P ₁₋₄ =0,166; P₂₋₄=0,011 ; P₃₋₄=0,017 ; P ₁₋₂ =0,023 P ₁₋₃ =0,972; P₂₋₃=0,000
III триместр (32 недели бер-ти), кг	8,9±5,7	13,1±4,7	8,5±3,7	9,7±3,6	P ₁₋₄ =0,426; P₂₋₄=0,000 ; P ₃₋₄ =0,129; P₁₋₂=0,012 ; P ₁₋₃ =0,968; P₂₋₃=0,000
Доношенная беременность, кг	11,7±6,0	16,5±5,2	10,6±4,4	13,3±4,4	P ₁₋₄ =0,399; P₂₋₄=0,004 ; P₃₋₄=0,017 ;

					$P_{1-2}=0,025;$ $P_{1-3}=0,751;$ $P_{2-3}=0,000$
--	--	--	--	--	---

*данные представлены как средние (M) ± стандартное отклонение (δ);

** р-уровень значимости различий между подгруппами – критерий Краскела-Уолиса, уровень значимости $p \leq 0,017$.

При сравнительном анализе частоты прибавки массы тела в течение беременности, учитывая исходные показатели ИМТ, между подгруппами было выявлено, что чрезмерная прибавка в весе чаще наблюдалась у пациенток без ГСД и фетальной макросомией (66,7%), по сравнению с пациентками с нормосомией плода в обеих подгруппах ($p < 0,001$). Напротив, недостаточная прибавка массы тела достоверно чаще встречалась у пациенток с ГСД и нормосомией плода (43,3%), по сравнению с пациентками без ГСД и фетальной макросомией (6,7%) ($p = 0,003$) (Рисунок 1).

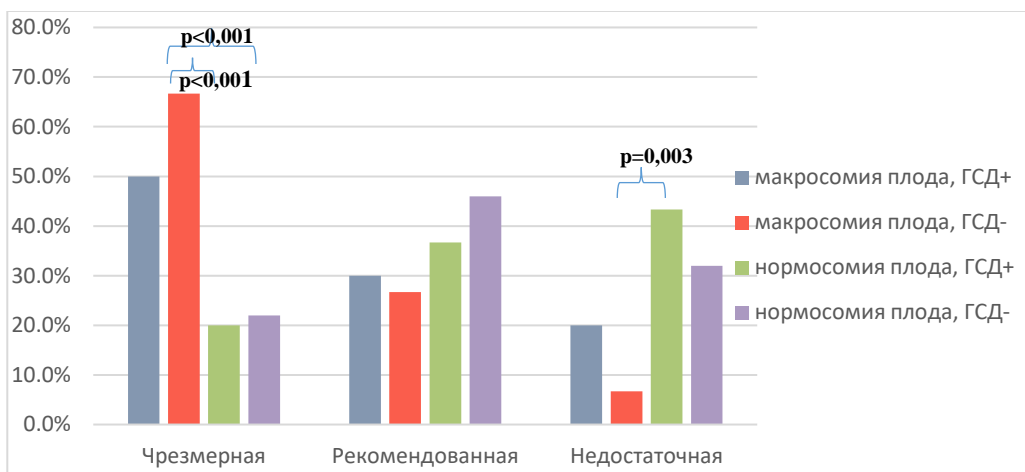


Рис.1. Частота рекомендованной, чрезмерной и недостаточной прибавки массы тела в течение беременности (согласно рекомендациям Института медицины США, 2009).

Результаты исследований особенностей липидного спектра у женщин исследуемых групп

Во втором триместре беременности у пациенток с ФМ были зарегистрированы более высокие значения общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ), а также более низкие значения липопротеинов высокой

плотности (ЛПВП) при сравнении с контрольной группой ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,048$) (Таблица 2).

Таблица 2. Показатели липидного профиля в сыворотке крови беременных в 24-28 недель беременности между группами

Показатель	ФМ+ (n=40) Me (Q1; Q3)*	ФМ- (n=80) Me (Q1; Q3)*	p-уровень**
ОХ, ммоль/л	7,5 (6,6; 9,1)	7,3 (6,4; 8,0)	0,001
ТГ, ммоль/л	2,2 (1,8; 2,5)	1,7 (1,3; 2,1)	0,001
ЛПВП, ммоль/л	2,2 (1,9; 2,5)	2,5 (2,2; 2,8)	0,048
ЛПНП, ммоль/л	3,8 (3,0; 4,5)	3,6 (3,0; 4,1)	0,222
КА	2,4 (2,0; 2,8)	1,9 (1,5; 2,4)	0,145

*данные представлены в виде медианы (Me) \pm квантили (Q1; Q3);

** p-уровень значимости различий между I и II группами - критерий Манна-Уитни.

Полученные данные позволили нам с помощью логистической регрессии создать прогностические модели развития ФМ у женщин с ГСД и отсутствием нарушений в углеводном обмене на основании клинико-анамнестических данных и показателей липидограммы.

У пациенток с ФМ и ГСД прогностическую математическую модель составили сочетания следующих клинических параметров: концентрация ЛПВП, масса тела до беременности и ОПВ в 24 недели беременности. Площадь под ROC-кривой составила $0,910 \pm 0,065$ с 95% ДИ: 0,782 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели составили 80,0% и 96,7% (Рисунок 2).

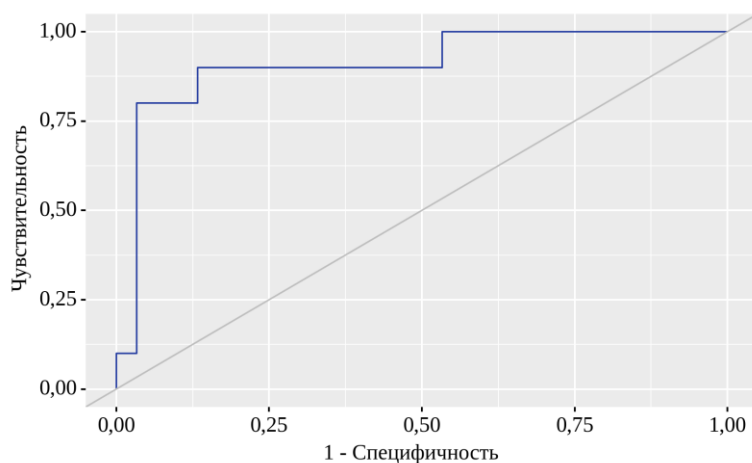


Рис.2. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития фетальной макросомии у пациенток с ГСД от значения логистической функции Р.

У пациенток с ФМ без нарушений углеводного обмена прогностическую математическую модель составили сочетания следующих клинических параметров: уровень ТГ, ОПВ в 24 недели беременности, чрезмерная прибавка в весе, фетальная макросомия в анамнезе. Площадь под ROC-кривой составила $0,819 \pm 0,052$ с 95% ДИ: 0,717 – 0,921. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Чувствительность и специфичность модели составили 70% и 90% (Рисунок 3).

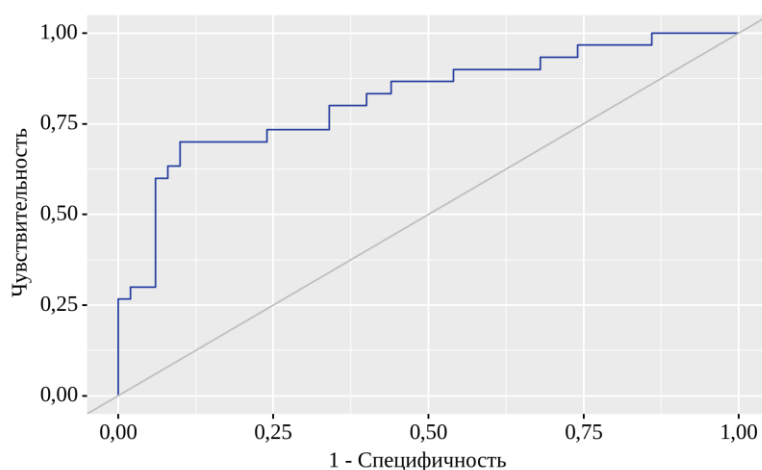


Рис.3. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития ФМ у пациенток без нарушений углеводного обмена от значения логистической функции Р.

Исследование липидного профиля сыворотки беременных методом масс-спектрометрии

Полученные масс-спектры липидов продемонстрировали возможность прогнозировать фетальную макросомию у беременных по уровню липидов в сыворотке крови в 11-14 недель, 24-28 недель и 30-32 недели беременности. На графике видно хорошее разделение образцов сыворотки беременных по признаку наличия/отсутствия ФМ, что свидетельствует о потенциальной возможности прогнозирования данного состояния как у пациенток с ГСД, так и при отсутствии нарушений углеводного обмена (Рис. 4).

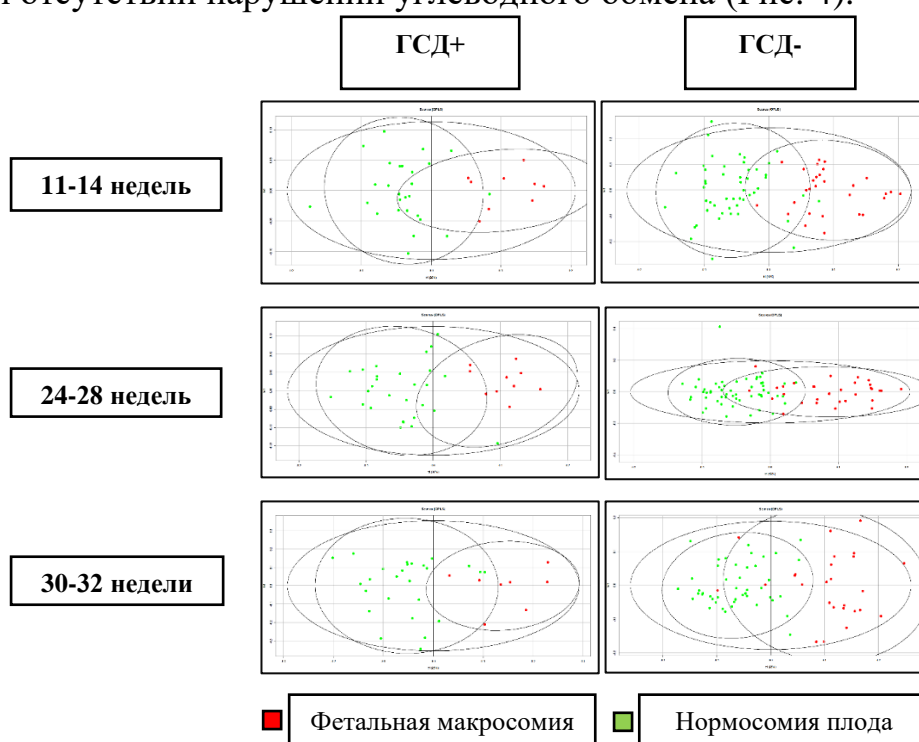


Рис.4. Графики, построенные по результатам OPLS-DA анализа масс-спектрометрических данных.

Для каждой из созданной модели был проведен ROC – анализ. В каждой модели площадь под кривой составляла не менее 0,89. Наилучшая чувствительность и специфичность была продемонстрирована в моделях у пациенток с ГСД в 11-14 недель (91% и 96%) и 24-28 недель (93% и 96%), а у пациенток при отсутствии нарушений в углеводном обмене в 11-14 недель беременности (93% и 92%) (Таблица 3). Полученные результаты дают нам

возможность использовать данные модели для прогнозирования развития ФМ у данных категорий пациенток.

Таблица 3. Результаты ROC –анализа, отображающие чувствительность и специфичность в представленных моделях.

	Срок беременности (недели)	Чувствительность	Специфичность
ГСД +	11-14	91%	96%
	24-28	93%	96%
	30-32	90%	88%
ГСД -	11-14	93%	92%
	24-28	75%	98%
	30-32	85%	93%

На следующем этапе исследования нами определены липиды, которые позволяют дифференцировать образцы сыворотки крови пациенток, родивших крупных детей, с ГСД (Рисунок 5) и отсутствием нарушений в углеводном обмене (Рисунок 6). Прогностически значимыми липидами являлись фосфатидилхолины, лизофосфатидилхолины, сфингомиелины, плазмалогены.

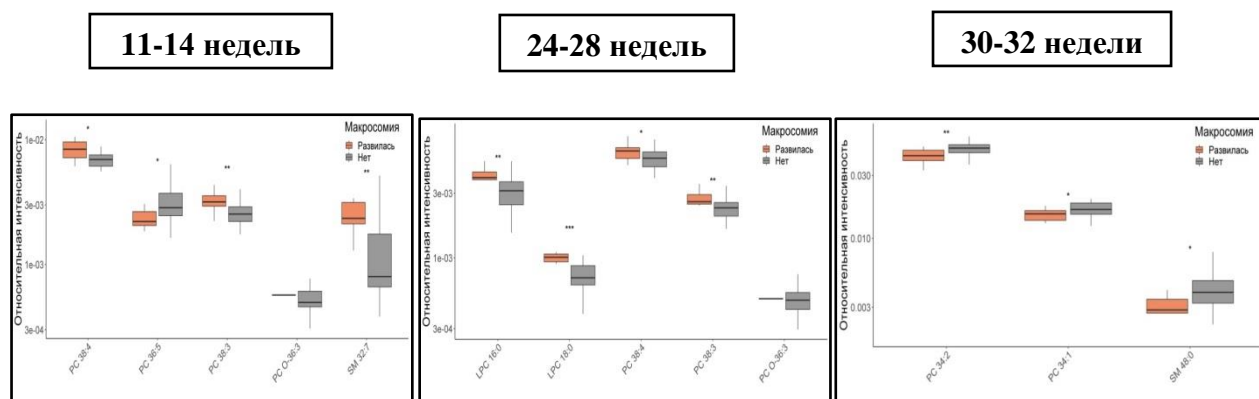


Рис.5. – Уровни липидов, ответственных за дифференцирование ФМ у пациенток с ГСД в 11-14 недель, 24-28 недель, 30-32 недели беременности.

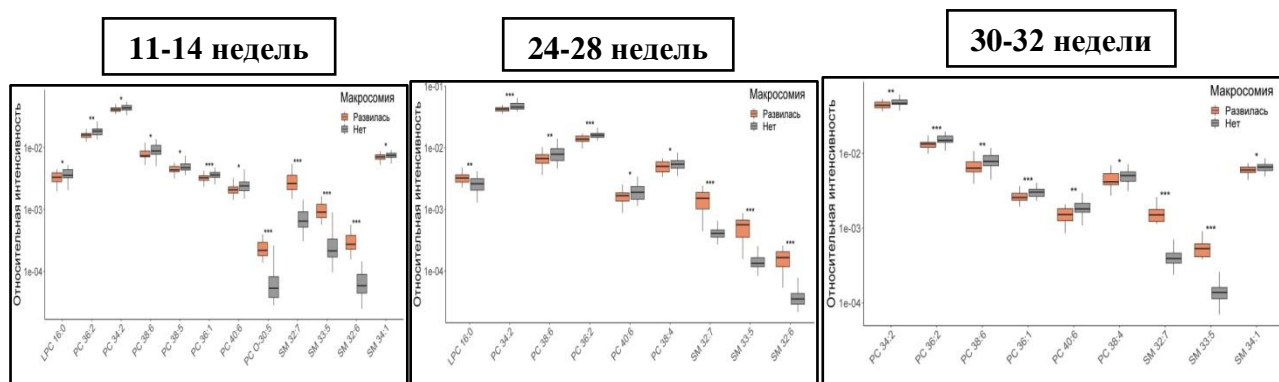


Рис.6. – Уровни липидов, ответственных за дифференцирование ФМ у пациенток без ГСД в 11-14 недель, 24-28 недель, 30-32 недели беременности.

У пациенток без нарушений углеводного обмена наиболее значимыми липидами являлись низкие уровни фосфатидилхолинов и сфингомиелинов, а у пациенток с ГСД – лизофосфатидилхолины.

На сегодняшний день диетотерапия является основным терапевтическим методом ведения пациенток с ГСД. В нашем исследовании из 40 женщин с ГСД, только 10 находились на инсулинотерапии (25 %) и 30 – на диетотерапии (75%). Из всех пациенток, находящихся на диетотерапии, 10 женщин признались в несоблюдении режима диеты. В результате, из 20 пациенток, которые соблюдали диету, только у 3 (15%) развилась ФМ, в то время как у женщин, пренебрегающих диетой, крупные дети рождались в 50% случаях.

С помощью масс-спектрометрического метода была исследована возможность по липидному профилю сыворотки крови пациенток с ГСД, находящихся на диетотерапии, осуществлять контроль за комплаентностью на сроке 30-32 недели беременности. Анализ липидного состава сыворотки крови пациенток позволил нам дифференцировать пациенток, которые соблюдали и пренебрегали диетой. На рисунке 7 представлено графическое изображение молекулярного профиля сыворотки крови пациенток с ГСД, которым была рекомендована диетотерапия. Разделение точек на две группы пациенток, которые соблюдали и пренебрегали диетой, свидетельствует о возможности классификации пациенток по данному признаку. При этом на рисунке видно, что правой области графика соответствовали образцы сыворотки пациенток, не соблюдавших диету, у которых развилась ФМ, а левой области графика –

соблюдавших диету и родивших детей с нормальной массой тела. Полученные нами данные дополнительно подтверждают связь между развитием фетальной макросомии и молекулярным составом сыворотки крови беременных.

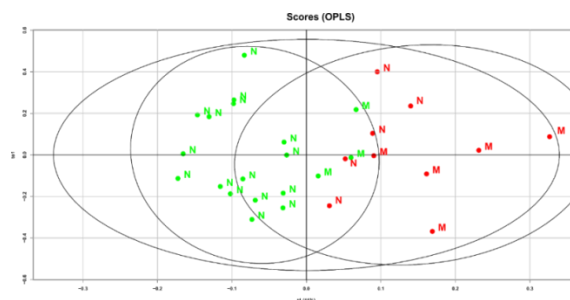


Рис.7. График, построенный по результатам OPLS анализа липидного профиля сыворотки крови пациенток, которым была назначена диетотерапия в 30-32 недели беременности. Зеленые точки соответствуют пациенткам, соблюдающих диету, красные – не соблюдающих диету. N – пациентки с нормосомией плода, M – пациентки с макросомией плода.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-anamнестическими факторами риска развития фетальной макросомии у пациенток являются отягощенная наследственность по СД и сердечно-сосудистым заболеваниям, ГСД в анамнезе, избыточная масса тела и ожирение, чрезмерная прибавка в весе, применение ВРТ/ЭКО в данную беременность. Отсутствие нарушений в углеводном и липидном обмене (ГСД, избыточной массы и ожирения) не исключает развитие фетальной макросомии у повторнородящих женщин с конституциональными особенностями (рост более 170 см) и рождением крупного ребенка в предыдущую беременность.
2. Оценка маркеров липидного профиля (ЛПВП, триглицеридов) и клинико-anamнестических факторов у женщин (наличие фетальной макросомии в анамнезе, масса тела до беременности и ОПВ к 24 неделе беременности, патологическая прибавка в весе и) во втором триместре беременности может являться методом предикции фетальной макросомии.
3. Наиболее значимыми липидами, позволяющие дифференцировать фетальную макросомию в 11-14 недель беременности у пациенток с ГСД

следует считать лизофосфатилихолины, а у пациенток без нарушений углеводного обмена - фосфатидилхолины и сфингомиелины.

4. С помощью масс-спектрометрии по липидому сыворотки беременной в 30-32 недели беременности возможно осуществлять контроль за соблюдением диетотерапии у пациенток с ГСД путем предикции фетальной макросомии. У пациенток, не соблюдавших диету, чаще рождались крупновесные новорожденные, а у комплаентных к терапии пациенток – с нормальной массой тела.

5. У крупновесных новорожденных достоверно чаще отмечают дисгармоничное развитие ($p=0,003$) и диагностируют врожденные пороки сердца ($p<0,001$), что влечет за собой потенциальные риски развития ожирения и метаболических заболеваний в будущем.

6. Активная тактика (преиндукция/индукция) родов при фетальной макросомии у первородящих без нарушений углеводного обмена в 39⁰⁻⁶ недель беременности увеличивает частоту кесарева сечения, преждевременного излития околоплодных вод и безводного промежутка более 12 часов, по сравнению с выжидательной тактикой (спонтанным началом родовой деятельности). Выжидательная тактика до 40 недель беременности при фетальной макросомии позволяет снизить частоту кесарева сечения в 2,1 раза ($p=0,001$). При сравнении состояний новорожденных не было выявлено достоверных различий в частоте возникновения перинатальных осложнений.

7. Алгоритм поэтапного прогнозирования включает выявление факторов риска, оценку клинического течения беременности, диагностику углеводных нарушений, определение уровней липидов, позволяющих прогнозировать фетальную макросомию у пациенток с первого триместра беременности в зависимости от наличия углеводных нарушений, что позволяет своевременно скорректировать образ жизни, систему питания и назначить терапию в случае диагностики ГСД.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У женщин высокого риска развития фетальной макросомии необходимо проведение прегравидарной подготовки с целью своевременной коррекции образа жизни (снижение массы тела при избыточной массе тела и ожирении), выявления углеводных нарушений и при необходимости - начала дието- или инсулинотерапии, приема препаратов для снижения веса.
2. С целью снижения риска развития фетальной макросомии, рекомендуется начинать диагностику углеводных нарушений с первого триместра беременности, проводить оценку прибавки в весе во II и III триместрах беременности, исходя из ИМТ до беременности.
3. Разработана прогностическая модель развития фетальной макросомии в 24-28 недель беременности у пациенток с ГСД при сочетании клинико-лабораторных параметров: концентрация ЛПВП, масса тела до беременности, ОПВ к 24 неделе беременности (чувствительность – 80%, специфичность – 96,7%). У пациенток без нарушений углеводного обмена при сочетании следующих клинико-лабораторных параметров: концентрация триглицеридов, патологическая прибавка в весе, ОПВ к 24 неделе беременности и фетальная макросомия в анамнезе (чувствительность – 70%, специфичность – 90%).
4. С целью прогнозирования риска развития фетальной макросомии рекомендуется проведение липидного анализа сыворотки крови с определением уровней фосфатидилхолинов, лизофосфатидилхолинов, сфингомиелинов и плазмалогенов в 11-14 недель, 24-28 недель, 30-32 недели беременности в зависимости от выявления у женщин нарушений углеводного обмена.
5. При отсутствии отягощенного соматического анамнеза, анатомического сужения таза, гестационных осложнений со стороны матери и плода, проведение преиндукции/индукции родов рекомендуется не ранее 40 недель беременности, если предполагаемая масса плода на момент элективного родоразрешения будет составлять менее 4500 г. При наличии осложненного течения беременности или предполагаемой массе плода более 4500 г вопрос о

сроках и методах родоразрешения должен решаться в индивидуальном порядке с учетом современных клинических рекомендаций.

б. Ведение женщин, имеющих высокий риск развития фетальной макросомии, должно основываться на мультидисциплинарном подходе с привлечением смежных специалистов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Одиноква В.А., Шмаков Р.Г., Чаговец В.В.** Прогнозирование, профилактика и тактика ведения беременности и родоразрешения при фетальной макросомии. // **Акушерство и гинекология.** 2018; 1: 14-20.
2. **Одиноква В.А., Чаговец В.В., Салимова Д.Ф., Стародубцева Н.Л., Кононихин А.С., Франкевич В.Е., Иванец Т.Ю., Шмаков Р.Г.** Связь крупного плода и гестационного сахарного диабета с уровнем сложных липидов, жирных кислот и белка-переносчика жирных кислот в сыворотке крови беременных // XX юбилейный всероссийский конгресс научно-образовательный форум Мать и Дитя – М., 2019, С. 63.
3. **Одиноква В.А., Чаговец В.В., Шмаков Р.Г., Стародубцева Н.Л., Салимова Д.Ф., Кононихин А.С., Франкевич В.Е.** Особенности липидома сыворотки крови беременных при макросомии плода и сочетании макросомии с гестационным сахарным диабетом. // **Акушерство и гинекология.** 2019; 12: 46-53.
4. **Одиноква В.А., Шмаков Р.Г.** Исходы родов у первородящих с фетальной макросомией при активной и выжидательной тактике. // **Акушерство и гинекология.** 2022; 1: 72-79.
5. **Одиноква В.А., Шмаков Р.Г.** Современные аспекты акушерской тактики при фетальной макросомии. // **Акушерство и гинекология.** 2022; 7: 21-27.