

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА В.И. КУЛАКОВА»**

*На правах рукописи*

**ОДИНОКОВА**

**Виктория Андреевна**

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

3.1.4. – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научные руководители:  
доктор медицинских наук, профессор Шмаков Р.Г.  
кандидат физико-математических наук Чаговец В.В.

Москва 2022

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Современный взгляд на проблему фетальной макросомии	10
1.2. Клинико-анамнестические факторы риска развития фетальной макросомии	14
1.3. Особенности углеводного и липидного обмена при беременности	16
1.4. Патогенетические механизмы развития фетальной макросомии	19
1.5. Роль липидов в прогнозировании фетальной макросомии	24
1.6. Тактика ведения беременности и родов при фетальной макросомии	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1. Материалы исследования	35
2.2. Методы исследования	41
ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ	49
3.1. Общая структура родов и показаний к кесареву сечению у женщин с фетальной макросомией за период 2016-2018 годы	49
3.2. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с фетальной макросомией.	53
3.3. Исходы родов при активной и выжидательной тактиках у пациенток с фетальной макросомией	75
3.4. Состояние новорожденных	81
ГЛАВА 4. ПРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ	86
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ	116
Алгоритм оптимизированной акушерской тактики	132
ВЫВОДЫ	133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	135
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	138

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Фетальная макросомия 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%), на сегодняшний день не найдены ответы на все вопросы относительно патогенетического механизма развития фетальной макросомии, способа прогнозирования, а также эффективных мер по ее профилактике и тактике родоразрешения данной категории беременных.

Фетальная макросомия 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. Перинатальные потери при фетальной макросомии в 1,5-3 раза выше, чем у детей с нормальной массой тела. Дистоция плечиков встречается в 5-9 % случаев, является ведущей причиной интранатальной гибели плода, асфиксии новорожденного, переломов трубчатых костей, паралича плечевого сплетения. В послеродовом периоде чаще диагностируются разрывы промежности 3-4 ст. и кровотечения.

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, что имеет, несомненно, не только медицинское, но и социальное и экономическое значения.

Фетальная макросомия является осложнением гестационного сахарного диабета (ГСД) в 15-45% случаях. Своевременное выявление ГСД является основанием для корректировки образа жизни, назначения диеты или инсулинотерапии, умеренной физической нагрузки во время беременности, что может предотвратить развитие фетальной макросомии. Однако, тенденция к росту

плода может возникать у женщин без нарушений углеводного обмена, что требует поиска других возможных причин развития фетальной макросомии, 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 и ранней диагностики фетальной макросомии являются целесообразными.

Ведущую роль в снижении материнской и перинатальной заболеваемости у беременных с крупными размерами плода является также выбор срока родоразрешения. Стратегия программированных родов при различных типах сахарного диабета и фетальной макросомии поддерживается большинством международных сообществ. Спорным 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 фетальной макросомии 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 фетальной макросомии 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 крови чаще проводилось у пациенток с фетальной макросомией, отягощенных диабетом, результаты которых имели противоречивый характер. Опубликовано лишь одно исследование, посвященное прогнозированию фетальной макросомии у пациенток без нарушений углеводного обмена, которое являлось пилотным и было выполнено на малой выборке пациенток.

В настоящее время в мире большинство рекомендаций по тактике родоразрешения пациенток с диабетом и фетальной макросомией являются общепризнанными. Однако, по данным национальных обществ, тактика родоразрешения пациенток без нарушений углеводного обмена и фетальной макросомией 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-anamnestические 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 клинико-анамнестических данных.

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

### **Научная новизна**

Впервые в мировой практике предложен новый масс-спектрометрический метод прогнозирования фетальной макросомии у пациенток с ГСД и без 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 фетальной макросомией и нормосомией плода, с ГСД и без нарушений углеводного обмена.

На основании полученных данных выявлена панель липидов, позволяющая достоверно прогнозировать развитие фетальной макросомии уже с первого триместра беременности как у пациенток с ГСД, так и без нарушений 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 фетальной макросомии.

### **Теоритическая и практическая значимость работы**

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 неонатальных осложнений у пациенток с фетальной макросомией при ГСД и

отсутствии нарушений в углеводном обмене. Предложена прогностическая модель для расчёта риска развития фетальной макросомии на основании клинико-анамнестических данных и показателей липидограммы. Полученные данные позволят ввести в практику метод оценки данных факторов как предикторов развития фетальной макросомии.

Определены уровни и идентифицирована панель липидов в сыворотке крови пациенток с ГСД и без нарушений углеводного обмена с целью раннего прогнозирования развития фетальной макросомии. 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 фетальной макросомии, что позволит уменьшить частоту акушерских осложнений и улучшить перинатальные исходы.

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

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

1. Ведущими факторами риска развития фетальной макросомии у пациенток с ГСД являются неблагоприятная наследственность по сахарному диабету, ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, ГСД в анамнезе; у пациенток без нарушений углеводного обмена: неблагоприятная наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, наступление беременности в результате ВРТ/ЭКО.

2. Диагностика и прогнозирование фетальной макросомии при исследовании липидома сыворотки крови беременной возможно 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 без нарушений углеводного обмена (93% и 92%), так и для женщин с ГСД (91% и 96%).

3. Частота кесарева сечения у первородящих без нарушений углеводного обмена и массой плода  $\geq 4000$  г при активной тактике (преиндукции родов) в 39<sup>0-6</sup> недель беременности достоверно выше, чем при выжидательной тактике (спонтанном родоразрешении) до 40<sup>0-6</sup> недель беременности. Выжидательная тактика до 40<sup>0-6</sup> 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.

#### **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 акушерства и гинекологии.

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

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).

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК.

#### **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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Современный взгляд на проблему фетальной макросомии

В последнее столетие произошло заметное увеличение роста детей, рожденных крупными; изменился взгляд исследователей на проблему фетальной макросомии в отношении возникновения ряда заболеваний в будущем. По данным ряда исследований, у людей, рожденных в 1920-ые годы крупными, к седьмому десятилетию отмечалось снижение заболеваемости и смертности, по сравнению с теми, кто родился с более низкой массой тела [1-2]. Эти данные свидетельствуют о том, что исторически больший вес при рождении предрасполагал к улучшению состояния здоровья и даже долголетию. Однако, в последние три десятилетия взгляд исследователей изменился ровно в противоположную сторону. Исследования последних лет показали, что крупные новорожденные имеют повышенный риск развития ожирения, сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [3-4]. Возможно, это связано с изменением образа жизни, пищевого поведения, а также прогрессивного увеличения частоты хронических заболеваний у женщин репродуктивного возраста. На сегодняшний день изучением проблемы фетальной макросомии занимаются врачи различных специальностей, так как остается много нерешенных вопросов, несмотря на научные достижения в современной медицине.

Невзирая на пристальное внимание исследователей к данной проблеме, следует подчеркнуть, что на сегодняшний день нет единого мнения относительно термина, описывающего детей, рожденных с массой тела, превышающей нормативные показатели. Анализ литературы показывает, что для обозначения новорожденных, имеющих повышенную массу тела наиболее часто употребляют термины «фетальная макросомия», «макросомия плода», «крупный плод», «крупновесный к сроку гестации» новорожденный.

Впервые понятие «макросомия» применил Э. Поттер (1971 г) для описания случаев новорожденных с увеличением внутренних органов [5]. Позднее, была

описана группа синдромов, которые сопровождаются макросомией с сопутствующим увеличением внутренних органов, таких как синдром Беквита – Видемана, Сотоса, Вивера – Смита и др. Однако, большинство авторов не относят таких новорожденных к категории «крупный плод».

В настоящее время различия между понятиями «фетальная макросомия» и «крупный плод» утратились. Большинство исследователей за нижнюю границу веса крупного новорожденного принимают массу 4000 г [6], что считается на 1 сигму выше среднестатистического показателя; другие, за точку отчета принимают вес при рождении более 4500 г [7]. Согласно МКБ 10-го пересмотра, новорожденных с массой тела более 4500 г. принято называть чрезмерно крупными, а по достижении массы тела 5000 г. – гигантскими. Согласно разработанной классификации фетальной макросомии, все крупные новорожденные делятся на 3 категории, в зависимости от массы тела при рождении и увеличения риска материнских и перинатальных осложнений. К первой категории относят новорожденных с массой тела от 4000 до 4499 г., ко второй – от 4500 до 4999 г., к третьей – более 5000 г. По результатам анализа крупного масштабного исследования США (анализ 8,3 млн. родов) было показано, что при достижении массы новорожденного более 4000 г возрастала частота кесарева сечения, выполненного по причине клинически узкого таза и аномалий родовой деятельности, значимо чаще новорожденным оказывалась реанимационная помощь и оценка по шкале Апгар составляла менее 4 баллов на 1 минуте жизни. Случаи младенческой смертности приходились на детей, рожденных с массой тела более 4500 г и, существенно увеличивались при достижении массы тела более 5000 г [7-8].

В неонатологической практике физическое развитие новорожденных оценивают по относительной массе при рождении с помощью перцентильных шкал, разработанных для определенной популяции. К среднестатистическим показателям, соответствующим сроку беременности, относят новорожденных со значениями от 10 до 90 перцентили. Новорожденных с массой при рождении

более 90 перцентили называют крупновесными к сроку беременности. Использование перцентильных шкал позволяет отслеживать внутриутробный рост плода в динамике.

Для уточнения степени выраженности фетальной макросомии и фенотипических особенностей крупновесных новорожденных применяется оценка пондералового индекса и/или коэффициента гармоничности, которые позволяют дать информацию о количестве жировой ткани и гармоничности развития новорожденного. Пондераловый индекс (ПИ) был предложен в 1921 г., как «индекс полноты», или индекс Poper. ПИ вычисляется по формуле:  $PI = m/L^3$ , где  $m$  - масса тела, кг;  $L$  – длина тела, м<sup>3</sup>. У здоровых новорожденных в первые месяцы жизни нормативные значения ПИ составляют  $21,75 \pm 24,0$  кг/см<sup>3</sup>. Увеличение ПИ более  $24,0$  кг/см<sup>3</sup> свидетельствует об избыточной массе тела. Отечественными авторами для оценки массо-ростовых соотношений был предложен аналог пондералового индекса - коэффициент гармоничности ( $KG = m/L^3$ ). На основании данного показателя есть возможность классифицировать новорожденных на гармонично и негармонично развитых. Показатели КГ у гармонично развитых новорожденных составляют  $22,5-25,5$  кг/м<sup>3</sup>. При уменьшении или увеличении данного показателя физическое развитие новорожденных считают негармоничным (при  $KG > 25,5$  кг/м<sup>3</sup> – с чрезмерным увеличением массы и длины тела или с преобладанием только массы тела при рождении; при  $KG < 22,5$  кг/м<sup>3</sup> – с преимущественным увеличением длины тела) [9].

Этиология и патогенез развития фетальной макросомии остаются до конца не изученными. Вероятно, в основе патогенеза фетальной макросомии лежит сложное взаимодействие ряда генетических и средовых факторов [10], влияние эндокринного и пищевого статуса, физической активности беременной с возможными эпигенетическими влияниями, проявляющиеся под воздействием факторов окружающей среды. Повышенный интерес исследователей сосредоточен на особенностях углеводного и липидного обмена при фетальной

макросомии, которые выражаются в избыточном поступлении глюкозы и липидов к плоду, способствующих его чрезмерному росту.

Согласно мировым данным, распространенность фетальной макросомии варьирует от 5 до 20%, в отдельных этнических группах может достигать 36% [11-12]. По мере роста заболеваемости сахарным диабетом и ожирением у женщин репродуктивного возраста, в последние годы произошло увеличение рождения крупных детей [12-13].

Фетальная макросомия является частой причиной акушерских и неонатальных осложнений [14]. В подавляющем большинстве случаев роды при фетальной макросомии характеризуются высокой частотой аномалий родовой деятельности, клинически узкого таза, увеличением частоты индукции родов, дистоции плечиков, кесарева сечения [15], оперативного инструментального родоразрешения с применением вакуум-экстракции плода. В послеродовом периоде у родильниц чаще встречаются разрывы промежности 3-4 ст. [16], гипотонические кровотечения, субинволюция матки, воспалительные заболевания органов малого таза [15-18].

Показатели перинатальной смертности при фетальной макросомии в 1,5-3 раза выше, чем у новорожденных с нормальной массой тела [19]. Среди осложнений следует отметить острую гипоксию и травматические повреждения плода, которые могут стать причиной заболеваемости и гибели новорожденного [17]. Одним из тяжелых осложнений фетальной макросомии является дистоция плечиков, которая встречается в 5-9% случаев [20]. Дистоция плечиков может приводить к перелому ключицы, реже плечевой кости и лопатки, повреждению плечевого сплетения (паралич Эрба–Дюшена, паралич Дежерин-Клюмпке), острой гипоксии плода, интранатальной гибели новорожденного [21]. В раннем неонатальном периоде у крупновесных новорожденных чаще, чем у детей с нормальным весом, происходят электролитные и метаболические нарушения, такие как гипогликемия и гипербилирубинемия [17].

Таким образом, представляется актуальным изучение факторов риска развития фетальной макросомии с целью формирования групп высокого риска по развитию данного состояния и внедрению комплекса практических мер у данной категории пациенток.

## **1.2. Клинико-анамнестические факторы риска развития фетальной макросомии**

В зависимости от воздействия и степени влияния на рост плода различных факторов, условно различают модифицируемые и не модифицируемые факторы с низким и высоким уровнем риска.

Известно, что более 50-65% случаев развития фетальной макросомии встречается у матерей с не модифицируемыми факторами низкого уровня риска. К этой группе относятся женщины с определенной этнической принадлежностью (испанки, афро-американки); старше 35 лет; повторнородящие, имеющие в анамнезе роды крупным ребенком, короткий интергравидарный интервал; многорожавшие (паритет >3), а также при рождении ребенка мужского пола ( $p < 0,001$ ) [14; 22].

Существуют предположения о возможном влиянии некоторых лекарственных средств на массу плода во время беременности. По данным Черепниной А.Л. (2005) применение гестаген-содержащих препаратов (дюфастон, утрожестан) в 1 триместре беременности, а также вазоактивных препаратов (трентал, курантил, актовегин) и витамина Е во 2–3 триместрах является антенатальным фактором риска развития фетальной макросомии [11].

Большое внимание исследователей уделяется прегравидарному индексу массы тела (ИМТ) женщин, а также патологической прибавке веса во время беременности, как потенциальным факторам риска развития фетальной макросомии. Установлено, что исходный ИМТ и вес, набранный во время беременности, оказывают существенное влияние на массу новорожденного. Согласно критериям ВОЗ, вес до беременности, исходя из значений ИМТ,

подразделяется на недостаточный ( $<18,5$  кг/м<sup>2</sup>), нормальный (18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>), избыточный (25,0-30 кг/м<sup>2</sup>) и ожирение ( $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>). McBain R.D. с соавт. (2016) показали в своем исследовании, что увеличение ИМТ перед второй беременностью более, чем на 4 кг/м<sup>2</sup> повышало риск развития фетальной макросомии (aRR 4,06; 95% CI 2,25-7,34), ГСД (aRR 1,97; 95% CI 1,22–3,19), в то время как уменьшение ИМТ на 2 кг/м<sup>2</sup> и более было связано с увеличением риска рождения маловесных к сроку беременности новорожденных (aRR 1,94; 95% CI 1,19–3,16) [23]. В ретроспективном исследовании 2973 первородящих было показано, что чрезмерный вес, набранный во время беременности, в 2 раза увеличивал частоту фетальной макросомии (OR 2,61; 95% CI 1,61-4,25) и кесарева сечения (OR 2,02; 95% CI 1,59-2,56) [24].

Известно, что фетальная макросомия осложняет 20% беременностей у женщин с ожирением. Schummers L. и соавт. (2015) продемонстрировали в своей работе увеличение частоты рождения крупных детей у беременных с разной степенью ожирения: при 1 степени – 3,8%, при 2 степени – 4,5%, при 3 степени – 6,1% [25]. Результаты мета-анализа 30 исследований за 1950-2011 гг. показали, что риск развития крупного плода увеличивается в 2 раза при ИМТ $>30$  кг/м<sup>2</sup> [26].

Ожирение у беременной способствует не только развитию фетальной макросомии, но также может негативно сказываться на эндокринном и метаболическом гомеостазе. Наличие ожирения значительно осложняет течение беременности и способствует развитию ГСД.

ГСД представляет важный фактор риска развития фетальной макросомии в силу своей распространенности среди беременностей, отягощенных диабетом (86,0%). ГСД является заболеванием, характеризующиеся гипергликемией, впервые возникшей во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного сахарного диабета [27]. По данным литературы у 15-45% детей, рожденных от матерей с ГСД, диагностируют крупные размеры плода, что в 3 раза выше по сравнению с беременными, не имеющих нарушений в углеводном обмене [28].

Однако развитие фетальной макросомии может встречаться у женщин с диабетом и удовлетворительным гликемическим контролем [29]. Это дает основание предполагать, что при диабете во время беременности на массу плода оказывает влияние не только уровень гликемии. Результаты проведенных исследований выявили значимую корреляционную зависимость между уровнем триглицеридов, жирных кислот и массой плода у беременных с контролируемой гликемией при ГСД [30].

В связи с этим, понимание сложной цепи физиологических и патологических процессов, обеспечивающих углеводный и липидный гомеостаз в организме женщины при нормальной беременности и отягощенной диабетом, представляется актуальным.

### **1.3. Особенности углеводного и липидного обмена при беременности**

Во время физиологической беременности в организме будущей матери происходят эндокринные и метаболические изменения, связанные со значительными затратами пластических и энергетических ресурсов, требующихся для нормального роста и развития плода в течение всего антенатального периода.

Начиная с 14 суток эмбрионального периода, тесный контакт ворсин хориона с материнской кровью способствует поступлению питательных веществ к растущему эмбриону из материнского кровотока. С этого времени, благодаря гематотрофному типу питания осуществляется рост будущего плода [31].

Глюкоза и жирные кислоты являются значимыми питательными веществами в жизнедеятельности плода, необходимыми для депонирования в тканях и использования их в качестве энергетических субстратов.

При нормально протекающей беременности концентрация глюкозы в крови плода прямо зависит от её концентрации в крови матери [32]. Глюкоза поступает от матери к плоду путем облегченной системы диффузии, благодаря белкам семейства глюкозных транспортёров (GLUT), расположенных как на материнской, так и на плодовой поверхности мембран [33]. Транспорт жирных кислот осуществляется с помощью специальных белков – переносчиков (FABP).



Механизм регуляции обмена веществ в период беременности является сложным процессом. В первом триместре накопление энергии в организме матери происходит с преобладанием процессов биологического синтеза (ассимиляции). Возникающая эстроген- и прогестеронемия способствуют усилению синтеза инсулина  $\beta$ -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы матери, который оказывает стимулирующее действие на синтез жирных кислот и активность липопротеинлипазы (внепеченочного фермента, катализирующего гидролиз триглицеридов в адипоцитах [34-36]. В свою очередь хорионический гонадотропин – гормон, активно секретируемый трофобластом, через повышение активности гликолитических ферментов на периферии приводит к повышению толерантности тканей к глюкозе и снижению потребности в инсулине до 30% [37]. Данные изменения способствуют накоплению гликогена в печени, усилению утилизации глюкозы периферическими тканями и поглощению ее плацентой. В результате, уровень глюкозы в сыворотке крови матери снижается в среднем до 3,05-3,60 ммоль/л [38]. В дальнейшем, относительная гипогликемия в организме беременной создает условия «усиленного голодания», что способствует постепенному переводу метаболизма материнского организма на катаболический тип регуляции. Данные изменения реализуются за счет контринсулярного действия гормонов (плацентарный лактоген, кортизол, эстрогены и др.), в результате которых происходит снижение утилизации глюкозы и развитие физиологической инсулинорезистентности в организме беременной, достигающей своего пика к 24-28 неделям беременности. При этом для поддержания гомеостаза глюкозы происходит увеличение активности  $\beta$ - клеток поджелудочной железы и секреции инсулина, что позволяет компенсировать резистентность тканей к инсулину и сохранить уровень глюкозы в пределах физиологической нормы.

Процессы липогенеза прекращаются в результате: а) снижения синтеза жирных кислот [39]; б) снижения липопротеинлипазной активности [40]; в) активации процессов липолиза [41-42]. При нормально протекающей

беременности первые два изменения стимулируются инсулином, в то время как последнее ингибируется.

В результате «усиленного голодания» триглицериды начинают использоваться в качестве альтернативных источников энергии [43]. Под действием хорионического гонадотропина происходит усиление процесса липолиза, сопровождающегося увеличением уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови беременной. Жирные кислоты в свою очередь способны оказывать разнонаправленное действие на инсулин: с одной стороны, способствовать замедлению метаболизма инсулина печенью, уменьшению чувствительности мышечной ткани к инсулину, вызывая компенсаторную гиперинсулинемию; с другой стороны, воздействуя на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, оказывать «липотоксический эффект», подавляя секрецию инсулина [44-45]. Возможно, такое разнонаправленное действие свободных жирных кислот на инсулин лежит в основе онтогенетически сформировавшегося механизма, направленного на поддержание гомеостаза во время нормальной беременности.

Таким образом, потребность плода в энергии, избыточная продукция контринсулярных гормонов, катаболические процессы в организме беременной, приводят к развитию физиологической инсулинорезистентности для улучшения энергообеспечения плода.

В настоящее время отсутствуют систематизированные сведения о характере изменений липидного профиля в крови у беременных, по которым можно было оценить отклонения от нормального течения беременности. Несмотря на это, липидный спектр является отражением метаболических изменений, происходящих в организме беременной. В большинстве исследований было обнаружено, что с увеличением срока при нормально протекающей беременности возрастают уровни триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПНП), при этом показатели липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) увеличиваются с 1-2 триместры и незначительно снижаются только в 3 триместре беременности [46-49]. Возникновение физиологической

гиперлипидемии в период беременности обусловлено преобладанием скорости синтеза вышеуказанных липопротеинов в печени над скоростью элиминации их тканями. Элиминация липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) находится под регуляцией липопротеинлипазы, активность которой контролируется содержанием инсулина в крови. Повышение уровня ЛПВП можно отнести к одному из адаптационных механизмов, направленных на развитие антиатерогенного эффекта во время беременности. Триглицериды в свою очередь остаются важным источником энергетических запасов в организме плода.

При патологической инсулинорезистентности возникает устойчивость липопротеинлипазы к действию инсулина, что приводит к замедлению процессов элиминации из кровотока ЛПОНП, уменьшению содержания ЛПВП. Кроме этого, в условиях гиперинсулинемии усиливается распад частиц ЛПВП [50]. При беременности, протекающей на фоне ГСД, происходит значительное снижение способности инсулина подавлять липолиз, что способствует усиленному синтезу свободных жирных кислот, а в сочетании ожирения с гипергликемией повышенному синтезу ЛПОНП печенью. Данные изменения способствуют развитию проатерогенной дислипидемии, являющейся причиной локального атеросклеротического поражения плаценты, что клинически проявляется её ранним старением и формированием хронической плацентарной недостаточности. Несмотря на сложность отличия патологического от физиологического уровня липидов, в некоторых исследованиях было показано, что соотношение ТГ/ХС ЛПВП, является чувствительным показателем инсулинорезистентности при ГСД [51-54].

Понимание особенностей углеводного и липидного обмена в организме беременной при различных состояниях позволяют представить возможные звенья патогенеза развития фетальной макросомии.

#### **1.4. Патогенетические механизмы развития макросомии плода**

К 12-16 неделе беременности в поджелудочной железе плода впервые появляются  $\beta$ - клетки, обеспечивающие секрецию инсулина. Ввиду их незрелости в

первую половину беременности невозможно получить полноценный ответ на материнскую гипергликемию, так как инсулин беременной не способен проникать через плаценту. В связи с этим длительное воздействие гипергликемии в данном сроке на растущий плод приводит к задержке, либо к остановке развития, увеличивает риск спонтанных аборт и врожденных аномалий плода. После 20 недели беременности происходит завершение процессов формирования поджелудочной железы плода с полноценным ее функционированием. С этого времени в ответ на материнскую гипергликемию у плода развивается гипертрофия  $\beta$ -клеток поджелудочной железы с последующим развитием гиперинсулинемии и гиперлипидемии, на фоне чего происходит увеличение жировой ткани и развитие фетальной макросомии.

Данный механизм развития фетальной макросомии представлен в модифицированной гипотезе Педерсена (рис. 1.4.1).

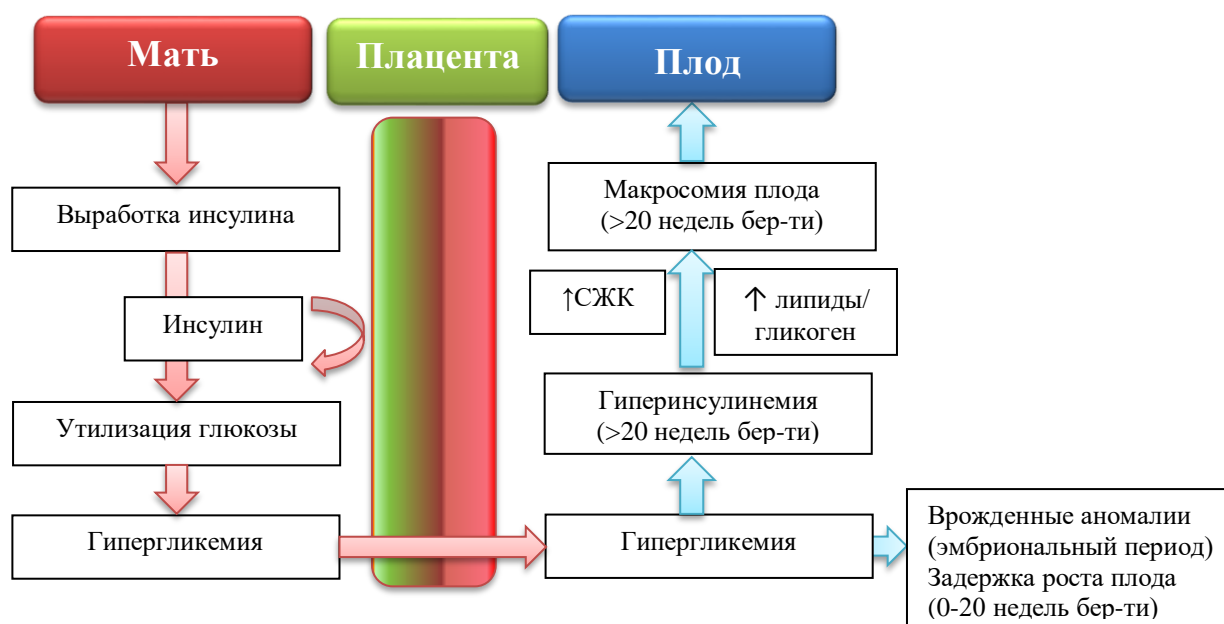


Рис. 1.4.1 - Модифицированная гипотеза Педерсена

Szabo A.J. (2019) выдвинул гипотезу о том, что липиды являются не только источником питательных веществ, но также служат инициаторами дифференцировки адипоцитов у плода, что объясняет развитие фетальной

макросомии, избыточной массы тела и ожирения в будущем у детей, рожденных от матерей с метаболическими заболеваниями [55]. Ранее считалось, что липиды у плода в основном синтезируются из глюкозы, однако, в настоящее время общепризнано, что большая часть из них является продуктом плацентарного переноса жирных кислот от матери. Предполагается, что транспортируемые жирные кислоты инициируют превращение мезенхимальных стволовых клеток в адипоциты через активацию факторов транскрипции у плода. Ускоренный трансплацентарный перенос жирных кислот приводит к избыточному образованию адипоцитов у плода, что влечет за собой развитие избыточной массы тела у плода. Источником перенесенных жирных кислот являются «свободные» жирные кислоты, продукты гидролиза триглицеридов, компоненты полиненасыщенных жирных кислот фосфолипидов матери. Глюкоза при этом остается важным предшественником альфа-глицерофосфата, из которого эстерифицируется большинство жирных кислот.

Чрезмерный трансплацентарный перенос жирных кислот является распространенным процессом среди беременных с сахарным диабетом, избыточной массой тела и ожирением, в результате которого повышается риск развития фетальной макросомии. Высокие уровни липидов в плазме крови беременной способствуют увеличению градиента концентрации и переносу жирных кислот от матери к плоду. Учитывая, что период первой дифференцировки адипоцитов происходит с 14 по 24 неделю беременности [56], повышенное поступление жирных кислот к плоду в данные сроки может приводить к закладке у плода избыточного количества адипоцитов. Вероятно, у детей, рожденных крупными, от матерей с диабетом, избыточной массой тела и ожирением закладывается большее количество жировых клеток и увеличивается риск развития гиперпластического типа ожирения.

Таким образом, вышеуказанная гипотеза связывает гиперлипидемию у матери и избыточный транспорт жирных кислот через плаценту с гипертрофией и

гиперплазией адипоцитов у плода, что впоследствии может привести к рождению крупного новорожденного и развитию ожирения в будущем.

Безусловно, в своей работе Szabo A.J. не отводит исключительную роль липидам в развитии фетальной макросомии, но подчеркивает их значимое влияние на адипогенез во второй половине беременности. Взаимосвязь циркулирующих липидов в материнском кровотоке и развитие фетальной макросомии является сложным и до конца не изученным процессом, в который задействованы, возможно, и другие факторы. Например, материнская гипертензия и преэклампсия коррелируют с высоким содержанием липидов в плазме [57-58], но не с фетальной макросомией [59].

Учитывая, что интактные триглицериды не способны проникать через плаценту, транспорт жирных кислот к плоду осуществляется с помощью альбумина и специфических белков-переносчиков жирных кислот (FABPs, fatty acid binding proteins).

#### **Роль FABP4 в нарушении углеводно-липидного обмена и развитии макросомии плода**

FABPs (fatty acid-binding proteins) - семейство белков, с молекулярной массой 14-15 кДа, обеспечивают внутриклеточный транспорт жирных кислот к органеллам клетки (митохондриям, пероксисомам, клеточному ядру и эндоплазматическому ретикулуму) [60-61], способны обратимо связываться с гидрофобными лигандами (насыщенными и ненасыщенными жирными кислотами, эйкозаноидами и другими липидами) [62-63], играют важную роль в окислении липидов, синтезе биологических мембран, участвуют в регуляции процессов транскрипции и ферментативной активности. Семейство генов FABP экспрессируется в тканях и органах, в которых отмечается высокая активность метаболизма жирных кислот.

На сегодняшний день известно 16 изоформ белок-кодирующих генов FABP, из которых только 9 встречаются у человека: L-FABP (1, печеночный), I-FABP (2, кишечный), H-FABP (3, сердечный), A-FABP (4, адипоцитарный), E-

FABP (5, эпидермальный), II- FABP (6, селезеночный) В-FABP (7, мозговой), М-FABP (8, миелиновый), Т-FABP (9, тестикулярный). Название этих изоформ согласуется с тем органом, в котором преобладают данные белки.

Так, например, FABP4 (А-FABP или aP2) - основной цитоплазматический белок зрелых адипоцитов [64], имеет наиболее высокий уровень экспрессии в адипоцитах и составляет примерно 1 % всех растворимых белков в жировой ткани [65]. Несмотря на внутриклеточную локализацию, FABP4 в значительных количествах циркулирует в системном кровотоке, что позволяет рассматривать его в качестве адипокина. Экспрессия FABP4 заметно увеличивается во время дифференцировки адипоцитов, которая на уровне транскрипции контролируется активируемым PPAR- $\gamma$ , C/EBP [66], а также жирными кислотами и инсулином. Установлено, что увеличение жирных кислот способствует повышению экспрессии FABP в адипоцитах [67]. В этой связи определение данного белка было предложено в качестве маркера дифференцировки адипоцитов [68].

Предполагается, что FABP4 способен осуществлять регуляцию процессов липолиза за счет активации гормон-чувствительной липазы (HSL) в адипоцитах [65]. Исследования на животных показали, что дефицит FABP4 в адипоцитах сопровождается снижением эффективности липолиза, а его индукция приводит к уменьшению секреции инсулина [69]. Делеция гена FABP4 у мышей с ожирением, как индуцированным диетой, так и генетически обусловленном, способствует снижению инсулинорезистентности без значимых изменений углеводного и липидного обмена [70-72].

Сообщается, что увеличение уровня FABP4 в сыворотке крови ассоциируется с метаболическими (метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет 2 типа, ГСД) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия, атеросклероз) [64-65; 73].

В настоящее время накоплены данные свидетельствующие о достоверном увеличении уровней FABP4 в сыворотке крови у женщин с ГСД, по сравнению с женщинами, имеющих нормальную толерантность к глюкозе во втором и третьем

триместрах беременности [74-75]. По данным других исследователей повышенные уровни FABP4 наблюдались в сыворотке крови женщин с ГСД и избыточной массой тела [76], а также у рожениц с ГСД и чрезмерной прибавкой в весе в данную беременность [77].

Тем не менее, Ortega-Senovila et al. (2011) не выявили статистически значимых отличий между уровнями FABP4 в материнской крови у женщин с ГСД [78].

Основываясь на данные литературы, можно сделать вывод о том, что изменение уровня FABP4 может рассматриваться не только предиктором нарушений углеводно-липидного обмена у беременных, но и являться потенциальным биомаркером фетальной макросомии.

### **Роль липидов в прогнозировании фетальной макросомии**

Весьма актуальными представляются научные данные, которые касаются диагностического потенциала липидов в крови женщин, позволяющие существенно повысить уровень лабораторной диагностики липидных нарушений во время беременности.

Липиды задействованы практически во всех процессах, протекающих в организме человека: энергетическом обмене, формировании клеточных мембран, создании микроокружения мембранных белков, транспорте для гидрофобных и амфифильных веществ; некоторые липиды являются гормонами и вторичными мессенджерами.

Широкое участие липидов в биохимических процессах в организме человека объясняет их связь с воздействующими на организм внешними факторами и протекающими патологическими процессами в нём. Эти свойства позволяют использовать липиды в качестве биомаркеров различных заболеваний. Так, было показано, что липиды могут служить специфическими маркерами фетальной макросомии у беременных с нарушением углеводного обмена.

Из всех липидов, ТГ наиболее часто рассматриваются исследователями в качестве предикторов фетальной макросомии, особенно у беременных с



диабетом. В одном исследовании авторы показали, что уровни ТГ и ЛПВП в 3 триместре у беременных с сахарным диабетом 1 и 2 типа значимо ассоциировались с рождением крупновесных новорожденных (более 90 перцентиля), вне зависимости от уровня гликемии [79]. У беременных при хорошо контролируемом ГСД уровни ТГ были определены, как предикторы фетальной макросомии, независимо от ИМТ и уровня гликемии. Более того, отношение ТГ/ЛПВП изменялось у беременных при хорошо контролируемом ГСД и у женщин без диабета в 24-28 недель беременности [80]. В связи с этим, изменения уровней липидов в организме беременной могут являться потенциальными предикторами фетальной макросомии при нормогликемии. Несколько исследований продемонстрировало, как уровни ТГ во втором и третьем триместрах у беременных положительно коррелировали с массой новорожденного при исключенном сахарном диабете [81-83], а также являлись независимым предиктором фетальной макросомии [84-88]. В рандомизированном исследовании гипертриглицеридемия у беременных являлась независимым предиктором рождения крупновесных новорожденных [84]. Более того, риск развития фетальной макросомии ассоциировался с уровнем ЛПВП у женщин с ГСД во втором и третьем триместрах [89-90]. Zhou J. et al. (2012) показали, что у женщин с ГСД, низкие уровни ЛПВП (менее 2,2 ммоль/л) в 20 недель беременности являлись предиктором фетальной макросомии с чувствительностью 65% и специфичностью 48% [91].

При этом, существуют исследования, которые не выявили взаимосвязи между фетальной макросомией и уровнями липидов в сыворотке крови матери как при физиологической беременности, так и отягощенной диабетом [92-93].

К сожалению, применяемые на сегодняшний день методы, не позволяют идентифицировать отдельные липиды и в полной мере использовать заложенный диагностический потенциал липидного состава плазмы крови.

Однако, развитие «омных» наук привело к созданию новых направлений, позволяющих с высокой точностью исследовать молекулярный состав

биологического образца [94-96]. Метаболомика является самой молодой из «омных» наук, занимается изучением низкомолекулярных соединений (менее 1000 Да) в клетке, ткани, органе, биологической жидкости, которые являются промежуточными и конечными продуктами обмена веществ. Метаболиты способны формировать молекулярный фенотип организма матери и, как в «молекулярном зеркале» отражать все патологические процессы, происходящие в нем. Липидомика является разделом метаболомики, занимающейся количественным анализом всего разнообразия липидов (липидома) в биологических объектах. Наиболее распространенным аналитическим методом исследования липидома является масс-спектрометрия. Масс-спектрометрия является наиболее эффективным методом измерения всего разнообразия веществ в биопробе путем определения отношения массы к заряду и относительного количества ионов, получаемых при ионизации и фрагментации исследуемого вещества.

В настоящее время изучение липидома крови рассматривается в качестве доступного и перспективного объекта исследования для прогнозирования и ранней диагностики фетальной макросомии.

Sibrowski M. с соавт. (2014) предположили, что изменение уровней липидов в сыворотке крови матерей, родивших крупных детей, может свидетельствовать об избыточном транспорте жирных кислот, входящих в состав липидов, к плоду. Анализ липидома сыворотки крови здоровых беременных в I триместре продемонстрировал взаимосвязь между фетальной макросомией и низкими уровнями липидов (фосфолипидов, лизофосфолипидов, моноацилглицеридов) [97].

### **1.5. Тактика ведения родов при фетальной макросомии**

Существующий ряд рекомендаций по тактике ведения пациенток с фетальной макросомией варьируется от выжидательной, плановой индукции родов до планового кесарева сечения в доношенном сроке.

## Плановое кесарево сечение при фетальной макросомии

Предполагаемая фетальная макросомия в качестве основного показания для планового родоразрешения неоднозначно рассматривается акушерами-гинекологами. Хотя, более ранние исследования показали снижение частоты родовых травм у новорожденных при выполнении планового кесарева сечения у пациенток без диабета и фетальной макросомией [98-100]. В то же время было показано, что для профилактики 1 случая паралича плечевого сплетения у детей, рожденных с массой тела более 4500 г, необходимо выполнить 3695 кесаревых сечений женщинам без диабета [7]. В этой связи Американский колледж акушеров-гинекологов (ACOG) и Королевский колледж акушеров-гинекологов (RCOG) рекомендуют проводить плановое кесарево сечение беременным только при наличии диабета и предполагаемой массе плода более 4500 г. [101-102], а массу плода более 5000 г считать абсолютным показанием к кесареву сечению вне зависимости от нарушений углеводного обмена, учитывая высокий риск перинатальной смертности [7]. По данным российских клинических рекомендаций показанием к проведению планового кесарева сечения является предполагаемая масса плода  $\geq 4500$  г у первородящих пациенток вне зависимости от наличия или отсутствия у них диабета [103-104].

При рассмотрении планового кесарева сечения в качестве оптимального метода родоразрешения при фетальной макросомии необходимо также учитывать, что риск респираторных нарушений выше у детей, рожденных путем кесарева сечения до начала родовой деятельности. Однако снижение риска возникновения дыхательных нарушений наблюдается после 39 недель беременности. В связи с этим, плановое кесарево сечение не рекомендуется проводить по относительным показаниям в более ранние сроки беременности [105].

При выборе акушерской тактики немаловажным вопросом являются также анамнестические особенности пациенток, когда имеются сведения о дистоции плечиков в предыдущих родах, приведшей к развитию неблагоприятных исходов для матери (повреждение лонного сочленения) и плода (мертвоорождение, тяжелая

гипоксия, энцефалопатия, переломы трубчатых костей, паралич плечевого сплетения). В этой связи, с целью предотвращения повторной дистоции плечиков, пациенткам с предполагаемой массой плода равной или большей, чем в предыдущую беременность, многие авторы рекомендуют проведение планового кесарева сечения [103; 106-109].

### **Плановая индукция родов при фетальной макросомии**

Важной задачей, которую предстоит решить акушеру-гинекологу при планировании родов через естественные родовые пути у беременных с фетальной макросомией, является оценка риска осложнений, связанных с преиндукцией/индукцией родов. Существуют достаточно противоречивые данные относительно влияния данного вида вмешательства на риск кесарева сечения и родового травматизма новорожденного, а также срока беременности для начала подготовки шейки матки к родам. По результатам четырех рандомизированных исследований, вошедших в Кокрановский обзор, индукция родов по сравнению с выжидательной тактикой у женщин с фетальной макросомией при доношенном сроке беременности не оказывала влияния на риск кесарева сечения (ОР 0,91; 95% ДИ 0,76–1,09) и инструментального родоразрешения (ОР 0,86; 95% ДИ 0,65–1,13), но способствовала снижению частоты дистоции плечиков (ОР 0,60; 95% ДИ 0,37–0,98) и переломов трубчатых костей (ОР 0,20; 95% ДИ 0,05–0,79) у новорожденных. При этом авторы отметили, что индукцию родов следует проводить при достаточной уверенности в точности оцениваемой массы плода, предотвратив случаи необоснованного вмешательства [110].

Также, немаловажное место занимает вопрос об оптимальном сроке проведения индукции родов. Ранее считалось, что неонатальные исходы у женщин, родивших в сроки 37-42 недели беременности, сопоставимы по частоте осложнений. Однако, исследования последних лет показали взаимосвязь между сроком родов и частотой неблагоприятных исходов у новорожденных [111-112]. В этой связи, в конце 2012 г. произошел пересмотр термина «доношенный срок беременности» на следующие понятия: ранний срок родов (early term) – 37<sup>0</sup>-38<sup>6</sup>

недель беременности, доношенный срок родов (full term) – 39<sup>0</sup>-40<sup>6</sup>, поздний срок родов (late term) – 41<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> и запоздалый срок родов (postterm) – после 42 недели беременности [113]. Обоснованием данного пересмотра послужило крупномасштабное исследование Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), согласно которому риск неонатальной смертности и мертворождения были значимо выше у женщин, родивших в сроки 37<sup>0</sup>-38<sup>6</sup> недель беременности, по сравнению с теми, чьи роды произошли в 39<sup>0</sup>-40<sup>6</sup> недель беременности (ОШ 1,21 (95% ДИ 1,03–1,41) и ОШ 1,31 (95% ДИ, 1.09–1.58)) [114]. По данным рекомендаций АСОГ и Общества медицины матери и плода плановая индукция родов не рекомендована до 39<sup>0/7</sup> недель беременности всем женщинам при отсутствии медицинских показаний [115]. Стоит заметить, что исключительно фетальная макросомия в большинстве случаев не является показанием к ранней индукции родов. Аргументом такого заключения послужило исследование Reddy U.M. и соавт. (2009), в котором более высокие показатели неонатальной смертности наблюдались среди детей, рожденных от матерей в 37 недель беременности (ОР 2,3; 95% 2,1-2,6) и в 38 недель беременности (ОР 1,4; 95% 1,3-1,5), по сравнению с детьми, родившимся на 39 неделе беременности [116]. Помимо этого, в исследовании Dueker G. И соавт. (2016) было показано, что у детей, рожденных в сроки 37<sup>0</sup>-38<sup>6</sup> недель беременности, отмечаются более низкие показатели успеваемости в будущем, по сравнению с детьми, рожденными в 39<sup>0</sup>-40<sup>6</sup> недель беременности [117].

Тем не менее, по мнению ряда авторов ранняя индукция родов у женщин с фетальной макросомией является определенной альтернативой снижения массы тела при рождении и, как следствие, риска кесарева сечения и возникновения дистоции плечиков [118-119]. В исследовании Boulvian M. и соавт. (2015) проведение индукции родов у женщин в сроки 37<sup>0</sup>-38<sup>6</sup> недель беременности при предполагаемой массе плода более 95 перцентиля снижало риск возникновения клинически значимой дистоции плечиков с 4% до 1% (ОР 0,89; 95% ДИ 0,12-0,85). При этом авторы отметили увеличение случаев гипербилирубинемии у

детей, рожденных до 38 недели беременности [120]. В систематическом обзоре и мета-анализе Magro-Malosso E.R. et al. (2017) было показано, что индукция родов после 38 недель беременности у женщин без диабета и предполагаемой фетальной макросомией не влияла на частоту кесарева сечения, оперативного влагалищного родоразрешения, дистонии плечиков, внутрочерепных кровоизлияний, паралича плечевого сплетения, низкой оценки по шкале Апгар и ацидоза у новорожденных ( $pH < 7$ ). Однако, в группе индукции родов отмечалось уменьшение частоты родового травматизма у новорожденных (перелом костей, обычно ключиц) (ОР 0,7, ДИ 0,03-0,79) и реже рождались дети с массой тела более 4000 г (ОР 0,50, 95% ДИ 0,42-0,59) и более 4500 г (ОР 0,21, 95% ДИ 0,11-0,39) [121]. Данное исследование послужило основанием для российских клинических рекомендаций (2021), в которых предусмотрено проведение плановой преиндукции/индукции родов у женщин с предполагаемой фетальной макросомией после 38 недель беременности [122]. Между тем, эксперты АСОГ посчитали доказательную базу проведенного мета-анализа недостаточной, чтобы сделать выводы о преимуществе той или иной тактики, а также о предпочтительных сроках проведения индукции родов. Вместе с тем, результаты крупного ретроспективного исследования показали увеличение риска кесарева сечения у первородящих с предполагаемой массой плода более 90 перцентиля в группе индукции родов в 38 недель беременности, по сравнению с женщинами из группы выжидательной тактики в сроки 39-42 недели беременности (ОШ - 1,44, 95% ДИ: 1,20-1,72) [123]. В ретроспективном исследовании Cheng Y.W. и соавт. (2012) плановая индукция родов у первородящих с массой плода более 4000 г при исключенном диабете в 39 недель беременности способствовала снижению риска кесарева сечения, по сравнению с пациентками из группы выжидательной тактики в 40 недель (ОШ 1,25, 95% ДИ 1,23-1,40) и 41 неделю беременности (ОШ 1,16, 95% ДИ 1,06-1,28) [118].

По всей видимости, срок 39 недель беременности является относительно безопасным для начала преиндукции/индукции родов. Однако, в последних

рекомендациях АСОГ (2019) фетальная макросомия или крупновесный к сроку гестации плод не являются показанием для индукции родов до 40 недель беременности. По мнению АСОГ, это связано с недостаточным количеством доказательств о влиянии ранней индукции родов на риск развития материнских и перинатальных осложнений при родоразрешении женщин с предполагаемой фетальной макросомией [7]. В настоящее время показано лишь преимущественное влияние ранней индукции родов на снижение риска дистоции плечиков. Более того, по данным рекомендаций RCOG (2017) ранняя индукция родов не способствует профилактике дистоции плечиков у женщин без диабета и фетальной макросомии [102].

Следует признать, что неточность определения массы плода ограничивает многих акушеров-гинекологов в проведении преиндукции/индукции родов с 39 недель беременности у женщин с фетальной макросомией. Мета-анализ 29 исследований показал, что чувствительность и специфичность ультразвукового метода (2D) при прогнозировании фетальной макросомии (массе плода более 4000 г) составляет 56,0% и 92,0% соответственно [124]. Результаты других исследований показали снижение точности ультразвуковой диагностики при увеличении веса плода более 4000 г [125-126]. В этой связи Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (NICE) не рекомендует приступать к индукции родов при диагностике фетальной макросомии (массе плода менее 4500 г) у женщин с неосложненным течением беременности до 41<sup>0</sup> недели беременности [127].

При выборе акушерской тактики у беременных без диабета ВОЗ [128] и Общество акушеров и гинекологов Канады (SOGC) [129-130] рекомендуют проводить индукцию родов не ранее 41 недели беременности и не ориентироваться на массу плода. Аргументом такого заключения для SOGC послужил ряд исследований [119; 131-132], в которых было показано, что индукция родов при фетальной макросомии увеличивает риск кесарева сечения в 2 раза, не снижая частоту дистоции плечиков. В свою очередь ВОЗ, не может

рекомендовать проводить индукцию родов беременным с макросомией плода по причине недостатка ресурсов и ультразвукового оборудования.

### **Преиндукция/индукция родов у пациенток с сахарным диабетом**

При решении вопроса о сроке преиндукции/индукции родов у пациенток с диабетом, в первую очередь оценивается не масса плода, а тип диабета и его компенсация. В таком случае фетальная макросомия при диабете у женщин рассматривается, как один из признаков диабетической фетопатии, свидетельствующий о нарушении контроля за уровнем гликемии.

Для пациенток с компенсируемым гестационным сахарным диабетом (ГСД), как правило, применяется выжидательная тактика [133-134]. В рандомизированном исследовании Alberigo S. И соавт. (2017) не было выявлено значимых различий в частоте кесарева сечения между пациентками с ГСД из группы индукции родов в 38 недель беременности и группы выжидательной тактики в 39 недель беременности (12,6% против 11,8%,  $p=0,81$ ). Более того, увеличение случаев гипербилирубинемии у новорожденных было отмечено в группе индукции родов, по сравнению с группой выжидательной тактики (10,0% против 4,1%,  $p=0,03$ ) [135]. Ссылаясь на данное исследование, АСОГ рекомендует начинать индукцию родов с 39 недель беременности и придерживаться выжидательной тактики до 40<sup>6</sup> недель беременности в случае контролируемого ГСД (диетой и физическими упражнениями) [101]. Подобные рекомендации поддерживает NICE [136]. Российское общество акушеров-гинекологов рекомендует проводить подготовку шейки матки пациенткам при контролируемом ГСД не позднее 40 недель беременности при условии, если предполагаемая масса плода соответствует сроку беременности [122]. Индукция родов в данном случае позволяет снизить частоту кесарева сечения, родовой травмы и перинатального поражения центральной нервной системы плода и новорожденного.

Для женщин с ГСД, находящихся на инсулинотерапии, согласно АСОГ (2018), рекомендуемые сроки индукции родов составляют 39<sup>0</sup>-40<sup>0</sup> недель



беременности [101]. В то же время по данным последних российских рекомендаций допускается более раннее начало подготовки шейки матки к родам у таких пациенток. В случае сочетания ГСД с массой плода более 90 перцентиля или другими признаками диабетической фетопатии преиндукция/индукция родов возможна с 37<sup>0</sup> недель беременности [122].

ВОЗ не рекомендует проводить индукцию родов до 41 недели беременности пациенткам с ГСД при отсутствии других осложнений беременности и заболеваний. Индукция родов может быть оправдана ранее установленного срока беременности при плохом гликемическом контроле и плацентарной недостаточности [128].

Для пациенток с манифестным сахарным диабетом (СД) сроки родоразрешения могут варьировать от 36 до 40 недель беременности в зависимости от риска антенатальной гибели плода, преждевременных родов, особенно у пациенток с отягощенным соматическим анамнезом (васкуло- и нефропатиями), при мертворождении в анамнезе и плохом гликемическом контроле [137]. Напротив, для пациенток с хорошо контролируемым диабетом, не имеющих других сопутствующих заболеваний, допускается выжидательная тактика до 39<sup>0</sup>-40<sup>0</sup> недель беременности при условии проведения тщательного антенатального мониторинга [133]. Преиндукция/индукция родов в указанные сроки беременности возможна для пациенток с манифестным СД в случае, когда масса плода не превышает 4500 г. В противном случае, расширяются показания для оперативного абдоминального родоразрешения.

На основании проанализированных данных установлено, что тактика ведения беременности и родоразрешения пациенток с фетальной макросомией во всем мире неоднозначная и требует дальнейшего изучения проблемы. Будущие исследования должны быть направлены на уточнение оптимального срока преиндукции/индукции родов и метода родоразрешения для женщин без диабета и фетальной макросомией, учитывая паритет и анамнестические особенности. Повышение точности диагностики предполагаемой массы плода остается одной

из приоритетных задач для акушера-гинеколога, решение которой позволит уменьшить частоту планового кесарева сечения и нецелесообразной индукции родов.

Разработка российских клинических рекомендаций по ведению пациенток с фетальной макросомией позволит расширить спектр альтернатив, и будет служить незаменимым инструментом при выборе акушерской тактики.

Суммируя вышесказанное, в таблице 1.5.1 представлены клинические рекомендации разных стран по ведению пациенток с фетальной макросомией.

Таблица 1.5.1 - Клинические рекомендации разных стран по тактике родоразрешения пациенток с предполагаемой фетальной макросомией

Акушерская тактика Рекомендации	Индукция родов		Кесарево сечение	
	Диабет «+»	Диабет «-»	Диабет «+»	Диабет «-»
ACOG (2018; 2020) [7; 101; 137]	ГСД диета* – 39 <sup>0</sup> -40 <sup>6</sup> нед. ГСД инс.* – 39 <sup>0</sup> -40 <sup>0</sup> нед. СД* – 36 <sup>0</sup> -38 <sup>6</sup> нед. (при поражении микрососудов, плохом гликемич. контроле); выжид. тактика до 39 <sup>0</sup> -40 <sup>0</sup> нед. (при хорошем гликемическом контроле, отсутствии др. соматических заболеваний)	≥ 40 нед.	ПМП ≥ 4500 г	ПМП ≥ 5000 г
RCOG (2012; 2017) [102; 106] NICE (2013, 2019) [127; 136]	ГСД диета/инс.* – 39 <sup>0</sup> -40 <sup>6</sup> нед. СД* – 37-38 <sup>6</sup> нед. (до 37 нед. при плохом гликемическом контроле и др. показаниях со стороны беременной и плода.	≥ 41 нед.	ПМП ≥ 4500 г ГСД диета/инс. – 39 <sup>0</sup> -40 <sup>6</sup> нед. СД – 37-38 <sup>6</sup> нед.	нет данных
SOGC (2013, 2016) [129; 130]	ГСД диета/инс. – 38 <sup>0</sup> -39 <sup>6</sup> нед. СД – 38-40 нед.; до 38 <sup>0</sup> нед.- при плохом гликемическом контроле и др. показаниях со стороны беременной и плода.	≥ 41 нед.	нет данных	нет данных
ВОЗ (2018) [128]	ГСД - 41 <sup>0</sup> нед.; ранее - при неконтролируемом диабете и плацентарной недостаточности	≥ 41 нед.	нет данных	нет данных
Российские КР (2021) [103; 122]	ГСД диета* – 39 <sup>0</sup> -40 <sup>0</sup> нед. ГСД инс., СД – 37-39 нед. при массе плода более 90 перцентилей или др. признаках фетопатии	Возможно с 38 недель беременности	ПМП ≥ 4500 г	ПМП ≥ 4500 г.

\*- при массе плода менее 4500 г.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы исследования

Диссертационная работа выполнялась на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – профессор, академик РАН Г.Т. Сухих). Клиническая часть работы выполнялась на базе научно-поликлинического (заведующая – д.м.н., профессор В.Н. Прилепская). Специальные методы исследования (масс-спектрометрический анализ биологических образцов сыворотки крови) выполнялся в лаборатории протеомики и метаболомики (заведующая – к.б.н. Стародубцева Н.Л.) отдела системной биологии в репродукции человека (руководитель - к.ф-м.н. Франкевич В.Е.), определение белка, связывающего жирные кислоты в адипоцитах (А-FABP-4), биохимический анализ крови с определением липидного спектра (ТГ, ОХ, ЛПНП, ЛПВП, коэффициент атерогенности (холестеин/ЛПОНП) проводился в лаборатории клинической иммунологии (заведующая, д.м.н. Иванец Т.Ю.) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Для достижения поставленной цели, исследование проводилось в несколько этапов (схема 2.1), что позволило выделить группы высокого риска (на основании факторов риска) и разработать прогностические модели развития фетальной макросомии (на основании липидного анализа сыворотки крови), обозначить группы женщин с фетальной макросомией, имеющих повышенный риск абдоминального родоразрешения (оценка доли родов, потребовавших экстренного кесарева сечения от общего числа родов), оценить влияние преиндукции/индукции родов на риск материнских и неонатальных осложнений. Согласно критериям включения и исключения, отобрать женщин в клинические группы для реализации поставленных задач.

## Этапы выполнения диссертационного исследования

Анализ числа родов у женщин, родоразрешенных в ФГБУ «НМИЦ АГ и П им. В.И. Кулакова» МЗ РФ за период 2016-2018 годы. Оценка доли женщин, родивших новорожденных с массой плода более 4000 г. в общем числе родов, частоты нарушений углеводного обмена, а также структура показаний к абдоминальному родоразрешению при фетальной макросомии (ретроспективно). Отбор женщин с массой плода более 4000 г для оценки факторов риска развития фетальной макросомии; для сравнительного анализа исходов родов у первородящих без нарушений углеводного обмена с фетальной макросомией при активной (преиндукции/индукции родов) и выжидательной (спонтанной родовой деятельности) тактиках; для исследования липидного профиля сыворотки крови женщин в 11-14 недель, 24-28 недель, 30-32 недель беременности



Выявление клинически значимых факторов риска, особенностей течения беременности и родов при фетальной макросомии у пациенток в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена. Ретроспективное исследование «случай контроль»



Сравнительный анализ исходов родов при активной и выжидательной тактиках у первородящих без нарушений углеводного обмена с фетальной макросомией. Усовершенствование акушерской тактики, разработка практических рекомендаций. Ретроспективное когортное исследование.



Исследование липидного профиля сыворотки крови в сроки 11-14 недель, 24-28 недель, 30-32 недели беременности. Разработка алгоритма прогнозирования и ранней диагностики фетальной макросомии с учетом панели липидов, разработанной методом масс-спектрометрии. Проспективное когортное исследование.

**Ретроспективный этап исследования** - 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  $\geq 4000$  г (подгруппа I), без ГСД и массой плода  $\geq 4000$  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 39<sup>0-6</sup> 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 40<sup>0-41</sup><sup>6</sup> недель беременности, у которых развилась спонтанная родовая деятельность или была проведена преиндукция родов при диагностике фетальной макросомии или тенденции к перенашиванию беременности (41<sup>0-6</sup> 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 40<sup>0-6</sup> недель беременности, во 2-ю подгруппу – 51 пациентка в сроке 41<sup>0-6</sup> недель беременности.

*Критерии включения:* возраст от 18-45 лет, головное предлежание, первые предстоящие роды, срок беременности 39<sup>0</sup>-41<sup>6</sup> 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.

Были проанализированы клиничко-анамнестические данные, особенности течения беременности и родов женщин, включенных в исследование, состояние детей при рождении и во время нахождения в стационаре. Клинические данные о беременности матери и данных о ребенке были получены из архивных записей историй родов и историй новорожденных.

Диагностика фетальной макросомии проводилась всем пациенткам перед плановой преиндукцией родов с помощью ультразвукового сканера и расчетом предполагаемой массы плода по формуле Hadlock.

**Перспективный этап исследования:** проспективное, когортное, попарное, одноцентровое исследование. Целью данного исследования являлось прогнозирование фетальной макросомии на основании клиничко-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 517 пациенток были исключены из исследования по следующим причинам:

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

После родоразрешения из 433 пациенток на основании критериев включения, не включения и исключения в окончательный анализ вошли 120 пациенток, которые составили 2 группы пациенток: I группа – с массой новорожденного  $\geq 4000$  г и/или более 90 перцентиля,  $n=40$ ), II группа – с массой новорожденного от 2501 до 3999 г,  $n=80$ ). Каждая группа была разделена на две подгруппы (I а и I б; II а и II б) в зависимости от наличия или отсутствия ГСД. В подгруппу I а были включены пациентки с массой новорожденного  $\geq 4000$  г и/или более 90 перцентиля без ГСД ( $n=30$ ), I б подгруппу – с массой новорожденного  $\geq 4000$  г и/или более 90 перцентиля и наличием ГСД ( $n=10$ ); в II а подгруппу - с массой новорожденного от 2501 до 3999 г и наличием ГСД ( $n=30$ ); в 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.

Выполнялась полуколичественная оценка уровней липидов сыворотки крови (n=360) методом масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением.

Для решения пятой задачи было проведено ретроспективное исследование, в которое было включено 328 первородящих с массой плода  $\geq 4000$  г. без нарушений углеводного обмена, которые соответствовали критериям включения и исключения.

*Критерии включения:* одноплодная беременность, головное предлежание, пациентки, родившие ребенка с массой более 4000 г, срок на момент начала преиндукции/индукции родов и родов не менее 39 недель беременности.

*Критерии не включения:* наличие противопоказаний для родов через естественные родовые пути и к применению медикаментозных методов преиндукции родов, преждевременное излитие околоплодных вод до начала



преиндукции родов, сахарный диабет любого типа, соматические заболевания в стадии декомпенсации, резус-сенсibilизация, врожденные пороки развития плода.

## **2.2. Методы исследования**

### **Общеклинические методы исследования**

На первоначальном этапе ретроспективного исследования проведен анализ распространенности, структуры показаний к абдоминальному родоразрешению у пациенток с фетальной макросомией в соответствии с классификацией Робсона М.С [138].

На основании данных медицинской документации (амбулаторных и обменных карт беременной, историй родов) осуществлялся сбор клинико-анамнестических данных, проведенных лабораторных и инструментальных методов исследования пациенток, включенных в ретроспективное исследование.

Пристальное внимание уделялось наследственному анамнезу (эндокринные и сердечно-сосудистые заболевания у родственников первой линии родства), особенностям наступления данной беременности (самопроизвольная или в результате вспомогательных репродуктивных технологий), соматическим заболеваниям (избыточная масса тела, ожирение, хроническая артериальная гипертензия), паритету, течению беременности (угрожающие преждевременные роды, гипертензивные осложнения, гестационный сахарный диабет, многоводие), осложненному течению родов и послеродового периода. Отдельно оценивалось состояние новорожденных и ранние неонатальные осложнения (переломы трубчатых костей, кефалогематома, неонатальная желтуха, потребовавшая применения фототерапии).

Все клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования беременных, рожениц и родильниц были проведены в соответствии с приказом №572н от 1 ноября 2012 года «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

Расчет срока беременности и предполагаемой даты родов осуществлялось, исходя из дня последней менструации, даты подсадки эмбриона (при применении методов репродуктивных технологий) или по данным ультразвукового исследования, выполненного в сроки 11-14 недель беременности (при нерегулярном менструальном цикле).

Биологическую «зрелость» мягких родовых путей оценивали в соответствии с модифицированной бальной шкале Бишоп [139] (таблица 2.3.1).

Таблица 2.3.1

Параметр	Баллы			
	0	1	2	3
Открытие (см)	Наружный зев закрыт или пропускает кончик пальца	1-2 или 1 палец	2-4 или 2 пальца	>4 или больше 2 пальцев
Длина шейки матки (см)	>4	2-4	1-2	<1
Положение головки	-3 или над входом	-2 или прижата ко входу	-1/0 малый/большой сегмент	+1/+2 широкая/узкая часть полости таза
Консистенция шейки матки	плотная	умеренно размягчена	Мягкая	-
Положение шейки матки	кзади	кпереди/центрирована	-	-

Незрелая шейка матки соответствует 0-5 баллам, недостаточно зрелая шейка матки – 6-7 баллам.

Подготовка шейки матки к родам проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями «Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение» [140].

Изучение исходов новорожденных основывалось на оценке состояния по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни, осложнений, диагностированных в раннем неонатальном периоде, необходимости проведения реанимационных мероприятий и госпитализации новорожденных в палату интенсивной терапии. Тщательно оценивались массо-ростовые показатели новорожденных.

Для решения поставленных задач в проспективном исследовании было предусмотрено несколько этапов: проведение забора крови, комплексное обследование женщин (подробный анализ клинико-anamnestических данных), биохимический анализ крови с определением липидного спектра (ОХ, ХС ЛПНП, ЛПВП, коэффициента атерогенности (ОХ/ЛПОНП), проведение перорального глюкозо-толерантного теста в 24-28 недель беременности, а также применение специальных методов обследования, включая масс-спектрометрию и биоинформатический анализ (определение уровней липидов), а также иммуноферментный анализ (ELISA) (определение концентрации белка А-FABP4).

Инструментальные методы обследования включали ультразвуковое исследование, которые выполнялись всем беременным в декретированные сроки (11-14 недель, 18-21 неделя, 30-32 недели беременности). Допплерометрическое и кардиотокографическое исследования проводились в соответствии с регламентируемыми сроками.

ГСД диагностировали с помощью глюкозо-толерантного теста с 75 г после 8-14 часового ночного голодания. Забор крови осуществлялся в холодную вакуумную пробирку, содержащую консерванты: фторид натрия (6 мг на 1 мл цельной крови), как ингибитор энолазы для предотвращения спонтанного гликолиза.

Этапы выполнения теста:

1 этап. После забора первой пробы плазма венозной крови в течение 30 минут производилось измерение уровня глюкозы.

При значении уровня гликемии более 5,1 ммоль/л после 1 забора крови тест прекращался.

2 этап. При продолжении теста пациентка в течение 5 минут выпивала раствор глюкозы, состоящий из 75 г сухой глюкозы, растворенной в 250-300 мл теплой (37-40 С) негазированной воды.

3 этап. Последующие заборы крови для определения уровня глюкозы венозной плазмы производились через 1 и 2 часа после нагрузки с глюкозой.

Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД и манифестного сахарного диабета представлены в таблице 2.3.2 и 2.3.3

Таблица 2.3.2 - Пороговые значения для диагностики ГСД в ходе перорального глюкозо-толерантного теста с 75 г глюкозы

Глюкоза венозной плазмы	ммоль/л	мг/дл
Натощак	$\geq 5,1$	$\geq 92$
Через 1 час	$\geq 10,0$	$\geq 180$
Через 2 часа	$\geq 8,5$	$\geq 153$

Таблица 2.3.3 - Пороговые значения для диагностики манифестного сахарного диабета у беременных

Глюкоза венозной плазмы натощак	$\geq 7,0$ ммоль/л	$\geq 126$ мг/дл
Гликированный гемоглобин (HbA1c)	$\geq 6,5\%$	
Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от приема пищи	$\geq 11,1$ ммоль/л	$\geq 200$ мг/дл

### Специальные методы исследования

#### Масс-спектрометрический анализ сыворотки крови

В ходе масс-спектрометрического исследования на первом этапе выявлена возможность по уровню липидов различать образцы сыворотки пациенток с наличием и отсутствием фетальной макросомии («нецелевая липидомика»). На втором этапе, после разделения основной группы (пациентки с массой новорожденного  $\geq 4000$  г) и контрольной группы (пациентки с массой новорожденного 2501-3999 г) на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия ГСД у пациенток, изучали возможность различать их между собой. На третьем этапе, с целью поиска возможных биомаркеров развития фетальной макросомии проводилось определение классов липидов, которые были ответственны за разделение подгрупп между собой.

Забор крови осуществлялся вакуумным способом в стерильную пробирку S-Monovette объемом 9 мл с активатором свёртывания и сепарационными гранулами, натошак, после 12 часовой голодной диеты. В дальнейшем сыворотку крови центрифугировали 10 мин при 700 g и 4 °С, надосадочную жидкость (супернатант) отбирался специальной пипеткой и переливали в стерильную пробирку типа Эппендорф (1 мл), потом замораживали и хранили при -80 °С. У каждой пациентки была взята кровь в предусмотренные в исследовании сроки: 11-14 недель, 24-28 недель, 30-32 недели беременности.

Определение молекулярного состава образцов сыворотки крови проводили с помощью масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией на масс-спектрометре Maxis Impact qTOF (Bruker Daltonics, Бремен, Германия). Масс-спектры получали в режиме положительных и отрицательных ионов в диапазоне  $m/z$  400-1000 со следующими настройками: напряжение на капилляре 4,1 кВ, давление распыляющего газа 0,7 бар, скорость потока осушающего газа 6 л/мин, температура осушающего газа 200°С. Для идентификации соединений, входящих в состав образца, выполняли тандемную масс-спектрометрию.

Экстракты липидов получали в соответствии с модифицированным методом Фолча. К 40 мкл сыворотки крови добавляли 480 мкл смеси хлороформ-метанол (2:1, об./об.), смесь инкубировали в течение 10 мин, фильтровали с использованием фильтровальной бумаги и в полученный раствор добавляли 150 мкл водного раствора NaCl (1 моль/л). Смесь центрифугировали при 3000 об./мин в течение 5 мин при температуре окружающей среды. Органический нижний слой, содержащий липиды, отбирали и высушивали в потоке азота, затем повторно растворяли в смеси ацетонитрил-2-пропанол (1:1, об./об.) для последующего масс-спектрометрического анализа.

### **Идентификация липидов и анализ масс-спектрометрических данных**

Анализ масс-спектрометрических данных проводили с использованием многофакторного анализа OPLS-DA (дискриминантный анализ с помощью ортогональных проекций на скрытые структуры), [141] который позволяет

строить статистические модели при использовании многомерных данных, с целью возможности дифференцировать образцы. При построении линейной регрессии С помощью анализа влияния переменной на проекцию (параметра VIP - variable influence on projection), рассчитывали влияние отдельных X-переменных (липидов) на созданную модель, выделяли наиболее значимые липиды, и оценивали статистическую значимость отличий их уровней между исследуемыми группами. Липиды идентифицировали по точной массе с помощью базы данных Lipid Maps и по характерным тандемным масс-спектрам [142].

### Наглядная схема масс-спектрометрического исследования

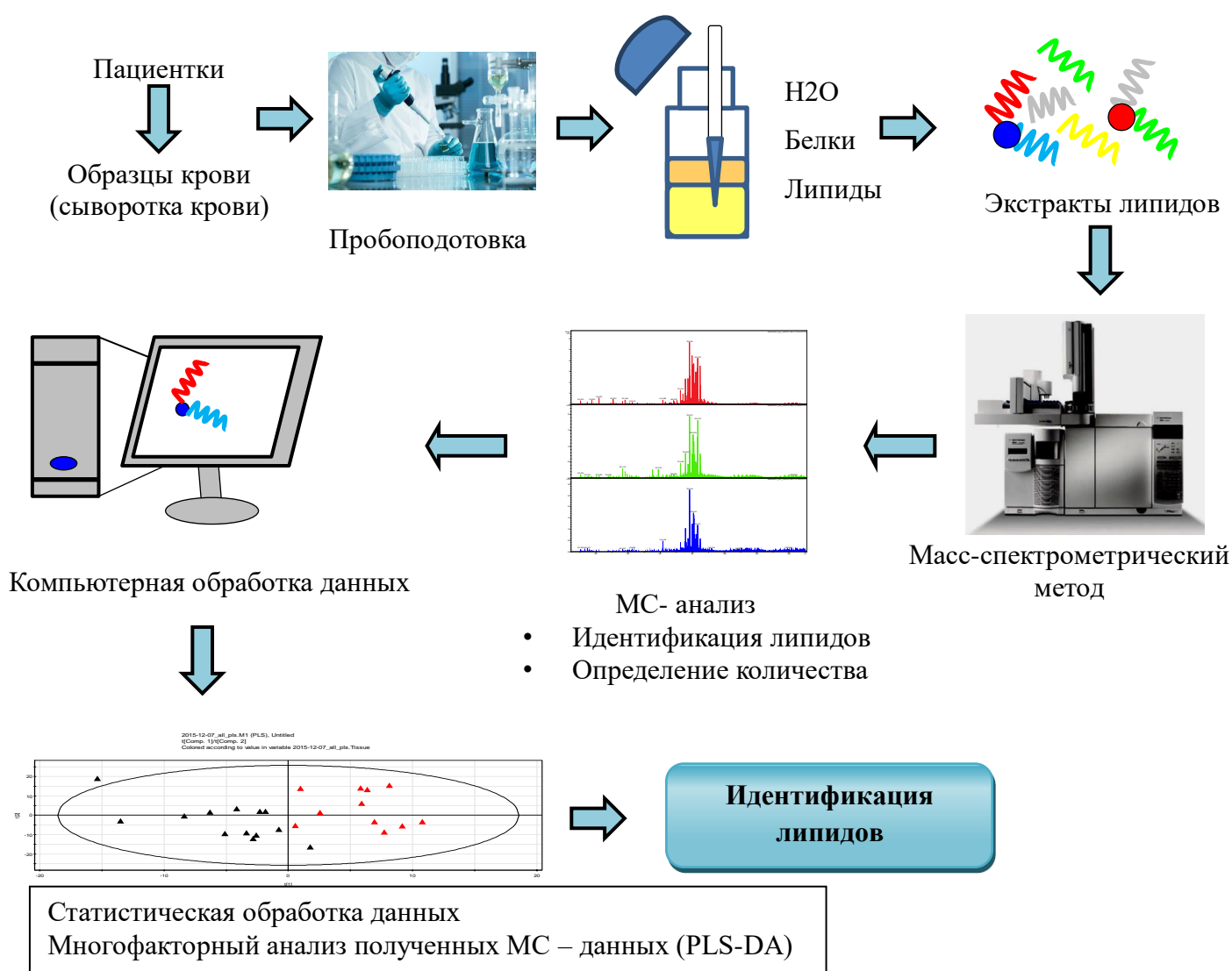


Рис. 2.2.1 Ход выполнения масс-спектрометрического анализа

## **Иммуноферментный анализ (ELISA) для определения белка, связывающего жирные кислоты в адипоцитах**

Определение белка, связывающего жирные кислоты в адипоцитах (А-FABP4) проводилось методом иммуноферментного анализа с помощью набора Human FABP4 ELISA, фирмы Bio Vendor, Czech Republic в сроки 24-28 недель беременности.

### **Статистические методы**

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистических программ «SPSS Statistics 21.0 for Windows» (США).

Данные количественных показателей проверялись методом Колмогорова–Смирнова на соответствие нормальному распределению, представлены в виде средних значений и среднеквадратичного отклонения  $M(SD)$  при нормальном распределении показателей, медианы и интерквартильного интервала  $Me (Q1; Q3)$  при распределении, отличном от нормального. Для описания количественных показателей при их сравнении в разных группах применялось попарное сравнение при помощи  $t$ -критерия Стьюдента для нормального распределения и метода Манна–Уитни при распределении отличном от нормального. Для качественных показателей указывались абсолютные значения и определялись показатели частоты абс. (%). Сравнение категориальных данных с целью оценки достоверности межгрупповых различий проводилось с использованием критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса и критерия Фишера при помощи таблиц сопряженности. Пороговым уровнем значимости считали 0,05. При множественных сравнениях использовали поправку Бонферрони. При сравнении более трёх независимых групп применялся критерий Краскела-Уоллиса.

Для исследования влияния различных независимых между собой переменных на развитие одного признака был применён метод бинарной логистической регрессии, который позволяет прогнозировать вероятность наступления события для некоторого случая по формуле:

$$P=1/(1+e^{-z})$$

где P - вероятность наступления события,

e - основание натурального логарифма равное 2,718281828,

z – управление линейной регрессии.

Для статистической обработки результатов использовали скрипты, написанные на языке R [143], и программу RStudio [144].

С целью определения прогностической значимости признаков был проведен ROC-анализ, построены ROC-кривые с расчетом площади под кривой (AUC – от англ. – Area Under the Curve).

Достаточность объема выборки для выполнения проспективного исследования определяли с помощью следующей формулы:

$$N = 2 * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / (d/SD)^2,$$

где N – объем выборки,  $Z_{\alpha/2}$  и  $Z_{\beta}$  – значения нормального распределения при вероятности  $\alpha/2$  и  $\beta$  соответственно, d – разность групповых средних значений, SD – среднеквадратическое отклонение. Уровень значимости выбрали равным 0,05 и мощность критерия 0,8. При этих условиях  $Z_{\alpha/2} + Z_{\beta} = 2,8$ . Метод масс-спектрометрии с электрораспылением позволяет получать результат с относительным среднеквадратическим отклонением порядка 10%. Величину отношения d/SD в данном исследовании выбрали равной 1,3. Отсюда размер выборки должен быть не меньше  $n=10$  человек в каждой группе.



## **ГЛАВА 3. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **3.1. Общая структура родов и показания к кесареву сечению у женщин при фетальной макросомии за период 2016-2018 гг.**

В период с 2016 по 2018 годы (3 года) в ФГБУ «НМИЦ АГ и П им. В.И. Кулакова» МЗ РФ произошло 22999 родов. Количество родов у беременных с фетальной макросомией составило 1526 (6,6% от общего числа).

Распространенность фетальной макросомии за последние годы выросла (с 6,5% в 2016 году до 7,3% в 2018 году). Особенно обращает внимание увеличение количества родов с массой плода  $\geq 4000$  г. у пациенток на фоне гестационного сахарной диабета, которое в 2017 году составило 49 случаев, а в 2018 г их количество выросло до 80 женщин. В общем, за исследуемый период роды у произошли у 200 женщин с нарушением углеводного обмена и массой плода  $\geq 4000$  г, включая 190 женщин с ГСД (12,5%) и 10 женщин с СД 1 типа (0,7%). При этом доля недиабетической популяции женщин, родивших крупных детей, за исследуемый период составила 86,9%.

Наиболее драматичным представляется частота кесаревых сечений, выполненных при фетальной макросомии, которая за исследуемый период составила 37,7%. Частота абдоминальных родоразрешений за 2016 г составила 38,1% (из 444 родоразрешений, кесарево сечение выполнено 169 женщинам), за 2017 г – 40,8% (из 461 родоразрешений кесарево сечение выполнено 188 женщинам), за 2018 г – 35,1% (из 621 родоразрешений кесарево сечение выполнено 218 женщинам). Проведенный анализ показал, что кесарево сечение выполнялось каждой третьей женщине при массе плода от 4000-4499 гг. (из 1331 родоразрешения – 435 кесаревых сечений) и каждой второй женщине, когда масса плода превышала 4500 г (из 102 родоразрешений – 44 кесаревых сечения) (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1 - Количество родов у женщин при фетальной макросомии в ФГБУ «НМИЦ АГ и П им. В.И. Кулакова» МЗ РФ за период 2016-2018 годы

Показатели	Годы		
	2016	2017	2018
Общее количество родов, n	6840	7669	8490
Роды при массе плода $\geq 4000$ г, n (%)	444 (6,5)	461 (6,0)	621 (7,3)
Роды при массе плода $\geq 4000$ г у женщин с ГСД, n (%)	61 (13,7)	49 (10,6)	80 (12,9)
Общее количество кесаревых сечений, n (%)	2873 (42,0)	3295 (43,0)	2950 (34,7)
Кесарево сечение при массе плода $\geq 4000$ г, n (%)	169 (38,0)	188 (40,8)	218 (35,1)

Крупные новорожденные с массой 4000-4499 г. составили 92,4%, 4500 – 4999 г. – 7,5%, более 5000 г. - 0,1% (рисунок 3.3.1).

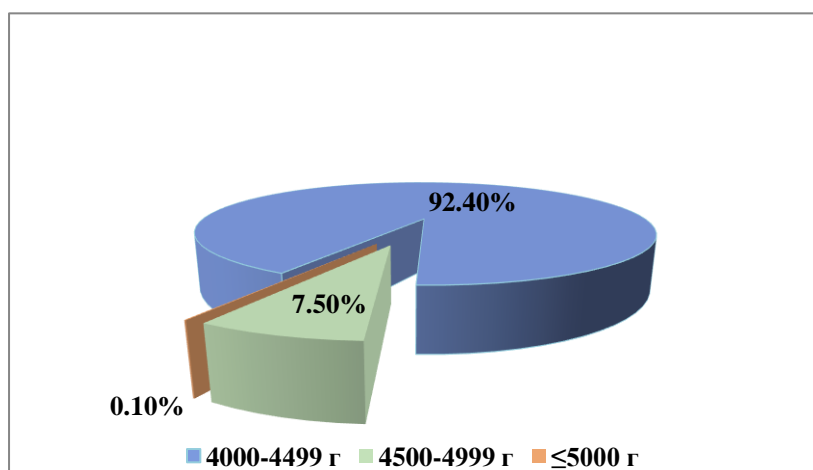


Рисунок 3.1.1 - Соотношение крупных новорожденных по массе тела за 2016-2018 годы в ФГБУ «НМИЦ АГ и П им. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Для изучения структуры показаний к абдоминальному родоразрешению при фетальной макросомии за период с 2016-2018 гг. применена классификация кесарева сечения по М.С. Робсону.

В таблице 3.1.2 представлена динамика и структура показаний к кесареву сечению у пациенток с крупным плодом.

Таблица 3.1.2 - Динамика и структура показаний к кесареву сечению у пациенток с фетальной макросомией (модифицированная классификация М.С. Робсона)

Группы (согласно модифицированной классификации М.С. Робсона)	2016 (169 операций – 38,1%)	2017 (188 операций – 40,8%)	2018 (218 операций – 35,1%)
1	27 (16,0%)	44 (23,4%)	51 (23,4%)
2	52 (30,8%)	55 (29,3%)	47 (21,6%)
3	9 (5,3%)	11 (5,9%)	17 (7,8%)
4	24 (14,2%)	15 (7,9%)	14 (6,4%)
5	55 (32,5%)	49 (26,1%)	72 (33,0%)
6	0 (0,0%)	8 (4,3%)	12 (5,5%)
7	2 (1,2%)	3 (1,6%)	5 (2,3%)
8	-	-	-
9	0(0,0%)	3 (1,6%)	0 (0,0%)
10	-	-	-

Обращают на себя внимание высокие показатели частоты всех кесаревых сечений, выполненных беременным при фетальной макросомии за исследуемый период, при этом значения находились на стабильном уровне с незначительной тенденцией к уменьшению к 2018 г (в 2016 г – 38,1%, в 2018 г – 35,1%).

Согласно представленным данным видно, что наибольший вклад в структуру кесарева сечения при фетальной макросомии оказывала доля абдоминальных родоразрешений у перво- и повторнородящих пациенток с одноплодной беременностью, головным предлежанием плода, а также у женщин с рубцом на матке после предыдущего кесарева сечения (1-5 группы).

Преобладающее большинство кесаревых сечений при фетальной макросомии было выполнено повторнородящим, имеющим в анамнезе кесарево сечение (5 группа). Показатели кесарева сечения в данной группе за исследуемые годы оставались стабильными. Учитывая, что наличие рубца на матке при

фетальной макросомии является потенциальной угрозой разрыва матки при самопроизвольном родоразрешении, плановое оперативное родоразрешение в данной группе является оптимальной акушерской тактикой. Таким же образом оправданной является тактика в отношении пациенток с неправильными положениями плода (6,7,9 группы).

Наибольшего внимания заслуживают перво- и повторнородящие пациентки с плановым и экстренным родоразрешением, которые составляют группы резерва для снижения частоты абдоминального родоразрешения. Анализ динамики за исследуемые годы показал увеличение частоты экстренного кесарева сечения у первородящих (с 16,0% в 2016 г до 23,4% в 2018 г), за счет чего обозначилось снижение планового родоразрешения (с 30,8% в 2016 г до 21,6% в 2018 г). Аналогичная тенденция была отмечена у повторнородящих пациенток, хотя обращает на себя внимание более низкая частота как планового, так и экстренного кесарева сечения, что относит первородящих женщин с фетальной макросомией к группе высокого риска по выполнению кесарева сечения.

Основными показаниями к проведению экстренного кесарева сечения у первородящих и повторнородящих женщин с фетальной макросомией являлись клинически узкий таз, острая гипоксия плода, первичная и вторичная слабость родовой деятельности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Таким образом, с увеличением тенденции к рождению крупных новорожденных увеличивается частота выполнения абдоминального родоразрешения за счет первородящих пациенток, которым кесарево сечение было выполнено в экстренном порядке. В этой связи принятие решения об оптимальном сроке родоразрешения является сложным и актуальным вопросом, который будет освещен в диссертационной работе.

Для решения следующей поставленной задачи нами была предпринята оценка факторов риска развития фетальной макросомии.

### 3.2. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с фетальной макросомией

Для выявления факторов риска фетальной макросомии, особенностей течения беременности и родов у пациенток с данным акушерским состоянием, а также влияния крупных размеров плода на материнские и перинатальные исходы проведена сравнительная клинико-анамнестическая характеристика беременных основной группы (n=400) с такими же параметрами у беременных с нормальными размерами плода, составляющие контрольную группу (n=400).

Медиана возраста пациенток статистически значимо не различалась между группами и составила 32,0 года (29,0; 34,0) в основной группе и 31,0 год (29,0; 34,0) в контрольной группе (p=0,226). Не было выявлено значимых отличий в исследуемых группах среди пациенток в следующих возрастных периодах: 19-25 лет, 26-35 лет, 36-45 лет (p>0,05). Особенности распределения пациенток по возрастным периодам представлены в таблице 3.2.1.

Таблица 3.2.1 - Возрастная характеристика пациенток в исследуемых группах

Возрастные периоды	Основная группа (n=400)		Контрольная группа (n=400)		P
	абс.	%	абс.	%	
Ранний репродуктивный период (19-25 лет)	28	7,0	30	7,5	0,892
Оптимальный репродуктивный период (26-35 лет)	292	73,0	302	75,5	0,467
Поздний репродуктивный период (36-45 лет)	80	20,0	68	17,0	0,169

При оценке наследственного анамнеза было установлено (таблица 3.2.2), что пациентки основной группы значимо чаще имели родственников первой линии родства с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом 1 и 2 типа, по сравнению с пациентками контрольной группы (p=0,007 и

$p=0,003$ ). Не было установлено существенных различий в частоте встречаемости ожирения и онкологических заболеваний ( $p>0,05$ ).

Таблица 3.2.2 - Наследственный анамнез у пациенток в исследуемых группах

Заболевания у родственников 1 линии родства	Основная группа (n=400)		Контрольная группа (n=400)		P
	абс.	%	абс.	%	
Сердечно-сосудистые заболевания	68	17,1	42	10,5	<b>0,007</b>
Сахарный диабет 1 и 2 типа	87	21,8	63	15,8	<b>0,003</b>
Ожирение	4	1,0	5	1,3	1,000
Онкологические заболевания	49	12,3	39	9,8	0,309

При оценке антропометрических данных пациенток (таблица 3.2.3) были выявлены существенные отличия между показателями роста, массы тела и ИМТ до беременности в исследуемых группах ( $p>0,05$ ).

Таблица 3.2.3 - Характеристика массо-ростовых показателей пациенток в исследуемых группах

Показатели	Основная группа (n=400)	Контрольная группа (n=400)	P
Рост (см), Me (Q1-Q3)	168,0 (165,0-173,0)	166,0 (165,0-173,0)	<b>&lt;0,001</b>
150-159 см, абс. (%)	17 (4,2)	39 (9,8)	<b>&lt;0,001</b>
160-169 см, абс. (%)	189 (47,2)	221 (55,2)	
$\geq 170$ см, абс. (%)	177 (44,2)	117(29,2)	
Масса тела до беременности/кг, Me (Q1-Q3)	64,5 (59,0-73,0)	60,0 (56,0-65,0)	<b>&lt;0,001</b>
ИМТ до беременности/кг/м <sup>2</sup> , Me (Q1-Q3)	22,3 (20,7-25,5)	21,9 (20,2-23,5)	<b>&lt;0,001</b>

Медиана роста пациенток составила 168,0 см (165,0; 173,0) в основной группе и 166,0 см (163,0; 170,0) в контрольной группе ( $p<0,001$ ). Обращало на себя внимание, что более низкие показатели роста (150-159 см и 160-169 см) характеризовали пациенток контрольной группы ( $p<0,002$  и  $p<0,024$ ), а более высокие показатели ( $\geq 170$  см) – пациенток основной группы ( $p<0,001$ ).

Медиана массы тела до беременности значимо выше была у пациенток основной группы и составила 64,5 кг (59,0; 73,0), против 60,0 кг (56,0; 65,0) в контрольной группе ( $p < 0,001$ ).

Медиана индекса массы тела составила 22,3 кг/м<sup>2</sup> (20,7; 25,5) в основной группе, против 21,9 кг/м<sup>2</sup> (20,2-23,5) в контрольной группе. Различия были статистически значимые ( $p < 0,001$ ).

Детальная оценка индекса массы тела (таблица 3.2.4) показала, что нормальные показатели значимо чаще встречались у пациенток контрольной группы ( $p < 0,001$ ), а избыточная масса тела и ожирение 1 степени у пациенток основной группы ( $p < 0,001$  и  $p = 0,011$ ). Не было установлено существенных различий в частоте встречаемости пациенток с дефицитом массы тела, ожирения 2 и 3 степени между группами ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3.2.4 - Оценка индекса массы тела у пациенток в исследуемых группах

Показатели ИМТ/кг/м <sup>2</sup>	Основная группа (n=400)		Контрольная группа (n=400)		P
	абс.	%	абс.	%	
16,0-18,4	8	2,0	16	4,0	0,097
18,5-24,9	256	64,0	313	78,2	<b>&lt; 0,001</b>
25,0-29,9	73	18,2	40	10,0	<b>&lt; 0,001</b>
30,0-34,9	20	5,0	7	1,8	<b>0,011</b>
35,1-39,9	5	1,2	1	0,2	0,217
>40,0	3	0,8	0	0,0	0,249

Анализ частоты и структуры соматических заболеваний у пациенток показал, что общая частота экстрагенитальных заболеваний была выше в основной группе за счет эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний ( $p < 0,05$ ). Из представленной ниже таблицы 3.2.5 видно, что у пациенток с крупными размерами плода по сравнению с пациентками контрольной группы чаще имеются нарушения жирового обмена ( $p < 0,001$ ), а также хроническая артериальная гипертензия ( $p = 0,015$ ). Не было установлено существенных различий между группами в частоте встречаемости заболеваний глаз ( $p = 0,882$ ), сахарного диабета 1 типа ( $p = 0,499$ ), дыхательной системы ( $p = 1,000$ ),

пищеварительной системы ( $p=0,755$ ), мочевыделительной системы ( $p=0,467$ ), варикозной болезни вен нижних конечностей ( $p=0,321$ ).

Таблица 3.2.5 - Структура и частота экстрагенитальных заболеваний в исследуемых группах

Заболевания	Основная группа (n=400)		Контрольная группа (n=400)		P
	абс.	%	абс.	%	
Органов зрения (миопия, дистрофия сетчатки)	137	34,3	140	35,0	0,882
Эндокринной системы (избыточная масса тела, ожирение, диабет, гипотиреоз, гипертиреоз)	138	34,5	91	22,8	<b>&lt; 0,001</b>
Избыточная масса тела и ожирение	101	25,3	48	12,0	<b>&lt; 0,001</b>
Заболевания щитовидной железы	35	8,8	43	10,8	0,405
СД 1 типа	2	0,5	0	0,0	0,499
Дыхательной системы (хр. тонзиллит, хр. синусит, хр. бронхит)	35	8,8	35	8,8	1,000
Сердечно-сосудистой системы (ХАГ)	16	4,0	5	1,2	<b>0,015</b>
Пищеварительной системы (хр. гастрит, колит, хр. холецистит, хр. панкреатит, ГЭРБ)	55	13,7	51	12,7	0,755
Мочевыделительной системы (хр. цистит, МКБ, хр. пиелонефрит)	41	10,3	34	8,5	0,467
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	51	12,8	42	10,5	0,321

При изучении данных гинекологического анамнеза было установлено, что средний возраст наступления менархе в исследуемых группах не различался и составил  $13,1 \pm 1,0$  лет и  $13,3 \pm 1,1$  лет ( $p=0,961$ ). У пациенток обеих групп отмечался регулярный менструальный цикл (374/400 в основной группе против 365/400 в контрольной группе,  $p=0,287$ ).



Оценка частоты встречаемости гинекологических заболеваний представлена в таблице 3.2.6.

Таблица 3.2.6 - Структура и частота гинекологических заболеваний в исследуемых группах

Заболевания	Основная группа (n=400)		Контрольная группа (n=400)		P
	абс.	%	абс.	%	
Доброкачественные заболевания шейки матки	131	32,8	130	32,5	1,000
СПКЯ	10	2,5	18	4,5	0,178
Миома матки	31	7,8	24	6,0	0,401
Кисты яичников	20	5,0	25	6,3	0,539
Эндометриоз	26	6,5	24	6,0	0,884
Бесплодие	26	6,5	14	3,5	0,075

По данным таблицы видно, что основное место в структуре заболеваемости имеет патология шейки матки при ее сопоставимой частоте в исследуемых группах ( $p=1,000$ ). Нами не было выявлено значимых отличий в частоте встречаемости синдрома поликистозных яичников ( $p=0,178$ ), миомы матки ( $p=0,401$ ), кист яичников ( $p=0,539$ ), эндометриоза ( $p=0,884$ ), бесплодия ( $p=0,075$ ).

В ходе анализа данных акушерского анамнеза (таблица 3.2.7) не было выявлено значимых различий в частоте искусственного аборта ( $p=0,825$ ), самопроизвольного выкидыша ( $p=0,247$ ), неразвивающейся и внематочной беременностей ( $p=0,560$  и  $p=0,474$ ).

Таблица 3.2.7 - Данные об исходах предыдущих беременностей

Исходы предыдущих беременностей	Основная группа (n=400)		Контрольная группа (n=400)		P
	абс.	%	абс.	%	
Искусственный аборт	48	12,0	45	11,3	0,825
Самопроизвольный выкидыш	21	5,3	30	7,5	0,247
Неразвивающаяся беременность	52	13,0	46	11,5	0,560
Внематочная беременность	11	2,8	7	1,8	0,474

При оценке паритета в исследуемых группах было выявлено, что в основной группе значимо чаще встречались повторнородящие пациентки (207/400 (51,7%) против 150/400 (37,5%), а в контрольной группе первородящие пациентки (250/400 (62,5%) против 193/400 (48,2%),  $p < 0,001$ ).

При сравнительном анализе осложнений предыдущих беременностей было установлено, что у повторнородящих пациенток основной группы значимо чаще встречался ГСД (23/207 (11,1%) против 4/150 (2,7%),  $p = 0,006$ ) и рождались дети с массой тела более 4000 г (76/207 (36,7%) против 5/150 (3,3%),  $p < 0,001$ ).

Стоит отметить, что количество родов в анамнезе не оказывало значимого влияния на развитие фетальной макросомии в данную беременность. Нами не было выявлено зависимости между паритетом  $\geq 3$  и массой новорожденного  $\geq 4000$  г у повторнородящих пациенток в основной и контрольной группах (16/207 (7,7%) против 7/150 (4,7%),  $p = 0,083$ ).

Также было установлено, что в основной группе преобладали повторнобеременные пациентки (251/400 (62,8%) против 189/400 (47,2%), а в контрольной группе первобеременные пациентки (211/400 (52,8%) против 149/400 (37,2%),  $p < 0,001$ ).

При оценке интергравидарного интервала более 10 лет среди повторнородящих пациенток, нами не было обнаружено значимых отличий между группами (31/207 (15,0%) против 20/150 (13,3%),  $p = 0,776$ ).

Анализируя способы наступления беременности, было выявлено, что у женщин основной группы беременность значимо чаще наступала в результате высокотехнологичных репродуктивных технологий (ВРТ/ЭКО), по сравнению с женщинами контрольной группы (35/400 (8,8%) против 14/400 (3,5%),  $p = 0,002$ ).

### **Особенности течения беременности у пациенток с фетальной макросомией**

При оценке особенностей течения беременности (таблица 3.2.8) нами не было выявлено статистически значимых отличий между группами в частоте возникновения раннего токсикоза ( $p = 0,555$ ), острых респираторных вирусных

заболеваний ( $p=0,722$ ), угрожающего самопроизвольного выкидыша в I и II триместрах беременности ( $p=0,739$  и  $p=0,071$ ), угрожающих преждевременных родов ( $p=0,603$ ), истмико-цервикальной недостаточности ( $p=0,381$ ), анемии ( $p=0,774$ ), гестационной артериальной гипертензии ( $p=0,327$ ), гестационного пиелонефрита ( $p=0,370$ ), внутрипеченочного холестаза ( $p=0,219$ ) и маловодия ( $p=0,772$ ).

В ходе анализа были выявлены существенные различия в частоте встречаемости ГСД ( $p=0,012$ ), отеков во время беременности и многоводия ( $p<0,001$ ).

Таблица 3.2.8 - Осложнения беременности у пациенток в исследуемых группах

Осложнения	Основная группа (n=400)		Контрольная группа (n=400)		P
	абс.	%	абс.	%	
Ранний токсикоз	148	37,0	139	34,8	0,555
ОРВИ	18	4,5	15	3,8	0,722
Угрожающий самопроизвольный выкидыш					
I триместр	92	23,0	97	24,3	0,739
II триместр	46	11,5	30	7,5	0,071
Угрожающие преждевременные роды	6	1,5	9	2,3	0,603
ИЦН	14	3,5	20	5,0	0,381
Анемия беременных	167	41,8	162	40,5	0,774
Гестационная АГ	11	2,8	6	1,5	0,327
Гестационный пиелонефрит	4	1,0	1	0,3	0,370
Отеки беременных	96	24,0	32	8,0	<b>&lt;0,001</b>
Внутрипеченочный холестаз беременных	5	1,3	1	0,3	0,219
Многоводие	42	10,5	13	3,3	<b>&lt;0,001</b>
Маловодие	27	6,8	24	6,0	0,772
ГСД	44	12,5	23	3,5	<b>0,012</b>

Нами также проведен анализ частоты и методов терапии ГСД в исследуемых группах по триместрам (таблица 3.2.9).

Таблица 3.2.9 - Частота и методы терапии ГСД по триместрам в исследуемых группах

Частота выявления ГСД и методы терапии I, II, III тр.	Основная группа (n=400)		Контрольная группа (n=400)		P
	абс.	%	абс.	%	
<b>I триместр</b>					
ГСД	8	2	7	1,8	1,000
ГСД, диетотерапия	7	1,8	4	1,0	0,459
ГСД, инсулинотерапия	1	0,2	3	0,8	
<b>II триместр</b>					
ГСД	27	6,7	13	0,5	<b>0,035</b>
ГСД, диетотерапия	25	6,2	12	0,3	0,543
ГСД, инсулинотерапия	2	0,5	1	0,2	
<b>III триместр</b>					
ГСД	15	3,7	4	1,0	<b>0,021</b>
ГСД, диетотерапия	14	3,5	4	1,0	0,466
ГСД, инсулинотерапия	1	0,2	0	0,0	

В ходе анализа было установлено, что ГСД у женщин основной группы значимо чаще диагностировался во II и III триместрах беременности ( $p=0,035$  и  $p=0,021$ ). Как видно из таблицы, диетотерапия являлась основным методом лечения ГСД в трёх триместрах беременности. Не было выявлено различий в частоте назначения инсулина между исследуемыми группами ( $p>0,05$ ).

В результате анализа общей прибавки массы тела во время беременности в зависимости от массы новорожденного были установлены существенные различия ( $p<0,001$ ). В основной группе медиана общей прибавки массы тела за беременность составила 14,0 кг (11,0; 17,0), в контрольной группе – 11,5 кг (10,0-14,0).

Показатели чрезмерной прибавки массы тела в соответствии с классификацией медицины Института США (2009) [144] также имели

статистически значимые различия в группах и составили 143/400 (35,8%) в основной группе против 49/400 (12,2%) в контрольной группе ( $p < 0,001$ ).

На основании ретроспективного однофакторного анализа путем сопоставления клиничко-анамнестических данных нами определены факторы риска развития фетальной макросомии. Данные представлены в таблице 3.2.10.

Таблица 3.2.10 - Клиничко-анамнестические факторы риска развития фетальной макросомии

Факторы риска	Основная группа		Контрольная группа		P	ОШ	95% ДИ
	абс.	%	абс.	%			
Наследственность по СД 1 и 2 типа, абс. (%)	87/400	21,8	63/400	15,8	<b>0,030</b>	1,49	1,038-2,129
Наследственность по ССЗ, абс. (%)	68/400	17,1	42/400	10,5	<b>0,007</b>	1,76	1,162-2,654
Рост $\geq 170$ см, абс. (%)	178/400	44,2	117/400	29,2	<b>&lt;0,001</b>	1,92	1,434 – 2,571
ИМТ= 25,0-29,9 кг/м <sup>2</sup>	73/400	18,2	40/400	10,0	<b>&lt;0,001</b>	2,00	1,329-3,038
ИМТ $>30$ кг/м <sup>2</sup>	30/400	7,5	8	2,0	<b>&lt;0,001</b>	3,97	1,798-8,778
ГСД в анамнезе, абс./n - повторнородящие (%)	23/207	11,1	4/150	2,67	<b>0,006</b>	4,56	1,544-13,486
Фетальная макросомия в анамнезе абс./n - повторнородящие (%)	76/207	36,7	5/150	3,3	<b>&lt;0,001</b>	16,82	6,603-42,866
Наступление беременности в результате ВРТ/ЭКО	35/400	8,8	14/400	3,5	<b>0,002</b>	2,65	1,403 – 5,008
Чрезмерная прибавка массы тела за беременность	143/400	35,8	49/400	12,3	<b>&lt;0,001</b>	3,99	2,775-5,725

Как демонстрируют данные таблицы, наивысшие (в 16,82 раза) шансы развития фетальной макросомии имеют повторнородящие пациентки с рождением крупного ребенка в предыдущую беременность. При наличии ГСД в

анамнезе вероятность развития фетальной макросомии возрастает в 4,56 раза, при ожирении (ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>) в 3,97 раза, при избыточной массе тела в 2,0 раза, при чрезмерной прибавке в весе в 3,99 раза. В случае применения ВРТ шанс рождения ребенка с массой  $\geq 4000$  г увеличивается в 2,65 раз. Также было установлено, что шансы развития фетальной макросомии увеличиваются при росте беременной более 170 см (в 1,92 раза), отягощенной наследственности по заболеваниям сердечно-сосудистой системы (в 1,76 раза) и сахарному диабету 1 и 2 типа (в 1,49 раза).

Нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития фетальной макросомии на предгравидарном этапе в зависимости от ИМТ, рождения крупного ребенка в анамнезе и отягощенной наследственности по заболеваниям сердечно-сосудистой системы у родственников первой линии родства методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 332. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -3,730 + 0,148X_1 + 2,882X_2 + 1,930X_3,$$

где P – вероятность наличия,  $X_1$  – ИМТ до беременности (кг/м<sup>2</sup>),  $X_2$  – фетальная макросомия в анамнезе (0 – отсутствует, 1 – наличие),  $X_3$  – наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы у родственников первой линии родства (0 – отсутствует, 1 – наличие).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 33,3% наблюдаемой дисперсии фетальной макросомии ( $m \geq 4000$  г). Шансы развития фетальной макросомии возрастали в 1,16 раза при увеличении ИМТ на 1 кг/м<sup>2</sup>, в 17,86 раз при наличии фетальной макросомии в анамнезе и в 6,89 раза при наличии у беременной наследственного анамнеза по заболеваниям сердечно-сосудистой системы у родственников 1-ой линии родства.

При оценке зависимости вероятности рождения ребенка с массой  $\geq 4000$  г. от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 3.2.2).

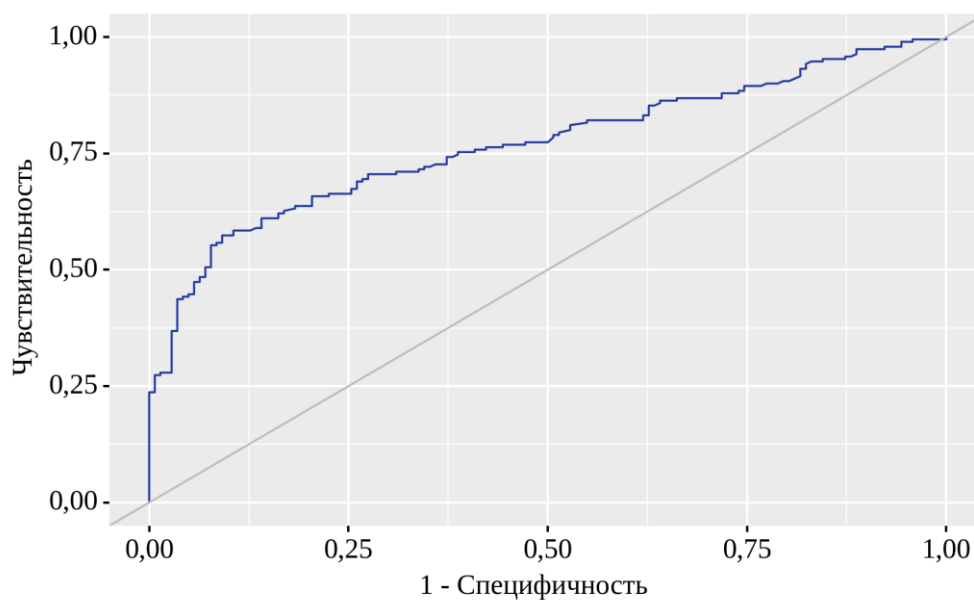


Рисунок 3.2.2 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности массы  $\geq 4000$  г от значения логистической функции P.

Площадь под ROC-кривой составила  $0,768 \pm 0,025$  с 95% ДИ: 0,718 – 0,818. Чувствительность составила 70,5%, специфичность – 71,1%. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

## Особенности родоразрешения и перинатальные исходы у пациенток с фетальной макросомией

Для оценки влияния массы плода на течение и исходы родов был проведен подробный анализ особенностей родоразрешения пациенток (таблица 3.2.11). В первую очередь были проанализированы методы родоразрешения.

Таблица 3.2.11 - Методы родоразрешения

Методы родоразрешения	Основная группа (n=400)		Контрольная группа (n=400)		P
	абс.	%	абс.	%	
Самопроизвольные роды	287	71,8	342	85,6	<b>&lt;0,001</b>
Кесарево сечение	85	21,3	35	8,8	<b>&lt;0,001</b>
Вакуум-экстракция плода	10	2,5	19	4,8	0,130
Акушерские щипцы	2	0,5	1	0,3	1,000

Как видно из таблицы частота самопроизвольного родоразрешения была значимо выше в контрольной группе, чем в основной группе и составила 342/400 (85,6%) против 287/400 (71,8%) ( $p < 0,001$ ). При этом частота экстренного кесарева сечения при фетальной макросомии была в 2,43 раза выше, чем при нормальной массе плода и составила 85/400 (21,3%) против 35/400 (8,8%) ( $p < 0,001$ ). Частота оперативных влагалищных родоразрешений статистически значимо не отличалась между группами ( $p > 0,05$ ).

Средний срок родоразрешения составил в основной группе  $39,9 \pm 0,8$  против  $39,5 \pm 0,9$  недель беременности в контрольной группе. Различия были статистически не значимыми ( $p > 0,05$ ).

Преиндукция/индукция родов значимо чаще проводилась пациенткам из основной группы и составила 141/400 (35,3%) против 42/400 (10,5%) пациенток из контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

При изучении осложнений родов было выявлено, что частота клинически узкого таза значимо чаще встречалась в основной группе, по сравнению с контрольной группой и составила 49/400 (12,3%) против 7/400 (1,8%) ( $p < 0,001$ ). При фетальной макросомии шансы возникновения клинического узкого таза были



выше в 7,84 раза, по сравнению с детьми, рожденными с нормальной массой тела, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 3,504 – 17,529).

Не было выявлено значимых отличий среди таких осложнений, как преждевременное излитие околоплодных вод ( $p=0,066$ ), острая гипоксия плода ( $p=0,664$ ), слабость родовой деятельности ( $p=0,836$ ), угроза разрыва промежности ( $p=0,390$ ), травмы промежности ( $p=0,565$ ), разрыв шейки матки ( $p=0,385$ ).

Медиана общей продолжительности родов в основной группе составила 395 мин. (320; 495), в контрольной группе 410 мин. (340; 505), различия были статистически не значимые ( $p=0,092$ ). В то же время, при сопоставлении II периода родов в зависимости от массы новорожденного были установлены существенные различия. Медиана продолжительности II периода родов (потужного периода) составила 30 мин. (25; 40) в основной группе против 20 мин. (15; 25) в контрольной группе ( $p<0,001$ ).

При анализе послеродовых осложнений (таблица 3.2.12) были выявлены значимые отличия в частоте послеродовых кровотечений ( $p=0,019$ ), кровопотери более 500 мл после самопроизвольных родов ( $p=0,027$ ) и анемии ( $p<0,001$ ). Детальный анализ анемии в послеродовом периоде по степени тяжести показал, что анемия легкой степени значимо чаще встречалась в контрольной группе, а анемия средней и тяжелой степени тяжести в основной группе ( $p<0,001$ ). Нами не было выявлено существенных различий в частоте кровопотери более 1000 мл после кесарева сечения и выполнения ручного обследования стенок послеродовой матки ( $p>0,05$ ).

Таблица 3.2.12 - Частота послеродовых осложнений

Частота послеродовых осложнений, абс. (%)	Основная группа (n=400)		Контрольная группа (n=400)		P
	абс.	%	абс.	%	
Послеродовое кровотечение	16	4,0	2	0,5	0,019
Кровопотеря > 500 мл после самопроизвольных родов	16	4,0	5	1,3	<b>0,027</b>
Кровопотеря > 1000 мл после кесарева сечения	3	0,8	0	0,0	0,249
Ручное обследование	33	8,3	20	5,0	0,088
Анемия в послеродовом периоде	204	5,1	121	30,3	<b>&lt;0,001</b>
Нв >90 г/л	141	35,2	106	26,6	<b>&lt;0,001</b>
Нв 70-89 г/л	56	14,0	12	3,0	
Нв <70 г/л	7	1,8	3	0,8	

При анализе антропометрических данных новорожденных (таблица 3.2.13) показатели длины тела, окружности головки, окружности плеч, окружности груди были значимо больше в основной группе, по сравнению с контрольной ( $p < 0,001$ ). Мужской пол плода значимо чаще встречался в основной группе (233/400 (68,1%), по сравнению с контрольной группой (184/400 (49,9%) ( $p < 0,001$ ). Обращает на себя внимание, что новорожденные из основной группы значимо чаще имели избыточную массу тела ( $\text{ПИ} > 24 \text{ кг/см}^3$ ) и дисгармоничное развитие ( $\text{КГ} > 22,5 \text{ кг/м}^3$ ), с преобладанием массы над длиной тела ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3.2.13 - Характеристика новорожденных

Характеристика новорожденных	Основная группа (n=400)	Контрольная группа (n=400)	P
масса тела/кг, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	4170 г (4060; 4301)	3334 г (3200; 3456)	<b>&lt;0,001</b>
длина тела/см, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	55 (55; 56)	52 (51; 53)	<b>&lt;0,001</b>
Окружность головки/см, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	37 (36; 38)	35 (35; 36)	<b>&lt;0,001</b>
Окружность плеч/см, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	41 (40;42)	37 (37; 38)	<b>&lt;0,001</b>
Окружность груди/см, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	36 (35; 37)	34 (33; 34)	<b>&lt;0,001</b>
Мужской пол, абс. %	233 (68,1)	184 (49,9)	<b>&lt;0,001</b>
КГ (22,5-25,5)/ кг/м <sup>3</sup> , абс. %	229 (57,2)	261 (65,2)	<b>0,020</b>
КГ <22,5/ кг/м <sup>3</sup> , абс. %	38 (9,5)	52 (13,0)	0,145
КГ >25,5/кг/м <sup>3</sup> , абс. %	133 (33,3)	87 (21,8)	<b>&lt;0,001</b>
ПИ >24 кг/см <sup>3</sup> , абс. %	182 (45,5)	122 (30,5)	<b>&lt;0,001</b>

Анализ неонатальных осложнений (таблица 3.2.14) показал, что в основной группе значимо чаще встречались переломы ключиц ( $p=0,011$ ) и кефалогематомы ( $p=0,028$ ). Обращает на себя внимание, что при крупных размерах новорожденных значимо чаще выявлялись врожденные пороки развития плода, преимущественно со стороны сердечно-сосудистой системы ( $p=0,003$ ). Нами не было выявлено существенных различий в частоте таких осложнений, как дистония плечиков ( $p=0,250$ ), диабетическая фетопатия ( $p=0,250$ ), асфиксия ( $p=0,616$ ), судороги (1,000), паралич плечевого сплетения ( $p=1,000$ ), внутрижелудочковое кровоизлияние ( $p=0,178$ ), гипогликемия ( $p=0,499$ ) и гипербилирубинемия ( $p=0,628$ ).

Таблица 3.2.14 - Частота неонатальных осложнений

Неонатальные осложнения, абс. (%)	Основная группа (n=400)		Контрольная группа (n=400)		P
	абс.	%	абс.	%	
Дистоция плечиков	3	0,8	0	0,0	0,250
Асфиксия	3	0,8	1	0,3	0,616
Судороги	1	0,3	0	0,0	1,000
Перелом ключицы	18	4,5	5	1,3	<b>0,011</b>
Паралич плечевого сплетения	1	0,3	0	0,0	1,000
Кефалогематома	29	7,3	14	3,5	<b>0,028</b>
Внутрижелудочковые кровоизлияния	18	4,5	10	2,5	0,178
Гипогликемия	2	0,5	0	0,0	0,499
Гипербилирубинемия	40	10,0	35	8,8	0,628
Диабетическая фетопатия	3	0,8	0	0,0	0,250
ВПР плода	48	12,0	19	4,8	<b>&lt;0,001</b>
ВПС плода	38	9,5	16	4,0	<b>0,003</b>

**Особенности течения беременности, родов и неонатальные исходы у пациенток с фетальной макросомией, в зависимости от наличия или отсутствия углеводных нарушений**

Для решения второй поставленной задачи пациентки основной группы были разделены на подгруппы: I подгруппа- пациентки с ГСД и массой плода  $\geq 4000$  г (n=44), II подгруппа – пациентки, не имеющие нарушений в углеводном обмене и массой плода  $\geq 4000$  г (n=356). Контрольную группу составили пациентки, не имеющие нарушений в углеводном обмене и массой новорожденного от 3000-3640 г (n=377).

При сравнении клинико-anamnestических характеристик пациенток с фетальной макросомией, в зависимости от наличия или отсутствия углеводных нарушений, был выявлен ряд особенностей (таблица 3.2.15). Пациентки с ГСД и фетальной макросомией по сравнению с контрольной группой значительно чаще имели отягощенную наследственность по сахарному диабету ( $p < 0,001$ ), ожирение ( $p < 0,001$ ), хроническую артериальную гипертензию ( $p < 0,001$ ), рождение крупного

ребенка и ГСД в анамнезе ( $p < 0,001$ ). Пациентки без нарушений в углеводном обмене и фетальной макросомией, по сравнению с контрольной группой, значимо чаще имели отягощенную наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы ( $p = 0,004$ ), рост более 170 см ( $p < 0,001$ ), избыточную массу тела ( $p < 0,001$ ), ожирение ( $p < 0,001$ ), рождение крупного ребенка в анамнезе ( $p < 0,001$ ), являлись повторнобеременными ( $p = 0,013$ ) и повторнородящими ( $p < 0,001$ ). Стоит заметить, что у пациенток данной подгруппы значимо чаще беременность наступала в результате применения ВРТ/ЭКО ( $p = 0,004$ ).

Таблица 3.2.15 - Клинико-анамнестическая характеристика обследованных пациенток

Характеристика пациенток	Масса плода $\geq 4000$ г		Контроль (n=377)	P*
	I подгруппа ГСД+ (n=44)	II подгруппа ГСД- (n=356)		
	1	2	3	
Возраст, лет	32 (31; 35)	32 (29; 34)	31 (29; 34)	$P_{1-2} = 0,156$ $P_{1-3} = 0,051$ $P_{2-3} = 0,308$
Наследственность по СД	20 (45,5)	67 (18,8)	55 (14,6)	$P_{1-2} = 0,400$ $P_{1-3} < 0,001^*$ $P_{2-3} = 0,124$
Наследственность по ССЗ	9 (20,5)	59 (16,7)	36 (9,5)	$P_{1-2} = 0,759$ $P_{1-3} = 0,051$ <b><math>P_{2-3} = 0,004</math></b>
Рост беременной $>170$ см	20 (45,5)	157 (44,1)	111 (29,4)	$P_{1-2} = 0,122$ $P_{1-3} = 0,046$ <b><math>P_{2-3} &lt; 0,001</math></b>
ИМТ = 25,0-29,9 кг/м <sup>2</sup>	7 (15,9)	66 (18,5)	35 (9,3)	$P_{1-2} = 0,738$ $P_{1-3} = 0,262$ <b><math>P_{2-3} &lt; 0,001</math></b>
ИМТ = 30,0-34,9 кг/м <sup>2</sup>	6 (13,6)	14 (3,9)	5 (1,3)	$P_{1-2} = 0,705$ <b><math>P_{1-3} &lt; 0,001</math></b> $P_{2-3} = 0,035$
ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup>	8 (18,2)	22 (6,2)	5 (1,3)	$P_{1-2} = 0,736$ <b><math>P_{1-3} &lt; 0,001</math></b> <b><math>P_{2-3} &lt; 0,001</math></b>
Фетальная макросомия в анамнезе	13/24 (54,2)	63/183 (34,4)	5/144 (3,5)	$P_{1-2} = 0,024$ <b><math>P_{1-3} &lt; 0,001</math></b> <b><math>P_{2-3} &lt; 0,001</math></b>
ГСД в анамнезе	16/24 (66,7)	7/183 (3,8)	2/144 (1,4)	$P_{1-2} = 0,184$ <b><math>P_{1-3} &lt; 0,001</math></b> $P_{2-3} = 0,320$
ХАГ	5 (11,4)	11 (3,1)	4 (1,1)	$P_{1-2} = 0,656$ <b><math>P_{1-3} &lt; 0,001</math></b> $P_{2-3} = 0,067$
Повторнобеременные	29 (65,9)	222 (62,4)	201 (53,3)	$P_{1-2} = 0,077$ $P_{1-3} = 0,154$ <b><math>P_{2-3} = 0,013</math></b>
Повторнородящие	24 (54,5)	183 (51,4)	144 (38,2)	$P_{1-2} = 0,026$ $P_{1-3} = 0,054$ <b><math>P_{2-3} &lt; 0,001</math></b>
Наступление беременности в результате ВРТ/ЭКО	5 (11,4)	30 (8,5)	13 (3,4)	$P_{1-2} = 1,000$ $P_{1-3} = 0,040$ <b><math>P_{2-3} = 0,004</math></b>

\*Уровень значимости  $p \leq 0,017$  (с поправкой Бонферрони)

### **Течение и исходы беременности**

При сравнении течения беременности у женщин в обследованных подгруппах были выявлены некоторые отличия (таблица 3.2.16). У пациенток с ГСД значительно чаще беременность протекала на фоне угрожающих преждевременных родов ( $p=0,011$ ), анемии ( $p<0,001$ ) и гестационной артериальной гипертензии ( $p=0,005$ ). Анемия являлась самым частым осложнением беременности и встречалась у 39/44 (88,6%) пациенток с ГСД и фетальной макросомией.

Отеки беременных наиболее часто выявлялись у женщин без углеводных нарушений и фетальной макросомией ( $p<0,001$ ). В контрольной группе частота их возникновения была гораздо ниже (7,7%).

У пациенток в обеих подгруппах достаточно частыми осложнениями беременности являлись многоводие и чрезмерная прибавка в весе ( $p<0,001$ ). Хотя более высокие показатели частоты данных осложнений характеризовали пациенток с ГСД.

Таблица 3.2.16 - Осложнения беременности у пациенток с фетальной макросомией в зависимости от нарушений в углеводном обмене

Осложнения беременности	Масса плода $\geq 4000$ г		Контроль (n=377)	P*
	I подгруппа ГСД+ (n=44)	II подгруппа ГСД- (n=356)		
	1	2	3	
Угрожающий самопроизвольный выкидыш	12 (27,3)	100 (28,1)	113 (30,0)	$P_{1-2} = 0,949$ $P_{1-3} = 0,845$ $P_{2-3} = 0,632$
I триместр	11 (25,0)	81 (22,8)	93 (24,7)	$P_{1-2} = 0,886$ $P_{1-3} = 0,892$ $P_{2-3} = 0,602$
II триместр	5 (11,4)	41 (11,5)	28 (7,4)	$P_{1-2} = 0,826$ $P_{1-3} = 0,534$ $P_{2-3} = 0,077$
Угрожающие преждевременные роды	6 (13,6)	13 (3,7)	27 (7,2)	<b><math>P_{1-2} = 0,011</math></b> $P_{1-3} = 0,225$ $P_{2-3} = 0,054$
ИЦН	0 (0,0)	14 (3,9)	20 (5,3)	$P_{1-2} = 0,366$ $P_{1-3} = 0,234$ $P_{2-3} = 0,480$
Анемия беременных	39 (88,6)	129 (36,2)	35 (9,3)	<b><math>P_{1-2} &lt; 0,001</math></b> <b><math>P_{1-3} &lt; 0,001</math></b> $P_{2-3} = 0,966$
Гестационная АГ	4 (9,1)	7 (2,0)	5 (1,3)	$P_{1-2} = 0,026$ <b><math>P_{1-3} = 0,005</math></b> $P_{2-3} = 0,696$
Гестационный пиелонефрит	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	$P_{1-2} = 0,213$ $P_{1-3} = 0,501$ $P_{2-3} = 0,978$
Отеки беременных	7 (15,9)	87 (24,4)	29 (7,7)	$P_{1-2} = 0,285$ $P_{1-3} = 0,119$ <b><math>P_{2-3} &lt; 0,001</math></b>
Внутрипеченочный холестаз беременных	1 (2,3)	4 (1,1)	1 (0,3)	$P_{1-2} = 0,943$ $P_{1-3} = 0,501$ $P_{2-3} = 0,336$
Многоводие	9 (20,5)	33 (9,3)	11 (2,9)	$P_{1-2} = 0,044$ <b><math>P_{1-3} &lt; 0,001</math></b> <b><math>P_{2-3} &lt; 0,001</math></b>
Маловодие	2 (4,5)	25 (7,0)	23 (6,1)	$P_{1-2} = 0,765$ $P_{1-3} = 0,940$ $P_{2-3} = 0,723$
Чрезмерная прибавка в весе	23 (52,3)	120 (33,7)	44 (11,7)	$P_{1-2} = 0,024$ <b><math>P_{1-3} &lt; 0,001</math></b> <b><math>P_{2-3} &lt; 0,001</math></b>

\*Уровень значимости  $p \leq 0,017$  (с поправкой Бонферрони)



## Акушерские и неонатальные осложнения родов при фетальной макросомии

Медиана срока беременности на момент родов между подгруппами достоверно не различалась и составила у пациенток с ГСД 39,8 недель (39,1; 40,4), у пациенток без нарушений углеводного обмена 40,1 недель (39,4; 40,4) и в контрольной группе 39,5 недель (39,0; 40,3).

Основным показанием к кесареву сечению в обеих подгруппах послужил клинически узкий таз ( $p < 0,001$ ). Среди других осложнений, возникших в родах, не было выявлено значимых отличий ( $p > 0,05$ ) (таблица 3.2.17).

Таблица 3.2.17 - Осложнения родов у пациенток с фетальной макросомией в зависимости от нарушений в углеводном обмене

Осложнения родов	Масса плода $\geq 4000$ г		Контроль (n=377)	P*
	I подгруппа ГСД+ (n=44)	II подгруппа ГСД- (n=356)		
	1	2		
			3	
ПИОВ	6 (13,6)	48 (13,5)	67 (17,8)	$P_{1-2} = 0,837$ $P_{1-3} = 0,635$ $P_{2-3} = 0,135$
Слабость родовой деятельности	4 (9,1)	9 (2,5)	9 (2,4)	$P_{1-2} = 0,063$ $P_{1-3} = 0,049$ $P_{2-3} = 0,908$
Острая гипоксия плода	1 (2,3)	23 (6,5)	26 (6,9)	$P_{1-2} = 0,444$ $P_{1-3} = 0,391$ $P_{2-3} = 0,930$
Дистоция плечиков	1 (2,3)	2 (0,6)	0 (0,0)	$P_{1-2} = 0,753$ $P_{1-3} = 0,196$ $P_{2-3} = 0,454$
Экстренное кесарево сечение	11 (25,0)	74 (20,8)	33 (8,8)	$P_{1-2} = 0,654$ <b><math>P_{1-3} = 0,003</math></b> <b><math>P_{2-3} &lt; 0,001</math></b>
Клинически узкий таз	6 (13,6)	44 (12,4)	6 (1,6)	$P_{1-2} = 1,000$ <b><math>P_{1-3} &lt; 0,001</math></b> <b><math>P_{2-3} &lt; 0,001</math></b>
Вакуум-экстракция плода	0 (0,0)	6 (1,7)	18 (4,8)	$P_{1-2} = 0,834$ $P_{1-3} = 0,277$ $P_{2-3} = 0,033$
Угроза разрыва промежности/травмы промежности	26 (59,1)	221 (62,1)	201 (53,3)	$P_{1-2} = 0,826$ $P_{1-3} = 0,571$ $P_{2-3} = 0,021$

\*Уровень значимости  $p \leq 0,017$  (с поправкой Бонферрони)

### Течение послеродового периода

Родильницы с крупными размерами плода входят в группу риска по возникновению послеродовых кровотечений. В подгруппе пациенток без ГСД наблюдалось значимое увеличение частоты данного осложнения ( $p=0,001$ ), достоверно чаще кровопотеря после самопроизвольных родов составляла более 500 мл ( $p=0,014$ ), а после кесарева сечения более 1000 мл ( $p=0,011$ ). Анемия в послеродовом периоде в обеих подгруппах являлась самым частым осложнением и составила у пациенток с ГСД 47,7% и без нарушений углеводного обмена 51,4% (таблица 3.2.19).

Таблица 3.2.19 - Течение послеродового периода

Осложнения в послеродовом периоде	Масса новорожденного $\geq 4000$ г		Контроль (n=377)	P*
	I подгруппа ГСД+ (n=44)	II подгруппа ГСД- (n=356)		
	1	2	3	
Послеродовое кровотечение	2 (4,5)	12 (3,4)	1 (0,3)	$P_{1-3} = 0,025$ <b><math>P_{2-3} = 0,001</math></b>
Кровопотеря > 500 мл после самопроизвольных родов	1 (2,3)	15 (4,2)	4 (1,1)	$P_{1-3} = 0,974$ <b><math>P_{2-3} = 0,014</math></b>
Кровопотеря > 1000 мл после кесарева сечения	0 (0,0)	3 (0,8)	0 (0,0)	<b><math>P_{2-3} = 0,011</math></b>
Ручное обследование	1 (2,3)	37 (10,4)	22 (5,8)	$P_{1-3} = 0,526$ $P_{2-3} = 0,023$
Анемия в послеродовом периоде	21 (47,7)	183 (51,4)	111 (29,4)	$P_{1-3} = 0,021$ <b><math>P_{2-3} &lt; 0,001</math></b>
НЬ >90 г/л	14 (31,8)	127 (35,7)	97 (25,9)	$P_{1-3} = 0,492$ <b><math>P_{2-3} = 0,004</math></b>
НЬ 70-89 г/л	7 (15,9)	49 (13,8)	11 (2,9)	<b><math>P_{1-3} = 0,000</math></b> <b><math>P_{2-3} &lt; 0,001</math></b>
НЬ <70 г/л	0 (0,0)	7 (2,0)	3 (0,8)	$P_{1-3} = 1,000$ $P_{2-3} = 0,295$

\*Уровень значимости  $p \leq 0,017$  (с поправкой Бонферрони)

### **3.3. Исходы родов при активной и выжидательной тактиках у пациенток с фетальной макросомией**

Учитывая отсутствие общепринятых рекомендаций по тактике родоразрешения пациенток с фетальной макросомией, 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  $\geq 4000$  г в зависимости от срока преиндукции/индукции родов и родоразрешения (между 39<sup>0</sup> и 41<sup>6</sup> неделями беременности).

В результате работы были проанализированы 590 историй родов женщин, родивших детей с массой  $\geq 4000$  г. в период с 2016 по 2019 годы. После отбора пациенток в соответствии с критериями включения и исключения, в исследовании остались 328 женщин и их новорожденные дети.

С целью анализа исходов родоразрешения (метод родоразрешения, материнские и неонатальные осложнения) все обследованные беременные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу (активная тактика) было включено 38 пациенток в сроке 39<sup>0-6</sup> 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. Во 2-ю группу (выжидательная тактика) было включено 290 пациенток в сроке 40<sup>0-41<sup>6</sup></sup> недель беременности, у которых развилась спонтанная родовая деятельность или была проведена преиндукция родов при диагностике фетальной макросомии или тенденции к перенашиванию беременности (41<sup>0-6</sup> 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 40<sup>0-6</sup> недель беременности, во 2-ю подгруппу – 51 пациентка в сроке 41<sup>0-6</sup> недель беременности.

Для оценки состояния шейки матки у всех пациенток была использована модифицированная шкала Бишоп [148]. Во всех наблюдениях, где проводилась преиндукция родов, оценка состояния шейки матки свидетельствовала о неготовности мягких родовых путей и соответствовала незрелой и недостаточно зрелой шейке матки. При незрелой шейке матки (5 баллов и менее по шкале Бишоп), как правило, первоочередным препаратом для подготовки мягких родовых путей являлся мифепристон. В некоторых случаях изначально применялись немедикаментозные методы подготовки шейки матки к родам с использованием дилатационных расширителей цервикального канала (цервикальный дилатационный катетер или гигроскопические расширители цервикального канала), либо их комбинации с мифепристоном. При достижении недостаточно зрелой шейки матки (6–7 баллов по шкале Бишоп) преиндукцию родов осуществляли с помощью простагландин содержащего геля. При отсутствии развития регулярной родовой деятельности при достижении зрелости мягких родовых путей после преиндукции (8 баллов и более по шкале Бишоп) проводили родовозбуждение (амниотомию и/или внутривенное введение окситоцина).

При сравнении исследуемых групп не было обнаружено статистически значимых различий в средних значениях возраста, включая пациенток старше 35 лет, индекса массы тела, а также частоты встречаемости анатомически узкого таза (таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1 - Клинико-анамнестическая характеристика женщин в исследуемых группах

Недели беременности	39 <sup>0</sup> -39 <sup>6</sup>	40 <sup>0</sup> -40 <sup>6</sup>	41 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup>	P*
Тактика/ Характеристика	Активная (n=38)	Выжидательная (n=239)	Выжидательная (n=51)	
	1	2	3	
Возраст/лет, М (SD)	30,0 (3,5)	29,0 (3,8)	29,0 (3,7)	P <sub>1-2</sub> =0,170 P <sub>1-3</sub> =0,218
Возраст > 35 лет, абс. %	3 (7,9%)	20 (8,4%)	4 (7,8%)	P <sub>1-2</sub> = 0,827 P <sub>1-3</sub> = 0,697
Индекс массы тела/кг/м <sup>2</sup> , Me (Q1; Q3)	23,5 (21,3; 25,6)	25,9 (23,8; 28,2)	24,1 (21,7; 26,7)	P <sub>1-2</sub> =0,121 P <sub>1-3</sub> = 0,144
Анатомически узкий таз 1 ст., абс. %	3 (7,9%)	9 (3,8%)	12 (23,5%)	P <sub>1-2</sub> =0,464 P <sub>1-3</sub> =0,096

\*Уровень значимости  $p \leq 0,017$  (с поправкой Бонферрони)

В ниже представленной таблице 3.3.2 отражены особенности течения беременности в исследуемых группах. Частота соматических заболеваний и осложнений беременности, которые могли бы повлиять на выбор срока родов, была сопоставима между группами ( $p > 0,05$ ). Среди осложнений беременности преждевременное излитие околоплодных вод и длительный безводный промежуток (более 12 часов) статистически значимо чаще встречались при активной тактике в 39<sup>0-6</sup> недель беременности, по сравнению с выжидательной тактикой в 40<sup>0-6</sup> недель (21/38 (55,3%) против 34/239 (14,2%)) и в 41<sup>0-6</sup> недель беременности (21/38 (55,3%) против 4/51 (7,8%)). После 41 недели беременности у женщин значимо чаще диагностировалось маловодие, а также увеличивалась частота хронической гипоксии плода, отражением которой являлось мекониальное окрашивание околоплодных вод.

Таблица 3.3.2 - Особенности течения беременности в исследуемых группах

Недели беременности	39 <sup>0</sup> -39 <sup>6</sup>	40 <sup>0</sup> -40 <sup>6</sup>	41 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup>	P*
Тактика/ Характеристика	Активная (n=38)	Выжидательная (n=239)	Выжидательная (n=51)	
	1	2	3	
Возраст/лет, M (SD)	30,0 (3,5)	29,0 (3,8)	29,0 (3,7)	P <sub>1-2</sub> =0,170 P <sub>1-3</sub> =0,218
Возраст > 35 лет, абс. %	3 (7,9%)	20 (8,4%)	4 (7,8%)	P <sub>1-2</sub> = 0,827 P <sub>1-3</sub> = 0,697
Индекс массы тела/кг/м <sup>2</sup> , Me (Q1; Q3)	23,5 (21,3; 25,6)	25,9 (23,8; 28,2)	24,1 (21,7; 26,7)	P <sub>1-2</sub> =0,121 P <sub>1-3</sub> = 0,144
Анатомически узкий таз 1 ст., абс. %	3 (7,9%)	9 (3,8%)	12 (23,5%)	P <sub>1-2</sub> =0,464 P <sub>1-3</sub> =0,096
Хроническая артериальная гипертензия, абс. %	1 (2,6%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	P <sub>1-2</sub> =0,642 P <sub>1-3</sub> = 0,427
Гестационная артериальная гипертензия, абс. %	2 (6,1%)	5 (2,1%)	0 (0,0%)	P <sub>1-2</sub> =0,548 P <sub>1-3</sub> = 0,180
Маловодие, абс. %	2 (5,3%)	23 (9,6%)	12 (23,5%)	<b>P<sub>1-2</sub>=0,011</b> P <sub>1-3</sub> =0,041
Многоводие, абс. %	4 (10,5%)	32 (13,4%)	7 (13,7%)	P <sub>1-2</sub> = 0,820 P <sub>1-3</sub> = 0,898
Преждевременн ый разрыв плодных оболочек, абс. %	21 (55,3%)	34 (14,2%)	4 (7,8%)	<b>P<sub>1-2</sub>&lt;0,001;</b> <b>P<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
Безводный промежуток более 12 час., абс. (%)	9 (23,7%)	15 (6,3%)	1 (2,0%)	<b>P<sub>1-2</sub>&lt;0,001;</b> <b>P<sub>1-3</sub>&lt;0,001</b>
Мекониальное окрашивание околоплодных вод, абс. (%)	3 (9,1%)	17 (7,1%)	14 (27,5%)	P <sub>1-2</sub> = 0,869 P <sub>1-3</sub> =0,040

\*Уровень значимости p ≤ 0,017 (с поправкой Бонферрони)

При активной и выжидательной тактике преиндукция родов проводилась у женщин при наличии неготовности мягких родовых путей к родам (таблица 3.3.3). Незрелая шейка матки диагностировалась в сроке 39<sup>0-6</sup> недель беременности у

30/38 (78,9%) пациенток 1-й группы, в 40<sup>0-6</sup> недель беременности – у 41/50 (82,0%) пациенток 2-й группы 1-й подгруппы, в 41<sup>0-6</sup> недель беременности – у 22/27 (81,5%) пациенток 2-й группы 2-й подгруппы; недостаточно зрелая шейка матки – у 8/38 (21,1%) пациенток в сроке 39<sup>0-6</sup> недель беременности, у 9/50 (18,0%) пациенток в сроке 40<sup>0-6</sup> недель беременности, у 5/27 (18,5%) пациенток в сроке 41<sup>0-6</sup> недель беременности. Между группами не было выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,017$ ).

Таблица 3.3.3 - Оценка степени «зрелости» шейки матки к родам по шкале Бишоп

Состояние зрелости родовых путей по шкале Бишоп	39 <sup>0-6</sup> (n=38)	40 <sup>0-6</sup> (n=50)	41 <sup>0-6</sup> (n=27)	P*
	1	2	3	
Незрелая шейка матки (Бишоп 0-5 баллов), абс. %	30 (78,9%)	41 (82,0%)	22 (81,5%)	P <sub>1-2</sub> =0,931 P <sub>1-3</sub> =0,950 P <sub>2-3</sub> =0,800
Недостаточно зрелая шейка матки (Бишоп 6-7 баллов), абс. %	8 (21,1%)	9 (18,0%)	5 (18,5%)	P <sub>1-2</sub> =0,931 P <sub>1-3</sub> =0,950 P <sub>2-3</sub> =0,800

\*Уровень значимости  $p \leq 0,017$  (с поправкой Бонферрони)

Там, где проводилась преиндукция/индукция родов, регулярная родовая деятельность развилась в 39<sup>0-6</sup> недель у 33/38 (86,8%) пациенток, в 40<sup>0-6</sup> недель – у 43/50 (86,0%) пациенток и в 41<sup>0-6</sup> недель беременности – у 24/27 (88,9%) пациенток. Нами было отмечено, что временной интервал от начала преиндукции родов до рождения ребенка у женщин с незрелой шейкой матки составлял 2–3 суток (Me – 2 суток, Q1–Q3: 0,9–3,0), а при недостаточной зрелости шейки матки – 1–2 суток (Me – 1 сутки, Q1–Q3: 0,5–2,0).

В таблице 3.3.4 представлены особенности течения родов у женщин в исследуемых группах. Средний срок беременности на момент преиндукции родов

у пациенток составил 39,3 (0,4) недель в 1-й группе, 40,3 (0,1) недель – во 2-й группе 1-й подгруппе, 41,0 (0,3) недель – во 2-й группе 2-й подгруппе.

Сравнительный анализ методов родоразрешения у первородящих пациенток показал значимое увеличение частоты кесарева сечения при активной тактике в 39<sup>0-6</sup> недель, по сравнению с выжидательной тактикой в 40<sup>0-6</sup> недель беременности (21/38 (55,3%) против 64/239 (26,8%),  $p=0,001$ ). При этом частота осложнений в родах (клинически узкий таз, острая гипоксия плода, слабость родовой деятельности), послужившая показанием к кесареву сечению, статистически значимо не отличалась между группами. Тем не менее, следует отметить, что наиболее частым осложнением в родах на всех сроках беременности являлся клинически узкий таз.

Частота оперативного влагалищного родоразрешения путем вакуум-экстракции плода была сопоставима между группами на всех исследуемых сроках беременности ( $p>0,05$ ). Основными показаниями к вакуум-экстракции плода являлись слабость потуг и острая гипоксия плода.

Обращает на себя внимание значимое увеличение разрывов промежности и выполнения эпизио-/перинеотомии при активной тактике в 39<sup>0-6</sup> недель беременности, по сравнению с выжидательной тактикой в 41<sup>0-6</sup> недель беременности (16/38 (42,1%) против 7/51 (3,7%),  $p=0,001$ ).

Частота встречаемости гипотонического кровотечения и послеродового эндометрита статистически значимо не различалась между группами ( $p>0,017$ ).



Таблица 3.3.4 - Особенности течения родов у женщин в исследуемых группах в зависимости от срока беременности

Недели беременности	39 <sup>0</sup> -39 <sup>6</sup>	40 <sup>0</sup> -40 <sup>6</sup>	41 <sup>0</sup> -41 <sup>6</sup>	P*
Тактика/ Характеристика	Активная (n=38)	Выжидательная (n=239)	Выжидательная (n=51)	
	1	2	3	
Преиндукция родов	38	50	27	–
Спонтанные роды	–	189	24	–
Средний срок беременности на момент родоразрешения/нед, М (SD)	39,6 (0,4)	40,4 (0,3)	41,2 (0,2)	–
Средний срок беременности на момент преиндукции родов/нед, М (SD)	39,3 (0,4)	40,3 (0,1)	41,0 (0,3)	–
Общая продолжительность родов/мин, М (SD)	534 (167,3)	513 (137,9)	501 (187,3)	P <sub>1-2</sub> =0,036 P <sub>1-3</sub> =0,322
Кесарево сечение, абс. %	21 (55,3%)	64 (26,8%)	18 (35,3%)	<b>P<sub>1-2</sub>=0,001</b> P <sub>1-3</sub> =0,180
Вакуум-экстракция плода, абс. %	2 (5,3%)	8 (3,3%)	0 (0,0%)	P <sub>1-2</sub> =0,904 P <sub>1-3</sub> =0,180
Клинически узкий таз, абс. %	8 (21,1%)	37 (15,5%)	9 (17,6%)	P <sub>1-2</sub> =0,530 P <sub>1-3</sub> =0,895
Острая гипоксия плода, абс.%	5 (13,2%)	17 (7,1%)	4 (7,8%)	P <sub>1-2</sub> =0,338 P <sub>1-3</sub> =0,640
Слабость родовой деятельности, абс. %	5 (13,2%)	10 (4,2%)	2 (3,9%)	P <sub>1-2</sub> =0,559 P <sub>1-3</sub> =0,229
Отсутствие эффекта от преиндукции родов, абс. %	5 (13,2%)	7 (14,0%)	3 (11,1%)	P <sub>1-2</sub> =0,842 P <sub>1-3</sub> =0,892
Эпидуральная аналгезия, абс. %	21 (55,3%)	132 (55,2%)	30 (58,8%)	P <sub>1-2</sub> =0,864 P <sub>1-3</sub> =0,905
Гипотоническое кровотечение, абс. (%)	2 (5,3%)	6 (2,5%)	2 (3,9%)	P <sub>1-2</sub> =0,675 P <sub>1-3</sub> =0,830
Эпизиотомия/перинеотомия, разрывы промежности, абс. (%)	16 (42,1%)	94 (39,3%)	7 (13,7%)	P <sub>1-2</sub> =0,884 <b>P<sub>1-3</sub>=0,001</b>
Эндометрит, абс. (%)	1 (2,6%)	2 (0,8%)	1 (2,0%)	P <sub>1-2</sub> =0,881 P <sub>1-3</sub> =0,609

\*Уровень значимости  $p \leq 0,017$  (с поправкой Бонферрони)

### 3.4. Состояние новорожденных

Медиана массы тела, длины тела, окружности головки, плеч, груди у крупных новорожденных имели значимые отличия по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). У пациенток без ГСД крупные новорожденные значительно чаще имели дисгармоничное телосложение ( $КГ > 25,5 \text{ кг/м}^3$ ). Наибольшее число

случаев диагностики врожденных пороков сердца встречалось у крупных новорожденных, однако, значимые отличия были выявлены в подгруппе пациенток без ГСД. Нами не было выявлено различий в частоте родового травматизма (переломы ключицы, кефалогематомы) между подгруппами ( $p > 0,017$ ) (таблица 3.4.1).

Таблица 3.4.1 – Антропометрическая характеристика новорожденных

Характеристика новорожденных	Масса плода $\geq 4000$ г		Контроль (n=377)	P*
	I подгруппа ГСД+ (n=44)	II подгруппа ГСД- (n=356)		
масса тела/кг, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	4195 (4078; 4312)	4170 (4060; 4300)	3340 (3200; 3460)	<b>P<sub>1-3</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>2-3</sub> &lt; 0,001</b>
длина тела/см, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	55 (55; 57)	55 (55; 56)	52 (51; 53)	<b>P<sub>1-3</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>2-3</sub> &lt; 0,001</b>
Окружность головки/см, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	37 (36; 37)	37 (36; 38)	35 (35; 36)	<b>P<sub>1-3</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>2-3</sub> &lt; 0,001</b>
Окружность плеч/см, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	41 (41; 42)	41 (40; 42)	37 (37; 38)	<b>P<sub>1-3</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>2-3</sub> &lt; 0,001</b>
Окружность груди/см, Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	36 (35; 37)	36 (35; 37)	34 (33; 35)	<b>P<sub>1-3</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>2-3</sub> &lt; 0,001</b>
КГ (22,5-25,5)/ Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	24 (23; 26)	25 (24; 26)	24 (23; 25)	<b>P<sub>1-3</sub> &lt; 0,001</b> <b>P<sub>2-3</sub> &lt; 0,001</b>
КГ (22,5-25,5)/ кг/м <sup>3</sup> , абс. %	24 (54,5)	206 (57,9)	246 (65,3)	P <sub>1-3</sub> = 0,161 P <sub>2-3</sub> = 0,040
КГ <22,5/ кг/м <sup>3</sup> , абс. %	8 (18,2)	30 (8,4)	49 (13,0)	P <sub>1-3</sub> = 0,342 P <sub>2-3</sub> = 0,046
КГ >25,5/кг/м <sup>3</sup> , абс. %	12 (27,3)	120 (33,7)	82 (21,8)	P <sub>1-3</sub> = 0,405 <b>P<sub>2-3</sub> &lt; 0,001</b>
Перелом ключицы	1 (2,3)	17 (4,8)	5 (1,3)	P <sub>1-3</sub> = 0,954 P <sub>2-3</sub> = 0,596
Кефалогематома	2 (4,5)	27 (7,6)	14 (3,7)	P <sub>1-3</sub> = 0,886 P <sub>2-3</sub> = 0,035
ВПС плода	5 (11,4)	33 (9,3)	14 (3,7)	P <sub>1-3</sub> = 0,054 <b>P<sub>2-3</sub> = 0,004</b>

\*Уровень значимости  $p \leq 0,017$  (с поправкой Бонферрони)

В таблице 3.4.2 представлены особенности состояния новорожденных при активной и выжидательной тактиках. Все дети родились живыми, показатели оценки состояния по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, масса и длина тела новорожденных значимо не различались между группами ( $p > 0,017$ ). Медианы массы тела новорожденных в группах составляли 4180 г в 39<sup>0-6</sup> недель, 4110 г в

40<sup>0-6</sup> недель и 4145 г в 41<sup>0-6</sup> недель беременности без значимых отличий между группами ( $p > 0,017$ ). Отмечались единичные случаи рождения детей с массой более 4500 г во всех исследуемых сроках.

Частота переломов ключиц, кефалогематом, неонатальной желтухи, потребовавшей фототерапии, у новорожденных статистически значимо не различалась между группами во всех исследуемых сроках беременности ( $p > 0,017$ ). Стоит отметить, что такие осложнения родов, как дистоция плечиков и паралич плечевого сплетения у новорожденных не встречались в нашем исследовании.

Таблица 3.4.2. - Особенности состояния новорожденных в исследуемых группах в зависимости от срока беременности

Недели беременности	39 <sup>0-39<sup>6</sup></sup>	40 <sup>0-40<sup>6</sup></sup>	41 <sup>0-41<sup>6</sup></sup>	P*
Тактика/ Характеристика	Активная (n=38)	Выжидательная (n=239)	Выжидательная (n=51)	
	1	2	3	
Масса тела при рождении/г, Ме (Q1; Q3)	4180 (4035; 4275)	4110 (4050; 4235)	4145 (4090; 4274)	P <sub>1-2</sub> =1,520; P <sub>1-3</sub> =0,379
Длина тела при рождении (см), M (SD)	55,0 (1,5)	55,0 (1,5)	55,0 (1,4)	P <sub>1-2</sub> = 0,427; P <sub>1-3</sub> = 0,275
Масса тела новорожденного >4500 г, абс. (%)	4 (10,5%)	9 (3,8%)	4 (7,8%)	P <sub>1-2</sub> =0,156; P <sub>1-3</sub> =0,950
Мужской пол новорожденного, абс. (%)	28 (73,7%)	164 (68,6%)	29 (56,9%)	P <sub>1-2</sub> =0,660; P <sub>1-3</sub> =0,158
Апгар на 1 мин./баллов, Ме (Q1; Q3)	8 (8;8)	8 (8;8)	8 (8;8)	P <sub>1-2</sub> =0,319; P <sub>1-3</sub> =0,137
Апгар на 5 мин./баллов, Ме (Q1; Q3)	9 (9;9)	9 (9;9)	9 (8;9)	P <sub>1-2</sub> =0,397; P <sub>1-3</sub> =0,163
Асфиксия при рождении, абс. (%)	1 (2,6%)	4 (2,1%)	0 (0,0%)	P <sub>1-2</sub> =0,807; P <sub>1-3</sub> =0,427
Мекониальная аспирация, абс. (%)	1 (2,6%)	4 (2,1%)	1 (4,2%)	P <sub>1-2</sub> =0,807; P <sub>1-3</sub> =0,609
Кефалогематома, абс. (%)	0 (0,0%)	15 (6,3%)	1 (4,2%)	P <sub>1-2</sub> =0,237; P <sub>1-3</sub> =1,0
Перелом ключицы, абс. (%)	0 (0,0%)	13 (5,4%)	2 (8,3%)	P <sub>1-2</sub> =0,226; P <sub>1-3</sub> =0,505
Неонатальная желтуха, потребовавшая проведения фототерапии, абс. (%)	0 (0,0%)	15 (6,3%)	2 (8,3%)	P <sub>1-2</sub> =0,237; P <sub>1-3</sub> =0,505

\*Уровень значимости  $p \leq 0,017$  (с поправкой Бонферрони)

## Заключение по главе

Таким образом, полученные нами результаты указывают на то, что с увеличением массы плода возрастает частота материнских и неонатальных осложнений. При сравнении особенностей наследственного и соматического анамнезов было установлено, что для пациенток с ГСД и фетальной макросомией характерны отягощенная наследственность по сахарному диабету, ГСД в анамнезе, ожирение, хроническая артериальная гипертензия. Пациентки без нарушений углеводного обмена и фетальной макросомией значительно чаще имеют неблагоприятную наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, ИМТ  $>25$  кг/м<sup>2</sup>, высокий рост (более 170 см), наступление беременности в результате ВРТ/ЭКО. К общим факторам, способствующим развитию фетальной макросомии являются рождение крупного ребенка в предыдущую беременность, повторная беременность и роды, чрезмерная прибавка массы тела за беременность.

Наиболее частыми осложнениями беременности при фетальной макросомии являются: многоводие, отеки беременных и анемия.

При фетальной макросомии увеличивается частота абдоминального оперативного родоразрешения, причиной которой наиболее часто является клинически узкий таз. Первородящие пациентки входят в группу высокого риска по развитию данного осложнения в родах. При сравнительном анализе исходов родов у первородящих с фетальной макросомией, не имеющих нарушений углеводного обмена, при активной тактике в 39<sup>0-6</sup> недель беременности значительно увеличивается частота кесарева сечения, преждевременного излития околоплодных вод и длительность безводного промежутка (более 12 часов), что требует назначения антибиотикопрофилактики. Выжидательная тактика до 40<sup>0-6</sup> недель беременности значительно снижает частоту кесарева сечения, не способствуя достоверному увеличению частоты неблагоприятных материнских и перинатальных осложнений, в тоже время после 41<sup>0-6</sup> недели беременности увеличивается частота хронической гипоксии плода, не влияя на здоровье

новорожденных (низкую оценку по шкале Апгар, частоту мекониальной аспирации и асфиксии в родах).

Послеродовой период наиболее чаще осложняется послеродовым кровотечением с кровопотерей более 500 мл после самопроизвольных родов и последующей анемией средней и тяжелой степени.

С увеличением массы плода, возрастает частота родового травматизма новорожденных (переломов ключиц, кефалогематом). При рождении крупные дети чаще имеют избыточную массу тела и дисгармоничное развитие с преобладанием массы над длиной тела, у них чаще встречаются врожденные пороки развития, преимущественно со стороны сердечно-сосудистой системы.

## ГЛАВА 4. ПРОСПЕКТИВНЫЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1 Клиническая характеристика обследуемых женщин

Из 950 женщин, подписавших информированное добровольное согласие, в исследовании приняло участие 120 пациенток, которые прошли основные этапы исследования (сбор анамнеза, забор крови в 11-14 недель, 24-28 недель и 30-32 недели беременности, пероральный глюкозо-толератный тест в 24-28 недель беременности) и соответствовали критериям включения и не включения.

Пациентки, включенные в исследование, были разделены на 2 группы в зависимости от массы новорожденного. Первую группу составили пациентки с массой новорожденного более 4000 г, вторую группу – от 2501 г до 3999 г. Все новорожденные считались крупновесными (более 90 перцентиль по шкале Intergrowth-21). По результатам перорального глюкозо-толерантного теста каждая группа была разделена на 2 подгруппы (Рис. 3.1): Ia – 10 (8,3%) пациенток с массой новорожденного более 4000 г и ГСД; Ib – 30 пациенток (25,0%) с массой новорожденного более 4000 г без ГСД; IIa подгруппа – 30 (25%) пациенток с массой новорожденного 2501-3999 г и ГСД; IIb подгруппа – 50 (41,7%) пациенток с массой новорожденного 2501-3999 г без ГСД (контрольная).

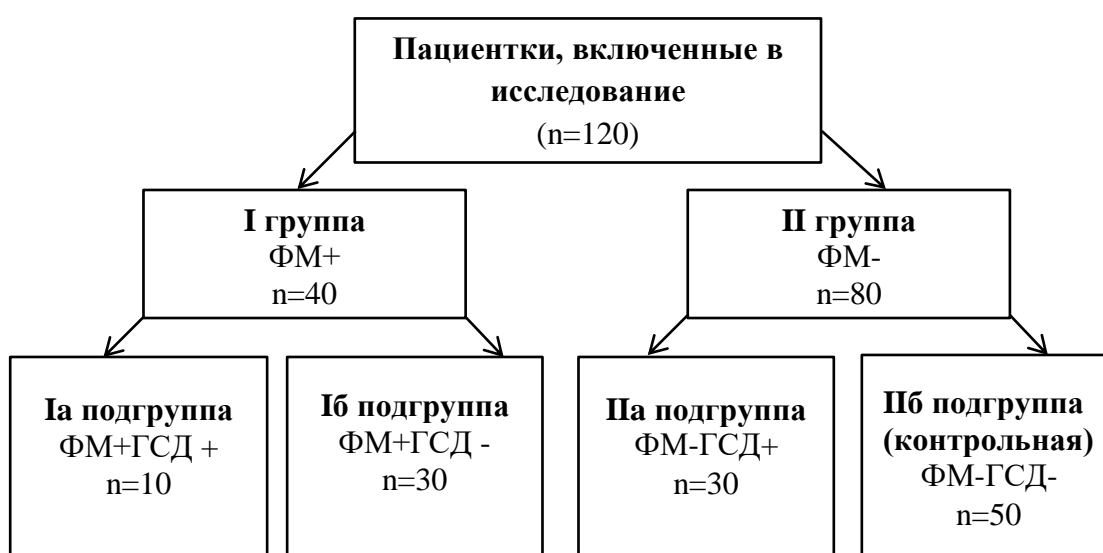


Рисунок 4.1.1. - Распределение пациенток по группам и подгруппам

Медиана возраста пациенток статистически значимо не различалась между группами и подгруппами и составила 32 лет (28; 34) ( $p=0,317$ ).

При анализе анамнестических данных обследуемых женщин было выявлено, что медиана массы тела матери при рождении была значимо выше у пациенток I группы, по сравнению с пациентками II группы  $Me$  3700 г (3500; 4200) против  $Me$  3400 г (3188; 3600),  $p=0,000$ ).

В подгруппах (таблица 4.1.1) были получены идентичные результаты, указывающие на преимущественно больший вес матери при рождении в случае рождения у нее крупного ребенка ( $p_{1-4}=0,012$ ;  $p_{2-4}=0,001$ ;  $p_{2-3}=0,015$ ).

При оценке массы тела отца при рождении также наблюдались существенные отличия. Статистически значимый больший вес отца при рождении наблюдался в подгруппе с фетальной макросомией у пациенток без ГСД, по сравнению с контрольной подгруппой ( $p_{2-4}= 0,007$ ).

Таблица 4.1.1 - Анамнестические данные обследуемых пациенток

Показатель	ФМ+ГСД+ (n=10) Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )*	ФМ+ГСД- (n=30) Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )*	ФМ-ГСД+ (n=30) Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )*	ФМ-ГСД- (контроль) (n=50) Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )*	**p-уровень
	1	2	3	4	
Масса тела матери при рождении (г)	3600 (3500; 4163)	3750 (3500; 4175)	3500 (3200; 3630)	3370 (3163; 3530)	<b>P<sub>1-4</sub>= 0,012;</b> <b>P<sub>2-4</sub>=0,001;</b> P <sub>3-4</sub> =0,259; P <sub>1-2</sub> =0,938; P <sub>1-3</sub> =0,075; <b>P<sub>2-3</sub>=0,015</b>
Масса тела отца при рождении (г)	3800 (3600; 4025)	3800 (3525; 4000)	3585 (3400; 3900)	3500 (3300; 3700)	P <sub>1-4</sub> =0,023; <b>P<sub>2-4</sub>=0,007;</b> P <sub>3-4</sub> =0,268; P <sub>1-2</sub> =0,864; P <sub>1-3</sub> =0,142; P <sub>2-3</sub> =0,130

\*данные представлены в виде медианы (Me) ± квартили (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>);

\*\* p-уровень значимости различий между подгруппами – критерий Краскела-Уоллиса, уровень значимости  $p \leq 0,013$  (с поправкой Бонферрони).

Сравнительный анализ антропометрических данных обследуемых женщин с фетальной макросомией и нормосомией плода выявил значимые различия в группах между показателями массы тела до беременности ( $Me$  65,5 кг (58,5; 78) против  $Me$  59,8 кг (54; 65);  $p= 0,001$ ). При этом не было выявлено различий в

показателях роста пациенток ( $p=0,045$ ) и индекса массы тела до беременности ( $p=0,533$ ) в исследуемых группах.

Согласно изучению аналогичных показателей в подгруппах (таблица 4.1.2), наибольшие значения массы тела до беременности значимо чаще определялись у пациенток с фетальной макросомией по сравнению с пациентками контрольной подгруппы (Me 84,5 кг (78; 92) и Me 64,5 (57,5; 67) против Me 64,5 (57,5; 67);  $p_{1-4}=0,003$ ,  $p_{2-4}=0,004$ ).

Следует отметить, что более высокие показатели индекса массы тела до беременности встречались у женщин с фетальной макросомией и ГСД (Me 26,77 (24,54; 29,31), свидетельствующие об избыточной массе тела. Однако, не было выявлено значимых отличий при сравнении пациенток между группами подгруппами ( $p=0,507$ ).

Средние показатели роста пациенток не различались между подгруппами ( $p=0,108$ ). Тем не менее, у пациенток с ГСД и фетальной макросомией отмечались более высокие показатели роста (более 170 см).

Таблица 4.1.2 - Антропометрические данные обследуемых пациенток

Показатель	ФМ+ГСД+ (n=10)	ФМ+ГСД- (n=30)	ФМ-ГСД+ (n=30)	ФМ-ГСД- (контроль) (n=50)	p-уровень*
	1	2	3	4	
Средний рост, см/ $M \pm \delta^*$	173,2 $\pm$ 8,0	168,5 $\pm$ 5,0	167,0 $\pm$ 6,0	167,2 $\pm$ 6,0	0,108
Масса тела до беременности , кг/ Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	84,5 (78; 92)	64,5 (57,5; 67)	63,5 (55; 69,5)	58 (53,3; 61,8)	<b>P<sub>1-4</sub>=0,003;</b> <b>P<sub>2-4</sub>=0,004;</b> P <sub>3-4</sub> =0,035; P <sub>1-2</sub> =0,030; P <sub>1-3</sub> =0,029; P <sub>2-3</sub> =0,496
ИМТ до беременности , кг/м <sup>2</sup> / Me (Q <sub>1</sub> ;Q <sub>3</sub> )	26,77 (24,54; 29,31)	22,57 (19,84; 25,47)	22,57 (20,14; 24,48)	20,47 (19,38; 21,77)	0,507

Данные представлены как средние (M)  $\pm$  стандартное отклонение ( $\delta$ ); в виде медианы (Me)  $\pm$  квартили (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>);

\* p-уровень значимости различий между подгруппами – критерий Краскела-Уоллиса, уровень значимости  $p \leq 0,013$  (с поправкой Бонферрони).



При сравнительном анализе соматических заболеваний у обследованных пациенток в группах не было выявлено достоверных отличий в частоте заболеваний органов зрения (12/40 (30,0%) против 30/80 (37,5%),  $p=0,371$ ), дыхательной системы (14/40 (35,0%) против 29/80 (36,3%),  $p=0,947$ ), сердечно-сосудистой системы (4/40 (10,0%) против 12/80 (15,0%),  $p=0,635$ ), варикозной болезни вен нижних конечностей 3/40 (7,5%) против 8/80 (10,0%),  $p=0,911$ ), пищеварительной системы 10/40 (25,0%) против 19/80 (23,8%),  $p=0,940$ ), мочевыделительной системы (6/40 (15,0%) против 20/80 (25,0%),  $p=0,309$ ). Обращало на себя внимание увеличение частоты эндокринной патологии среди пациенток I группы по сравнению с пациентками II группы (15/40 (37,5%) против 11/80 (13,8%),  $p=0,007$ ). При этом, были выявлены значимые отличия в частоте избыточной массы тела у пациенток с фетальной макросомией (13/40 (32,5%) против 5/80 (6,25%),  $p<0,001$ ). Не было выявлено отличий в частоте ожирения у женщин в обследуемых группах (2/40 (5,0%) против 2/80 (2,5%),  $p=0,858$ ).

Подробный анализ частоты избыточной массы тела между подгруппами (таблица 4.1.3) показал, что в контрольной подгруппе пациентки с данной патологией не встречались. Отмечалось увеличение частоты избыточной массы тела среди пациенток с фетальной макросомией в обеих подгруппах и нормосомией плода у пациенток с ГСД ( $P_{1-4}<0,001$ ,  $P_{2-4}<0,001$ ,  $P_{3-4}=0,013$ ).

Таблица 4.1.3 – Частота встречаемости избыточной массы тела у обследованных пациенток между подгруппами

Показатель	ФМ+ГСД+ (n=10) абс. %*	ФМ+ГСД- (n=30) абс. %*	ФМ-ГСД+ (n=30) абс. %*	ФМ-ГСД- (контроль) (n=50) абс. %*	р-уровень**
	1	2	3	4	
Избыточная масса тела, абс. (%)	4 (40,0)	9 (30,0)	5 (16,7)	0 (0,0)	<b>P<sub>1-4</sub>&lt;0,001;</b> <b>P<sub>2-4</sub>&lt;0,001;</b> <b>P<sub>3-4</sub>=0,013;</b> P <sub>1-2</sub> =0,846; P <sub>1-3</sub> =0,275; P <sub>2-3</sub> =0,360

\*данные представлены как частота встречаемости, абс. число (%)

\*\* р-уровень значимости различий между группами и подгруппами – Хи-квадрат с поправкой Йейтса, уровень значимости с поправкой Бонферрони  $p \leq 0,013$ .

В структуре гинекологических заболеваний в группах не было выявлено значимых отличий в частоте встречаемости доброкачественных заболеваний шейки матки (9/40 (22,5% против 21/80 (26,3%),  $p=0,824$ ), дисфункции яичников (3/40 (7,5%) против 3/80 (3,8%),  $p=0,657$ ), миомы матки (6/40 против 8/80 (10,0%),  $p=0,616$ ), кист яичников (6/40 (15,0%) против 11/80 (13,8%),  $p=0,927$ ), хр. эндометрита (11/40 (27,5%) против 17/80 (21,3%),  $p=0,594$ ).

При анализе данных репродуктивного анамнеза обследованных женщин не было выявлено значимых отличий между группами в частоте встречаемости первобеременных (9/40 (22,5%) против 22/80 (27,5%) и повторнобеременных пациенток (31/40 (77,5%) против 58/80 (72,5%),  $p=0,713$ ). В то же время в обеих группах преобладали повторнобеременные пациентки ( $p<0,001$ ).

При изучении паритета обследованных женщин в группе с фетальной макросомией в преобладающем большинстве случаев встречались повторнородящие пациентки (28/40 (70,0%), а в группе с нормосомией плода первородящие пациентки (46/80 (57,5%). Однако не было выявлено статистически значимых отличий между группами ( $p=0,260$ ).

Рождение крупного ребенка в анамнезе значимо чаще наблюдалось у повторнородящих пациенток I группы по сравнению со II группой (13/28 (46,4%)

против 4/46 (8,7%),  $p < 0,001$ ). В подгруппах также были установлены значимые отличия ( $p_{1-4} < 0,001$ ,  $p_{2-4} = 0,007$ ).

Таблица 4.1.4 – Фетальная макросомия плода в анамнезе у повторнородящих пациенток между подгруппами

Показатель	ФМ+ГСД+ (n=7) абс. %*	ФМ+ГСД- (n=21) абс. %*	ФМ-ГСД+ (n=18) абс. %*	ФМ-ГСД- (контроль) (n=28) абс. %*	р-уровень**
	1	2	3	4	
Фетальная макросомия в анамнезе	5 (71,4)	8 (38,1)	3 (16,7)	1 (3,6)	<b><math>P_{1-4} &lt; 0,001</math>;</b> <b><math>P_{2-4} = 0,007</math>;</b> $P_{3-4} = 0,317$ ; $P_{1-2} = 0,275$ ; $P_{1-3} = 0,031$ ; $P_{2-3} = 0,260$

\*данные представлены как частота встречаемости, абс. число (%)

\*\* р-уровень значимости различий между группами и подгруппами – Хи-квадрат с поправкой Йейтса, уровень значимости с поправкой Бонферрони  $p \leq 0,013$ .

При анализе частоты встречаемости других исходов предыдущих беременностей между группами, включая искусственный аборт (3/40 (7,5%) против 9/80 (11,3%),  $p = 0,747$ ), самопроизвольный выкидыш (2/40 (5,0%) против 13/80 (16,3%),  $p = 0,144$ ), неразвивающуюся беременность (9/40 (22,5%) против 20/80 (25,0%),  $p = 0,590$ ), самопроизвольные роды в анамнезе (16/40 (40,0%) против 27/80 (33,8%),  $p = 0,638$ ), кесарево сечение в анамнезе (9/40 (22,5%) против 17/80 (21,3%),  $p = 0,938$ ) не было выявлено статистически значимых различий.

Среди осложнений данной беременности у обследуемых женщин в группах были выявлены значимые отличия в частоте встречаемости многоводия. Достоверно чаще данное осложнение встречалось у пациенток I группы, по сравнению с пациентками II группы (8/40 (20,0%) против 3/80 (3,8%),  $p = 0,011$ ). При анализе данного осложнения в подгруппах пациенток (таблица 4.1.5) не было выявлено значимых отличий ( $p > 0,013$ ).

Таблица 4.1.5 - Частота многоводия у обследованных пациенток между подгруппами

Показатель	ФМ+ГСД+ (n=10) абс. %*	ФМ+ГСД- (n=30) абс. %*	ФМ-ГСД+ (n=30) абс. %*	ФМ-ГСД- (контроль) (n=50) абс. %*	р-уровень**
	1	2	3	4	
Многоводие	2 (20,0)	6 (20,0)	2 (6,7)	1 (2,0)	P <sub>1-4</sub> =0,112; P <sub>2-4</sub> = 0,019; P <sub>3-4</sub> =0,649; P <sub>1-2</sub> =0,649; P <sub>1-3</sub> =0,543; P <sub>2-3</sub> =0,255

\*данные представлены как частота встречаемости, абс. число (%)

\*\* р-уровень значимости различий между группами и подгруппами – Хи-квадрат с поправкой Йейтса, уровень значимости с поправкой Бонферрони  $p \leq 0,013$ .

Не было выявлено значимых отличий в частоте таких осложнений как ранний токсикоз (9/40 (22,5% против 21/80 (26,3%),  $p=0,824$ ), угрожающий выкидыш (24/40 (60,0%) против 45/80 (56,3%),  $p=0,845$ ), угрожающие преждевременные роды (7/40 (17,5%) против 25/80 (31,3%),  $p=0,166$ ), истмико-цервикальная недостаточность (5/40 (12,5%) против 22/80 (27,5%),  $p=0,105$ , анемия беременных (19/40 (47,5%) против 32/80 (40,0%),  $p=0,557$ ), гестационная артериальная гипертензия (1/40 (2,5%) против 13/80 (16,3%),  $p=0,858$ ), отеки беременных (10/40 (25,0%) против 13/80 (16,3%),  $p=0,368$ ) и маловодие (2/40 (5,0%) против 13/80 (16,3%),  $p=0,144$ ).

По имеющимся литературным данным, применение некоторых лекарственных препаратов может оказывать влияние на развитие фетальной макросомии. В ходе сравнительного анализа между группами не было выявлено значимых отличий в частоте применения препаратов прогестерона (29/60 (48,3%) против 42/80 (52,5%),  $p=0,752$ ), поливитаминовых комплексов (21/60 (35,0%) против 35/80 (43,8%),  $p=0,384$ ) и вазоактивных препаратов (курантил, актовегин) (2/60 (3,3%) против 8/80 (10,0%),  $p= 0,237$ ).

Учитывая влияние прибавки массы тела на частоту развития фетальной макросомии, проведен сравнительный анализ и оценка общей прибавки массы

тела в сроки 14 недель, 24 недели, 32 недели беременности и в день родов между подгруппами (таблица 4.1.6).

Таблица 4.1.6 - 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*	ФМ-ГСД- (контроль) (n=50) M± δ*	р- уровень**
	1	2	3	4	
I триместр (14 недель), кг	0,5±0,7	0,9±1,4	1,0±1,3	1,3±1,4	P <sub>1-4</sub> =0,112; P <sub>2-4</sub> =0,431; P <sub>3-4</sub> =0,466; P <sub>1-2</sub> =0,451; P <sub>1-3</sub> =0,316; P <sub>2-3</sub> =0,815
II триместр (24 недели), кг	6,3±5,7	9,3±4,3	5,7±3,1	7,1±2,5	P <sub>1-4</sub> =0,166; <b>P<sub>2-4</sub>=0,011</b> ; P <sub>3-4</sub> =0,017; P <sub>1-2</sub> =0,023 P <sub>1-3</sub> =0,972; <b>P<sub>2-3</sub>=0,000</b>
III триместр (32 недели), кг	8,9±5,7	13,1±4,7	8,5±3,7	9,7±3,6	P <sub>1-4</sub> =0,426; <b>P<sub>2-4</sub>=0,000</b> ; P <sub>3-4</sub> =0,129; <b>P<sub>1-2</sub>=0,012</b> ; P <sub>1-3</sub> =0,968; <b>P<sub>2-3</sub>=0,000</b>
Доношенная беременность, кг	11,7±6,0	16,5±5,2	10,6±4,4	13,3±4,4	P <sub>1-4</sub> =0,399; <b>P<sub>2-4</sub>=0,004</b> ; P <sub>3-4</sub> =0,017; P <sub>1-2</sub> =0,025; P <sub>1-3</sub> =0,751; <b>P<sub>2-3</sub>=0,000</b>

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

\*\* р-уровень значимости различий между подгруппами – критерий Краскела-Уолиса, уровень значимости p≤0,013.

Анализ данных показал, что наибольшая прибавка массы тела у всех пациенток отмечалась к 24 неделе беременности, что характерно для первой ее половины, когда активно преобладают процессы липогенеза. Более высокие показатели общей прибавки массы тела были отмечены у пациенток с фетальной макросомией без ГСД в 24 недели (9,3±4,3 кг), 32 недели беременности (8,5±3,7 кг) и в день родов (10,6±4,4 кг), по сравнению с контрольной группой, а также с пациентками II а подгруппы (с нормосомией плода и ГСД) (p≤0,017). Стоит

отметить, что более высокие показатели прибавки веса в 32 недели беременности наблюдались также у пациенток с фетальной макросомией при отсутствии нарушений углеводного обмена, по сравнению с пациентками, чья беременность протекала на фоне ГСД ( $p_{1-2}=0,012$ ).

На следующем этапе нами проведен сравнительный анализ частоты встречаемости чрезмерной, недостаточной и рекомендованной общей прибавки массы тела за беременность у обследуемых женщин в группах и подгруппах с использованием критериев Института медицины США (2009). Данные критерии основаны на исходном индексе массы тела женщины, что позволяет более точно отличать нормальную прибавку веса от патологической.

Анализ полученных результатов между группами у обследованных женщин показал, что чрезмерная прибавка массы тела за беременность значимо чаще встречалась среди пациенток I группы по сравнению с пациентками II группы (25/40 (62,5% против 17/80 (21,3%),  $p<0,001$ ), а недостаточная прибавка массы тела достоверно чаще встречалась в группе пациенток с нормосомией плода (29/80 (36,3% против 4/40 (10,0%),  $p=0,005$ ). Не было выявлено значимых отличий в частоте встречаемости рекомендованной массы тела у пациенток в обеих группах ( $p=0,162$ ).

При оценке показателей прибавки массы тела в подгруппах (таблица 4.1.7, рисунок 4.1.2) было выявлено, что чрезмерная прибавка массы тела характеризовала женщин с фетальной макросомией без ГСД ( $p<0,001$ ). Напротив, недостаточная прибавка массы тела достоверно чаще встречалась у пациенток с ГСД и нормосомией плода по сравнению с пациентками с фетальной макросомией без ГСД ( $p_{2-3}=0,003$ ).

Показатели рекомендованной прибавки массы тела статистически значимо не отличались между группами и подгруппами ( $p>0,013$ ).

Таблица 4.1.7 - Общая прибавка массы тела у обследуемых женщин (согласно рекомендациям Института медицины США)

Прибавка массы тела	ФМ+ГСД+ (n=10) абс. %*	ФМ+ГСД- (n=30) абс. %*	ФМ-ГСД+ (n=30) абс. %*	ФМ-ГСД- (n=50) абс. %*	p-уровень**
	1	2	3	4	
Чрезмерная, абс. (%)	5 (50,0)	20 (66,7)	6 (20,0)	11 (22,0)	$P_{1-4}=0,151$ ; $P_{2-4}<0,001$ ; $P_{3-4}=0,944$ ; $P_{1-2}=0,572$ ; $P_{1-3}=0,153$ ; $P_{2-3}<0,001$
Рекомендованная, абс. (%)	3 (30,0)	8 (26,7)	11 (36,7)	23 (46,0)	$P_{1-4}=0,561$ ; $P_{2-4}=0,139$ ; $P_{3-4}=0,560$ ; $P_{1-2}=0,839$ ; $P_{1-3}=1,000$ ; $P_{2-3}=0,579$
Недостаточная, абс. (%)	2 (20,0)	2 (6,7)	13 (43,3)	16 (32,0)	$P_{1-4}=0,706$ ; $P_{2-4}=0,019$ ; $P_{3-4}=0,436$ ; $P_{1-2}=0,543$ ; $P_{1-3}=0,346$ ; $P_{2-3}=0,003$

\*данные представлены как частота встречаемости, абс. число (%)

\*\* p-уровень значимости различий между группами и подгруппами – Хи-квадрат с поправкой Йейтса, уровень значимости с поправкой Бонферрони  $p \leq 0,013$ .

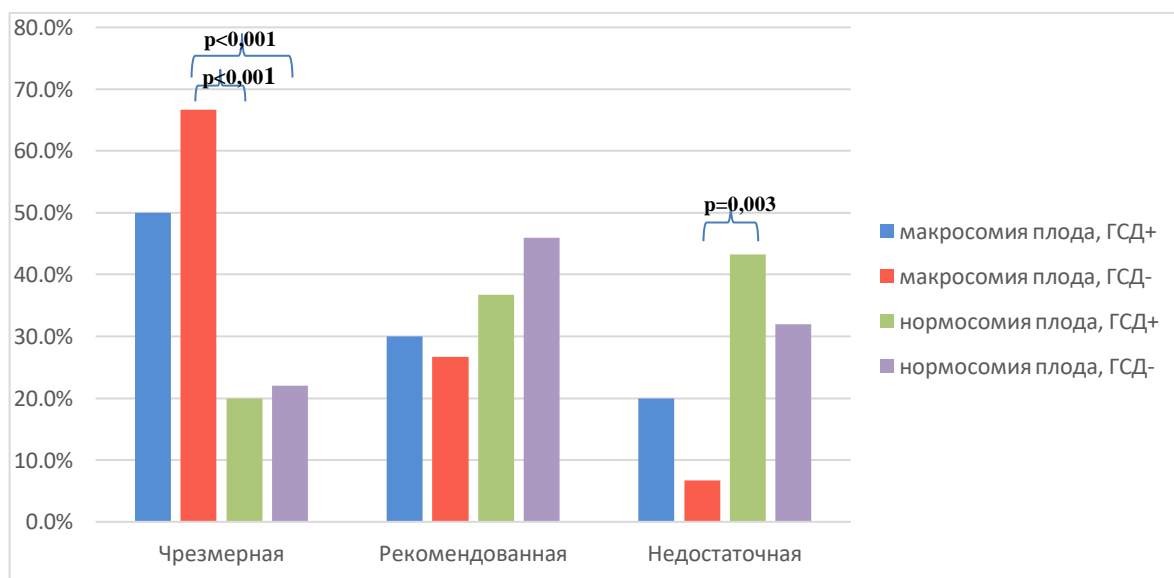


Рисунок 4.1.2 - Частота рекомендованной, чрезмерной и недостаточной прибавки массы тела в течение беременности (согласно рекомендациям Института медицины США, 2009)

## **Заключение**

Таким образом, не только масса тела матери, но и отца при рождении являются факторами, влияющими на развитие фетальной макросомии. Показатели массы тела до беременности, наряду с индексом массы тела, являются немаловажными факторами, которые необходимо учитывать при оценке риска развития фетальной макросомии. Было отмечено, что наиболее активная прибавка массы тела у пациенток с фетальной макросомией без нарушений углеводного обмена начинается с 24 недели беременности. Пациентки с фетальной макросомией без нарушений в углеводном обмене достоверно чаще имеют чрезмерную прибавку массы тела, по сравнению с пациентками, получающими терапию по поводу ГСД.

### **4.2. Клинико-лабораторные особенности у обследованных женщин**

#### **Состояние углеводного обмена у обследуемых женщин**

Первичное обследование беременных в I триместре включало определение глюкозы венозной крови натощак с целью диагностики нарушений углеводного обмена, что позволило разделить группы на подгруппы. Во втором триместре беременности диагностика ГСД осуществлялась по результатам перорального глюкозо-толерантного теста, а в III триместре беременности в соответствии с показателями глюкозы венозной крови натощак.

По результатам исследования, ГСД был диагностирован у женщин с фетальной макросомией в первом триместре беременности в 10,0% случаев, во втором триместре беременности в 70,0% случаев, в третьем триместре беременности в 20,0% случаев.

Динамический анализ уровня гликемии в ходе перорального глюкозо-толерантного теста (таблица 4.2.1) не показал значимости постпрандиального уровня гликемии у женщин с фетальной макросомией. Всем пациенткам с фетальной макросомией ГСД был диагностирован на основании 1 пробы (глюкозы венозной крови натощак).



Таблица 4.2.1 - Анализ динамики гликемии при выполнении перорального глюкозо-толерантного теста

Показатель	ФМ+ГСД+ М± δ*	ФМ+ГСД- М± δ *	ФМ-ГСД+ М± δ *	ФМ-ГСД- (контроль) М± δ *
	1	2	3	4
1 проба	5,3±0,2	4,5±0,4	5,3±0,44	4,5±0,4
2 проба	-	7,4±1,0	9,3±2,0	7,3±1,1
3 проба	-	5,6±1,5	7,2±1,4	5,8±1,4

\*данные представлены как средние (М) ± стандартное отклонение (δ)

У женщин с подтвержденным диагнозом ГСД за весь период беременности частота назначения инсулинотерапии в группах с фетальной макросомией и нормосомией плода была сопоставима: 20,0% и 26,7% соответственно.

В первом и третьем триместрах беременности из всех женщин с ГСД на инсулинотерапию, суммарно, было переведено 2 пациентки с фетальной макросомией (20,0%) и 2 пациентки с нормосомией плода (6,7%). Во втором триместре беременности инсулинотерапия потребовалась лишь 4 пациенткам с нормосомией плода (13,3%). Основным терапевтическим методом ГСД как при фетальной макросомии, так и при нормосомии плода являлась диетотерапия.

Оценивая альтернативный путь коррекции гипергликемии при ГСД, заключающийся в диетотерапии с исключением легко усвояемых углеводов, следует отметить, что женщины с нормосомией плода, оказались наиболее комплаентными к диетотерапии: рекомендованная после диагностики ГСД диета соблюдалась в 80,0% случаев. При фетальной макросомии приверженность женщин к диетотерапии была более низкой, и составляла 50,0%. Однако полученные данные не позволяют в полной мере оценить достоверность результатов, в связи с небольшим количеством наблюдений.

Анализируя выше представленные данные, можно предположить, что развитие фетальной макросомии у женщин с ГСД в определенной мере зависит от приверженности к диетотерапии: чем выше наблюдалась комплаентность пациенток, тем чаще рождались дети с нормальной массой плода.

## Состояние липидного обмена у обследуемых женщин

Одной из основных задач нашего исследования было изучение липидного состава сыворотки крови женщин при фетальной макросомии.

Исследования последних лет показали, что у женщин с фетальной макросомией происходят существенные изменения в липидном спектре сыворотки крови, что предполагает возможность их использования в качестве прогностических маркеров.

С целью определения характерных особенностей липидного спектра крови при фетальной макросомии нами проведен детальный анализ липидограммы у беременных во втором триместре (24-28 недель беременности) между группами и подгруппами.

Статистический анализ липидограммы между I и II группами (таблица 4.2.2) показал, что у пациенток в группе с фетальной макросомией показатели ОХ и ТГ были значительно выше ( $p=0,001$ ), а ЛПВП ниже, по сравнению с группой с нормосомией плода ( $p=0,048$ ).

Таблица 4.2.2 - Показатели липидного профиля в сыворотке крови беременных в 24-28 недель беременности между группами

Показатель	I группа (n=40) Me (Q1; Q3)*	II группа (n=80) Me (Q1; Q3)*	p-уровень**
ОХ, ммоль/л	7,5 (6,6; 9,1)	7,3 (6,4; 8,0)	<b>0,001</b>
ТГ, ммоль/л	2,2 (1,8; 2,5)	1,7 (1,3; 2,1)	<b>0,001</b>
ЛПВП, ммоль/л	2,2 (1,9; 2,5)	2,5 (2,2; 2,8)	<b>0,048</b>
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)  $\pm$  квартили (Q1; Q3);

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

При сравнительном анализе показателей липидограммы между подгруппами (таблица 4.2.3) не было выявлено значимых отличий ( $p > 0,017$ ).

Таблица 4.2.3 - Показатели липидного профиля в сыворотке крови беременных в 24-28 недель беременности между подгруппами

Показатель	ФМ+ГСД+ (n=10) Me (Q1; Q3)*	ФМ+ГСД- (n=30) Me (Q1; Q3)*	ФМ-ГСД+ (n=30) Me (Q1; Q3)*	ФМ-ГСД- (контроль) (n=50) Me (Q1; Q3)*	p-уровень**
	1	2	3	4	
ОХ, ммоль/л	6,8 (6,2; 7,3)	7,7 (6,8; 9,2)	7,3 (6,2; 8,1)	7,2 (6,4; 8,0)	0,383
ТГ, ммоль/л	2,0 (1,8; 2,3)	2,2 (1,8; 2,7)	1,8 (1,5; 2,2)	1,6 (1,2; 1,9)	0,912
ЛПВП, ммоль/л	2,1 (1,9; 2,3)	2,3 (1,9; 2,7)	2,5 (2,2; 2,7)	2,5 (2,1; 2,8)	0,550
ЛПНП, ммоль/л	3,4 (3,1; 3,8)	4,1 (3,5; 4,5)	3,5 (2,8; 4,2)	3,6 (3,0; 4,1)	0,670
КА	2,1 (1,9; 2,4)	2,4 (2,0; 2,8)	1,9 (1,5; 2,4)	1,9 (1,5; 2,4)	0,454

\*данные представлены как медиана (Me)  $\pm$  квартили (Q1; Q3);

\*\* p-уровень значимости различий между подгруппами – критерий Краскела-Уолиса, уровень значимости  $p \leq 0,013$ .

### Заключение

Таким образом, параметры липидограммы у женщин в 24-28 недель беременности показали, что при фетальной макросомии происходят значимые изменения липидного состава крови, которые выражаются в изменении уровней ОХ, ТГ и ЛПВП. Однако, при сравнительном анализе данных показателей в подгруппах не было выявлено значимых отличий, что, возможно, говорит о низкой предиктивной способности данных липидов.

## Исследование А-ФАВР4 – белка, связывающие жирные кислоты в адипоцитах у обследуемых женщин

В таблице 4.2.4. представлен сравнительный анализ показателей ФАВР4 в сыворотке крови пациенток в 24-28 недель беременности в подгруппах.

Таблица 4.2.4 - Показатели уровня белка, связывающего жирные кислоты в адипоцитах (ФАВР4), в сыворотке крови беременных в 24-28 недель беременности

Показатель	ФМ+ГСД+ (n=10) Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>2</sub> )*	ФМ+ГСД- (n=30) Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>2</sub> )*	ФМ-ГСД+ (n=30) Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>2</sub> )*	ФМ-ГСД- (n=50) Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>2</sub> )*	**p-уровень
ФАВР4 (нг/мл)	1,11 (0,87; 1,36)	0,85 (0,64; 0,98)	0,88 (0,74; 2,07)	0,83 (0,56; 1,10)	0,932

\*данные представлены как медиана (Me) ± квартили (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>);

\*\* p-уровень значимости различий между подгруппами – критерий Краскела-Уолиса, уровень значимости  $p \leq 0,013$ .

Более высокие показатели ФАВР4 были отмечены в подгруппе пациенток с фетальной макросомией и ГСД, однако не было выявлено статистически значимых отличий между подгруппами ( $p=0,932$ ).

На следующем этапе, с целью диагностической значимости клинико-анамнестических данных, липидограммы и концентрации ФАВР4 в сыворотке крови пациенток с фетальной макросомией был проведен корреляционный анализ количественных характеристик женщин и биохимических показателей (рисунок 4.2.6). Во внимание принимали значения коэффициента корреляции Спирмена при  $r_s > 0,3$  и  $p < 0,05$ . У женщин с фетальной макросомией была выявлена положительная корреляция с массой тела матери при рождении и массой тела до беременности ( $r_s = 0,43$ ;  $p = 0,000$ ), с общей прибавкой веса в 32 недели беременности ( $r_s = 0,31$ ;  $p = 0,005$ ), общей прибавкой веса в день родов ( $r_s = 0,33$ ;  $p = 0,003$ ), с массой тела новорожденного по перцентильной шкале роста Intergrowth-21 ( $r_s = 0,83$ ;  $p = 0,000$ ). Очень слабая положительная корреляционная связь была отмечена с уровнем ТГ ( $r_s = 0,22$ ;  $p = 0,047$ ) и значением КА ( $r_s = 0,28$ ;

$p = 0,012$ ), а также с общей прибавкой веса в 24 недели беременности ( $rS = 0,23$ ;  $p = 0,000$ ).

Несмотря на то, что уровень FABP4 не показал статистически значимых отличий между подгруппами, в ходе корреляционного анализа была выявлена положительная корреляция между уровнем FABP4, массой тела до беременности ( $rS = 0,34$ ;  $p = 0,002$ ), ИМТ до беременности ( $rS = 0,34$ ;  $p = 0,002$ ), что определяет возможное значение данного белка в качестве маркера избыточной массы тела.

Полученные данные позволили нам с помощью логистической регрессии создать прогностические модели развития фетальной макросомии в зависимости от наличия или отсутствия ГСД у женщин на основании клиничко-анамнестических данных и показателей липидограммы.

У пациенток с фетальной макросомией и ГСД прогностическую математическую модель (рисунок 4.2.6) составили сочетания следующих клинических параметров: концентрация ЛПВП, масса тела до беременности и ОПВ в 24 недели беременности. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -4,608 - 2,875X_{\text{ЛПВП (ммоль/л)}} + 0,114X_{\text{масса тела до бер-ти (кг)}} + 0,297X_{\text{ОПВ в 24 нед. бер-ти (кг)}}$$

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 57,9% наблюдаемой дисперсии.

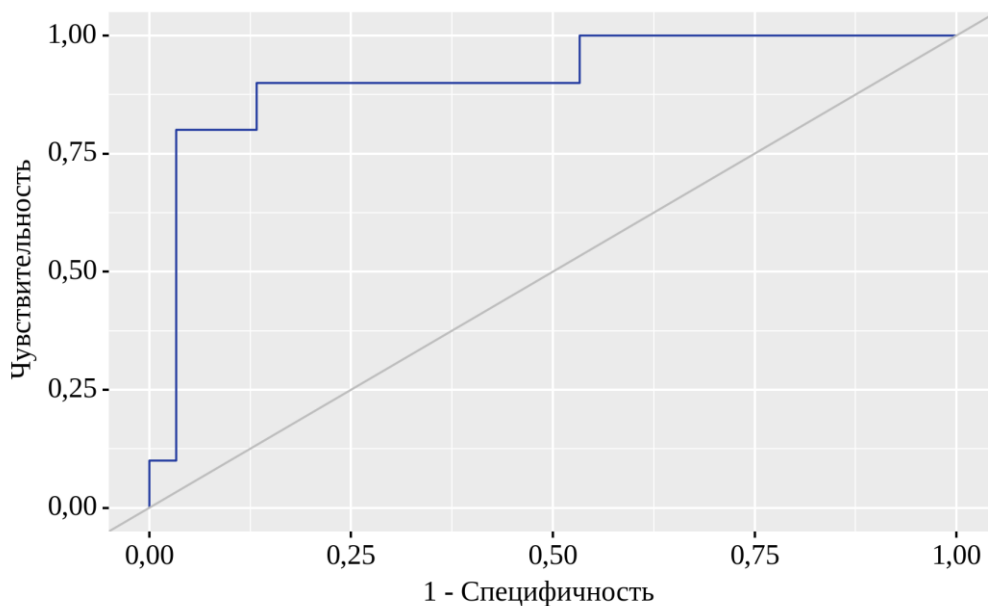


Рисунок 4.1.3 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития фетальной макросомии у пациенток с ГСД от значения логистической функции P.

Площадь под ROC-кривой составила  $0,910 \pm 0,065$  с 95% ДИ: 0,782 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,457. Наличие прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 80,0% и 96,7%, соответственно.

У пациенток с фетальной макросомией без ГСД прогностическую математическую модель (рисунок 4.1.4) составили сочетания следующих клинических параметров: уровни ТГ, патологическая прибавка веса, общая прибавка массы тела в 24 недели беременности и фетальная макросомия в анамнезе.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -4,565 + 1,103X_{\text{ТГ (ммоль/л)}} + 0,792X_{\text{наличие ППВ}} + 0,166X_{\text{наличие ОПВ в 24 нед (кг)}} + 2,494X_{\text{наличие ФМ в анамнезе}}$$

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 42,5% наблюдаемой дисперсии.

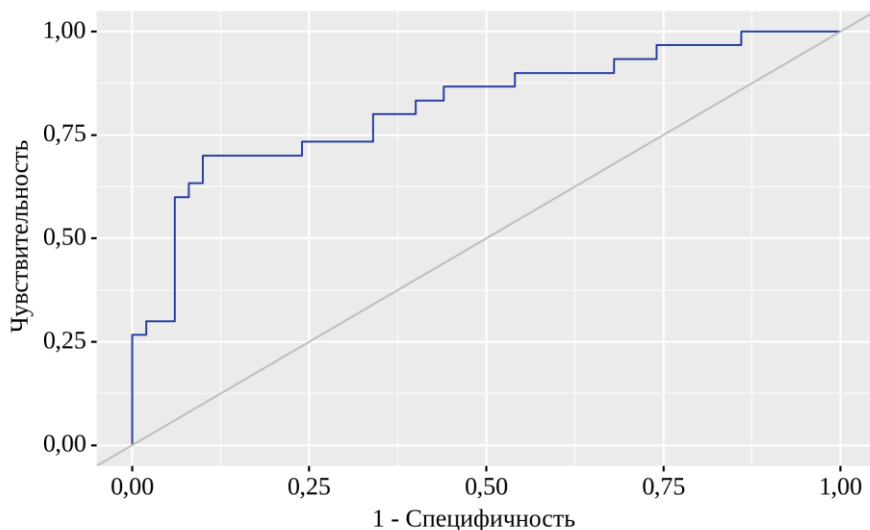


Рисунок 4.1.4 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятность развития фетальной макросомии у пациенток без ГСД от значения логистической функции Р

Площадь под ROC-кривой составила  $0,819 \pm 0,052$  с 95% ДИ: 0,717 – 0,921. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Пороговое значение логистической функции Р в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,482. Наличие прогнозировалось при значении логистической функции Р выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 70,0% и 90,0%, соответственно.

## Результаты липидного анализа сыворотки крови беременных в сроки 11-14, 24-28, 30-32 недели беременности

В ходе исследования были получены масс-спектры липидов, зарегистрированных в режиме положительных ионов.

На первом этапе исследования оценивалась возможность метода масс-спектрометрии различать образцы сыворотки крови пациенток с макросомией и нормосомией плода у беременных, когда отсутствует информация о концентрации глюкозы в сыворотке крови.

Результаты анализа представлены на рисунке 4.2.5. Полученные масс-спектры липидов продемонстрировали возможность отличать образцы сыворотки крови женщин, родивших новорожденных с крупными размерами, начиная с I триместра беременности. Были получены достоверные отличия липидного профиля образцов сыворотки крови беременных с макросомией и нормосомией плода в 11-14, 24-28, 30-32 недели беременности.

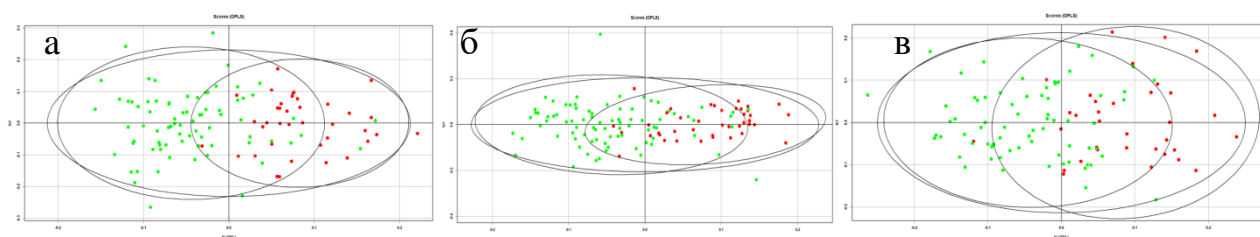


Рисунок 4.2.5 - Графики, построенные по результатам OPLS-DA анализа масс-спектрометрических данных при сравнении липидного состава сыворотки крови от пациенток с фетальной макросомией и нормосомией плода в а) 11-14 недель, б) 24-28 недель, в) 30-32 недели беременности; зеленые точки соответствуют нормосомии плода, красные – фетальной макросомии

На следующем этапе исследования были идентифицированы липиды, позволяющие дифференцировать фетальную макросомию в вышеуказанных группах на сроках 11-14 недель, 24-28 недель, 30-32 недели беременности.

В 11-14 недель беременности значимыми для дифференцирования фетальной макросомии являлись следующие липиды: 6 фосфатидилхолинов (PC),



1 плазмалоген (PCO), 3 сфингомиелина (SM). Липидом сыворотки крови пациенток с фетальной макросомией характеризовался повышением уровней плазмалогена (PCO), сфингомиелинов, при этом отмечалось снижение фосфатидилхолинов (рисунок 4.2.6)

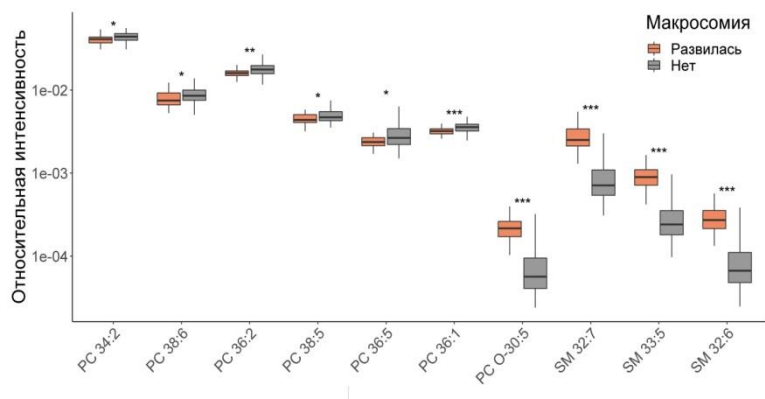


Рисунок 4.2.6 - Уровни липидов, ответственных за дифференцирование фетальной макросомии у пациенток на 11-14 неделе беременности

\* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

На 24-28 неделе беременности значимыми для дифференцирования макросомии плода являлись следующие липиды: 1 лизофосфатидилхолин (LPC), 3 фосфатидилхолина, 2 сфингомиелина (SM). Липидом сыворотки крови пациенток с макросомией плода характеризовался повышением уровней лизофосфатидилхолина, сфингомиелинов, уменьшением уровней фосфатидилхолинов (Рисунок 4.2.7).

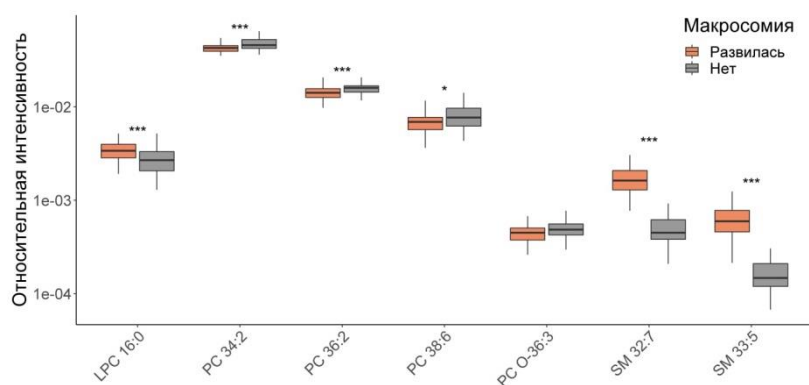


Рисунок 4.2.7 - Уровни липидов, ответственных за дифференцирование фетальной макросомии у пациенток на 24-28 неделе беременности. \* $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

На 30-32 неделе беременности значимыми для дифференцирования макросомии плода являлись следующие липиды: 5 фосфатидилхолинов, 1 плазмалоген, 3 сфингомиелина (рисунок 4.2.8). Липидом сыворотки крови у пациенток с макросомией плода характеризовался повышением уровней сфингомиелинов (32:7, 33:5) и снижением уровней фосфатидилхолинов, плазмалогена и сфингомиелина (34:1).

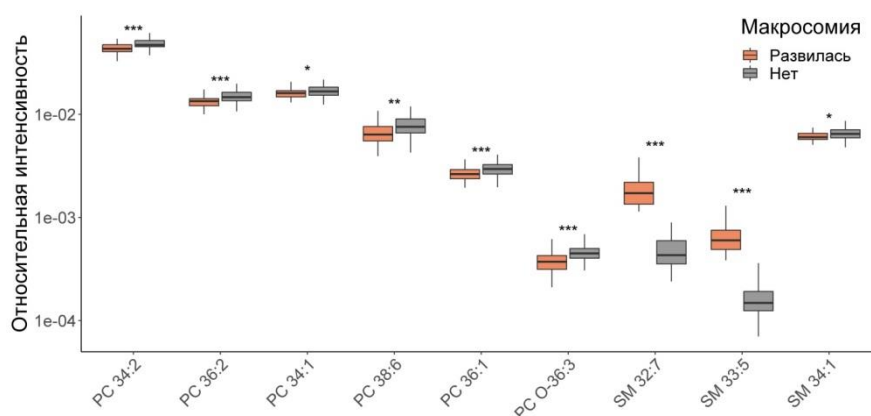


Рисунок 4.2.8 - Уровни липидов, ответственных за дифференцирование фетальной макросомии у пациенток на 30-32 неделе беременности.

\* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

На следующем этапе исследования оценивались возможности масс-спектрометрии в дифференцировании сыворотки крови беременных у женщин с макросомией плода при подтверждении и исключении ГСД. Анализ липидома сыворотки крови проводился в сроках 11-14 недель, 24-28 недель, 30-32 недели беременности. Для этого были построены математические модели: для пациенток с ГСД (рисунок 4.2.9) и для пациенток, у которых ГСД был исключен (рисунок 4.2.10).

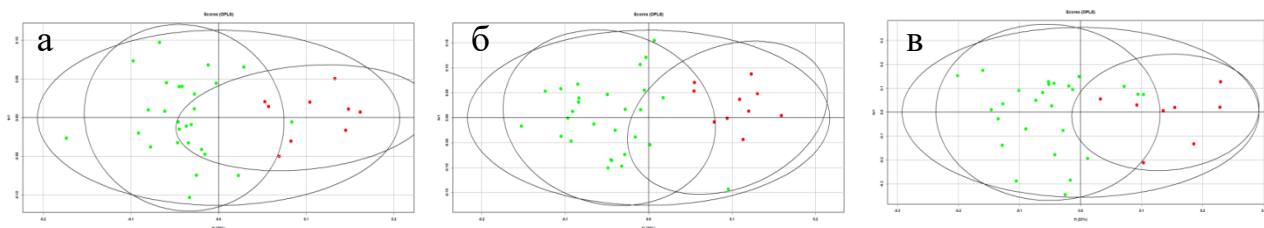


Рисунок 4.2.9 - Графики, построенные по результатам OPLS-DA анализа масс-спектрометрических данных при сравнении липидного состава сыворотки крови пациенток с фетальной макросомией и ГСД в а) 11-14 недель, б) 24-28 недель, в) 30-32 недели беременности; зеленые точки соответствуют нормосомии плода, красные – фетальной макросомии.

На рисунке 4.2.9 продемонстрировано, как группы точек, соответствующих фетальной макросомии на фоне ГСД группируются отдельно (красные точки), наилучшее разделение образцов сыворотки крови беременных продемонстрировано на 24-28 неделе беременности (б). Этот факт предполагает значительное отличие липидного состава сыворотки крови беременных с фетальной макросомией при наличии ГСД.

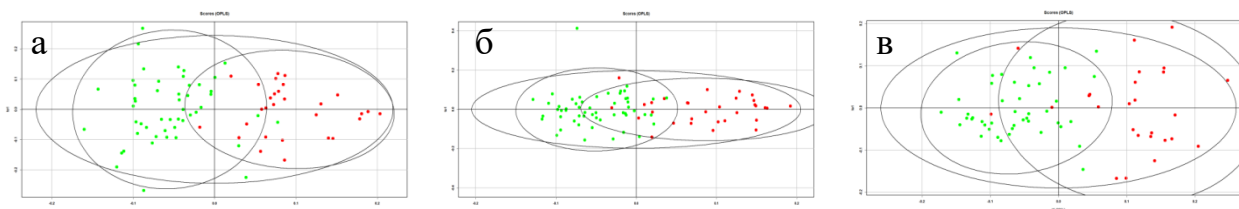


Рис. 4.2.10 - Графики, построенные по результатам OPLS-DA анализа масс-спектрометрических данных при сравнении липидного состава сыворотки крови пациенток с фетальной макросомией без ГСД в: а) 11-14 недель, б) 24-28 недель, в) 30-32 недели беременности; зеленые точки соответствуют нормосомии плода, красные – макросомии плода у беременных без ГСД

У пациенток без ГСД (рисунок 4.2.10) наилучшее разделение образцов сыворотки крови было получено в сроки 11-14 недель (а) и 30-32 недели (б) беременности. Концентрация большей части точек в неперекрывающихся

участках графика свидетельствует о различном липидном профиле соответствующих им образцов.

Таким образом, липидомный анализ образцов сыворотки крови позволяет дифференцировать фетальную макросомию у беременных, когда отсутствует информация об уровне глюкозы в крови, так и в случае исключенного или подтвержденного лабораторным методом ГСД.

На следующем этапе нами были идентифицированы липиды, позволяющие дифференцировать образцы сыворотки крови у пациенток с фетальной макросомией и ГСД.

На 11-14 неделе беременности значимыми для дифференцирования фетальной макросомии у женщин на фоне ГСД являлись следующие липиды: 3 фосфатидилхолина и 1 сфингомиелин. Липидом сыворотки крови пациенток с фетальной макросомией и ГСД характеризовался повышением уровней PC (38:4, 38:3) и SM (32:7), при этом отмечалось снижение уровня PC (36:5) (рисунок 4.2.11).

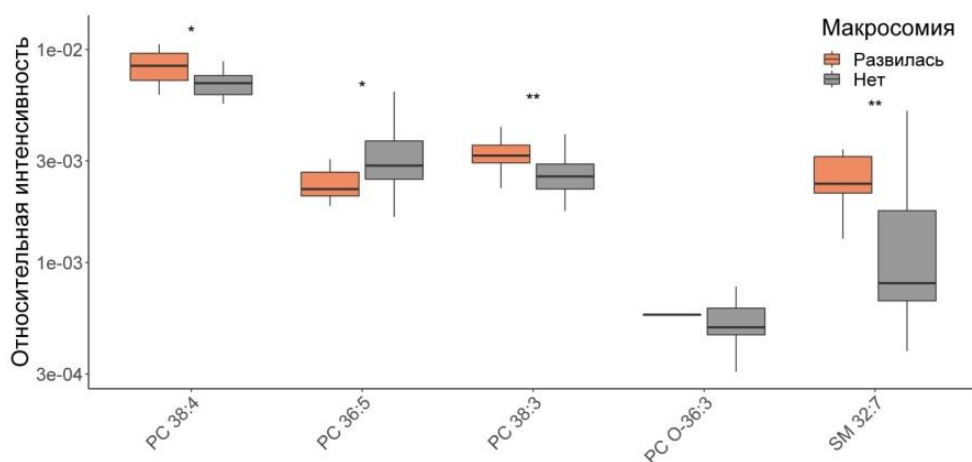


Рис. 4.2.11. Уровни липидов, ответственных за дифференцирование фетальной макросомии у пациенток с ГСД на 11-14 неделе беременности.

\* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

На 24-28 неделе беременности значимыми для дифференцирования макросомии на фоне ГСД являлись следующие липиды: 2 LPC, 2 PC. Липидом

сыворотки крови пациенток с фетальной макросомией и ГСД характеризовался повышением уровней LPC и PC (рисунок 4.2.12).

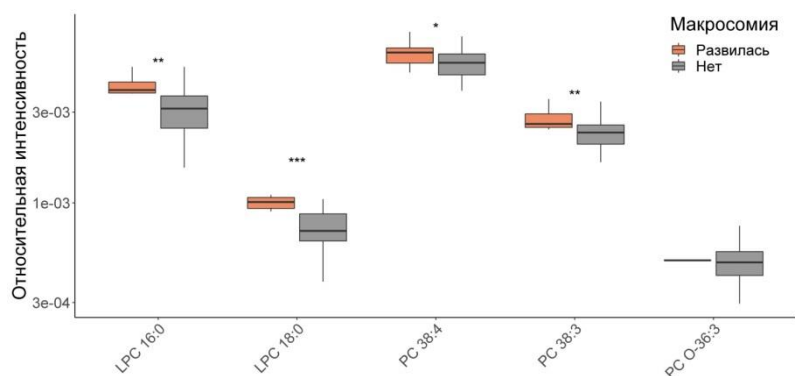


Рис. 4.2.12. Уровни липидов, ответственных за дифференцирование фетальной макросомии у пациенток с ГСД на 24-28 неделе беременности.

\* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

На 30-32 неделе беременности значимыми для дифференцирования макросомии на фоне ГСД являлись следующие липиды: 2 PC и 1 SM. Липидом сыворотки крови у пациенток с фетальной макросомией и ГСД характеризовался снижением уровней PC и SM (рисунок 4.2.13)

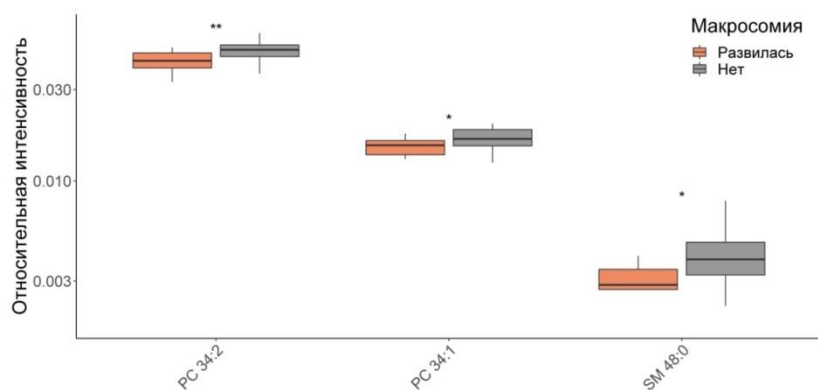


Рисунок 4.2.13 - Уровни липидов, ответственных за дифференцирование фетальной макросомии у пациенток с ГСД на 30-32 неделе беременности.

\* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

Аналогично анализу предыдущих образцов были идентифицированы липиды с фетальной макросомией при исключенном диагнозе ГСД в вышеуказанных группах на сроках 11-14 недель, 24-28 недель, 30-32 недели беременности.

На 11-14 неделе беременности значимыми для дифференцирования фетальной макросомии при исключенном диагнозе ГСД являлись следующие липиды: 1 LPC, 6 PC, 1 PCO и 4 SM. Липидом сыворотки крови пациенток с фетальной макросомией при исключенном диагнозе ГСД характеризовался повышением уровней PCO и SM (32:7, 33:5, 32:6), при этом отмечалось снижение уровней SM (34:1), LPC, PC (рисунок 4.2.14).

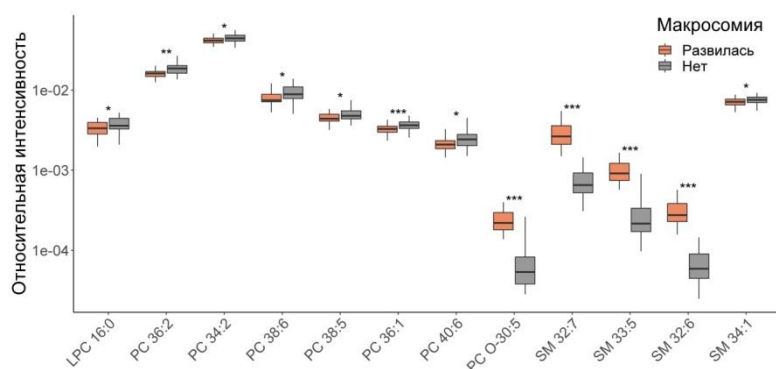


Рис. 4.2.14. Уровни липидов, ответственных за дифференцирование фетальной макросомии у пациенток без ГСД на 11-14 неделе беременности.

\* $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$

На 24-28 неделе беременности значимыми для дифференцирования фетальной макросомии при исключенном диагнозе ГСД являлись следующие липиды: 1 LPC, 5 PC и 3 SM. Липидом сыворотки крови пациенток с фетальной макросомией при исключенном диагнозе ГСД характеризовался повышением уровней LPC и SM, снижением уровней PC (рисунок 4.2.15)

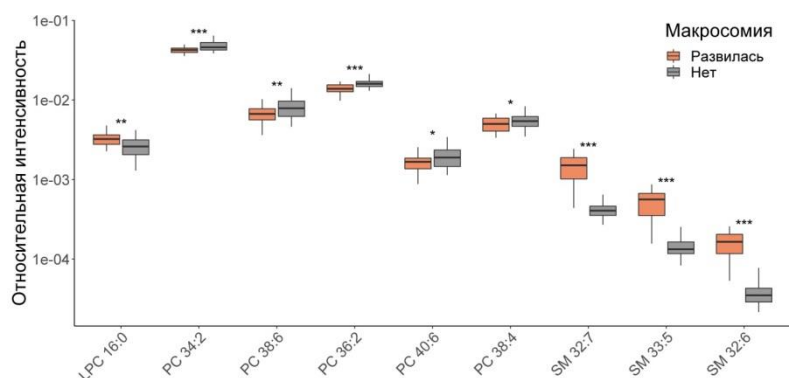


Рисунок 4.2.15- Уровни липидов, ответственных за дифференцирование фетальной макросомии у пациенток без ГСД на 24-28 неделе беременности.

\* $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$

На 30-32 неделе беременности значимыми для дифференцирования фетальной макросомии при исключенном диагнозе ГСД являлись следующие липиды: 6 PC и 3 SM. Липидом сыворотки крови у пациенток с фетальной макросомией при исключенном ГСД характеризовался повышением уровней SM (32:7 и 33:5) и снижением уровней PC, SM (34:1) (рисунок 4.2.16).

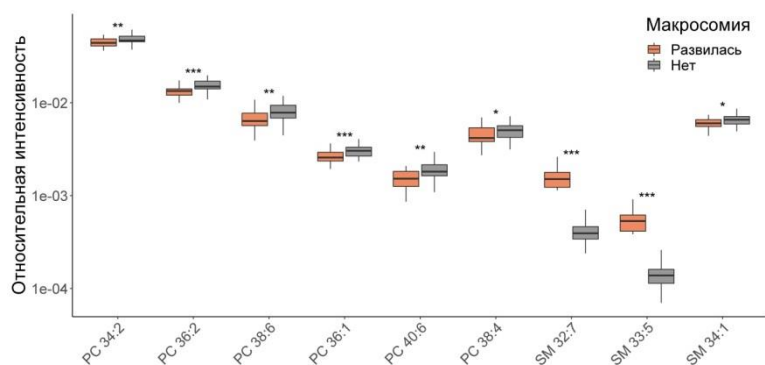


Рисунок 4.2.16 - Уровни липидов, ответственных за дифференцирование фетальной макросомии плода у пациенток без ГСД на 30-32 неделе беременности.

\* $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$

Полученные данные позволяют заключить, что липидом сыворотки крови женщин с фетальной макросомией и нормосомией плода имеет значимые отличия в течение беременности. При этом, прогностическая ценность липидома возрастает при выделении пациенток с гестационным сахарным диабетом.

В результате PLS-DA анализа были выделены липиды (таблица 4.2.5), уровень которых отражает степень метаболических изменений в организме беременной на сроках беременности 11-14 недель, 24-28 недель и 30-32 недели беременности (VIP-значение >1 характеризовало липиды, которые вносили более существенный вклад в создание моделей).

Таблица 4.2.5 - Липиды, ответственные за дифференцирование фетальной макросомии и нормосомии плода в зависимости от наличия или отсутствия ГСД

ГСД	Неделя беременности	Липиды с VIP > 1
Нет данных	11-14	PC 34:2, PC 38:6, PC 36:2, PC 38:5, PC 36:5, PC 36:1, PC O-30:5, SM 32:7, SM 33:5, SM 32:6
	24-28	LPC 16:0, PC 34:2, PC 36:2, PC 38:6, PC O-36:3, SM 32:7, SM 33:5
	30-32	PC 34:2, PC 36:2, PC 34:1, PC 38:6, PC 36:1, PC O-36:3, SM 32:7, SM 33:5, SM 34:1
Подтвержден	11-14	PC 38:4, PC 36:5, PC 38:3, PC O-36:3, SM 32:7
	24-28	LPC 16:0, LPC 18:0, PC 38:4, PC 38:3, PC O-36:3
	30-32	PC 34:2, PC 34:1, SM 48:0
Исключён	11-14	LPC 16:0, PC 36:2, PC 34:2, PC 38:6, PC 38:5, PC 36:1, PC 40:6, PC O-30:5, SM 32:7, SM 33:5, SM 32:6, SM 34:1
	24-28	LPC 16:0, PC 34:2, PC 38:6, PC 36:2, PC 40:6, PC 38:4, SM 32:7, SM 33:5, SM 32:6
	30-32	PC 34:2, PC 36:2, PC 38:6, PC 36:1, PC 40:6, PC 38:4, SM 32:7, SM 33:5, SM 34:1

В соответствии с полученными результатами были разработаны математические модели, представленные в таблице 4.2.6. Пороговое значение  $Q^2 > 0,4$  свидетельствовало о хорошей прогностической способности у пациенток с макросомией плода и ГСД на всех сроках беременности. Низким значением  $Q^2$  характеризовались модели, созданные на основании показателей липидов сыворотки крови у женщин в 24 и 30 недель беременности, когда отсутствуют данные об уровне глюкозы натощак и на 24 неделе беременности у женщин без ГСД.



Таблица 4.2.6 - Характеристика математических моделей для прогнозирования фетальной макросомии в сроки 11-14 недель, 24-28 недель, 30-32 недели беременности

ГСД	Неделя беремен ности	R2X	R2Y	Q2	Количес тво VIP > 1	Чувствит ельность	Специф ичность
Нет данных	11-14	0.48	0.509	0.418	20	0.85	0.91
	24-28	0.43	0.419	0.276	25	0.67	0.88
	30-32	0.472	0.398	0.301	20	0.59	0.90
Подтвержден	11-14	0.557	0.612	0.428	13	0.91	0.96
	24-28	0.614	0.643	0.487	19	0.93	0.96
	30-32	0.717	0.603	0.449	12	0.90	0.88
Исключён	11-14	0.47	0.674	0.601	21	0.93	0.92
	24-28	0.446	0.629	0.231	23	0.75	0.98
	30-32	0.508	0.601	0.496	22	0.85	0.93

### Заключение

У пациенток с фетальной макросомией методом масс-спектрометрии были выявлены статистически значимые уровни липидов, относящиеся к фосфатидилхолинам, лизофосфатидилхолинам, сфингомиелинам и плазмалогенам.

Проведение масс-спектрометрического анализа липидома сыворотки крови в течение беременности позволяет дифференцировать пациенток с фетальной макросомией и нормосомией плода уже на сроках беременности 11-14 недель, 24-28 недель, 30-32 недели беременности, когда ультразвуковые методы исследования являются малоинформативными.

Отличительными особенностями диагностической панели липидома сыворотки крови пациенток с фетальной макросомией и ГСД в 11-14 недель и 24-28 недель беременности являлись повышенные уровни фосфатидилхолинов, в то же время у пациенток без ГСД отмечались низкие уровни фосфатидилхолинов и повышенные уровни сфингомиелинов с преобладанием данных классов липидов в

образцах. В 30-32 недели беременности липидом сыворотки крови всех пациенток характеризовался низкими уровнями фосфатидилхолинов, однако, отличительными особенностями пациенток без ГСД с фетальной макросомией являлись повышенные уровни сфингомиелинов.

### **Мониторирование эффективности диетотерапии у женщин с ГСД по липидому сыворотки крови**

Полученные выше данные показали о важности более тщательного соблюдения диетотерапии у женщин с фетальной макросомией и ГСД. В связи с чем нами была предпринята попытка диагностики фетальной макросомии у женщин с ГСД, которые соблюдали и пренебрегали диетой.

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 (25,0%) и 30 – на диетотерапии (75,0%). Из всех пациенток, находящихся на диетотерапии, 10 женщин признались в несоблюдении режима диеты. В результате, из 20 пациенток, которые соблюдали диету, только у 3 (15,0%) развилась фетальная макросомия, в то время как у женщин, пренебрегающих диетой, крупные дети рождались в 50,0% случаях.

Анализ липидного состава сыворотки крови женщин в 3 триместре беременности позволил нам дифференцировать пациенток с фетальной макросомией и ГСД, которые соблюдали и пренебрегали диетой. На рисунке 4.2.17 представлено графическое изображение молекулярного профиля сыворотки крови пациенток с ГСД, которым была рекомендована диетотерапия. Разделение точек на две группы пациенток, которые соблюдали и не соблюдали диету, свидетельствует о возможности классификации пациенток по данному признаку. На рисунке видно, как пациентки с фетальной макросомией смещаются в правую область графика, что дополнительно подтверждает связь между развитием фетальной макросомии и молекулярным составом сыворотки крови.

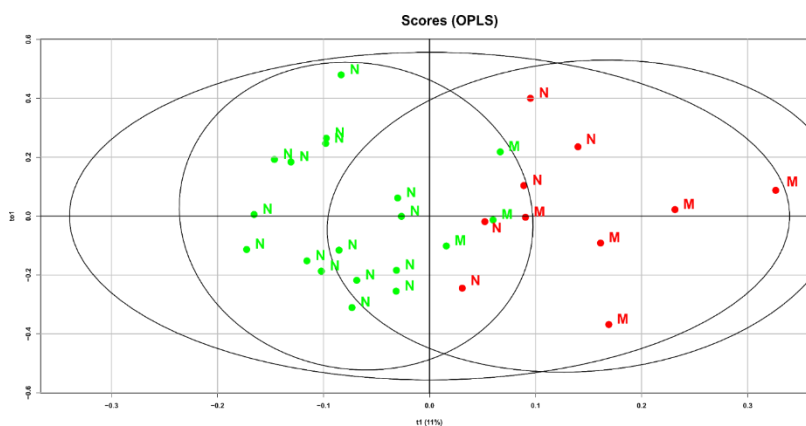


Рисунок 4.2.17 - График, построенный по результатам OPLS анализа липидного профиля сыворотки крови пациенток в 30-32 недели беременности, которым была назначена диетотерапия; зеленые точки соответствуют пациенткам, соблюдающих диету, красные – не соблюдающих диету. N – пациентки с нормосомией плода, M – пациентки с фетальной макросомией

Таким образом, масс-спектрометрический метод позволяет не только прогнозировать фетальную макросомию, но и осуществлять контроль за соблюдением диеты у женщин с ГСД. Подобная стратегия может быть расширена на всех пациенток для разработки персонифицированного подхода к ведению и оценке риска развития фетальной макросомии.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

К настоящему времени достаточное количество работ посвящено прогнозированию фетальной макросомии как состоянию, оказывающему влияние на материнские и перинатальные исходы, создающему предпосылки для развития метаболических заболеваний в будущем.

Классическая схема диагностики фетальной макросомии включает, как правило, определение предполагаемой массы плода в доношенном сроке беременности, когда перед акушером-гинекологом встает вопрос в определении тактики родоразрешения. Однако приоритетной задачей современного акушерства является оценка факторов риска и возможность многоэтапного прогнозирования фетальной макросомии с целью раннего внедрения профилактических и терапевтических мер, направленных на снижение частоты рождаемости крупных новорожденных, что позволит предотвратить материнскую и перинатальную заболеваемость, снизить риск развития метаболических заболеваний у будущего поколения. В связи с чем, необходим поиск факторов риска, эффективных и точных биомаркеров, обладающих высоким диагностическим и прогностическим значением, в дополнении к существующим методам исследования.

Нами проведен динамический анализ распространенности фетальной макросомии за исследуемые годы в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ. Отмечается явная тенденция к рождению крупных новорожденных (с 6,49% в 2016 г до 7,31% в 2018 г), что согласуется с частотой фетальной макросомии во многих странах мира [11-12].

Согласно литературным данным частота кесарева сечения при фетальной макросомии составляет от 25,8% до 89,0% [145-147]. По нашим данным частота оперативного абдоминального родоразрешения женщин с массой плода более 4000 г. за исследуемый период в Центре составила 37,7%. Стоит отметить, что кесарево сечение выполнялось каждой третьей женщине при массе плода от 4000-4499 г. и каждой второй женщине, когда масса плода превышала 4500 г. Рост

частоты кесарева сечения при крупных размерах плода является одной из проблем современного акушерства. Отсутствие четких рекомендаций по тактике родоразрешения беременных с фетальной макросомией способствует увеличению частоты кесарева сечения во всем мире. Анализ показаний к кесареву сечению с использованием классификации Робсона при фетальной макросомии позволил нам выявить пациенток, которые вносят основной вклад в структуру оперативного абдоминального родоразрешения. Достаточно высокая частота кесарева сечения была отмечена у первородящих (23,4%) и повторнородящих пациенток с рубцом на матке (33,0%) в 2018 году. Наши результаты согласуются с данными предыдущих исследований, подчеркивая значимое влияние фетальной макросомии на увеличение частоты экстренного кесарева сечения и важность профилактики первой операции среди первородящих пациенток [145;147-148].

Хорошо известно, что нарушение в углеводном обмене является значимым фактором риска развития фетальной макросомии, которая по статистическим данным развивается в 15-45% случаях у женщин с ГСД [28; 149]. Распространенность фетальной макросомии в нашей популяции женщин с нарушениями углеводного обмена составила 13,1%, из которых на долю ГСД приходилось 12,5% и СД 1 типа 0,7%. Наряду с этим, 86,9% случаев рождения крупных детей встречалось у пациенток без нарушений в углеводном обмене, что не исключает другие причины развития данного состояния. Так, в соответствии с современными патогенетическими теориями развития фетальной макросомии, целью прогнозирования данного состояния с одной стороны является не допустить последствий избыточной дифференцировки адипоцитов реализующейся в избыточной массе тела новорожденного и ожирения в раннем детстве за счет внедрения ранних профилактических и терапевтических мер, с другой стороны снизить частоту неблагоприятных исходов при родоразрешении и в послеродовом периоде, ассоциированных с массой плода, путем выбора оптимальной акушерской тактики.

В ходе ретроспективного исследования нами проведен поиск факторов риска развития фетальной макросомии на основании клинико-анамнестических данных пациенток. Было установлено, что значимыми факторами риска развития данного состояния являются отягощенная наследственность по СД (ОШ 1,49, ДИ 1,04-2,13) и сердечно-сосудистым заболеваниям (ОШ 1,76, ДИ 1,16-2,65), ГСД в анамнезе (ОШ 4,56, ДИ 1,54-13,49), рождение крупного ребенка в анамнезе (ОШ 16,8, ДИ 6,6-42,9), избыточная масса тела (ОШ 2,0, ДИ 1,33-3,04), ожирение (ОШ 3,97, ДИ 1,70-8,78), рост беременной более 170 см (ОШ 1,92, ДИ 1,43- 2,57), применение ВРТ/ЭКО в данную беременность (ОШ 2,65, ДИ 1,4-5,0), чрезмерная прибавка в весе за беременность (ОШ 3,99, ДИ 2,78-5,73).

При включении в прогностическую модель факторов риска нами было выявлено, что факторами, оказывающими существенное влияние на развитие фетальной макросомии, являются показатели ИМТ до беременности, отягощенная наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы у родственников 1-й линии родства и роды крупным плодом в анамнезе. Данная модель позволила с чувствительностью 70,5% и специфичностью 71,1% прогнозировать развитие фетальной макросомии на прегравидарном этапе.

При оценке факторов риска у пациенток в зависимости от наличия или отсутствия у них углеводных нарушений нами было выявлено, что предрасполагающими факторами развития фетальной макросомии у пациенток без нарушений углеводного обмена являлась неблагоприятная наследственность по заболеваниям сердечно-сосудистой системы ( $p=0,004$ ), а у пациенток с ГСД – по сахарному диабету ( $p<0,001$ ).

При изучении особенностей соматического анамнеза было отмечено, что у пациенток с хронической артериальной гипертензией достоверно чаще развивается ГСД и фетальная макросомия ( $p<0,001$ ). Полученные нами данные подтверждают тот факт, что фетальная макросомия нередко встречается у пациенток с отягощенным соматическим анамнезом по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, на фоне которых развивается ГСД [150].

При анализе способа наступления беременности было отмечено, что у первородящих пациенток основной группы достоверно чаще беременность наступала в результате ЭКО. Согласно недавно опубликованным исследованиям было показано, что пациентки, у которых беременность наступила в результате ЭКО, средняя масса тела при рождении детей была значительно выше тех, чья беременность наступила спонтанно [151]. Одни авторы связывают рождение крупных детей с применением циклов криоконсервации эмбрионов, в то время как другие с наличием гормональной поддержки эндометрия в ходе выполнения программ ЭКО [152]. По полученным нами данным не было выявлено связи между развитием фетальной макросомии и применением препаратов прогестерона. Хотя, в последнее время широко обсуждается влияние препаратов прогестерона на углеводный обмен, при нарушении которого может возрастать риск рождения крупного ребенка [153-154].

Анализ течения беременности показал, что ГСД чаще диагностировали в группе с фетальной макросомией во 2 и 3 триместрах, где диетотерапия являлась основным методом лечения. Другими осложнениями беременности пациенток с фетальной макросомией являлись отеки беременных и многоводие, которые достоверно чаще встречались в 3 триместре беременности. Согласно литературным данным, частота многоводия при фетальной макросомии составляет от 8,1% до 18,2% [155-157]. В нашем исследовании многоводие встречалось как у пациенток с ГСД, так и при отсутствии нарушений углеводного обмена ( $p < 0,001$ ). Данное осложнение является неспецифическим и может быть обусловлено рядом факторов, включая увеличение осмотического диуреза и развития полиурии у плода вследствие гипергликемии у беременной [156], а также активизацией анаболических процессов в системе плацента-плод [157]. Также было отмечено, что у пациенток с ГСД и фетальной макросомией течение беременности достоверно чаще осложнялось развитием гестационной артериальной гипертензии ( $p = 0,005$ ). По данным литературы определенную роль в развитии гипертензивных осложнений у беременных с ГСД играют нарушения

липидного обмена [158], что также может способствовать развитию фетальной макросомии.

По данным Ляличкиной Н.А. (2016), беременность при фетальной макросомии в 7,1% случаев протекает на фоне истмико-цервикальной недостаточности и угрозы прерывания беременности [156]. Результаты нашего исследования показали, что угрожающие преждевременные роды в 3,7 раза чаще встречались у пациенток с фетальной макросомией и ГСД, по сравнению с пациентками без нарушений углеводного обмена ( $p=0,011$ ).

По данным Папышевой О.В. (2019) и соавторов определена взаимосвязь между ППВ и развитием фетальной макросомии [159]. В это же время Капустиным Р.В. и соавт. (2016) была выявлена значимая связь между ППВ и развитием ГСД [160]. В нашем исследовании наличие ППВ отмечалось у пациенток с фетальной макросомией в обеих подгруппах, что, несомненно, определяет этот фактор как значимый в развитии данного состояния.

Известно, что программированные роды широко распространены среди пациенток с фетальной макросомией. По нашим данным пациенткам с фетальной макросомией в 3,4 раза чаще применялись различные методы преиндукции/индукции родов, по сравнению с контрольной группой.

Анализ способов родоразрешения показал увеличение частоты кесарева сечения в 2,4 раза при фетальной макросомии, по сравнению с контрольной группой. Клинически узкий таз являлся наиболее значимым осложнением в родах в основной группе ( $p<0,001$ ).

Общая продолжительность родов не различалась между группами, в тоже время более длительный потужной период отмечался в группе с фетальной макросомией ( $p<0,001$ ).

При анализе послеродовых осложнений отмечалось увеличение частоты послеродовых кровотечений ( $p=0,019$ ) и развития анемии средней и тяжелой степени ( $p<0,001$ ), в связи с этим потребовалось переливание эритроцитарной массы и внутривенное капельное введение парентеральных форм железа. У



пациенток с фетальной макросомией без нарушений углеводного обмена достоверно чаще отмечалась кровопотеря более 500 мл после самопроизвольных родов ( $p=0,001$ ) и более 1000 мл после кесарева сечения ( $p=0,014$ ).

Сравнивая антропометрические данные новорожденных, были выявлены достоверные отличия не только в массе плода, но также в длине тела, окружности головки, плеч и груди, которые были достоверно выше в группе с фетальной макросомией ( $p<0,001$ ). Стоит также отметить, что новорожденные с нормальной массой тела достоверно чаще имели гармоничное развитие, в то время как дисгармоничное развитие с преобладанием массы тела над длиной, характеризовало детей, рожденных крупными, что отражено в значении коэффициента гармоничности ( $КГ>25,5 \text{ кг/м}^3$  и пондералового индекса ( $ПИ>24,0 \text{ кг/см}^3$ ). При исследовании данных показателей в подгруппах было отмечено, что дисгармоничное физическое развитие новорожденных встречалось в подгруппе пациенток, не имеющих нарушений в углеводном обмене ( $p=0,004$ ).

При фетальной макросомии отмечается увеличение родового травматизма для плода [146-148]. По нашим данным в основной группе отмечалось увеличение частоты переломов ключиц ( $p=0,011$ ) и кефалогематом ( $p=0,028$ ). Дистоция плечиков встречалась только в группе с фетальной макросомией и была диагностирована в 3 случаях (0,7%). В одном случае дистоция плечиков осложнилась параличом Дюшена-Эрба (0,3%).

Среди других осложнений, в раннем неонатальном периоде у крупных новорожденных достоверно чаще диагностировали врожденные пороки развития, преимущественно со стороны сердечно-сосудистой системы ( $p=0,003$ ). При этом наличие ВПС новорожденных не ассоциировалось с ГСД и достоверно чаще встречалось в группе пациенток, не имеющих нарушений в углеводном обмене.

В нашем исследовании не было зафиксировано перинатальных потерь, однако, стоит отметить, что в одном случае ребенок был рожден в тяжелой асфиксии, последствиями которой стал детский церебральный паралич.

За последние десятилетия изучению вопросов этиологии и патогенеза фетальной макросомии плода посвящено большое количество работ, однако дискуссии о возможных механизмах развития фетальной макросомии активно продолжаются и в настоящее время. Общепризнанной причиной развития фетальной макросомии является нарушение углеводного обмена у беременной. При этом наличие сахарного диабета у беременной не объясняет все случаи ее возникновения. Мультифакторная природа фетальной макросомии обосновывает необходимость исследования не только гомеостаза глюкозы, но и других молекул, обладающих достаточной чувствительностью и специфичностью. Было показано, что сывороточные липиды и специфические белки переносчики жирных кислот вносят определенный вклад в структуру метаболических заболеваний, которые являются благоприятным фоном для развития макросомии плода. Тем не менее, остается много вопросов в отношении прогностической ценности данных маркеров, учитывая разрозненность между лабораторными данными и диагностикой фетальной макросомии.

В наши дни отсутствуют данные о характере липидного профиля сыворотки крови, которые позволили бы оценить риск развития фетальной макросомии, учитывая характер метаболических изменений в организме беременной. В то же время, появление новых диагностических методов позволяет рассматривать липиды в качестве прогностических маркеров многих заболеваний и состояний. Существующая лабораторная диагностика на основе анализа липидного состава крови (общего ХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП и др.) является неспецифичной. Сложная взаимосвязь наблюдается между уровнями липидов в плазме беременной и развитием осложнений беременности.

Сложные (фосфатидилхолины, лизофосфатидилхолины, сфингомиелины и др.) и простые липиды (триглицериды, холестерин и свободные жирные кислоты, а также их эфиры) присутствуют в плазме крови в составе липопротеинов. Липопротеины являются транспортной формой, позволяющей осуществлять обмен липидными фракциями между плазмой и мембранами клеток,

субклеточных структур, органов и тканей, а также способствует выведению холестерина из их мембран в печень. Детализация липидного состава крови до уровня отдельных липидов и их молекулярных видов с помощью масс-спектрометрического анализа делает диагностику более специфичной, раскрывая весь их диагностический потенциал.

В этой связи, частью нашей работы являлась разработка прогностических моделей развития фетальной макросомии у пациенток с ГСД и при отсутствии нарушений в углеводном обмене на основании изучения клинико-анамнестических данных, особенностей липидного состава сыворотки крови беременных масс-спектрометрическим методом.

Исследование глюкозы сыворотки крови натощак у женщин в 11-14 недель беременности и пероральный глюкозо-толерантный тест в 24-28 недель беременности являлись методами верификации или исключения ГСД. Специальным методом исследования являлся анализ липидного профиля сыворотки крови беременных в 11-14 недель, 24-28 недель, 30-32 недели беременности методом масс-спектрометрии с идентификацией липидов и достоверным выделением групп с фетальной макросомией у женщин с ГСД и отсутствием нарушений углеводного обмена.

На первом этапе проведен анализ клинико-анамнестических данных пациенток, в ходе которого было установлено, что более высокие показатели массы тела до беременности и ИМТ наблюдались у пациенток с фетальной макросомией и ГСД. В тоже время, при оценке общей прибавки массы тела было выявлено, что наибольшая прибавка массы тела отмечалась к 24 неделе беременности ( $9,3 \pm 4,3$  кг) и в день родов ( $10,6 \pm 4,4$  кг) у пациенток без нарушений углеводного обмена. Чрезмерная прибавка массы тела также характеризовала женщин с фетальной макросомией без ГСД ( $p < 0,001$ ). Напротив, недостаточная прибавка массы тела достоверно чаще встречалась у пациенток с ГСД и нормосомией плода ( $p = 0,003$ ). Полученные нами данные подчеркивают важную

роль диетотерапии и инсулинотерапии у пациенток с ГСД и соблюдение принципов правильного питания у пациенток без нарушений углеводного обмена.

По данным литературы, ТГ отводится ведущая роль в развитии фетальной макросомии в поздние сроки беременности [161-163]. В исследовании Wang et al. (2018) было установлено, что увеличение уровня ТГ на каждый 1 ммоль/л увеличивает риск фетальной макросомии на 27% у женщин без диабета [165]. У беременных с ГСД отмечена положительная корреляция уровней ТГ, свободных жирных кислот с фетальной макросомией и жировой массой плода вне зависимости от гликемического контроля, индекса массы тела беременной и ее прибавки веса [162-164]. Отдельная роль отводится ЛПВП. По данным Zhou et al. (2012) низкие значения ЛПВП (<2,2 ммоль/л) в 20 недель беременности являются предиктором развития фетальной макросомии с чувствительностью 65% и специфичностью 48% [165]. По данным Krstevska et al. (2016) у пациенток с диабетом была выявлена прямая корреляционная связь между уровнями ЛПНП, ОХ и весом новорожденного [166].

По результатам проведенного нами исследования уровней липидов (ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, КА) в 24-28 недель в группе с фетальной макросомией отмечалось достоверное увеличение уровней ОХ и ТГ ( $p=0,001$ ) и снижение ЛПВП, по сравнению с группой с нормосомией плода ( $p=0,048$ ).

На основании клинико-anamnestических данных и показателей липидограммы разработана прогностическая модель развития фетальной макросомии в 24-28 недель беременности у пациенток с ГСД, в которой были включены следующие клинические параметры: концентрация ЛПВП, масса тела до беременности и ОПВ в 24 недели беременности (чувствительность 80,0% и специфичность 96,7%); у пациенток без нарушений углеводного обмена - при сочетании значений уровней ТГ, патологической прибавки веса, ОПВ в 24 недели беременности и фетальной макросомии в анамнезе (чувствительность 70,0% и специфичность 90,0%).

По данным липидного анализа сыворотки крови методом масс-спектрометрии были идентифицированы липиды, характеризующие группы с фетальной макросомией. Были выявлены достоверные отличия липидного профиля в сыворотке пациенток с фетальной макросомией при наличии и отсутствии нарушений углеводного обмена. Таким образом, была доказана возможность метода масс-спектрометрии в дифференцировании фетальной макросомии у пациенток в сроках 11-14 недель, 24-28 недель, 30-32 недели беременности по липидному профилю пациенток в зависимости от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена. В дальнейшем были идентифицированы липиды, позволяющие различать образцы сыворотки пациенток с фетальной макросомией и ГСД и при отсутствии нарушений углеводного обмена.

Значимыми липидами, прогнозирующими фетальную макросомию, являлись:

- при подтвержденном ГСД в 11-14 недель: ↑PC 38:4, ↓PC 36:5, ↑PC 38:3, ↑SM 32:7; в 24-28 недель: ↑LPC 18:0, ↑PC 38:4, ↑PC 38:3, в 30-32 недели: ↓PC 34:1, ↓SM 48:0.

- при исключенном ГСД в 11-14 недель: ↓LPC 16:0, ↓PC 36:2, ↓PC 34:2, ↓PC 38:6, ↓PC 38:5, ↓PC 36:1, ↓PC 40:6, ↑PC O 30:5, ↑SM 33:5, ↑SM 32:6, ↑SM 34:1, ↓SM 32:7; в 24-28 недель: ↓PC 34:2, ↓PC 38:6, ↓PC 36:2, ↓PC 40:6, ↓PC 38:4, ↑SM 32:7, ↑SM 33:5, ↑SM 32:6; в 30-32 недель: ↓PC 36:2, ↓PC 38:6, ↓PC 36:1, ↓PC 40:6, ↓PC 38:4, ↑SM 32:7, ↑SM 33:5, ↓SM 34:1.

Стоит отметить, что при прогнозировании фетальной макросомии вне зависимости от наличия или отсутствия ГСД в 11-14 недель, 24-28 недель, 30-32 недели беременности определялись низкие уровни фосфатидилхолинов и повышенные уровни большинства идентифицированных сфингомиелинов. По данным литературы сниженное содержание фосфатидилхолинов в сыворотке крови беременных может быть связано с нарушением структуры мембран эритроцитов, интимы сосудов, проявляющиеся увеличением доли холестерина в

липидной составляющей мембраны [167]. Эти данные согласуются с полученными результатами биохимического исследования липидного спектра сыворотки крови беременных, в ходе которого нами было показано достоверное увеличение концентрации ОХ в сыворотке крови беременных, родивших крупных детей ( $p=0,001$ ). Кроме того, фосфолипиды являются одним из основных источников ненасыщенных жирных кислот при синтезе сурфактанта. Снижение содержания фосфолипидов в крови беременных может также свидетельствовать о недостаточном поступлении полиненасыщенных жирных кислот в организме плода.

Известно, что повышенные уровни сфингомиелинов могут отражать снижение чувствительности клеток к инсулину [168-173]. У людей с избыточной массой тела была выявлена положительная корреляция между их уровнями в адипоцитах, уровнем инсулина и индексом инсулинорезистентности (НОМА-IR) [174-175]. В другом исследовании было показано, что ингибирование синтеза церамидов (биоактивные липиды, образующиеся в результате гидролиза сфингомиелина) способствует улучшению передачи инсулинового сигнала [177]. Также, повышенные уровни церамидов в плазме крови были обнаружены у детей с ожирением и у взрослых с СД 2 типа [177-180].

Отличительными особенностями липидного профиля сыворотки крови у женщин с фетальной макросомией при ГСД являлось определение повышенного уровня лизофосфатидилхолинов, в то время как у женщин без ГСД отмечалось снижение их уровня. Лизофосфатидилхолины образуются в результате частичного гидролиза фосфатидилхолинов под действием фосфолипазы А2 [179]. В своем исследовании Patel N. и соавт. продемонстрировали положительную корреляционную зависимость между уровнями фосфатидилхолинов и лизофосфатидилхолинов в пуповинной крови, массой тела ребенка при рождении от матерей с ожирением и прибавкой массы тела у детей в первые 6 месяцев жизни. Высокие уровни LPC 16:1 и 18:1 имели линейную зависимость с гипергликемией у женщин в 28 недель беременности [180]. В исследовании

Hellmuth et al. (2017) была выявлена положительная корреляция между массой тела новорожденного и LPC 14:0, 16:1 и 18:1 в пуповинной крови [181]. В другом исследовании была показана положительная корреляция между LPC 14:0 и детским ожирением [182]. Высокие уровни LPC 18:0 встречались у людей с избыточной массой тела и ожирением [183].

Стоит отметить, что большинство лизофосфатидилхолинов плазмы крови было обнаружено в частицах ЛПВП, а сфинголипидов в ЛПНП [184]. В нашей работе повышенный уровень LPC 16:0 наблюдался в группе пациенток с фетальной макросомией, что дает основание предполагать о прогностической значимости данного липида при данном состоянии.

Молекулярные механизмы дислипидемии при фетальной макросомии остаются до конца не изученными, а исследования в этой области могут способствовать не только пониманию роли метаболических заболеваний, но и разработать эффективные профилактические меры с целью снижения частоты развития данного состояния.

На сегодняшний день возможности масс-спектрометрии не ограничиваются только диагностикой различных состояний и заболеваний, но также позволяют осуществлять контроль их за лечением у пациенток. Так, в нашем исследовании 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. При соблюдении назначенной диеты у пациенток рождались дети с нормальной массой тела, а пренебрежение к диетотерапии приводило к рождению крупных детей.

Изучение прогностической способности белка, связывающего жирные кислоты в адипоцитах (FABP4) в сыворотке крови беременных в 24-28 недель беременности, в отношении развития фетальной макросомии не показало

достоверных отличий между группами и подгруппами ( $p > 0,05$ ). Предполагалось, что концентрация FАВР4 будет достоверно выше в группе с фетальной макросомией, учитывая патогенетическую связь с развитием ГСД [78], избыточной массы тела [76] и чрезмерной прибавкой массы тела у женщин на фоне ГСД [77], метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями [65; 185-188]. Однако существуют исследования, которые также не выявили статистически значимых отличий между уровнем FАВР4 в материнской крови у женщин с ГСД, а также между уровнем FАВР4 в пуповинной крови и массой новорожденных от матерей с ГСД [78] и при отсутствии нарушений в углеводном обмене [189].

У женщин с факторами риска фетальной макросомии до наступления планируемой беременности необходимо проводить преконцепционное консультирование для выявления/исключения манифестного сахарного диабета, оценки ИМТ и при необходимости коррекции веса. При наступлении беременности на ранних сроках беременности (6-7 недель) проводить биохимическое исследование глюкозы венозной плазмы натощак. Возможность прогнозирования фетальной макросомии с 11-14 недель беременности показывает, что изменения в липидном обмене у женщин, родивших крупных детей, происходят уже в I триместре беременности. В перспективе, таким пациенткам следует рассмотреть выполнение ПГТТ в более ранние сроки (16-18 недель беременности), так как более поздняя диагностика ГСД (после 24 недели беременности) может приводить к несвоевременному назначению диеты - и инсулинотерапии, увеличивая риск развития фетальной макросомии. Однако в нашей стране данные рекомендации в настоящее время не приняты.

Результаты работы будут способствовать раннему выявлению фетальной макросомии, своевременному внедрению профилактических мероприятий, что позволит снизить частоту оперативного родоразрешения, а также предотвратить осложнения со стороны матери и плода в родах и послеродовом периоде.



При диагностике фетальной макросомии в доношенном сроке беременности важным является принятие решения о сроке родов. Преиндукция родов (активная тактика) является вынужденной мерой для акушера-гинеколога, когда пролонгирование беременности и ожидание спонтанных родов представляет высокий риск, как для матери, так и для плода. В соответствии с современными клиническими рекомендациями зарубежных авторов, предполагаемая фетальная макросомия не является показанием к проведению преиндукции родов у женщин без диабета до 40-41 недели беременности [7; 102; 128-129]. Между тем, предпринимаются попытки изучения исходов родов при более ранней преиндукции/индукции родов в доношенном сроке беременности у женщин с фетальной макросомией. Стоит отметить, что результаты исследований имеют противоречивые данные относительно исходов родов и рекомендуемого срока начала преиндукции [118-119; 121; 190-192]. По-видимому, одной из причин данных противоречий является разный дизайн исследований и выборка пациенток. Так, в группу выжидательной тактики многие исследователи включают только тех пациенток, у которых спонтанно развилась регулярная родовая деятельность. Однако, в понятие «выжидательная тактика» заложено ожидание спонтанного развития регулярной родовой деятельности до обозначенного срока беременности с последующим проведением преиндукции родов, если отсутствует желаемый результат или возникают другие медицинские показания. В связи с этим, в группу выжидательной тактики нами были включены пациентки, как со спонтанным развитием регулярной родовой деятельности, так и те, кому проводилась преиндукция родов при диагностике фетальной макросомии или в случае перенашивания беременности. Выборка пациенток также может влиять на результаты исследований. В большинстве случаев авторы анализируют исходы и осложнения родов у женщин, родивших крупновесных к сроку гестации новорожденных. При этом масса тела детей при рождении не достигает 4000 г. Возникает вопрос о целесообразности проведения более ранней преиндукции родов, если плод не является крупным. Доказано, что риск материнских и

перинатальных осложнений зависит от абсолютной массы плода при родоразрешении, в соответствии с которой разработана классификация фетальной макросомии [8]. Поэтому, проведенный нами сравнительный анализ исходов родов при активной и выжидательной тактиках был основан на изучении крупных (>4000 г), а не крупновесных к сроку гестации новорожденных (>90 перцентиля).

Таким образом, целью нашего исследования было сравнение исходов родов у первородящих фетальной макросомией без нарушений углеводного обмена при активной тактике в 39<sup>0-6</sup> недель беременности и выжидательной тактике в 40<sup>0-6</sup> и 41<sup>0-6</sup> недель беременности.

По полученным нами данным, частота кесарева сечения после преиндукции родов в сроке 39<sup>0-6</sup> недель беременности была значимо выше, по сравнению с выжидательной тактикой в 40<sup>0-6</sup> недель беременности ( $p=0,002$ ). Основными показаниями к экстренному кесареву сечению являлись: клинически узкий таз, острая гипоксия плода, слабость родовой деятельности и отсутствие эффекта от подготовки мягких родовых путей к родам, которые по частоте были сопоставимы между группами. Следует подчеркнуть, что при активной тактике в 39<sup>0-6</sup> недель беременности значимо чаще встречалось преждевременное излитие околоплодных вод и отмечался длительный безводный промежуток (более 12 часов), в связи с чем потребовалось проведение антибиотикопрофилактики ( $p<0,001$ ).

В нашем исследовании не было выявлено взаимосвязи между преиндукцией родов и оперативными влагалищными родами путем вакуум-экстракции плода. Также, частота неблагоприятных материнских осложнений (травмы промежности, гипотоническое кровотечение, эндометрит) не различались между группами. Подобные результаты были получены Magro-Malosso E.R. и соавт. (2017) в крупном рандомизированном исследовании [121].

По мнению ряда авторов, одним из преимуществ преиндукции родов при фетальной макросомии является снижение неонатальной заболеваемости [121]. В это время другие исследователи не отмечают различий в частоте дистоции

плечиков при использовании активной и выжидательной тактики [121; 193-194]. В нашем исследовании такие осложнения как дистоция плечиков и паралич плечевого сплетения не встречались, а частота перинатальных осложнений (перелом ключицы, кефалогематома, неонатальная желтуха) достоверно не различалась между группами. Возможно, отсутствие грозных осложнений можно объяснить исключением из исследования пациенток с нарушением углеводного обмена, поскольку крупные дети от матерей с диабетом и при его отсутствии имеют разные риски возникновения родового травматизма [194].

Таким образом, было продемонстрировано, что оптимальным сроком преиндукции/индукции родов у пациенток с фетальной макросомией без нарушений углеводного обмена является 40 недель беременности, что совпадает с мнением ACOG (2020) [7] и не противоречит российским клиническим рекомендациям (2021) [122]. Наши данные согласуются с рядом других исследователей, согласно которым выжидательная тактика при фетальной макросомии со своевременной диагностикой интранатальных осложнений является оптимальной [195], а преиндукция родов у женщин с тенденцией к перенашиванию беременности не способствует увеличению частоты кесарева сечения и неблагоприятным перинатальным исходам [196].

### **I этап**

Выявление факторов риска на предгравидарном этапе или в I тр. бер-ти

- отягощенная наследственность по ССЗ и СД.
- ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>
- ГСД в анамнезе
- ФМ в анамнезе

- консультация акушером-гинекологом и эндокринологом на этапе предгравидарной подготовки и/или в I тр. бер-ти
- глюкоза венозной плазмы
- снижение веса
- предикция ФМ по липидному профилю в 11-14 нед. бер-ти тр.

### **II этап**

Д-ка клинических и лабораторных предикторов ФМ

- чрезмерная прибавка в весе
- диагностика ГСД в 24-28 нед.
- комплаентность к диетотерапии

- оптимизация прибавки в весе
- повышение комплаентности к диетотерапии
- исследование ХС ЛПВП и ТГ
- предикция ФМ по липидному профилю в 24-28 нед. и 30-32 нед. бер-ти

### **III этап**

Выбор акушерской тактики у пациенток при отсутствии углеводных нарушений: активная или выжидательная

- оценка ПМП по УЗИ
- оценка акушерских осложнений со стороны матери и плода

ПМП  $\geq$  4500 г –  
преиндукция/индукция родов  
или плановое кесарево  
сечение  
ПМП < 4500 г –  
выжидательная тактика до 40  
недель

## **Алгоритм оптимизированной акушерской тактики**

## ВЫВОДЫ

1. Клинико-анамнестическими 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-анамнестических 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 24-28 недель беременности у пациенток с ГСД следует считать лизофосфатидилхолины, 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 крупных 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 39<sup>0-6</sup> 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 СОКРАЩЕНИЙ

ФМ- фетальная макросомия

ГСД – гестационный сахарный диабет

СД – сахарный диабет

ССЗ – средечно-сосудистые заболевания

ОХ – общий холестерин

ЛПНП –липопротеины низкой плотности

ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности

ЛПВП –липопротеины высокой плотности

ТГ- триглицериды

РС – фосфатидилхолины

ЛРС – лизофосфатидилхолины

РС О – плазмалогены

SM – сфингомиелины

FABP4 – белок, связывающий жирные кислоты в адипоцитах

ИМТ- индекс массы тела

КГ- коэффициент гармоничности

ПИ- пондераловый индекс

ОПВ – общая прибавка в весе

ППВ – патологическая прибавка веса

ПИОВ- преждевременное излитие околоплодных вод

ПГТТ – пероральный глюкозо-толерантный тест

ПМП –предполагаемая масса плода

ПР/ИР – преиндукция/индукция родов

ВРТ/ЭКО – высокотехнологические репродуктивные  
технологии/экстракорпоральное оплодотворение

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64 / C. N. Hales [et al.]. – Text : direct // British medical journal. – 1991. – Vol. 303. – P. 1019-22.
2. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X) : relation to reduced fetal growth / D. J. Barker [et al.]. – Text : direct // Diabetologia. – 1993. – Vol. 36. – P. 62-67.
3. A high birth weight is associated with increased risk of type 2 diabetes and obesity / I. W. Johnsson [et al.]. – Text : direct // Pediatric obesity. – 2015. – Vol. 10. – P. 77-83.
4. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis / Z. B. Yu [et al.]. – Text : direct // Obesity reviews. – Vol. 12. – P. 525-542.
5. Поттер, Э. Патологическая анатомия плодов, новорожденных и детей раннего возраста / Э. Поттер ; пер. с англ. В. И. Бычкова ; с предисл. А. В. Смольяникова. – Москва : Медицина, 1971. – 343 с. – Текст : непосредственный.
6. Searching for the definition of macrosomia through an outcome-based approach in low- and middle-income countries: a secondary analysis of the WHO Global Survey in Africa, Asia and Latin America / J. Ye [et al.]. – Text : direct // BMC pregnancy and childbirth. – 2015. – Vol. 15. – P. 324.
7. Macrosomia : ACOG practice bulletin, number 216. – Text : direct // Gynecology. – 2020. – Vol. 135(1). – P. 18-35.
8. Macrosomic births in the United States : determinants, outcomes and proposed grades of risk / S. L. Boulet [et al.]. – Text : direct // Journal of obstetrics and gynaecology. – 2003. – Vol. 188 (5). – P. 1372-1378.
9. Сукало, А. В. Большевесные новорожденные дети: перспективы физического развития и состояния здоровья / А. В. Сукало, Г. Ф. Елиневская, В. А. Прилуцкая. – Минск : Беларуская наука, 2016. – 87 с. – Текст : непосредственный.

10. A genetic risk score for prediction of newborn adiposity and large for gestational age birth / R. Chawla [et al.]. – Text : direct // Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2014. – Vol. 99. – P. 2377-2386.

11. Черепнина, А. Л. Ведение беременности и родов при крупном плоде / А. Л. Черепнина, О. Б. Панина, Л. Н. Олешкевич. – Текст : непосредственный // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – № 1. – С. 5-9.

12. Incidence of infants born small- and large-for-gestational-age in an Italian cohort over a 20-year period and associated risk factors / V. Chiavaroli [et al.]. – Text : direct // Italian journal of pediatrics. – 2016. – Vol. 42. – P. 42.

13. Macrosomia in 23 developing countries: an analysis of a multicountry, facility-based, cross-sectional survey / A. Koyanagi [et al.]. – Text : direct // Lancet. – 2013. – Vol. 381 (9865). – P. 476-483.

14. Национальное руководство. Краткое издание / Э. К. Айламазян [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медицина, 2013. – 690 с. – Текст : непосредственный.

15. Исходы родов у женщин с крупным плодом / А. Г. Бресский [и др.]. – Текст : непосредственный // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 71-й научной сессии сотрудника университета, 27-28 января 2016 г. – Витебск : ВГМУ, 2016. – С. 171-172.

16. Eskandar, O. Risk factors for 3rd and 4th degree perineal tear / O. Eskandar, D. Shet. – Text : direct // Journal of obstetrics and gynaecology. – 2009. – Vol. 29 (2). – P. 119-122.

17. Risk factors and outcomes of macrosomia in China : a multicentric survey based on birth data / D. Wang [et al.]. – Text : direct // Journal of maternal-fetal and neonatal medicine. – 2017. – Vol. 30 (5). – P. 623-627.

18. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia / N. E. Stotland [et al.]. – Text : direct // International journal of gynecology & obstetrics. – 2004. – Vol. 87 (3). – P. 220-226.

19. Association of macrosomia with perinatal and postneonatal mortality among First Nations people in Quebec / S. Wassimi [et al.]. – Text : direct // Canadian medical association journal. – 2011. – Vol. 183 (3). – P. 322-326.

20. Melo, B. Intrapartum interventions for preventing shoulder dystocia (last revised: 1 March 2010). The WHO Reproductive Health Library; Geneva. – Text : electronic // World Health Organisation : [web site]. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206006> (access date: 15.10.2022).

21. Neonatal brachial plexus palsy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Neonatal Brachial Plexus Palsy. – Text : direct // Obstetrics & gynecology. – 2014. – Vol. 123 (4). – P. 902-904.

22. Prediction of large-for-gestational-age neonates: screening by maternal factors and biomarkers in the three trimesters of pregnancy / A. P. Frick [et al.]. – Text : direct // Ultrasound in obstetrics and gynecology. – 2016. – Vol. 47 (3). – P. 332-339.

23. Impact of inter-pregnancy BMI change on perinatal outcomes: a retrospective cohort study / R. D. McBain [et al.]. – Text : direct // European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology. – 2016. – Vol. 205. – P. 98-104.

24. Liu, L. Associations of prepregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcomes in nulliparous women delivering single live babies / L. Liu, Z. Hong, L. Zhang. – Text : direct // Scientific reports. – 2015. – Vol. 5. – P. 12863.

25. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling / L. Schummers [et al.]. – Text : direct // Obstetrics & gynecology. – 2015. – Vol. 125 (1). – P. 133-143.

26. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis / L. Gaudet [et al.]. – Text : direct // BioMed research international. – 2014. – Vol. 2014. – P. 640291.

27. Дедов, И. И. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет : диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / И. И.

Дедов, В. И. Краснопольский, Г. Т. Сухих. – Текст : непосредственный // *Consilium Medicum*. – 2013. – Vol. 15 (4). – P. 5-9.

28. Карасева, Е. В. Гестационный сахарный диабет и макросомия / Е. В. Карасева, Е. А. Гузий. – Текст : непосредственный // *Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке*. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 57-60.

29. Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control / K. Cyganek [et al.]. – Text : direct // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 55 (2). – P. 447-454.

30. Maternal serum triglycerides as predictive factors for large-for-gestational age newborns in women with gestational diabetes mellitus / G. H. Son [et al.]. – Text : direct // *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. – 2010. – Vol. 89 (5). – P. 700-704.

31. Покровский, В. М. Физиология человека / В. М. Покровский, Г. Ф. Коротько. – Москва : Медицина, 2000. – Т. 1. – 220 с. – Текст : непосредственный.

32. Marconi, A. M. The impact of gestational age and of fetal growth upon the maternal–fetal glucose concentration difference / A. M. Marconi, C. Paolini, M. Buscaglia. – Text : direct // *Obstetrics & gynecology*. – 1996. – Vol. 87 (6). – P. 937-942.

33. Illsley, N. P. Glucose transporters in the human placenta / N. P. Illsley. – Text : direct // *Placenta*. – 2000. – Vol. 21 (1). – P. 14-22.

34. Andersen, O. Adipocyte insulin receptor binding and lipogenesis at term in normal pregnancy / O. Andersen, C. Kuhl. – Text : direct // *European journal of clinical investigation*. – 1988. – Vol. 18. – P. 575-581.

35. Murphy, S. P. Changes in energy intakes during pregnancy and lactation in a national sample of US women / S. P. Murphy, B. F. Abrams. – Text : direct // *American journal of public health*. – 1993. – Vol. 83. – P. 1161-1163.

36. Lipid profile in consecutive pregnancies / D. Mankuta [et al.]. – Text : direct // *Lipids in health and disease*. – 2010. – Vol. 9. – P. 58.

37. Бодяжина, В. И. Акушерство / В. И. Бодяжина, К. Н. Жмакин, А. П. Кирющенко. – Москва : Медицина, 1986. – 496 с. – Текст : непосредственный.
38. Шехтман, М. М. Экстрагенитальная патология и беременность / М. М. Шехтман. – Ленинград : Медицина. Ленинградское отделение, 1987. – 296 с. – Текст : непосредственный.
39. Лейнок, Дж. Ф. Основы эндокринологии : пер. с англ. / Дж. Ф. Лейнок. – Москва : Медицина, 2000. – 504 с. – Текст : непосредственный.
40. Fat accumulation in the rat during early pregnancy is modulated by enhanced insulin responsiveness / M. P. Ramos [et al.]. – Text : direct // American journal of physiology – endocrinology and metabolism. – 2003. – Vol. 285 (2). – P. 318-328.
41. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women / J. J. Alvarez [et al.]. – Text : direct // Journal of lipid research. – 1996. – Vol. 37. – P. 299-308.
42. Williams, C. Adipose tissue metabolism in pregnancy: the lipolytic effect of human placental lactogen / C. Williams, T. M. Coltart. – Text : direct // British journal of obstetrics and gynaecology. – 1978. – Vol. 85. – P. 43-46.
43. Elliott, J. A. The effect of pregnancy on the control of lipolysis in fat cells isolated from human adipose tissue / J. A. Elliott. – Text : direct // European journal of clinical investigation. – 1975. – Vol. 5 (2). – P. 159-163.
44. Скворцов, В. В. Сахарный диабет и беременность / В. В. Скворцов, Е. В. Машкова. – Текст : непосредственный // Медлайн-экспресс. – 2003. – № 5. – С. 5-11.
45. Haber, E. P. New insights into fatty acid modulation of pancreatic beta-cell function / E. P. Haber, J. Procópio, C. R. Carvalho. – Text : direct // International review of cytology. – 2006. – Vol. 248. – P. 31-41.
46. Unger, R. H. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications / R. H. Unger. – Text : direct // Diabetes. – 1995. – Vol. 44 (8). – P. 863-870.

47. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance / G. Di Cianni [et al.]. – Text : direct // Diabetic medicine. – 2005. – Vol. 22. – P. 21-25.

48. Lipid changes throughout pregnancy according to pre-pregnancy BMI: results from a prospective cohort / D. R. Farias [et al.]. – Text : direct // BJOG. – 2016. – Vol. 123. – P. 570-578.

49. Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes / T. Emet [et al.]. – Text : direct // Archives of gynecology and obstetrics. – 2013. – Vol. 288. – P. 49-55.

50. Associations of lipid levels during gestation with hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus: a prospective longitudinal cohort study / H. Shen [et al.]. – Text : direct // BMJ Open. – 2016. – Vol. 6. – P. e013509.

51. Шабров, А. В. Метаболический синдром как ведущий фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности / А. В. Шабров, Л. А. Соколова. – Текст : непосредственный // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – № 3-4. – С. 9-14.

52. The association between triglyceride to high-density-lipoprotein cholesterol ratio and insulin resistance in a multiethnic primary prevention cohort / D. Gasevic [et al.]. – Text : direct // Metabolism. – 2012. – Vol. 61. – P. 583-589.

53. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio : a surrogate to predict insulin resistance and low-density lipoprotein cholesterol particle size in nondiabetic patients with schizophrenia / X. Fan [et al.]. – Text : direct // Journal of clinical psychiatry. – 2011. – Vol. 72. – P. 806-812.

54. The association between triglyceride to high-density-lipoprotein cholesterol ratio and insulin resistance in a multiethnic primary prevention cohort / D. Gasevic [et al.]. – Text : direct // Metabolism. – 2012. – Vol. 61. – P. 583-589.

55. Khosrowbeygi, A. Maternal circulating levels of some metabolic syndrome biomarkers in gestational diabetes mellitus / A. Khosrowbeygi, N. Shiamizadeh, N. Taghizadeh. – Text : direct // Endocrine. – 2016. – Vol. 51. – P. 245-255.

56. Szabo, A. J. Transferred maternal fatty acids stimulate fetal adipogenesis and lead to neonatal and adult obesity / A. J. Szabo. – Text : direct // Medical hypotheses. – 2019. – Vol. 122. – P. 82-88.

57. Poissonet, C. M. The chronology of adipose tissue appearance and distribution in the human fetus / C. M. Poissonet, A. R. Burdi, S. M. Garn. – Text : direct // Early human development. – 1984. – Vol. 10. – P. 1-11.

58. Plasma lipid and lipoprotein concentrations in pregnancy induced hypertension / M. B. Cekmen [et al.]. – Text : direct // Clinical biochemistry. – 2003. – Vol. 36. – P. 575-578.

59. Siddiqui, I. A. Maternal Serum Lipids in Women with Pre-eclampsia / I. A. Siddiqui. – Text : direct // Annals of medical and health science research. – 2014. – Vol. 4. – P. 638-641.

60. Maternal blood pressure in pregnancy, birth weight, and perinatal mortality in first births : prospective study / P. J. Steer [et al.]. – Text : direct // BMJ. – 2004. – Vol. 329. – P. 1312-1328.

61. Role of the fatty acid-binding protein 4 in heart failure and cardiovascular disease / R. Rodríguez-Calvo [et al.]. – Text : direct // Journal of endocrinology. – 2017. – Vol. 233 (3). – P. R173-R184.

62. Urinary excretion of fatty acid-binding protein 4 is associated with albuminuria and renal dysfunction / Y. Okazaki [et al.]. – Text : direct // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (12). – P. e115429.

63. Coe, N. R. Physiological properties and functions of intracellular fatty acid-binding proteins / N. R. Coe, D. A. Bernlohr. – Text : direct // Biochimica et biophysica acta. – 1998. – Vol. 1391 (3). – P. 287-306.

64. Zimmerman, A. W. New insights into the structure and function of fatty acid-binding proteins / A. W. Zimmerman, J. H. Veerkamp. – Text : direct // Cellular and molecular life sciences. – 2002. – Vol. 59 (7). – P. 1096-1116.

65. Fatty acid-binding protein 4 (FABP4) : pathophysiological insights and potent clinical biomarker of metabolic and cardiovascular diseases / M. Furuhashi [et al.]. –



Text : direct // Clinical medicine insights. Cardiology. – 2015. – Vol. 8, Suppl 3. – P. 23-33.

66. Xu A., Wang Y., Xu J.Y., Stejskal D., Tam S., Zhang J. et al. Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome / A. Xu [et al.]. – Text : direct // Clinical chemistry and laboratory medicine. – 2006. – Vol. 52 (3). – P. 405-413.

67. Role of the fatty acid-binding protein 4 in heart failure and cardiovascular disease / R. Rodríguez-Calvo [et al.]. – Text : direct // Journal of endocrinology. – 2017. – Vol. 233 (3). – P. R173-R184.

68. Glatz, J. F. Cellular fatty acid-binding proteins their function and physiological significance / J. F. Glatz, G. J. van der Vusse. – Text : direct // Progress in lipid research. – 1996. – Vol. 35 (3). – P. 243-282.

69. Insulin-like growth factor-I is an essential regulator of the differentiation of 3T3-L1 adipocytes / P. J. Smith [et al.]. – Text : direct // Journal of biological chemistry. – 1988. – Vol. 263 (19). – P. 9402-9408.

70. Coe, N. R. Targeted disruption of the adipocyte lipid-binding protein (aP2protein) gene impairs fat cell lipolysis and increases cellular fatty acid levels / N. R. Coe, M. A. Simpson, D. A. Bernlohr. – Text : direct // Journal of lipid research. – 1999. – Vol. 40 (5). – P. 967-72.

71. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein / G. S. Hotamisligil [et al.]. – Text : direct // Science. – 1996. – Vol. 274 (5291). – P. 1377-1379.

72. Improved glucose and lipid metabolism in genetically obese mice lacking aP2 / K. T. Uysal [et al.]. – Text : direct // Endocrinology. – 2000. – Vol. 141 (9). – P. 3388-3396.

73. Regulation of adipose cell differentiation. I. Fatty acids are inducers of the aP2 gene expression / E. Z. Amri [et al.]. – Text : direct // Journal of lipid research. – 1991. – Vol. 32 (9). – P. 1449-1456.

74. Circulating serum fatty acid-binding protein 4 levels predict the development of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients / X. Z. Zhang [et al.]. – Text : direct // American journal of ophthalmology. – 2018. – Vol. 187. – P. 71-79.

75. Changes in serum adipocyte fatty acid-binding protein in women with gestational diabetes mellitus and normal pregnant women during mid- and late pregnancy / Y. Zhang [et al.]. – Text : direct // Journal of diabetes investigation. – 2016. – Vol. 7 (5). – P. 797-804.

76. Increased plasma levels of FABP4 and PTEN is associated with more severe insulin resistance in women with gestational diabetes mellitus / Y. Y. Li [et al.]. – Text : direct // Medical Science Monitor. – 2015. – Vol. 21. – P. 426-431.

77. Plasma fatty acid-binding protein 4 (FABP4) as a novel biomarker to predict gestational diabetes mellitus / H. Ning [et al.]. – Text : direct // Acta Diabetol. – 2016. – Vol. 53 (6). – P. 891-898.

78. Fatty acid-binding protein 4-an «inauspicious» adipokine-in serum and urine of post-partumwomen with excessive gestational weight gain and gestational diabetes mellitus / Z. Kimber-Trojnar [et al.]. – Text : direct // Journal of clinical medicine. – 2018. – Vol. 7 (12). – P. 505.

79. Gestational diabetes mellitus causes changes in the concentrations of adipocyte fatty acid-binding protein and other adipocytokines in cord blood / H. Ortega-Senovilla [et al.]. – Text : direct // Diabetes care. – 2011. – Vol. 34 (9). – P. 2061-2066.

80. Effect of lipid parameters on fetal growth in gestational diabetes mellitus pregnancies / S. Simeonova-Krstevska [et al.]. – Text : direct // Pril (makedon akad nauk umet odd med nauki). – 2014. – Vol. 35 (2). – P. 131-136.

81. Maternal hypertriglyceridemia: a link between maternal overweight-obesity and macrosomia in gestational diabetes / P. R. Olmos [et al.]. – Text : direct // Obesity (Silver spring). – 2014. – Vol. 22(10). – P. 2156-2163.

82. Effect of maternal lipid profile, C-peptide, insulin, and HBA1c levels during late pregnancy on large-for-gestational age newborns / R. L. Hou [et al.]. – Text : direct // World journal of pediatrics. – 2014. – Vol. 10 (2). – P. 175-181.

83. Peterson C.M., Jovanovic L. Glucosylated proteins in normal and diabetic pregnancy / C. M. Peterson, L. Jovanovic. – Text : direct // Gestational diabetes / ed. P. A. Weiss, D. R. Coustan. – New York : Springer-Verlag, 1988. – P. 107-114.

84. Maternal serum triglyceride at 24-32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens / M. Kitajima [et al.]. – Text : direct // Obstetrics & gynecology. – 2001. – Vol. 97. – P. 776-780.

85. A study on factors affecting newborn weight and large for gestational age (LGA) newborns in non-diabetic mothers: the role of maternal serum triglycerides / S. M. Ahmad [et al.]. – Text : direct // Journal of international medical research. – 2006. – Vol. 13. – P. 53-58.

86. Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance / G. Di Cianni [et al.]. – Text : direct // Diabetes medication. – 2004. – Vol. 22. – P. 21-25.

87. Prediction of neonates' macrosomia with maternal lipid profile of healthy mothers / E. Mossayebi [et al.]. – Text : direct // Pediatrics & neonatology. – 2013. – Vol. 55. – P. 28-34.

88. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China / W.Y. Jin [et al.]. – Text : direct // BMC pregnancy childbirth. – 2016. – Vol. 16. – P. 1-9.

89. Prediction of infant birth weight by GDM screening tests. Importance of plasma triglyceride / R. H. Knopp [et al.]. – Text : direct // Diabetes care. – 1992. – Vol. 15. – P. 1605-1613.

90. Effects of early pregnancy BMI, mid-gestational weight gain, glucose and lipid levels in pregnancy on offspring's birth weight and subcutaneous fat: a population-based cohort study / C. Sommer [et al.]. – Text : direct // BMC pregnancy childbirth. – 2015. – Vol. 15. – P. 1-9.

91. Dang, K. Factors associated with fetal macrosomia in offspring of gestational diabetic women / K. Dang, C. Homko, E. A. Reece [et al.]. – Text : direct // Journal of materials science : materials in medicine. – 2000. – Vol. 9. – P. 114-117.

92. Combination of lipids and uric acid in mid-second trimester can be used to predict adverse pregnancy outcomes / J. Zhou [et al.]. – Text : direct // Journal of maternal-fetal and neonatal medicine. – 2012. – Vol. 25. – P. 2633-2638.
93. Antenatal haemoglobin A1c and risk of large-for-gestational-age infants in a multi-ethnic cohort of women with gestational diabetes / J. Katon [et al.]. – Text : direct // Paediatr perinatal epidemiol. – 2012. – Vol. 26. – P. 208-217.
94. Briana, D. D. Adipocytokines in normal and complicated pregnancies / D. D. Briana, A. Malamitsi-Puchner [et al.]. – Text : direct // Reproductive sciences. – 2009. – Vol. 16. – P. 921-937.
95. Schneider, M. V. Omics technologies, data and bioinformatics principles / M. V. Schneider, S. Orchard. – Text : direct // Methods in molecular biology. – 2011. – Vol. 719. – P. 3-30.
96. Bogyo, M. New technologies and their impact on «omics» research / M. Bogyo, P. M. Rudd. – Text : direct // Current opinion in chemical biology. – 2013. – Vol. 17 (1). – P. 1-3.
97. Molecular signatures from omics data: from chaos to consensus / J. Sung [et al.]. – Text : direct // Journal of biotechnology. – 2012. – Vol. 7 (8). – P. 946-957.
98. Ciborowski, M. Potential first trimester metabolomics biomarkers of abnormal birth weight in healthy pregnancies / M. Ciborowski [et al.]. – Text : direct // Prenatal diagnosis. – 2014. – Vol. 34 (9). – P. 870-877.
99. Macrosomia – maternal characteristics and infant complications / W. N. Spellacy [et al.]. – Text : direct // Obstetrics & gynecology. – 1985. – Vol. 66. – P. 158-159.
100. Birth weight as a predictor of brachial plexus injury / J. L. Ecker [et al.]. – Text : direct // Obstetrics & gynecology 1997. – Vol. 89. – P. 643-647.
101. Maternal and infant complications in high and normal weight infants by method of delivery / K. D. Gregory [et al.]. – Text : direct // Obstetrics & gynecology 1998. – Vol. 92. – P. 507-513.

102. ACOG Practice Bulletin № 190 : gestational diabetes mellitus. – Text : direct // *Obstetrics & gynecology*. – 2018. – Vol. 131 (2). – P. e49-e64.
103. Royal College of obstetricians and gynaecologists // *Shoulder dystocia (green-top Guideline № 42)*. – London, 2012. – Text : direct.
104. Клинические «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения». – Москва : ООО Российское общество акушеров-гинекологов ; ООО Ассоциация анестезиологов-реаниматологов ; ООО Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов, 2021. – 106 с. – Текст : непосредственный.
105. Кесарево сечение. Показания, хирургическая техника, методы обезболивания : учебное пособие / Р. Г. Шмаков [и др.]. – Москва : ООО ИПФ «Системные решения», 2016. – 65 с. – Текст : непосредственный.
106. Defining failed induction of labor / W. A. Grobman [et al.]. – Text : direct // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2018. – Vol. 218 (1). – P. e8.
107. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. Practice Bulletin № 178 : shoulder dystocia. – Text : direct // *Obstetrics & gynecology*. – 2017. – Vol. 129 (5). – P. 123-133.
108. Recurrent shoulder dystocia : a review / J. Bingham [et al.]. – Text : direct // *Obstetrical & gynecological survey*. – 2010. – Vol. 65 (3). – P. 183-188.
109. Recurrent shoulder dystocia: is it predictable? / V. Kleitman [et al.]. – Text : direct // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2016. – Vol. 294 (6). – P. 1161-1166.
110. Shoulder dystocia : guidelines for clinical practice-short text / L. Sentilhes [et al.]. – Text : direct // *Journal gynecology obstetrics biology reproductive (Paris)*. – 2015. – Vol. 44 (10). – P. 1303-1310.
111. Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia / M. Boulvain [et al.]. – Text : direct // *Cochrane database of systematic reviews*. – 2016. – Vol. 22. – CD000938.
112. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network / A.T. Tita [et

al.]. – Text : direct // The new England journal of medicine. – 2009. – Vol. 360 (2). – P. 111-120.

113. Term pregnancy: a period of heterogeneous risk for infant mortality / U.M. Reddy [et al.]. – Text : direct // Obstetrics & gynecology. – 2011. – Vol. 117 (6). – P. 1279-1287.

114. Spong, C. Y. Defining «term» pregnancy : recommendations from the Defining «Term» Pregnancy Workgroup / C. Y. Spong. – Text : direct // Journal of the American medical association. – 2013. – Vol. 309. – P. 2445-2446.

115. WHOMCS research group. The world health organization multicountry survey on maternal and newborn health : study protocol / J. P. Souza [et al.]. – Text : direct // BMC health services research. – 2011. – Vol. 11. – P. 286.

116. Avoidance of nonmedically indicated early-term deliveries and associated neonatal morbidities. ACOG Committee Opinion № 765. American College of Obstetricians and Gynecologists. – Text : direct // Obstetrics & gynecology. – 2019. – Vol. 133. – P. 156-163.

117. Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States / U. M. Reddy [et al.]. – Text : direct // Pediatrics. – 2009. – Vol. 124. – P. 234-240.

118. Early developmental outcomes predicted by gestational age from 35 to 41 weeks / G. Dueker [et al.]. – Text : direct // Early human development. – 2016. – Vol. 103. – P. 85-90.

119. Impending macrosomia : will induction of labour modify the risk of caesarean delivery? / Y. W. Cheng. – Text : direct // BJOG. – 2012. – Vol. 119. – P. 402-409.

120. Sanchez-Ramos, L. Expectant management versus labor induction for suspected fetal macrosomia: a systematic review / L. Sanchez-Ramos, S. Bernstein, A. M. Kaunitz. – Text : direct // Gynecology. – 2002. – Vol. 100 (5, Pt. 1). – P. 997-1002.

121. Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial / M. Boulvain [et al.]. – Text : direct // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385 (9987). – P. 2600-2605.

122. Induction of labour for suspected macrosomia at term in non-diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials / E. R. Magro-Malosso. – Text : direct // *BJOG*. – 2017. – Vol. 124 (3). – P. 414-421.

123. Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение) : клинические рекомендации. – Москва, 2021. – 61 с. – Текст : непосредственный.

124. Induction of labor versus expectant management of large-for-gestational-age infants in nulliparous women / K. Moldéus [et al.]. – Text : direct // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12 (7). – P. e0180748.

125. Antenatal magnetic resonance imaging versus ultrasound for predicting neonatal macrosomia : a systematic review and meta-analysis / G. L. Malin [et al.]. – Text : direct // *BJOG*. – 2016. – Vol. 123. – P. 77-88.

126. Different formulas, different thresholds and different performance-the prediction of macrosomia by ultrasound / A. Aviram [et al.]. – Text : direct // *Journal of perinatology*. – 2017. – Vol. 37. – P. 1285-1291.

127. Accuracy of sonographic estimated fetal weight in suspected macrosomia: the likelihood of overestimating and underestimating the true birthweight [preprint] / K. B. Zafman [et al.]. – Text : direct // *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine*. – 2020. – Vol. 33 (6). – P. 967-972.

128. National Institute for health and care excellence. NICE Guidance : induction of labour evidence update july 2013. – Text : direct // *Evidence*. – 2013. – Vol. 44. – P. 1-124.

129. Recommendations : induction of labour at or beyond term. 2018. – Text : electronic // World Health Organisation : [web site]. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052796> (access date: 15.10.2022).

130. Clinical practice obstetrics committee, Society of obstetricians and gynaecologists of Canada. Induction of labour. – Text : direct // SOGC Clinical Practice Guideline. – 2013. – № 296.

131. Diabetes in Pregnancy / H. Berger [et al.]. – Text : direct // Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC. – 2016. – Vol. 38(7). – P. 667-679.

132. Rayburn, W. F. Rising rates of labor induction: present concerns and future strategies / W. F. Rayburn, J. Zhang [et al.]. – Text : direct // Obstetrics & gynecology. – 2002. – Vol. 100 (1). – P. 164-167.

133. Combs, C. A. Elective induction versus spontaneous labor after sonographic diagnosis of fetal macrosomia / C. A. Combs, N. B. Singh, J. C. Khoury. – Text : direct // Obstetrics & gynecology. – 1993. – Vol. 81 (4). – P. 492-496.

134. Timing of indicated late-preterm and early-term birth / C. Y. Spong [et al.]. – Text : direct // Obstetrics & gynecology. – 2011. – Vol. 118. – P. 323-333.

135. Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. Committee Opinion № 560. American College of Obstetricians and Gynecologists. – Text : direct // Obstetrics & gynecology. – 2013. – Vol. 121. – P. 908-910.

136. Immediate delivery or expectant management in gestational diabetes at term : the GINEXMAL randomised controlled trial / S. Alberico [et al.]. – Text : direct // BJOG. – 2017. – Vol. 124 (4). – P. 669-677.

137. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period. NICE guideline. – Text : electronic // National Institute for health and care excellence : [web site]. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3> (access date: 15.10.2022).

138. ACOG practice bulletin № 201 : pregestational diabetes mellitus. – Text : direct // Obstetrics & gynecology. 2018. – Vol. 132 (6). – P. e228-e248.

139. Robson, M. S. Classification of cesarean sections / M. S. Robson. – Text : direct // Fetal and maternal medicine review. – 2001. – Vol. 12 (1). – P. 23-39.

140. Wormer, K. C. Bishop Score. StatPearls / K. C. Wormer, A. Bauer, A. E. Williford. – Treasure Island, FL : StatPearls Publishing, 2020. – 247 p. – Text : direct.



141. Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение / О. Р. Баев [др.]. – Текст : непосредственный // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 5. – С. 1-16.
142. Wold, S. PLS-regression: a basic tool of chemometrics / S. Wold, M. Sjostrom, E. L. Sjostrom. – Text : direct // Chemometrics and intelligent laboratory systems. – 2001. – Vol. 58 (2). – P. 109-130.
143. LMSD : LIPID MAPS structure database / M. Sud [et al.]. – Text : direct // Nucleic acids research. – 2007. – Vol. 35. – P. D527-D532.
144. Integrated development for environment R. – Text : electronic // RStudio : [web site]. – URL: <http://www.rstudio.com/> (access date: 15.10.2022).
145. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines / eds. K. M. Rasmussen, A. L. Yaktine. – Washington, DC: The National Academies Press, 2009. – 868 p. – Text : direct.
146. Najafian, M. Occurrence of fetal macrosomia rate and its maternal and neonatal complications : a 5-year cohort study / M. Najafian, M. Cheraghi. – Text : direct // ISRN Obstetrics & gynecology. – 2012. – Vol. 2012. – P. 353791.
147. Чернуха, Е. А. Анатомически и клинически узкий таз / Е. А. Чернуха, А. И. Волобуев, Т. К. Пучко. – Москва : Триада – Х, 2005. – 253 с. – Текст : непосредственный.
148. Fetal Macrosomia : risk factors, maternal, and perinatal outcome / A. Mohammadbeigi [et al.]. – Text : direct // Annals of medical and health sciences research. – 2013. – Vol. 3 (4). – P. 546-50.
149. Кс, К. Gestational diabetes mellitus and macrosomia : a literature review / К. Кс, S. Shakya, H. Zhang. – Text : direct // Annals of nutrition and metabolism. – 2015. – Vol. 66. – P. 14-20.
150. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus / S. Y. Chu [et al.]. – Text : direct // Diabetes care. – 2007. – Vol. 30. – P. 2070-2076.
151. Berntsen, S. Large for gestational age and macrosomia in singletons born after frozen/thawed embryo transfer (FET) in assisted reproductive technology (ART) /

S. Berntsen, A. Pinborg. – Text : direct // Birth defects research. – 2018. – Vol. 110. – P. 630-643.

152. Retrospective comparative study of the factors affecting birthweights in frozen-thawed embryo transfer, compared to fresh embryo transfer / Y. Tsuji [et al.]. – Text : direct // Reproductive medicine and biology. – 2017. – Vol. 16 (3). – P. 283-289.

153. Влияние прегестационного ожирения на перинатальные исходы у женщин с гестационным сахарным диабетом / О. В. Папышева [и др.]. – Текст : непосредственный // Акушерство и гинекология : новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 25-30.

154. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth and the risk of gestational diabetes / Y. Zipori [et al.]. – Text : direct // European journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology. – 2018. – Vol. 230. – P. 6-9.

155. Ляличкина, Н. А. Макросомия плода. Акушерские и перинатальные исходы / Н. А. Ляличкина, Т. В. Макарова, Л. Ш. Салямова. – Текст : непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3. – С. 37-42.

156. Polyhydramnios : causes, diagnosis and therapy / A. Hamza [et al.]. – Text : direct // Geburtshilfe und frauenheilkunde. – 2013. – Vol. 73 (12). – P. 1241-1246.

157. Benson, C. B. Amniotic fluid volume in large-for-gestational-age fetuses of nondiabetic mothers / C. B. Benson, B. F. Coughlin, P. M. Doubilet. – Text : direct // Journal of ultrasound in medicine. – 1991. – Vol. 10 (3). – P. 149-151.

158. Яблокова, М. Е. Некоторые аспекты патогенеза гипертензивных осложнений у беременных с различными типами сахарного диабета. Сахарный диабет – пандемия XXI века / М. Е. Яблокова, В. М. Гурьева, Б. Б. Шойбонов. – Текст : непосредственный // Сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием. – Москва : ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России ; ОО «Российская ассоциация эндокринологов», 2018. – С. 557-558.

159. Здоровье новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом / О. В. Папышева и [др.]. – Текст : непосредственный // Доктор.Ру. – 2019. – № 7 (162). – С. 12-18.

160. Патологическая прибавка веса как фактор развития гестационного сахарного диабета: систематический обзор и мета-анализ / Р.В. Капустин [и др.]. – Текст : непосредственный // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 5. – Р. 12-19.

161. Implications of lipids in neonatal body weight and fat mass in gestational diabetic mothers and non-diabetic controls / E. Herrera [et al.]. – Text : direct // Current diabetes reports. – 2018. – Vol. 18 (2). – P. 7.

162. Maternal hypertriglyceridemia : a link between maternal overweight-obesity and macrosomia in gestational diabetes / P. R. Olmos [et al.]. – Text : direct // Obesity. – 2014. – Vol. 10 (22). – P. 2156-2163.

163. Maternal serum triglycerides as predictive factors for large-for-gestational age newborns in women with gestational diabetes mellitus / G. H. Son [et al.]. – Text : direct // Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. – 2010. – Vol. 5 (89). – P. 700-704.

164. Association of maternal serum lipids at late gestation with the risk of neonatal macrosomia in women without diabetes mellitus / X. Wang [et al.]. – Text : direct // Lipids in health and disease. – 2018. – Vol. 1 (17). – P. 78.

165. Zhou, J. Combination of lipids and uric acid in mid-second trimester can be used to predict adverse pregnancy outcomes / J. Zhou [et al.]. – Text : direct // Journal of maternal-fetal and neonatal medicine. – 2012. – Vol. 12 (25). – P. 2633-2638.

166. Maternal lipids may predict fetal growth in type 2 diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus pregnancies / B. Krstevska [et al.]. – Text : direct // Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite. Oddelenie za medicinski nauki). – 2016. – Vol. 2–3 (37). – P. 99-105.

167. Курилович, С. А. Электрические параметры и структура мембран эритроцитов при диффузных заболеваниях печени / С. А. Курилович, М. В. Кручинина, В. М. Генералов. – Текст : непосредственный // Российский журнал

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 2. – С. 30-36.

168. Mechanisms underlying the onset of oral lipid-induced skeletal muscle insulin resistance in humans / B. Nowotny [et al.]. – Text : direct // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62. – P. 2240-2248.

169. Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes / B. H. Goodpaster [et al.]. – Text : direct // *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2001. – Vol. 86. – P. 5755-5761.

170. Skeletal muscle triglycerides, diacylglycerols, and ceramides in insulin resistance: another paradox in endurance-trained athletes? / F. Amati [et al.]. – Text : direct // *Diabetes*. – 2011. – Vol. 60. – P. 2588-2597.

171. Adipose tissue inflammation and increased ceramide content characterize subjects with high liver fat content independent of obesity / M. Kolak [et al.]. – Text : direct // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – P. 1960-1968.

172. Effects of Streptozotocin-induced diabetes and elevation on plasma FFA on ceramide metabolism in rat skeletal muscle / A. Blachnio-Zabielska [et al.]. – Text : direct // *Hormone and metabolic research*. – 2010. – Vol. 42. – P. 1-7.

173. Kohlgruber, A. Adipose tissue inflammation in the pathogenesis of type 2 diabetes / A. Kohlgruber, L. Lynch. – Text : direct // *Current diabetes reports*. – 2015. – Vol. 15. – P. 92.

174. Lipidome as a predictive tool in progression to type 2 diabetes in Finnish men / T. Suviola [et al.]. – Text : direct // *Metabolism*. – 2018. – Vol. 78. – P. 1-12.

175. Adipocyte membrane phospholipids and PPAR- $\gamma$  expression in obese women : relationship to hyperinsulinemia / N. Zeghari [et al.]. – Text : direct // *American journal of physiology – Endocrinology and Metabolism*. – 2000. – Vol. 279(4). – P. 736-743.

176. Chaurasia, B. Ceramides – lipotoxic inducers of metabolic disorders / B. Chaurasia, S. A. Summers. – Text : direct // *Trends in endocrinology and metabolism*. – 2015. – Vol. 26. – P. 538-550.

177. Plasma ceramides are elevated in female children and adolescents with type 2 diabetes / X. Lopez [et al.]. – Text : direct // Journal of pediatric endocrinology and metabolism. – 2013. – Vol. 26. – P. 995-998.

178. Plasma ceramides are elevated in obese subjects with type 2 diabetes and correlate with the severity of insulin resistance / J. M. Haus [et al.]. – Text : direct // Diabetes. – 2009. – Vol. 58. – P. 337-343.

179. Christie W. Phosphatidylcholine. – Text : electronic // AOCS Lipid Library : [web site]. – URL: <http://lipidlibrary.aocs.org/Primer/content.cfm?ItemNumber=39351> (access date: 15.10.2022).

180. Patel, N. Cord metabolic profiles in obese pregnant women: insights into offspring growth and body composition / N. Patel [et al.]. – Text : direct // Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2018. – Vol. 103 (1). – P. 346-355.

181. Cord blood metabolome is highly associated with birth weight, but less predictive for later Weight Development / C. Hellmuth [et al.]. – Text : direct // Obesity facts. – 2017. – Vol. 10. – P. 85-100.

182. European childhood obesity trial study group : rapid growth and childhood obesity are strongly associated with lyso PC (14:0) / P. Rzehak [et al.]. – Text : direct // Annals of nutrition and metabolism. – 2014. – Vol. 64. – P. 294-303.

183. Overweight/obese subjects showed higher levels of lysoPC C14:0 and lysoPC C18:0 and lower levels of lysoPC C18:1 than lean subjects / J. Y. Kim [et al.]. – Text : direct // Journal of proteome research. – 2010. – Vol. 9. – P. 4368-4375.

184. Quantitative lipidomic analysis of plasma and plasma lipoproteins using MALDI-TOF mass spectrometry / J. Serna [et al.]. – Text : direct // Chemistry and physics of lipids. – 2015. – Vol. 189. – P. 7-18.

185. Stejskal, D. Adipocyte fatty acid binding protein in a Caucasian population: a new marker of metabolic syndrome? / D. Stejskal, M. Karpisek. – Text : direct // European journal of clinical investigation. – 2006. – Vol. 36 (9). – P. 621-625.

186. Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: a 5-year prospective study / A. Xu [et al.]. – Text : direct // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115 (12). – P. 1537-1543.

187. Kralisch, S. Adipocyte fatty acid binding protein: a novel adipokine involved in the pathogenesis of metabolic and vascular disease? / S. Kralisch, M. Fasshauer. – Text : direct // *Diabetologia*. – 2013. – Vol. 56 (1). – P. 10-21.

188. A genetic variant at the fatty acid-binding protein aP2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease / G. Tuncman [et al.]. – Text : direct // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 2006. – Vol. 103 (18). – P. 6970-6975.

189. Cord blood adipocyte fatty acid-binding protein levels correlate with gestational age and birth weight in neonates / [K. E. Joung](#) [et al.]. – Text : direct // *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2017. – Vol. 102 (5). – P. 1606-1613.

190. Does induction of labor for constitutionally large-for-gestational-age fetuses identified in utero reduce maternal morbidity? Audipog Sentinel Network / F. Vendittelli [et al.]. – Text : direct // *BMC pregnancy childbirth*. – 2014. – Vol. 14. – P. 156.

191. Induction of labor versus expectant management in macrosomia : a randomized study / O. Gonen [et al.]. – Text : direct // *Gynecol*. – 1997. – Vol. 89 (6) . – P. 913-917.

192. A prospective randomized trial of induction versus expectant management in nondiabetic pregnancies with fetal macrosomia / A. Tey [et al.]. – Text : direct // *Journal of obstetrics and gynaecology*. – 1995. – Vol. 172 (1). – P. 203.

193. Induction of labor versus expectant management among women with macrosomic neonates. A retrospective study / D. Vitner [et al.]. – Text : direct // *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine*. – 2020. – Vol. 33(11). – P. 1831-1839.

194. Sinclair, B. A. Macrosomic infants are not all equal / B. A. Sinclair, J. A. Rowan, O. Timothy. – Text : direct // American journal of obstetrics and gynecology. – 2007. – Vol. 47 (2). – P. 101-105.

195. Баева, И. Ю. Крупный плод: тактика ведения родов / И. Ю. Баева, О. Д. Константинова. – Текст : непосредственный // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Vol. 15 (3). – P. 44-47.

196. Тысячный, О. В. Течение и исходы родов в зависимости от тактики ведения при пролонгированной беременности / О. В. Тысячный, О. Р. Баев, Л. В. Кречетова. – Текст : непосредственный // Акушерство и гинекология. – 2016. – Vol. 7. – P. 28-33.