



Виктор С.А.¹ ✉, Курлович И.В.¹, Ващилина Т.П.¹, Прилуцкая В.А.²

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Вклад биомаркеров углеводного и липидного профиля в формирование фетальной макросомии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка материала, написание текста – Виктор С.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Курлович И.В.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Ващилина Т.П.; концепция и дизайн исследования, редактирование – Прилуцкая В.А.

Подана: 06.03.2023

Принята: 17.04.2023

Контакты: wiktorsvetlana@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить взаимосвязь между показателями углеводного и липидного обмена матери и формированием фетальной макросомии.

Материалы и методы. Проведен анализ показателей углеводного обмена (глюкоза плазмы венозной крови натощак, гликированный гемоглобин) и липидного обмена (общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой и низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП), соотношение ЛПВП/ЛПНП, лептин, адипонектин, соотношение адипонектин/лептин) у 76 беременных женщин с сахарным диабетом и 113 беременных женщин без нарушений углеводного обмена. Пропорциональность развития макросомных новорожденных определяли с помощью масса-ростового индекса и его центильной оценки относительно срока гестации и пола новорожденного с использованием онлайн-калькулятора INTERGROWTH-21st.

Результаты. Уровень гликированного гемоглобина 6,5% и более в III триместре у беременных с сахарным диабетом является высокочувствительным (85,0%) предиктором формирования непропорциональной формы фетальной макросомии. Уровень материнских сывороточных адипокинов является фактором, ассоциированным с метаболическими нарушениями беременной женщины, но не оказывает прямого влияния на формирование фетальной макросомии. Дислипидемия (повышение уровня триглицеридов и соотношения ЛПНП/ЛПВП за счет снижения ЛПВП) в III триместре беременности наряду с нарушениями углеводного обмена повышает риск формирования фетальной макросомии.

Заключение. Углубленный контроль биомаркеров углеводного и липидного профиля является важной составляющей первичной профилактики фетальной макросомии.

Ключевые слова: беременность, фетальная макросомия, масса-ростовой индекс, гликированный гемоглобин, липидный профиль, адипокины, новорожденный



Viktor S.¹ ✉, Kurlovich I.¹, Vashchilina T.¹, Prilutskaya V.²

¹ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Contribution of Biomarkers of Carbohydrate and Lipid Profile to the Formation of Fetal Macrosomia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection of material, processing of the material, writing the text – Viktor S.; concept and design of the study, editing – Kurlovich I.; concept and design of the study, editing – Vashchilina T.; concept and design of the study, editing – Prilutskaya V.

Submitted: 06.03.2023

Accepted: 17.04.2023

Contacts: viktor.svetlana@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the relationship between indicators of carbohydrate and lipid metabolism of the mother and the formation of fetal macrosomia.

Materials and methods. The analysis of indicators of carbohydrate metabolism (fasting venous blood plasma glucose, glycated hemoglobin) and lipid metabolism (total cholesterol, triglycerides, high and low density lipoproteins, HDL/LDL ratio, leptin, adiponectin, adiponectin/leptin ratio) was carried out in 76 pregnant women with diabetes and 113 pregnant women without carbohydrate metabolism disorders. The proportionality of the development of macrosomal newborns was determined using the mass-height index and its centile assessment relative to the gestational age and sex of the newborn using the INTERGROWTH-21st online calculator.

Results. The level of glycated hemoglobin of 6.5% or more in the III trimester in pregnant women with diabetes mellitus is a highly sensitive (85.0%) predictor of the formation of a disproportionate form of fetal macrosomia. The level of maternal serum adipokines is a factor associated with metabolic disorders of a pregnant woman, but does not directly affect the formation of fetal macrosomia. Dyslipidemia (increased triglyceride levels and LDL/HDL ratio due to a decrease in HDL) in the third trimester of pregnancy, along with carbohydrate metabolism disorders, increases the risk of fetal macrosomia.

Conclusion. In-depth control of carbohydrate and lipid profile biomarkers is an important component of the primary prevention of fetal macrosomia.

Keywords: pregnancy, fetal macrosomia, mass-height index, glycated hemoglobin, lipid profile, adipokines, newborn

■ ВВЕДЕНИЕ

Фетальная макросомия (масса тела при рождении 4000 г и более) остается актуальной проблемой в акушерстве, учитывая высокий риск акушерских и перинатальных осложнений при родоразрешении крупным плодом и наличие долгосрочных последствий для новорожденного, включая ожирение, диабет и сердечно-сосудистые заболевания в отдаленные сроки [1, 2]. Поэтому прогнозирование избыточного роста плода и поиск модифицируемых факторов риска является приоритетной задачей современного акушерства.

Точность антенатальной диагностики предполагаемой массы плода, основанная на ультразвуковой фетометрии, не превышает 85% при физиологически протекающей беременности и массе тела новорожденного 3000–3999 г. При наличии избыточного роста плода точность ультразвуковой фетометрии снижается до 75–80%, а у пациенток с сахарным диабетом при наличии непропорциональной формы фетальной макросомии отмечаются наименьшие показатели точности ультразвуковой фетометрии – 44,8% [3]. Поэтому все больше внимания уделяется поиску дополнительных маркеров, характеризующих патогенетические особенности формирования избыточного роста плода и являющихся чувствительными предикторами фетальной макросомии.

Внутриутробный рост плода – сложный биологический процесс, на который оказывает значимое влияние метаболизм матери. Поиск биологических детерминант внутриутробного роста плода имеет потенциальную ценность для прогнозирования и профилактики фетальной макросомии. Выбор биомаркеров для дальнейшего анализа основывался на установленных факторах риска избыточного роста плода: сахарный диабет (показатели материнского углеводного обмена) и ожирение (показатели материнского липидного обмена) [4].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить взаимосвязь между показателями углеводного и липидного обмена матери и формированием фетальной макросомии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование было включено 189 беременных женщин, получивших медицинскую помощь в отделениях РНПЦ «Мать и дитя». Были сформированы 2 группы в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена: группа 1 – 76 беременных женщин с сахарным диабетом (СД) (прегестационным или гестационным (ГСД)) и группа 2 (группа сравнения) – 113 беременных женщин без нарушений углеводного обмена. Критериями включения в группы исследования являлись: одноплодная самостоятельно наступившая доношенная беременность, отсутствие хромосомных аномалий и врожденных пороков развития плода, гемолитической болезни и неиммунной водянки плода, а также отсутствие у матери соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

Характеристика беременных женщин групп исследования и их новорожденных детей представлена в табл. 1.

Беременные женщины групп исследования были сопоставимы по возрасту и росту, но имели статистически значимые различия по ИМТ до беременности, который в группе 1 был больше (25,1 (22,3–29,4) кг/м² и 23,5 (21,1–27,2) кг/м² соответственно, $U=3267,5$, $p=0,005$), однако при распределении беременных по ИМТ (дефицит массы тела, норма, избыток массы тела или ожирение) статистически значимых различий выявлено не было. ГПМТ была статистически значимо больше у беременных без СД (11 (7–15) кг в группе 1 и 14 (10–17) кг в группе 2, $U=3187,0$, $p=0,003$), однако при оценке данного показателя с учетом рекомендуемых норм прибавок относительно ИМТ до беременности статистически значимых различий между группами выявлено не было.



Таблица 1

Характеристика беременных женщин групп исследования и их новорожденных детей, Me (Q₁–Q₃) или абс. число (%)

Table 1

Characteristics of pregnant women in the study groups and their newborns, Me (Q₁–Q₃) or abs. number (%)

Показатели	Группа 1, n=76	Группа 2, n=113	Статистическая значимость различий
Возраст, лет	30 (26–35)	31 (27–34)	U=4125,0, p=0,648
Рост, см	166 (163–171)	168 (164–172)	U=3818,5, p=0,198
Масса тела до беременности, кг	70,2 (60,5–83,7)	65,0 (60,0–78,0)	U=3597,5, p=0,059
Индекс массы тела (ИМТ) до беременности, кг/м ²	25,1 (22,3–29,4)	23,5 (21,1–27,2)	U=3267,5, p=0,005
Распределение по ИМТ: – дефицит массы тела – норма – избыток массы тела – ожирение	2 (2,6) 35 (46,1) 21 (27,6) 18 (23,7)	4 (3,5) 66 (58,4) 26 (23,0) 17 (15,0)	χ ² =3,64, p=0,303
Гестационная прибавка массы тела (ГПМТ), кг	11 (7–15)	14 (10–17)	U=3187,0, p=0,003
Распределение по ГПМТ относительно ИМТ до беременности: – менее рекомендуемых норм – соответствует рекомендуемым нормам – более рекомендуемых норм	18 (23,7) 39 (51,3) 19 (25,0)	27 (23,9) 42 (37,2) 44 (38,9)	χ ² =4,77, p=0,092
СД (E10–E14): – тип 1 – тип 2 – ГСД	76 (100) 54 (71,1) 4 (5,3) 18 (23,7)	0	p<0,001
Срок родоразрешения, дней	267 (265–271)	279 (274–284)	U=770,5, p<0,001
Пол новорожденного: – мужской – женский	44 (57,9) 32 (42,1)	67 (59,3) 46 (40,7)	χ ² =0,04, p=0,848
Масса тела новорожденного, г	3840 (3370–4185)	3760 (3480–4100)	U=4285,0, p=0,982
Длина тела новорожденного, см	54 (52–55)	54 (53–55)	U=3677,5, p=0,095
Фетальная макросомия	27 (35,5)	37 (32,7)	χ ² =0,16, p=0,692
Масса-ростовой индекс (МРИ) новорожденного, кг/м	7,1 (6,5–7,6)	7,0 (6,6–7,5)	U=4075,0, p=0,554
Центильная оценка МРИ, %	86,5 (57,5–96,6)	66,1 (43,9–84,8)	U=2910,5, p<0,001
Непропорционально развитый новорожденный	30 (39,5)	20 (17,7)	χ ² =11,07, p<0,001

Беременные женщины с СД (группа 1) родоразрешались статистически значительно раньше по сравнению с беременными группы 2 (U=770,5, p<0,001). Группы исследования были сопоставимы по полу и антропометрическим показателям новорожденных, за исключением МРИ (масса тела (кг) ÷ длина тела (м)), характеризующего пропорциональность развития новорожденного. Центильная оценка МРИ проводилась относительно гестационного возраста и пола новорожденного с использованием онлайн-калькулятора INTERGROWTH-21st [5]: в группе 1 МРИ и его центильная оценка были выше, чем в группе 2, а удельный вес непропорционально

развитых новорожденных (МРИ более 90%) в группе 1 был статистически значимо выше (в 2,2 раза, $\chi^2=11,07$, $p<0,001$) по сравнению с группой 2.

В табл. 2 представлена характеристика показателей прегестационного и гестационного СД в зависимости от ИМТ до беременности. Распределение по типам СД в группе 1 (тип 1 – 54 (71,1%) случая, тип 2 – 4 (5,3%) случая и ГСД – 18 (23,7%) случаев) не отражает популяционную частоту различных типов СД у беременных. Данный факт обусловлен особенностями госпитализации беременных женщин в РНПЦ «Мать и дитя» (согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.08.2019 № 966 «Об утверждении Инструкции по организации разноуровневой системы акушерско-гинекологической и перинатальной помощи в Республике Беларусь»). При этом следует отметить, что ГСД и СД 2-го типа у беременных статистически значимо чаще сочетался с избытком массы тела или ожирением, а СД 1-го типа у беременных – с ИМТ менее 25 кг/м² ($\chi^2=9,36$, $p=0,009$).

У беременных с СД 1-го типа и нормальным ИМТ преобладал класс В или С, а при наличии избытка массы тела или ожирения до беременности – классы D, F или R (ОР 2,27 (95% ДИ 1,18–4,35), $\chi^2=5,02$, $p=0,025$). Беременные с ИМТ менее 25 кг/м² и беременные с ИМТ 25 кг/м² и более не различались по стажу СД 1-го и 2-го типов и используемым методам инсулинотерапии.

Для реализации поставленной цели был проведен анализ показателей углеводного обмена (глюкоза плазмы венозной крови натощак, гликированный гемоглобин (HbA1c)) и липидного обмена (общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), соотношение ЛПВП/ЛПНП, лептин, адипонектин, соотношение адипонектин/лептин (САЛ)).

Таблица 2

Характеристика особенностей прегестационного и гестационного СД в группе 1, абс. число (%) или Me (Q₁–Q₃)

Table 2

Characteristics of the features of pregestational and gestational in group 1, abs. number (%) or Me (Q₁–Q₃)

Показатели	Группа 1, n=76		Статистическая значимость различий
	ИМТ менее 25 кг/м ² , n=37	ИМТ 25 кг/м ² и более, n=39	
Тип СД: – 1-й тип – 2-й тип – ГСД	32 (86,5) 0 5 (13,5)	22 (56,4) 4 (10,3) 13 (33,3)	$\chi^2=9,36$, $p=0,009$
Класс СД 1-го типа: – В или С – D, F или R	n=32 24 (75,0) 8 (25,0)	n=22 9 (40,9) 13 (59,1)	$\chi^2=5,02$, $p=0,025$
Сосудистые осложнения СД 1-го типа	18/32 (56,3)	17/22 (77,3)	$\chi^2=1,69$, $p=0,194$
Стаж СД 1-го и 2-го типов, лет	13 (6–17)	15 (10–25)	$U=302,0$, $p=0,076$
Класс ГСД: – A0–A1 – A2	3 (60,0) 2 (40,0)	10 (76,9) 3 (23,1)	$p=0,433$
Лечение СД: – диета – МПИИ – НПИИ	4 (10,8) 26 (70,3) 7 (18,9)	11 (28,2) 24 (61,5) 4 (10,3)	$\chi^2=4,11$, $p=0,128$

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы Statistica 10. Учитывая распределение некоторых признаков в подгруппах исследования, отличное от нормального (с учетом критериев Шапиро – Уилка, Колмогорова – Смирнова), использовали непараметрические методы статистики. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q_1 – Q_3). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (U). Для сравнения трех и более независимых выборок использовали непараметрический критерий Краскела – Уоллиса (H), при обнаружении статистически значимых различий проводили попарные сравнения средних рангов (z). Качественные показатели представлены в виде абсолютного значения и доли (абс. число (%)); для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона, при количестве ожидаемых наблюдений менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йейтса, менее 5 – точный критерий Фишера. Для анализа взаимосвязи двух признаков был выполнен корреляционный анализ по Спирмену с оценкой коэффициента корреляции (r_s). Рассчитывали показатель относительного риска (ОР), отражающий, во сколько раз риск исхода при наличии фактора риска выше риска исхода при отсутствии фактора риска. Для определения диагностического порога проводили ROC-анализ, данные представляли в виде AUC (площадь под кривой), ее 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ) с расчетом чувствительности и специфичности результатов теста. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$ [6, 7].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ лабораторных показателей перед родоразрешением (табл. 3) не выявил статистически значимых различий между группами по показателям общего анализа крови и биохимического анализа крови, за исключением уровня глюкозы.

Тошачковая гликемия в группе 1 была выше ($U=2606,5$, $p < 0,001$) и коррелировала с массой тела ($r_s=0,25$, $p=0,033$) и МРИ новорожденного ($r_s=0,24$, $p=0,037$). При анализе гликемического контроля у беременных в группе 1 было выявлено, что компенсация СД в III триместре беременности снижает риск формирования непропорциональной формы фетальной макросомии в ОР 0,41 (95% ДИ 0,19–0,87), $\chi^2=5,71$, $p=0,017$.

Для оценки гликемического контроля у беременных с СД более информативным является уровень гликированного гемоглобина, который позволяет оценить среднюю концентрацию глюкозы в сыворотке крови за последние 2–3 месяца. В группе 1 у беременных с СД 1-го типа была проведена оценка уровня гликированного гемоглобина до беременности и в I, II и III триместрах беременности. Данные представлены в табл. 4.

Не было выявлено статистически значимых различий по уровню гликированного гемоглобина у беременных с учетом ИМТ. При оценке взаимосвязи уровня гликированного гемоглобина и антропометрических показателей новорожденных была выявлена положительная корреляционная связь умеренной силы между HbA1c во II и III триместрах беременности и МРИ новорожденного ($r_s=0,30$, $p=0,029$ и $r_s=0,32$, $p=0,021$ соответственно), при этом не было выявлено взаимосвязи между уровнем гликированного гемоглобина и массой тела младенцев. При проведении ROC-анализа были определены пороговые значения уровня гликированного гемоглобина во II и

Таблица 3

Характеристика лабораторных показателей беременных женщин групп исследования перед родоразрешением, Ме (Q_1 – Q_3)

Table 3

Characteristics of laboratory parameters of pregnant women of study groups before delivery, Ме (Q_1 – Q_3)

Показатели	Группа 1, n=76	Группа 2, n=113	Статистическая значимость различий
Общий анализ крови			
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,1 (3,8–4,3)	4,0 (3,8–4,2)	U=4230,5, p=0,864
Гемоглобин, г/л	122 (114–128)	121 (115–130)	U=4285,5, p=0,983
Гематокрит, %	35,8 (33,7–38,3)	36,2 (34,1–38,0)	U=4194,0, p=0,787
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	227 (199–262)	218 (193–251)	U=3762,0, p=0,150
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	9,4 (8,7–10,9)	9,6 (8,0–11,1)	U=4289,0, p=0,990
СОЭ, мм/ч	35 (30–43)	33 (30–40)	U=3779,0, p=0,228
Биохимический анализ крови			
Общий белок, г/л	67 (63–72)	68 (65–71)	U=4010,0, p=0,442
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (4,3–7,9)	4,4 (4,0–5,1)	U=2606,5, p<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	10 (8–12)	10 (8–12)	U=4143,5, p=0,684
Мочевина, ммоль/л	3,6 (2,8–4,6)	3,3 (2,7–4,5)	U=3914,0, p=0,404
Аланинаминотрансфераза, Е/л	18 (13–24)	17 (13–22)	U=3974,5, p=0,387
Аспартатаминотрансфераза, Е/л	25 (20–31)	23 (19–28)	U=3631,5, p=0,073
Креатинин, мкмоль/л	67 (58–78)	67 (59–75)	U=3525,5, p=0,995
Лактатдегидрогеназа, Е/л	369 (302–406)	338 (281–382)	U=2898,0, p=0,052

III триместрах беременности для прогнозирования непропорционального развития плода у беременных с СД 1-го типа:

- во II триместре беременности: 7,1% и более (AUC 0,70 (95% ДИ 0,55–0,85), p=0,037) с чувствительностью 54,5% и специфичностью 80,0%;
- в III триместре беременности: 6,5% и более (AUC 0,72 (95% ДИ 0,57–0,87), p=0,026) с чувствительностью 85,0% и специфичностью 62,5%.

Материнская гипергликемия является классическим предиктором избыточного роста плода [8]. Полученные нами данные подтверждают гипотезу Йоргена Педерсена, впервые сформулированную еще в 1950-х гг.: «Гипергликемия у матери приводит

Таблица 4

Уровень гликированного гемоглобина до беременности и в I, II и III триместрах у беременных женщин с СД 1-го типа, Ме (Q_1 – Q_3)

Table 4

The level of glycated hemoglobin before pregnancy and in the I, II and III trimesters in pregnant women with type 1 diabetes, Ме (Q_1 – Q_3)

Показатель	Гликированный гемоглобин, %		Статистическая значимость различий
	ИМТ менее 25 кг/м ² , n=32	ИМТ 25 кг/м ² и более, n=22	
До беременности	7,2 (6,0–7,8)	7,0 (6,1–9,0)	U=78,5, p=0,958
I триместр	6,9 (6,1–8,4)	6,7 (6,2–7,9)	U=286,0, p=0,992
II триместр	6,4 (5,5–7,6)	6,5 (6,0–7,5)	U=275,5, p=0,317
III триместр	6,4 (6,0–7,2)	6,8 (6,1–7,3)	U=285, p=0,377



к гипергликемии плода и, следовательно, к гипертрофии островковых тканей поджелудочной железы плода с гиперсекрецией инсулина и последующей макросоми-ей» [9]. Поэтому контроль вариабельности гликемии и компенсация СД являются основными составляющими первичной профилактики избыточного роста плода. Необходимо отметить, что по данным многоцентрового исследования «Гипергликемия и неблагоприятные исходы беременности» (HAPO Study, 2008) материнская гликемия у беременных женщин без диагностированного СД также была связана с повышенным риском развития крупновесного к сроку гестации плода [10]. По дан-ным нашего исследования, в группе 2 не было выявлено взаимосвязи между мате-ринской гликемией накануне родов и антропометрическими показателями ново-рожденных детей.

Показатели липидного профиля и адипокинов в группах исследования с учетом ИМТ до беременности представлены в табл. 5.

Не выявлено статистически значимых различий в показателях липидного профи-ля в группах исследования, однако у беременных с избытком массы тела / ожирени-ем отмечались более высокие показатели триглицеридов и более низкие показатели

Таблица 5
Показатели липидного профиля и адипокинов в группах исследования с учетом ИМТ до беременности, Me (Q₁–Q₃)
Table 5
Indicators of the lipid profile and adipokines in the study groups, taking into account BMI before pregnancy, Me (Q₁–Q₃)

Показатели	Группа 1, n=76		Группа 2, n=113		Статистическая зна- чимость различий
	ИМТ менее 25 кг/м ² , n=37	ИМТ 25 кг/м ² и более, n=39	ИМТ менее 25 кг/м ² , n=70	ИМТ 25 кг/м ² и более, n=43	
	А	Б	В	Г	
Холестерин, ммоль/л	7,9 (7,0–9,0)	7,4 (6,4–8,4)	8,0 (7,1–9,0)	7,4 (6,3–8,5)	H=6,64, p=0,084
Триглицериды, ммоль/л	3,1 (2,3–4,4)	3,7 (3,0–4,5)	3,5 (2,9–4,1)	3,6 (2,9–4,3)	H=3,08, p=0,379
ЛПВП, ммоль/л	2,1 (1,8–2,4)	2,0 (1,8–2,1)	2,1 (1,9–2,5)	1,9 (1,6–2,4)	H=7,35, p=0,062
ЛПНП, ммоль/л	4,4 (4,1–5,2)	4,5 (4,0–4,9)	4,5 (3,9–5,1)	4,2 (3,6–4,8)	H=5,02, p=0,170
ЛПНП/ЛПВП	2,09 (1,83–2,54)	2,34 (2,01–2,67)	2,19 (1,71–2,55)	2,14 (1,78–2,46)	H=2,53, p=0,466
Лептин, нг/мл	7,9 (4,0–10,0)	15,9 (8,0–21,3)	9,1 (4,6–14,7)	22,3 (15,0–30,2)	H=54,38, p<0,001; z _{A-B} =3,66, p=0,002; z _{A-Г} =6,23, p<0,001; z _{B-B} =3,21, p=0,008; z _{B-Г} =6,19, p<0,001
Адипонектин, мкг/мл	18,4 (8,5–24,9)	9,2 (7,2–13,9)	13,0 (9,1–16,3)	6,9 (4,6–11,2)	H=24,22, p<0,001; z _{A-Г} =4,46, p<0,001; z _{B-Г} =4,04, p<0,001
Адипонектин/ лептин	1,9 (1,3–4,0)	0,6 (0,3–1,6)	1,3 (0,9–2,1)	0,3 (0,2–0,6)	H=69,98, p<0,001; z _{A-B} =4,10, p=0,002; z _{A-Г} =7,39, p<0,001; z _{B-B} =3,07, p=0,008; z _{B-Г} =3,08, p<0,001; z _{B-Г} =6,86, p<0,001

ЛПВП. Адипокины, уровень которых тесно связан с массой жировой ткани в организме, статистически значимо различались в группах исследования: лептин был выше у беременных с ИМТ 25 кг/м² и более (15,9 (8,0–21,3) нг/мл у беременных с СД и 22,3 (15,0–30,2) нг/мл у беременных без СД); наибольший уровень адипонектина регистрировался у беременных с СД и ИМТ менее 25 кг/м² (18,4 (8,5–24,9) мкг/мл), самый низкий уровень адипонектина – у беременных в группе 2 с избытком массы тела / ожирением (6,9 (4,6–11,2) мкг/мл). Соотношение адипонектин/лептин как маркер дисфункции жировой ткани также было взаимосвязано с ИМТ беременных женщин: в подгруппах с избытком массы тела и ожирением данный показатель был статистически значимо выше ($N=69,98$, $p<0,001$). При проведении корреляционного анализа в группах исследования были выявлены корреляционные связи между ИМТ до беременности и показателями адипокинового статуса перед родоразрешением, отображенные на рис. 1.

Полученные данные корреляционного анализа соответствуют современным знаниям о жировой ткани как об эндокринном органе, с ее увеличением увеличивается секреция лептина, снижается секреция адипонектина и, как следствие, снижается соотношение адипонектин/лептин, что графически отображено на рис. 2 [11].

Оценка адипокинового статуса во время беременности представляет сложную задачу, так как уровень гормонов жировой ткани подвержен существенным колебаниям в зависимости от ряда факторов: особенностей течения и срока беременности, наличия гестационных осложнений (преэклампсии), особенностей внутриутробного роста плода [12]. Остается открытым вопрос о возможности использования лептина

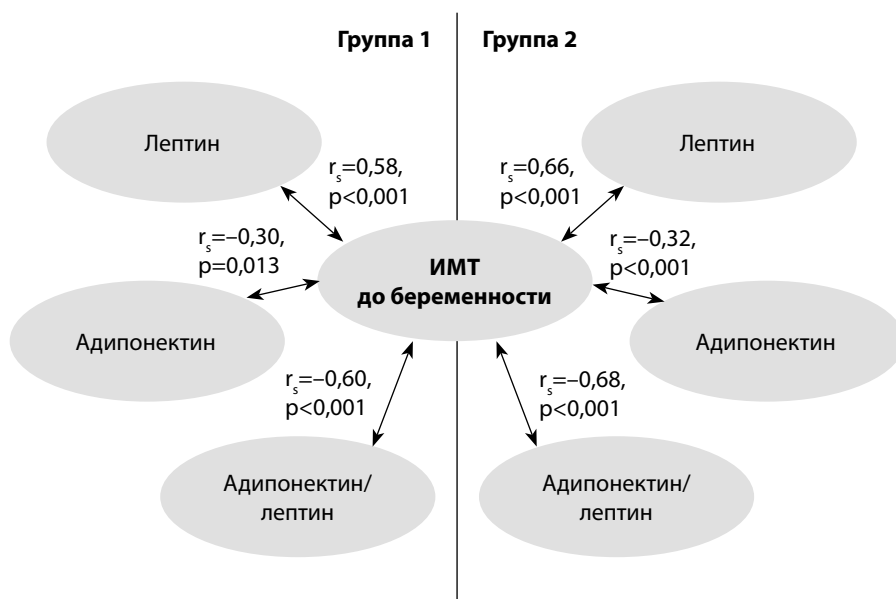


Рис. 1. Взаимосвязь ИМТ до беременности и показателей адипокинового статуса перед родоразрешением в группах исследования

Fig. 1. Interrelation of BMI before pregnancy and indicators of adipokine status before delivery in study groups

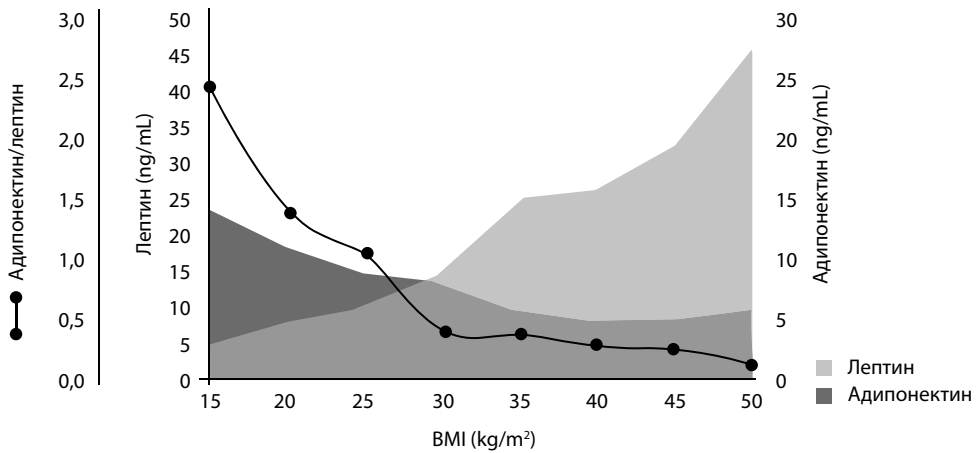


Рис. 2. Динамика показателей адипокинового статуса с увеличением ИМТ (Frühbeck G. et al., 2018) [11]
Fig. 2. Dynamics of indicators of adipokine status with an increase in BMI (Frühbeck G. et al., 2018) [11]

и адипонектина в сыворотке крови беременной в качестве биомаркера крупновесного к сроку гестации плода: Retnakaran R. et al. (2012) была установлена взаимосвязь материнских сывороточных адипокинов с фетальной макросомией [13], однако, по данным других исследований, внутриутробный рост плода не был связан с концентрацией лептина и адипонектина в сыворотке крови беременной в III триместре [14, 15]. По нашим данным, при проведении внутригруппового корреляционного анализа между адипокинами в сыворотке крови беременной женщины перед родоразрешением и антропометрическими показателями новорожденных детей корреляционная связь отсутствовала.

При анализе корреляционных связей между материнскими показателями липидного профиля с одной стороны и антропометрическими показателями новорожденных детей с другой стороны установлена:

- прямая корреляционная связь между уровнем триглицеридов и массой тела новорожденного ($r_s=0,22$, $p=0,003$) и МРИ новорожденного ($r_s=0,21$, $p=0,006$), при этом коэффициенты корреляции у беременных с избытком массы тела / ожирением в группе 2 были выше и составили $r_s=0,40$, $p=0,010$ (корреляционная связь между массой тела новорожденного и уровнем триглицеридов в сыворотке крови беременной) и $r_s=0,32$, $p=0,036$ (корреляционная связь между МРИ новорожденного и уровнем триглицеридов в сыворотке крови беременной);
- обратная корреляционная связь между уровнем ЛПВП и МРИ новорожденного ($r_s=-0,18$, $p=0,015$), а в группе у беременных женщин с СД (группа 1) уровень ЛПВП коррелировал с массой тела новорожденного и МРИ ($r_s=-0,26$, $p=0,032$ и $r_s=-0,24$, $p=0,049$ соответственно);
- прямая корреляционная связь между соотношением ЛПНП/ЛПВП и массой тела новорожденного и МРИ ($r_s=0,18$, $p=0,016$ и $r_s=0,25$, $p<0,001$ соответственно), при этом у беременных с СД данные коэффициенты корреляции были выше ($r_s=0,34$, $p=0,006$ и $r_s=0,35$, $p=0,004$ соответственно).

Установленные нами корреляционные связи согласуются с данными, полученными Wang X. et al. (2018), которые установили, что уровни триглицеридов и ЛПВП в сыворотке матери на поздних сроках гестации являются независимыми предикторами фетальной макросомии [16].

■ ВЫВОДЫ

1. Компенсация СД является важным фактором, ассоциированным с избыточным ростом плода (ОР 0,41 (95% ДИ 0,19–0,87), $p=0,017$), а уровень гликированного гемоглобина 6,5% и более в III триместре у беременных женщин с сахарным диабетом является высокочувствительным (85,0%) предиктором формирования непропорциональной формы фетальной макросомии.
2. Уровень материнских сывороточных адипокинов является фактором, ассоциированным с метаболическими нарушениями беременной женщины, но не оказывает прямого влияния на формирование фетальной макросомии.
3. Дислипидемия (повышение уровня триглицеридов и соотношения ЛПНП/ЛПВП за счет снижения ЛПВП) в III триместре беременности наряду с нарушениями углеводного обмена повышает риск формирования фетальной макросомии, что обуславливает необходимость мониторинга липидного профиля в течение беременности у женщин с сахарным диабетом и с избытком массы тела / ожирением до беременности.
4. Углубленный контроль биомаркеров углеводного и липидного профиля является важной составляющей первичной профилактики фетальной макросомии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Beta J., Khan N., Khalil A., Fiolna M., Ramadan G., Akolekar R. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(3):308–318. doi: 10.1002/uog.20279
2. Magnusson A., Laivuori H., Loft A., Oldereid N.B., Pinborg A., Petzold M., Romundstad L.B., Söderström-Anttila V., Bergh C. The Association Between High Birth Weight and Long-Term Outcomes-Implications for Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2021;9:675775. doi: 10.3389/fped.2021.675775
3. Viktor S.A., Kurlovich I.V., Vashchilina T.P., Semenchuk V.L. The Accuracy of Ultrasound Fetometry in Women with Diabetes Mellitus and/or Obesity. *Reproductive Health. Eastern Europe.* 2020;10(3):257–267. (in Russian)
4. Nahavandi S., Seah J.M., Shub A., Houlihan C., Ekinici E.I. Biomarkers for Macrosomia Prediction in Pregnancies Affected by Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:407. doi: 10.3389/fendo.2018.00407
5. The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century. Available at: <http://www.intergrowth21.org.uk>
6. Rebrova O. *Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICS software package.* M.: MediaSfera. 2002; 305 p. (in Russian)
7. Petri A., Sebin K. *Illustrative medical statistics: Textbook.* M.: GEOTAR-Media. 2019; 216 p. (in Russian)
8. Farrar D., Fairley L., Santorelli G., Tuffnell D., Sheldon T.A., Wright J., van Overveld L., Lawlor D.A. Association between hyperglycaemia and adverse perinatal outcomes in south Asian and white British women: analysis of data from the Born in Bradford cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(10):795–804. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00255-7
9. Catalano P.M., Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(6):479–487. doi: 10.1016/j.ajog.2010.11.039
10. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger B.E., Lowe L.P. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991–2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943
11. Frühbeck G., Catalán V., Rodríguez A., Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte.* 2018;7(1):57–62. doi: 10.1080/21623945.2017.1402151
12. Chabanova N.B., Matayev S.I., Vasil'kova T.N., Troshina I.A. Metabolic disorders in adipocytokine imbalance and gestational complications. *Ozhireniye i metabolismm.* 2017;14(1):9–16. (in Russian)
13. Retnakaran R., Ye C., Hanley A.J. Effect of maternal weight, adipokines, glucose intolerance and lipids on infant birth weight among women without gestational diabetes mellitus. *CMAJ.* 2012;184(12):1353–1360. doi: 10.1503/cmaj.111154
14. Horosz E., Bomba-Opon D.A., Szymanska M., Wielgos M. Third trimester plasma adiponectin and leptin in gestational diabetes and normal pregnancies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93(3):350–356. doi: 10.1016/j.diabres.2011.05.005
15. Obeidat R.A., Abdo N., Sakee B. Maternal and fetal serum leptin levels and their association with maternal and fetal variables and labor: A cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;72:103050. doi: 10.1016/j.amsu.2021.103050
16. Wang X., Guan Q., Zhao J. Association of maternal serum lipids at late gestation with the risk of neonatal macrosomia in women without diabetes mellitus. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):78. doi: 10.1186/s12944-018-0707-7