

МАКРОСОМИЯ ПЛОДА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Геворкян Р.С., Рымашевский А.Н., Волков А.Е., Маркина В.В.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: avolkov@aanet.ru

Течение беременности и ведение родов при макросомии плода (МП) является одним из приоритетных направлений современного акушерства, обусловленным значительным процентом осложнений, как для матери, так и для плода, высокой частотой перинатальной заболеваемости и смертности. В работе представлен обзор современных данных, посвящённых этой проблеме. Отмечена достоверная взаимосвязь между МП и гестозом, анемией, угрозой прерывания беременности, многоводием в III триместре беременности; первичной и вторичной слабостью родовой деятельности, несвоевременным излитием околоплодных вод, тазово-головной диспропорцией плодового генеза, дистоцией плечиков, частотой оперативных вагинальных родов, плановых операций кесарева сечения. У новорожденных с массой более 4000 грамм возрастает риск синдрома аспирации околоплодных вод, родовых травм, асфиксии, кровоизлияний в надпочечники. Кроме этого, проведён анализ роли нарушений углеводного и липидного обменов у матери, как основными причинами формирования МП. Рассмотрена роль в формировании МП ключевых эндокринных регуляторов углеводно-липидного метаболизма матери – адипокинов (лептина, адипонектина, резистина), инсулина и компонентов оси грелина.

Ключевые слова: макросомия плода, течение беременности и родов, факторы риска, адипокины, инсулин, грелин.

MACROSOMIA OF THE FETUS: CURRENT STATUS PROBLEMS

Gevorkyan R.S., Rymashevsky A.N., Volkov A.E., Markina V.V.

GBOU VPO "Rostov State Medical University" Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: avolkov@aanet.ru

The course of pregnancy and labor management during fetal macrosomia (MP) is one of the priorities of modern obstetrics, due to a significant percentage of complications for both mother and fetus, a high frequency of perinatal morbidity and mortality. This paper presents an overview of modern data devoted to this issue. There was a significant relationship between the MP and preeclampsia, anemia, threatened abortion, polyhydramnios in the III trimester of pregnancy; primary and secondary weakness of labor, untimely amniorrhea, pelvic disproportion fetus-head genesis, shoulder dystocia, frequency of operative vaginal birth, planned Caesarean section. In newborns weighing more than 4000 grams of an increased risk of aspiration syndrome amniotic fluid, birth trauma, asphyxia, bleeding into the adrenal glands. In addition, it conducted analysis of the role of carbohydrate and lipid metabolism in the mother as the primary reasons for the formation of the MP. The role of the MP in the formation of key endocrine regulators of carbohydrate and lipid metabolism of the mother - adipokines (leptin, adiponectin, resistin), insulin and ghrelin axis components.

Keywords: macrosomia of the fetus, pregnancy and childbirth, risk factors, adipokines, insulin, ghrelin.

Одной из значимых медико-социальных проблем является беременность и роды при наличии крупного плода. Макросомия плода (МП) – состояние, при котором (в зависимости от используемого способа определения) вес ребенка составляет более 4000–4500 г, или отмечается превышение 90-го перцентиля по его размерам по перцентильной шкале, разработанной для конкретной популяции. Дети с массой тела более 4000 г чаще рождаются у многорожавших женщин, при наличии ожирения, сахарного диабета [2]. По данным I. Kahyaoglu и соавт. [24], высокие риски развития МП имеют женщины с преимущественно сидячим образом жизни и пониженной физической активностью в третьем триместре беременности. Проблема крупного плода заслуживает пристального внимания врачей разных

специальностей – акушеров, неонатологов, невропатологов, так как беременность и роды при крупном плоде часто носят осложненный характер. Перинатальная заболеваемость и смертность при МП в 5–10 раз превышает таковую у детей, рождённых с нормальной массой тела [4].

Большинство авторов отмечают, что при МП осложнения начинают развиваться еще на этапе беременности. По данным ряда авторов [6, 8], среди осложнений гестационного периода у пациенток с МП достоверно чаще, чем в популяции, выявляются гестоз, анемия, ранний токсикоз; многоводие.

Роды при массе плода 4000 г и более часто протекают с осложнениями: наблюдается первичная и вторичная слабость родовой деятельности, несвоевременное излитие околоплодных вод; тазово-головная диспропорция плодового генеза встречается в 5 раз чаще, чем при нормальных размерах плода; достоверно чаще в потужном периоде формируется дистоция плечиков. Поэтому при диагностировании крупного плода увеличивается число плановых операций кесарева сечения, оперативных вагинальных родов [25]. При МП значительно возрастает риск синдрома аспирации околоплодных вод, родовой травмы у матери и ребенка, регистрируется более высокая частота асфиксии при рождении [1]. В последовом и раннем послеродовом периодах ввиду перерастяжения матки из-за крупного плода чаще возникают гипотонические кровотечения [27].

Z. Gyurkovits и соавт. [20], проанализировав перинатальные исходы, выявили высокую частоту кровоизлияния в надпочечник новорожденных с массой 4500 и более после естественных родов. Теми же авторами при МП отмечены высокие риски переломов ключицы, низкой оценки состояния новорожденных по шкале Апгар на 5 минуте, рождение в состоянии гипогликемии. Согласно данным С.И. Ёлгиной и соавт. [2], последствия перенесенного хронического страдания крупного плода в антенатальном периоде приводят к нарушению адаптационных процессов, снижению сопротивляемости к действию неблагоприятных факторов внешней среды, отклонениям в физическом, соматическом и нервно-психическом развитии в постнатальном периоде онтогенеза. Известно, что макросомия у девочек при рождении в пубертатном периоде проявляется опережением физического развития при относительной задержке полового развития; менструальная функция характеризуется гиперменструальным синдромом и нерегулярным менструальным циклом (15,7 %), высокой частотой дисменореи (52,8 %) и маточных кровотечений пубертатного периода (39,3 %); дисгормональными изменениями молочных желез (64 %) и синдром гиперандрогении (53,9 %); эхографическими признаками периферического типа поликистозных яичников и персистирующих ретенционных образований яичников.

Таким образом, актуальность своевременной диагностики МП, влияющей на выбор оптимальной тактики родоразрешения, не вызывает сомнений. Идеальной моделью профилактики возможных перинатальных осложнений является устранение причин возникновения МП. Однако до сих пор поиск окончательного ответа на вопрос об истинных причинах формирования МП далёк от своего завершения. Имеющиеся данные в современной литературе противоречивы.

Ведущими факторами риска МП являются сахарный диабет, ожирение; заболевания сердечно-сосудистой системы, позднее менархе, повторные роды, крупный плод в анамнезе, перенесенные аборт, перенашивание беременности, прибавка массы тела беременной более 20 кг, прием вазоактивных препаратов во II и III триместре беременности (пентоксифиллин, курантил) [9, 26]. Л.А. Черепнина [8] отметила, что антенатальными факторами риска развития МП являются прием гестагенов (дюфастон, утрожестан) в 1 триместре, вазоактивных препаратов (трентал, курантил, актовегин), витамина Е во 2–3 триместрах.

В последние годы большое внимание уделяется нарушениям углеводного и липидного обмена у матери, как основным причинам формирования МП [3, 5]. Одними из ключевых регуляторов углеводно-липидного метаболизма являются эндокринные факторы – адипокины (лептин, адипонектин, резистин), инсулин и компоненты оси грелина (грелин – гормон роста – инсулиноподобные факторы роста) [12]. Во время беременности происходят значительные изменения в этих метаболических процессах, влияющих на росто-весовые параметры плода, что обуславливает актуальность изучения данного вопроса. Беременность является уникальным состоянием, сопровождающимся физиологическим увеличением резистентности к инсулину. Это позволяет рассматривать даже физиологически протекающую беременность в качестве «диабетогенного состояния». При беременности развивается состояние относительного гиперинсулинизма с периферической инсулиновой резистентностью за счет увеличения концентрации контринсулярных гормонов, а также действия адипокинов жировой ткани. Известно, что эндокринная активность жировой ткани при беременности возрастает, что выражается в изменении концентраций адипокинов в материнской крови [10]. Именно адипокины рассматриваются в качестве недостающего звена в патогенезе нарушений углеводного и липидного обмена, которые, в свою очередь, приводят к развитию наиболее актуальных проблем современной медицины: сердечно-сосудистых заболеваний, инсулинорезистентности, ожирения.

Термин «адипоцитокينات» (*adipo* – жир, *cyto* – клетка, *kinos* – движение) некоторыми учеными оспаривается, поскольку цитокинами назван класс медиаторов межклеточного взаимодействия, принимающих участие в иммунновоспалительных реакциях. С этой точки зрения неуместно рассматривать резистин, лептин и адипонектин в качестве

цитокинов, так как не доказано их иммуномодулирующее влияние. Поэтому коллизия заключается в том, что на сегодняшний день необходимы дальнейшие исследования в этой области для разграничения гормоноподобных субстанций и цитокинов. В связи с этим был предложен более широкий термин «adipose derived hormones» – адипопродуцируемые гормоны, хотя в настоящее время чаще всего применяют название «адипокины». Эра адипокинов началась с открытия в 1994 году лептина, когда были представлены данные о роли мутации гена лептина в развитии ожирения у мышей. Позднее были открыты и другие гормоноподобные вещества, продуцируемые адипоцитами.

Лептин (от гр. *leptos* – тонкий), так называемый гормон голода, был первым открытым адипокином. В 1994 году ученые Рокфеллеровского университета обнаружили у мышей с ожирением мутацию *ob/ob*-гена, контролировавшего экспрессию лептина. Исследователи полагают, что при ожирении возникает компенсаторная резистентность гипоталамуса к центральному действию лептина, что в последующем по механизму отрицательной обратной связи приводит к гиперлептинемии [29]. Результаты исследований влияния лептина на секрецию инсулина и инсулинорезистентность противоречивы. L.M. Berstein [16] выявил также прямую зависимость между уровнем лептина и степенью инсулинорезистентности с учетом изменений объема жировой ткани у женщин в постменопаузе. Они предположили, что лептин является связующим звеном между адипоцитами и β -клетками поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина при снижении чувствительности к нему. В исследованиях как *in vitro*, так и *in vivo* было обнаружено, что лептин обладает свойствами фактора роста, а именно, стимулирует ангиогенез, пролиферацию гемопоэтических клеток и β -клеток поджелудочной железы. Кроме того, подавляя синтез нейропептида Y в гипоталамусе, лептин стимулирует секрецию гормона роста гипофизом. Существует гипотеза, что уровень лептина является сигнальным маркером, отражающим достаточное накопление жировой ткани, необходимое для начала полового созревания, которое обеспечит регулярность менструальных циклов и способность к репродукции [21].

В настоящее время установлено, что лептин стимулирует активацию симпатoadреналовой системы, а катехоламины, в свою очередь, подавляют продукцию лептина, однако при развитии метаболического синдрома эти взаимодействия нарушаются, и повышенный уровень лептина в сочетании с хронической гиперактивацией нейрогуморальных систем способствует возникновению артериальной гипертензии [13]. Лептин вместе с тем играет важную роль во время беременности, являясь митогенным фактором для клеток трофобласта [11]. Повышение концентрации лептина в группе беременных с гестозом можно рассматривать и как компонент патогенеза преэклампсии и, с

другой стороны, как адаптивный механизм, направленный на компенсацию формирующихся нарушений в системе: мать – плацента – плод [11]. G. Angelidis и соавт. показали важную роль лептина и грелина в регуляции полового созревания, фертильности и имплантации плодного яйца в эндометрий. В то же самое время остаётся не изученным вопрос о роли лептина при МП [14].

Во время беременности плацента является дополнительным источником образования таких адипокинов, как лептин и резистин, что подтверждает их потенциальную роль в поддержании беременности [11]. На современном этапе биологические и патофизиологические эффекты резистина в организме человека до конца не изучены, и данная проблематика остается темой научных дискуссий.

Адипонектин обладает также антиатерогенными свойствами. Он угнетает адгезию моноцитов, снижает их фагоцитарную активность и уменьшает накопление измененных липопротеинов в стенке сосудов. Кроме того, адипонектин уменьшает повреждение эндотелия сосудов и стимулирует выработку оксида азота. Исходя из этих данных, становится очевидным, что гипoadипонектинемия является фактором риска нарушений сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, что приводит к усилению процессов тромбообразования. Влияние адипонектина на риск сердечно-сосудистых заболеваний требует дальнейшего изучения.

Грелин повышает уровень соматотропного гормона. Этот пептид играет важную роль в регуляции голода и энергетического метаболизма, стимулируя прием пищи и провоцируя развитие ожирения. Его уровень увеличивается при голодании, снижении массы тела, калорийности пищи и при гипогликемии. Повышение уровня грелина в плазме крови после снижения веса, вызванного диетой, согласуется с гипотезой, что грелин играет роль в долгосрочной регуляции массы тела. Уровень грелина снижен у лиц с ожирением, сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензией.

Н. Kahveci и соавт. [23] выявили положительную корреляцию между уровнями инсулина, лептина, грелина с гестационным возрастом и антропометрическими величинами плодов, рожденных преждевременно (на 24–37 неделях беременности), что еще раз доказывает важную роль грелина и лептина для роста и развития детей на антенатальном этапе. Однако недостаточно данных о влиянии концентраций лептина и грелина на формирование МП.

Таким образом, вышеизложенное позволяет считать, что МП является одной из актуальных проблем современного акушерства, обусловленной высоким процентом осложненного течения беременности и родов, приводящих к серьезным медицинским, социальным и экономическим последствиям. Идеальной моделью профилактики

формирования МП является устранение причин ее возникновения. В настоящее время отсутствует однозначное понимание причин и процессов, приводящих к МП. Тем не менее появились работы, в которых основными причинами формирования МП плода являются нарушения углеводного и липидного обменов у матери. Расширение представлений о патогенезе МП с помощью уточнения роли грелина и лептина в обменных процессах позволит сформулировать научно обоснованное заключение о возможностях и путях оптимизации перинатальных исходов при МП.

Список литературы

1. Баева И.Ю. Перинатальные исходы при крупном плоде у женщин без сахарного диабета / И.Ю. Баева, О.Д. Константинова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т. 15, № 5. – С. 64-68.
2. Ёлгина С.И. Оценка репродуктивной системы новорожденных, прогнозирование нарушений ее становления / С.И. Елгина, Г.А. Ушакова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – № 1. – С.94-97.
3. Зернова Л.Ю. Постнатальная адаптация новорожденных у матерей с ожирением: клинические и метаболические особенности // Л.Ю. Зернова, Т.В. Коваленко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т.56, № 6. – С. 10–15.
4. Капитонова Ю.А. Современные подходы в решении проблемы перинатальной патологии, вызванной гипоксически-травматическими повреждениями центральной нервной системы при родах крупным плодом / Ю.А. Капитонова, Н.Н. Минаев // Матер. 9 всерос. науч. форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 102-103.
5. Михалев Е.В. Гормональные, электролитные нарушения и особенности гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом / Е.В. Михалев, О.М. Шанина, Т.В. Саприна // Сахарный диабет. – 2015. – № 1. – С.78-86.
6. Мыльникова Ю.В. Крупный плод. Современная тактика ведения беременности и родов / Ю.В. Мыльникова, Н.В. Протопопова // Вестник Бурятского государственного университета. – 2009. – № 12. – С. 174-178.
7. Хромылев А.В. Метаболический синдром и беременность / А.В. Хромылев // Ожирение и метаболизм. – 2014. – № 2. – С.3-7.
8. Черепнина А.Л. Ведение беременности и родов при крупном плоде / А.Л. Черепнина, Л.Н. Олешкевич, О.Б. Панина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – № 1. – С. 15-19.

9. Чухарева Н.А. Беременность и три основные проблемы современных женщин: ожирение, диабет и артериальная гипертензия (в помощь практикующему врачу) / Н.А. Чухарева, Н.К. Рунихина, Р.М. Есаян, Н.И. Клименченко // *Consilium Medicum*. – 2014. – Т.16, № 6. – С.5-7.
10. Шестопалов А.В. Уровень гормонов метаболического баланса в сыворотке крови беременных женщин / А.В. Шестопалов, Е.В. Бутенко, А.А. Александрова, Л.В. Гутникова, А.Е. Самсонов, О.В. Келлер, О.В. Трофименко, А.С. Шульга, А.Н. Рымашевский, Т.П. Шкурат // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2011. – Т. LX, № 2. – С. 68-72.
11. Шестопалов А.В., Шульга А.С., Александрова А.А., Рымашевский А.Н., Шкурат Т.П. Адипокины и показатели углеводного обмена при беременности, осложнённой гестозом // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – № 1. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5393>.
12. Шульга А.С. Содержание грелина, гормона роста, инсулиноподобного фактора роста-1, связывающего протеина-1, лептина и инсулина при макросомии плода / А.С. Шульга, Е.В. Бутенко, А.А. Александрова // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2011. – № 10. – С. 17.
13. Aizawa-Abe M. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension / M. Aizawa-Abe // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 105. – P. 1243-1252.
14. Angelidis G. Ghrelin: new insights into female reproductive system-associated disorders and pregnancy / G. Angelidis, K. Dafopoulos, C.I. Messini, V. Valotassiou, P. Georgoulas, I.E. Messinis // *Reprod. Sci.* – 2012. – V.19. – P. 903-910.
15. Banerjee R.R. Dimerization of resistin and resistin-like molecules is determined by a single cysteine / R.R. Banerjee, M.A. Lazar // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V.276. – P. 25970-25973.
16. Berstein L.M. Macrosomy, Obesity and Cancer / L.M. Berstein // *Nova Sci. Publ.* – 1997. – V.7. – P. 195-198.
17. Briana D.D. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies / D.D. Briana, A. Malamitsi-Pucher // *Reprod Sci.* – 2009. – V.16. – P. 921-937.
18. Burnett M.S. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance / M.S. Burnett, J.M. Devaney, R.J. Adenika // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – V.91 (1). – P. 64-68.
19. Fuchs F. Adverse maternal outcomes associated with fetal macrosomia: what are the risk factors beyond birthweight? / F. Fuchs, J. Bouyer, P. Rozenberg, M.V. Senat // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2013. – V.13, № 1. – P. 90.
20. Gyurkovits Z. Neonatal outcome of macrosomic infants: an analysis of a two-year period / Z. Gyurkovits, K. Kallor, J. Bakki et al. // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and*

Reproductive Biology. – 2011. – V.159. – P. 289-292.

21. Hassink S.G. Serum leptin in children with obesity: relationship to gender and development / S.G. Hassink, D.V. Sheslow, E. de Lancey et al // *Pediatrics*. – 1996. – V.98. – P. 201-203.

22. Hu E. Adipo Q is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity / E. Hu, P. Liang, B.M. Spiegelman // *J. Biol. Chem.* – 1996. – V.271. – P. 10697-10703.

23. Kahveci H. Serum paraoxonase and arylesterase values as antioxidants in healthy premature infants at fasting and postprandial times / H. Kahveci, O. Laloglu, M. Kilic et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2015. – № 19 (10). – P. 1761-1765.

24. Kahyaoglu I. Percentage change in body mass index or gestational weight gain: Which is a better predictor of foetal macrosomia? / I. Kahyaoglu, T. Kinay, F. Kayıkcıoğlu et al. // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2015. – V.35, № 8. – P. 817-820.

25. Kirsten A. Fetal macrosomia / A. Kirsten, S.V.F. Wallace // *Obstet. Gynecol. And Reprod. Med.* – 2013. – V.23, № 6. – P. 185-188.

26. Lakshmy R. Metabolic syndrome: Role of maternal undernutrition and fetal programming / R. Lakshmy // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2013. – V.14, № 3. – P. 229-240.

27. Mohammadbeigi A. Fetal macrosomia: risk factors, maternal, and perinatal outcome / A. Mohammadbeigi, F. Farhadifar, N. Soufi Zadeh et al. // *Ann Med. Health Sci Res.* – 2013. – V.3, № 4. – P. 546-550.

28. Myngheer N. Fetal macrosomia and neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia associated with transplacental transfer of sulfonylurea in a mother with KCNJ11-related neonatal diabetes / N. Myngheer, K. Allegaert, A. Hattersley et al. // *Diabetes Care* – December 1. – 2014. – V.37, № 12. – P. 3333-3335.

29. Rahmouni K. Selective resistance to central neural administration of leptin in Agouti obese mice / K. Rahmouni, W.G. Haynes, D.A. Morgan, A.L. Mark // *Hypertension*. – 2002. – V.39. – P. 486-490.

30. Scioscia M. Estimation of birth weight by measurement of fetal thigh soft-tissue thickness improves the detection of macrosomic fetuses / M. Scioscia, A. Stepniewska, G. Trivella et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2014. – V. 93, № 12. – P. 1325-1328.

31. Walsh J.M. The association between TNF- α and insulin resistance in euglycemic women / J.M. Walsh, C.A. McGowan, J.A. Byrne, A. Rath, F.M. McAuliffe // *Cytokine*. – 2013. – V. 64, № 1. – P.208–212.