



Виктор С.А. ✉, Курлович И.В., Ващилина Т.П.
Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Оценка показателей гемостаза при беременности, осложненной избыточным ростом плода с учетом пропорциональности его развития

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Подана: 16.01.2023

Принята: 30.01.2023

Контакты: wiktorsvetlana@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценить показатели гемостазиограммы перед родоразрешением у беременных женщин с избыточным ростом плода с учетом пропорциональности его развития.

Материалы и методы. Проведен анализ показателей гемостазиограммы у 243 родильниц с массой тела новорожденных 4000 г и более и у 245 родильниц с массой тела новорожденных 2500–3999 г. 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. По результатам проведенного исследования у беременных с избыточным ростом плода (пропорциональным и непропорциональным) наблюдалось статистически значимое снижение протромбинового времени ($p < 0,001$) и международного нормализованного отношения ($p < 0,001$) и увеличение концентрации фибриногена ($p = 0,014$). У матерей с непропорционально развитыми макросомными новорожденными отмечалась более выраженная склонность к гиперкоагуляции, что характеризовалось более высокими показателями фибриногена. Снижение протромбинового времени до 12,6 сек. и менее (AUC 0,71 (0,66–0,76), $p < 0,001$) является показателем, ассоциированным с фетальной макросомией, с чувствительностью 60,6% и специфичностью 77,8%.

Заключение. Физиологическая гиперкоагуляция перед родоразрешением была более выражена при беременности, осложненной избыточным ростом плода, что направлено на обеспечение снижения кровопотери в предстоящих родах у беременных с фетальной макросомией.

Ключевые слова: беременность, фетальная макросомия, масса-ростовой индекс, гемостазиограмма, физиологическая гиперкоагуляция

Viktor S. ✉, Kurlovich I., Vashchilina T.

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

Assessment of Hemostasis Indicators During Pregnancy Complicated With Fetal Macrosomia, According to the Proportionality of its Growth

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design, collection and processing of material, writing – Viktor S.; research concept and design, editing – Kurlovich I., Vashchilina T.

Submitted: 16.01.2023

Accepted: 30.01.2023

Contacts: viktor.svetlana@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate hemostasiogram parameters before delivery in pregnant women with excessive fetal growth, taking into account the proportionality of its development.

Materials and methods. Analysis of hemostasiogram parameters was carried out in 243 puerperas with a newborn body weight of 4000 g or more and in 245 puerperas with a newborn body weight of 2500–3999 g. The proportionality of the growth 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. According to the results of the study, pregnant women with excessive fetal growth (proportional and disproportionate) showed a statistically significant decrease in prothrombin time ($p < 0.001$) and international normalized ratio ($p < 0.001$) and an increase in fibrinogen concentration ($p = 0.014$). Mothers with disproportionately growth macrosomic newborns had a more pronounced tendency to hypercoagulability, which was characterized by higher fibrinogen levels. A decrease in prothrombin time to 12.6 s or less (AUC 0.71 (0.66–0.76), $p < 0.001$) is an indicator associated with fetal macrosomia with a sensitivity of 60.6% and a specificity of 77.8%.

Conclusion. Thus, physiological hypercoagulability before delivery was more pronounced in pregnancy complicated by excessive growth of the fetus, which is aimed at reducing blood loss in the upcoming labor in pregnant women with fetal macrosomia.

Keywords: pregnancy, fetal macrosomia, mass-height index, hemostasiogram, physiological hypercoagulation

■ ВВЕДЕНИЕ

Избыточный рост плода является одним из самых распространенных перинатальных осложнений на современном этапе. По данным литературы, за последние несколько десятилетий во многих странах наблюдался рост фетальной макросомии [1]; в Республике Беларусь данный показатель составил 10,2% в 2021 году.

Сахарный диабет (СД) и ожирение матери являются ведущими установленными предикторами фетальной макросомии [2, 3]; значимую роль в развитии крупного

плода играет чрезмерная прибавка массы тела во время беременности [4]. Однако более половины всех случаев избыточного роста плода не имеют идентифицируемых причин, а беременные относятся к группе низкого перинатального риска [5].

Фетальная макросомия является установленным фактором риска послеродового кровотечения: по данным многоцентрового ретроспективного исследования (Li S. et al., 2021), в которое были включены 99 253 беременные женщины, наличие крупного плода увеличивало риск послеродового кровотечения в ОШ 1,86 раза (95% ДИ 1,39–2,49, $p < 0,001$) в общей популяции, а при родоразрешении через естественные родовые пути – в ОШ 2,74 раза (95% ДИ 1,66–4,51, $p < 0,001$) [6].

Родоразрешение крупным плодом связано с увеличением частоты развития слабости родовой деятельности в первом и втором периодах родов (ОШ 1,57; 95% ДИ 1,51–1,63 и ОШ 2,03; 95% ДИ 1,88–2,19 соответственно), повышенным риском наложения акушерских щипцов и вакуум-экстракции плода (ОШ 1,76; 95% ДИ 1,68–1,85) [7], экстренного кесарева сечения (ОШ 1,98; 95% ДИ 1,80–2,18), повреждения анального сфинктера (ОШ 1,91; 95% ДИ 1,56–2,33), дистонии плечиков (ОШ 9,54; 95% ДИ 6,76–13,46) [8]. А данные осложнения родов являются факторами риска для послеродового кровотечения.

При физиологически протекающей беременности происходят изменения в системе гемостаза с формированием физиологической гиперкоагуляции, которая направлена на снижение геморрагических осложнений в родах [9, 10]. В ряде исследований показана нарастающая активация свертывающей системы крови и фибринолиза с увеличением срока беременности [11, 12], при наличии многоплодной беременности [13], преэклампсии [14], а также с увеличением возраста беременной женщины [15] и при наличии соматических заболеваний (сахарный диабет, ожирение) [16, 17]. Однако в литературе отсутствуют данные о наличии взаимосвязи гиперкоагуляции с избыточным ростом плода.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить показатели гемостазиограммы перед родоразрешением у беременных женщин с избыточным ростом плода с учетом пропорциональности его развития.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленной целью исследования был проведен анализ показателей гемостазиограммы у 243 родильниц с массой тела новорожденных 4000 г и более (основная группа, группа А), получавших медицинскую помощь в отделениях государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» в 2019 году. Группу сравнения (группа Б) составили 245 родильниц с массой тела новорожденных 2500–3999 г. Критериями включения в группы являлись: самостоятельно наступившая одноплодная беременность; родоразрешение в сроке 37/0 недель гестации и более; отсутствие хромосомных аномалий и врожденных пороков развития плода, гемолитической болезни и неиммунной водянки плода, а также отсутствие соматических заболеваний у матери в стадии декомпенсации.

Пропорциональность развития макросомных новорожденных определяли с помощью масса-ростового индекса (МРИ) и его центильной оценки относительно срока гестации и пола новорожденного с использованием онлайн-калькулятора INTERGROWTH-21st [18]. В подгруппу А1 вошли 119 родильниц и их новорожденные



Таблица 1
Характеристика пациенток и их новорожденных детей групп и подгрупп исследования, Me (Q₁–Q₃)
Table 1
Characteristics of patients and their newborns of study groups and subgroups, Me (Q₁–Q₃)

Показатель	Группа А, n=243	Подгруппы		Группа Б, n=245	Статистическая значи- мость результатов
		А1, n=119	А2, n=124		
Возраст, лет	31 (27–35)	31 (27–34)	31 (27–35)	30 (27–33)	$U_{A-B}=27203,5, p=0,100$ $H_{A1-A2-B}=2,77, p=0,250$
Индекс массы тела (ИМТ) до беремен- ности, кг/м ²	24,6 (21,8–28,4)	23,2 (20,9–26,5)	26,0 (22,9–30,4)	21,9 (19,7–24,7)	$U_{A-B}=19491,0, p<0,001$ $H_{A1-A2-B}=55,86, p<0,001$ $Z_{A1-A2}=3,51, p=0,001$ $Z_{A1-B}=3,29, p=0,003$ $Z_{A2-B}=7,42, p<0,001$
Ожирение (ИМТ 30,0 кг/м ² и более)	49 (20,2)	17 (14,3)	32 (25,8)	21 (8,6)	$\chi^2_{A-B}=13,35, p<0,001$ $\chi^2_{A1-A2}=5,01, p=0,025$ $\chi^2_{A1-B}=2,80, p=0,094$ $\chi^2_{A2-B}=19,88, p<0,001$
Сахарный диабет	58 (23,9)	9 (7,6)	49 (39,5)	20 (8,2)	$\chi^2_{A-B}=22,41, p<0,001$ $\chi^2_{A1-A2}=32,4, p<0,001$ $\chi^2_{A1-B}=0,04, p=0,843$ $\chi^2_{A2-B}=53,24, p<0,001$
Срок родоразре- шения, дней	279 (272–284)	282 (276–285)	274 (269–280)	275 (271–280)	$U_{A-B}=24530,0, p<0,001$ $H_{A1-A2-B}=67,86, p<0,001$ $Z_{A1-A2}=7,51, p<0,001$ $Z_{A1-B}=7,13, p<0,001$ $Z_{A2-B}=1,52, p=0,385$
Масса тела ново- рожденного, г	4190 (4080–4330)	4090 (4050–4185)	4295 (4200–4430)	3400 (3120– 3660)	$U_{A-B}=0, p<0,001$ $H_{A1-A2-B}=383,6, p<0,001$ $Z_{A1-A2}=4,28, p<0,001$ $Z_{A1-B}=12,98, p<0,001$ $Z_{A2-B}=18,14, p<0,001$
МРИ, кг/м	7,54 (7,35–7,80)	7,36 (7,26–7,47)	7,78 (7,64–8,01)	6,45 (6,10–6,83)	$U_{A-B}=1179,5, p<0,001$ $H_{A1-A2-B}=379,2, p<0,001$ $Z_{A1-A2}=6,51, p<0,001$ $Z_{A1-B}=11,06, p<0,001$ $Z_{A2-B}=18,79, p<0,001$
Центильная оценка МРИ, %	90,4 (81,8–96,5)	81,3 (74,4–86,1)	96,3 (93,0–98,6)	44,5 (25,4–64,5)	$U_{A-B}=3277,0, p<0,001$ $H_{A1-A2-B}=355,2, p<0,001$ $Z_{A1-A2}=8,12, p<0,001$ $Z_{A1-B}=9,02, p<0,001$ $Z_{A2-B}=18,60, p<0,001$

дети с МРИ при рождении менее 90 центиля (макросомные пропорционально разви-
тые новорожденные); в подгруппу А2 – 124 родильницы и их новорожденные дети с
МРИ при рождении, соответствующим 90 центилю и более (макросомные непропор-
ционально развитые новорожденные). Характеристика пациенток групп и подгрупп
исследования представлена в табл. 1.

Анализируемые группы и подгруппы были сопоставимы по возрасту. ИМТ матери
до беременности в группе А (24,6 (21,8–28,4)) был больше по сравнению с группой Б
(21,9 (19,7–24,7), $p<0,001$); при непропорциональной форме фетальной макросомии
родильницы имели ИМТ до беременности выше (26,0 (22,9–30,4)), чем в подгруппе
А1 (23,2 (20,9–26,5), $p=0,001$). В подгруппе А2 статистически значимо чаще регистри-
ровались ожирение (32 (25,8%) случая, $\chi^2_{A1-A2}=5,01, p=0,025, \chi^2_{A2-B}=19,88, p<0,001$) и

сахарный диабет (49 (39,5%) случаев, $\chi^2_{A1-A2}=32,4$, $p<0,001$, $\chi^2_{A2-B}=53,24$, $p<0,001$), а в группе A2 удельный вес нарушений жирового и/или углеводного обмена был сопоставим с группой сравнения. Наибольший срок родоразрешения отмечался в подгруппе A1 (282 (276–285) дня), а в подгруппе A2 он был сопоставим с группой сравнения (274 (269–280) дня и 275 (271–280) дней соответственно, $p=0,385$). Группы и подгруппы исследования имели статистически значимые различия по массе и центильной оценке МПИ, так как по данным показателям происходило формирование групп и подгрупп исследования.

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 (группы A с группой B) использовали непараметрический критерий Манна – Уитни (U). Для сравнения трех независимых выборок (подгруппа A1, подгруппа A2 и группа B) 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 в группах и подгруппах 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). Для определения диагностического порога проводили ROC-анализ, данные представляли в виде AUC (площадь под кривой), ее 95% ДИ с расчетом чувствительности и специфичности результатов теста. Статистически значимыми принимали различия при $p<0,05$ [19, 20].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 2 представлен сравнительный анализ показателей гемостазиограммы (активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), активности протромбинового комплекса (АПК) по Квику, международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ) и фибриногена) перед родоразрешением в группах и подгруппах исследования.

При анализе показателей гемостазиограммы в группах исследования были выявлены статистически значимые различия по значению ПВ ($U_{A-B}=16847,5$, $p<0,001$), МНО ($U_{A-B}=19757$, $p<0,001$) и концентрации фибриногена ($U_{A-B}=24125$, $p=0,002$). Учитывая наличие в группе A более высокого удельного веса ожирения и СД, для исключения влияния данных соматических заболеваний на показатели свертывающей системы крови мы провели повторную оценку показателей гемостазиограммы, исключив из групп исследования женщин с нарушениями углеводного и жирового обмена. Данные представлены в табл. 3.

После исключения из групп исследования женщин с нарушениями углеводного и жирового обмена между группами сохранились статистически значимые различия по значению ПВ ($U_{A-B}=9501,5$, $p<0,001$), МНО ($U_{A-B}=11515,0$, $p<0,001$) и концентрации фибриногена ($U_{A-B}=14238,0$, $p=0,014$). В подгруппах A1 и A2 также отмечалось



Таблица 2
Характеристика показателей гемостазиограммы беременных женщин групп и подгрупп исследования перед родоразрешением, Me (Q₁–Q₃)
Table 2
Characteristics of hemostasiogram parameters of pregnant women of groups and subgroups of the study before delivery, Me (Q₁–Q₃)

Показатель	Группа А, n=243	Подгруппы		Группа Б, n=245	Статистическая значи- мость результатов
		А1, n=119	А2, n=124		
АЧТВ, сек.	26,6 (25,1–28,0)	26,6 (25,0–27,8)	26,7 (25,3–28,1)	26,6 (25,1–28,4)	$U_{A-B}=28365,5, p=0,898$ $H_{A1-A2-B}=0,12, p=0,942$
ПВ, сек.	12,0 (10,7–13,2)	12,0 (10,6–13,2)	12,4 (10,8–13,1)	13,1 (12,7–13,6)	$U_{A-B}=16847,5, p<0,001$ $H_{A1-A2-B}=61,44, p<0,001$ $Z_{A1-A2}=0,60, p=1,000$ $Z_{A1-B}=6,68, p<0,001$ $Z_{A2-B}=6,10, p<0,001$
АПК (по Кви- ку), %	114,4 (106,2–124,0)	114,7 (106,2–124,1)	114,4 (106,2–122,0)	113,2 (106,1–120,2)	$U_{A-B}=26888,5, p=0,209$ $H_{A1-A2-B}=1,89, p=0,388$
МНО	0,95 (0,91–1,00)	0,94 (0,90–1,01)	0,95 (0,91–1,00)	0,98 (0,94–1,02)	$U_{A-B}=19757,0, p<0,001$ $H_{A1-A2-B}=35,82, p<0,001$ $Z_{A1-A2}=0,59, p=1,000$ $Z_{A1-B}=5,16, p<0,001$ $Z_{A2-B}=4,57, p<0,001$
ТВ, сек.	15,5 (14,6–16,3)	15,2 (14,5–16,3)	15,7 (14,8–16,5)	15,7 (14,6–16,7)	$U_{A-B}=26892,5, p=0,238$ $H_{A1-A2-B}=4,33, p=0,115$
Фибриноген, г/л	6,5 (6,0–6,9)	6,4 (5,8–6,8)	6,6 (6,2–7,2)	6,3 (5,9–6,7)	$U_{A-B}=24125,0, p=0,002$ $H_{A1-A2-B}=20,24, p<0,001$ $Z_{A1-A2}=3,28, p=0,003$ $Z_{A1-B}=0,56, p=1,000$ $Z_{A2-B}=4,39, p<0,001$

статистически значимое укорочение ПВ и МНО по сравнению с группой Б ($H_{A1-A2-B}=50,23, p<0,001$), а значимое повышение уровня фибриногена выявлено у матерей непропорционально развитых новорожденных (подгруппа А2) по сравнению с подгруппой А1 и группой Б ($H_{A1-A2-B}=12,42, p=0,002$). Статистически значимых различий по уровню фибриногена между подгруппой А1 и группой Б выявлено не было.

Для установления взаимосвязи показателей гемостазиограммы с массой и центильной оценкой МРИ новорожденного был выполнен корреляционный анализ (табл. 4).

По результатам проведенного корреляционного анализа была выявлена отрицательная корреляционная связь умеренной силы между показателем ПВ и массой новорожденного ($r_s=-0,26, p<0,001$). Между остальными показателями наблюдалась слабая корреляционная связь ($r_s<0,25$).

Таким образом, наблюдаемая во время беременности физиологическая гиперкоагуляция была более выражена у беременных с избыточным ростом плода (группа А), что характеризовалось снижением ПВ и его производного показателя МНО, которые характеризуют активность факторов внешнего пути активации процессов свертывания крови, что может быть направлено на снижение кровопотери в предстоящих родах у беременных с фетальной макросомией. У матерей с непропорционально развитыми макросомными новорожденными (подгруппа А2) отмечалась более выраженная склонность к гиперкоагуляции, что характеризовалось более

Таблица 3
Характеристика показателей гемостазиограммы беременных женщин групп и подгрупп исследования (исключено: беременные с нарушениями углеводного и жирового обмена), Me (Q₁–Q₃)
Table 3
Characteristics of hemostasiogram parameters of pregnant women of study groups and subgroups (excluded: pregnant women with disorders of carbohydrate and fat metabolism), Me (Q₁–Q₃)

Показатель	Группа А, n=163	Подгруппы		Группа Б, n=205	Статистическая значимость результатов
		А1, n=96	А2, n=67		
АЧТВ, сек.	26,6 (25,0–27,9)	26,6 (25,0–27,8)	26,5 (25,0–28,0)	26,8 (25,2–28,5)	U _{A-B} =15528,0, p=0,322 H _{A1-A2-B} =1,08, p=0,583
ПВ, сек.	12,0 (10,7–13,2)	11,8 (10,6–13,3)	12,5 (10,9–13,0)	13,1 (12,7–13,6)	U _{A-B} =9501,5, p<0,001 H _{A1-A2-B} =50,23, p<0,001 z _{A1-A2} =0,63, p=1,000 z _{A1-B} =6,32, p<0,001 z _{A2-B} =4,84, p<0,001
АПК (по Квику), %	114,4 (106,2–124,0)	114,4 (106,2–124,1)	112,2 (106,2–122,0)	113,2 (106,8–120,2)	U _{A-B} =15875,5, p=0,412 H _{A1-A2-B} =0,76, p=0,685
МНО	0,95 (0,91–1,00)	0,94 (0,90–1,00)	0,96 (0,92–1,00)	0,98 (0,94–1,02)	U _{A-B} =11515,0, p<0,001 H _{A1-A2-B} =26,90, p<0,001 z _{A1-A2} =0,78, p=1,000 z _{A1-B} =4,76, p<0,001 z _{A2-B} =3,30, p=0,003
ТВ, сек.	15,5 (14,5–16,3)	15,3 (14,5–16,3)	15,8 (14,6–16,3)	15,7 (14,6–16,6)	U _{A-B} =14876,5, p=0,087 H _{A1-A2-B} =3,20, p=0,201
Фибриноген, г/л	6,5 (5,9–6,9)	6,3 (5,7–6,8)	6,6 (6,2–7,2)	6,3 (5,9–6,6)	U _{A-B} =14238,0, p=0,014 H _{A1-A2-B} =12,42, p=0,002 z _{A1-A2} =2,54, p=0,033 z _{A1-B} =0,72, p=1,000 z _{A2-B} =3,51, p=0,001

высокими показателями фибриногена. Следовательно, снижение уровней ПВ и МНО ассоциировано с фетальной макросомией, а увеличение фибриногена – с непропорциональным развитием плода.

С помощью ROC-анализа были определены пороговые значения ПВ и МНО для прогнозирования фетальной макросомии и определено пороговое значение фибриногена для прогнозирования непропорционального развития плода (табл. 5).

Учитывая рекомендуемое значение AUC 0,7 и более, из представленных в таблице показателей только уровень ПВ (с пороговым значением 12,6 сек. и менее) может иметь прогностическое значение как показатель, ассоциированный с фетальной макросомией, с чувствительностью 60,6% и специфичностью 77,7%.

Таблица 4
Данные корреляционного анализа между показателями гемостазиограммы и массой и центильной оценкой МРИ новорожденного
Table 4
Correlation analysis data between hemostasiogram parameters and weight and centile assessment of MRI of a newborn

Показатели гемостазиограммы	Масса новорожденного		Центильная оценка МРИ	
	r _s	p	r _s	p
ПВ	–0,26	<0,001	–0,21	<0,001
МНО	–0,17	<0,001	–0,13	0,011
Фибриноген	0,18	<0,001	0,18	<0,001



Таблица 5

Диагностическая значимость показателей коагулограммы, ассоциированных с фетальной макросомией и непропорциональным развитием плода (ROC-анализ)

Table 5

Diagnostic significance of coagulogram parameters associated with fetal macrosomia and disproportionate fetal growth (ROC-analysis)

Показатели	Диагностический порог	AUC (95% ДИ), p	Чувствительность/ специфичность
Предикторы фетальной макросомии (более 4000 г)			
ПВ, сек.	12,6 и менее	0,71 (0,66–0,75), p<0,001	60,6%/77,7%
МНО	0,957 и менее	0,66 (0,61–0,71), p<0,001	58,5%/68,2%
Предикторы непропорционального развития плода (МПИ более 90 центиля)			
Фибриноген, г/л	6,6 и более	0,64 (0,58–0,71), p<0,001	55,3%/69,5%

■ ВЫВОДЫ

1. Физиологическая гиперкоагуляция перед родоразрешением более выражена при беременности, осложненной избыточным ростом плода, что направлено на обеспечение снижения кровопотери в предстоящих родах у беременных с фетальной макросомией.
2. Снижение протромбинового времени до 12,6 сек. и менее (AUC 0,71 (0,66–0,76), p<0,001) является показателем, ассоциированным с фетальной макросомией, с чувствительностью 60,6% и специфичностью 77,8%.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chiavaroli V., Castorani V., Guidone P. Incidence of infants born small- and large-for-gestational-age in an Italian cohort over a 20-year period and associated risk factors. *Ital J Pediatr.* 2016;42:42. doi: 10.1186/s13052-016-0254-7]
2. Czarnday S.A., Kroll C., Schultz L.F. Predictors of excess birth weight in Brazil: a systematic review. *J Pediatr (Rio J).* 2018;29.
3. Schummers L., Hutcheon J.A., Bodnar L.M. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):133–143. doi: 10.1097/AOG.0000000000000591
4. Goldstein R.F., Abell S.K., Ranasinha S. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2017;317(21):2207–2225. doi: 10.1001/jama.2017.3635
5. Usta A., Usta C.S., Yildiz A. Frequency of fetal macrosomia and the associated risk factors in pregnancies without gestational diabetes mellitus. *Pan Afr Med J.* 2017;26:62. doi: 10.11604/pamj.2017.26.62.11440
6. Li S., Gao J., Liu J. Incidence and Risk Factors of Postpartum Hemorrhage in China: A Multicenter Retrospective Study. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:673500. doi: 10.3389/fmed.2021.673500
7. Jolly M.C., Sebire N.J., Harris J.P. Risk Factors for macrosomia and its clinical consequences: A study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;111(1):9–14.
8. Beta J., Khan N., Khalil A. 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
9. Zubovskaya Y.T. *Diagnosticheskoye znachenie laboratornykh pokazateley. Osobennosti pokazateley detskogo vozrasta: prakt. posobiye, 2-ye izd, ispr. i dop.* Minsk: BGUFK. 2021; 644 p. (in Russian)
10. Bonar R.A., Lippi G., Favaloro E.J. Overview of Hemostasis and Thrombosis and Contribution of Laboratory Testing to Diagnosis and Management of Hemostasis and Thrombosis Disorders. *Methods Mol Biol.* 2017;1646:3–27. doi: 10.1007/978-1-4939-7196-1_1
11. Cui C., Yang S., Zhang J. Trimester-specific coagulation and anticoagulation reference intervals for healthy pregnancy. *Thromb Res.* 2017;156:82–86. doi: 10.1016/j.thromres.2017.05.021
12. Fu M., Liu J., Xing J. Reference intervals for coagulation parameters in non-pregnant and pregnant women. *Sci Rep.* 2022;12(1):1519. doi: 10.1038/s41598-022-05429-y
13. Ren K., Wei Y., Qiao R. Changes in Coagulation During Twin Pregnancies. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620983898. doi: 10.1177/1076029620983898
14. Han L., Liu X., Li H. Blood coagulation parameters and platelet indices: changes in normal and preeclamptic pregnancies and predictive values for preeclampsia. *PLoS One.* 2014;9(12):e114488. doi: 10.1371/journal.pone.0114488
15. Zhang G.M., Zhang W., Zhang G.M. Age-Specific Reference Intervals for PT, aPTT, Fibrinogen and Thrombin Time for Parturient Women. *Thromb Haemost.* 2019;119(6):894–898. doi: 10.1055/s-0039-1683932
16. Hu Z., Tian Y., Li J. Coagulation Index and Pregnancy Outcome in Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Lab.* 2021;67(1):10.7754/Clin.Lab.2020.200336. doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.200336
17. Smrtka M.P., Thames B., Beckman M. Obesity-related coagulation changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2012;129(2):204–206.
18. *The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century.* Available at: <http://www.intergrowth21.org.uk>
19. Rebrova O. *Statisticheskiy analiz meditsinskikh danykh. Primeneniye paketa prikladnykh program STATISTIKA. M.: MediaSfera. 2002; 305 p. (in Russian)*
20. Petri A. *Naglyadnaya meditsinskaya statistika: ucheb. posobiye. 3-ye izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media. 2019; 216 p. (in Russian)*