МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. КРАСНОПОЛЬСКОГО

На правах рукописи

БАЛАБАНОВА Кристина Шухратовна

ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПОСЛЕ ЭКО: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ВЛИЯНИЕ ПРОТОКОЛОВ И ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель: д.м.н., профессор,

профессор РАН Шмаков Роман Георгиевич

Москва – 2026 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……..3

ГЛАВА 1. ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ФАКТОРЫ РИСКА, АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ (Обзор литературы) ……..13

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…….22

2.1. Дизайн исследования……..22

2.2. Методы исследования…….22

2.2.1. Общеклинические методы исследования……..25

2.2.2. Специальные методы исследования……..26

2.3. Статистические методы…….29

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ……31

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ……...74

ЗАКЛЮЧЕНИЕ……..81

ВЫВОДЫ……83

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……85

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……88

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..90

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Во всем мире наблюдается устойчивый рост востребованности вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) как наиболее эффективного способа лечения бесплодия. По данным ВОЗ, частота бесплодия в репродуктивном возрасте достигает 10-15%, что составляет не менее 48,5 млн семейных пар [100]. В России частота бесплодия, по разным данным, достигает 8-21% [11]. После рождения в 1978 году первого ребенка с применением ЭКО, число женщин, прибегающих к ВРТ как к методу преодоления бесплодия неуклонно растет: больше 5 миллионов человек рождены с применением ВРТ. Среди всех программ ВРТ самым эффективным и распространенным способом лечения бесплодия является использование программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Как правило, большое количество беременностей, наступивших при ЭКО не имеют осложнений и заканчиваются появлением на свет здоровых детей. Однако, по данным множества исследований, беременность, достигнутая в результате использования методов ВРТ, более подвержена развитию акушерских осложнений, таких как гестационная артериальная гипертензия (ГАГ), преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела, гестационный сахарный диабет (ГСД), по сравнению с беременностью, наступившей спонтанно.

ГСД - одно из ведущих, грозных и нередко встречающихся осложнений беременности [26]. Известно, что ВРТ представляют собой независимые факторы риска развития ГСД, а также связанные с ними акушерские и перинатальные осложнения. При оценке метода оплодотворения установлено, что после ЭКО существует более высокий риск формирования ГСД (OR 1,95, 95% ДИ 1,56—2,44), а интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ) значимо не влияла на риск развития ГСД (OR 1,42, 95% ДИ 0,94—2,15) [74]. Согласно данным систематического обзора и метаанализа 59 когортных исследований, в которых приняли участие 96 785 пациенток (2019 г.), риск развития ГСД у женщин, которые достигли беременности в результате ВРТ, составил 9,0 (95% ДИ 7,90—10,20) [72].

В наблюдениях M.Ashrafi, R.Gosili [25] описано, что у женщин с одноплодной беременностью после ВРТ, ГСД диагностируется в два раза чаще, по сравнению с женщинами, беременность у которых наступила спонтанно. Кроме того, было установлено, что значимым фактором риска развития ГСД может служить использование микронизированного прогестерона во время беременности.

Согласно данным Э.К. Айламазяна и соавт. (2019 г.), ГСД может увеличивать частоту встречаемости таких осложнений, как гестационная артериальная гипертензия (23,3— 35,8%), преэклампсия (17,9—26,7%), преждевременные роды (10,2—24%), макросомия (15,7—26,7%) и диабетическая фетопатия (28,4—61,7%), внутриутробная гипоксия и асфиксия новорожденного (7,7—12,5%), дистоция плечиков и родовой травматизм (1,7—3,0%), перинатальная смертность (5,9—17,4%) [2]. Исследование Lei LL. с соавт. в 2019 г. показало, что беременность, которая наступила при ЭКО, значительно чаще осложняется ГСД, гестационной артериальной гипертензией, послеродовым кровотечением, преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) и преждевременными родами, многоводием, со стороны плода – низкий вес к сроку гестации при рождении, по сравнению с самостоятельно наступившей беременностью [64]. В работе Wang J. с соавт. в 2021 г. изучалась частота формирования осложнений у пациенток после ЭКО с овуляторной дисфункцией, эндометриозом, мужским, трубно-перитонеальным и сочетанным фактором бесплодия [95]. Исследование показало, что этиология бесплодия является дополнительным предиктором формирования как акушерских, так и перинатальных осложнений. По данным Qin J. с соавт. в 2016г во время беременности в результате ЭКО и переноса эмбриона частота встречаемости преэклампсии увеличивается до 40%, задержка роста плода возникает в 18-30% наблюдений, а плацентарная недостаточность – более чем в 70% наблюдений [81].

В исследовании Cosson et al., в 2021 г. сравнивались пациентки с различными подтипами увеличения гликемии во время беременности, такими как ранний и поздний ГСД, выявленный в 24-28 недель: несмотря на то, что обе группы применяли аналогичную терапию, в них не отличались перинатальные исходы [33]. Существуют исследования, которые показали, что женщины с гипергликемией,

выявленной на ранних сроках гестации, подвержены повышенному риску развития неблагоприятных акушерских, перинатальных исходов, независимо от того, что на более поздних сроках показатели ПГТТ в норме [30, 97, 104].

Проблема впервые установленной гипергликемии после ЭКО широко изучается и, безусловно, является актуальной. Однако до сих пор не прослежена взаимосвязь развития гипергликемии у пациенток в протоколах ЭКО с агонистами ГнРГ и антагонистами ГнРГ, в криопротоколах в естественном цикле (ЕЦ) и с использованием заместительной гормональной терапии (ЗГТ), при использовании ооцитов донора, а также нет исследований, указывающих на частоту встречаемости раннего и позднего ГСД после различных протоколов ЭКО. Высокий интерес исследователей к проблеме совместного влияния ЭКО и ГСД на течение беременности обусловливают актуальность данной темы и необходимость проведения углубленного изучения всевозможных рисков развития осложнений у пациенток с ГСД после применения программ ЭКО, с целью улучшения стратегии лечения, профилактики развития ГСД и, в конечном итоге, результата акушерских и перинатальных исходов в зависимости от срока, на котором был диагностирован ГСД, и протокола ЭКО.

Цель исследования:

Улучшение акушерских и перинатальных исходов путем оптимизации тактики ведения беременных с впервые выявленной гипергликемией после ЭКО.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту, а также факторы риска развития раннего и позднего ГСД в зависимости от протокола ЭКО.

2. Изучить частоту акушерских и перинатальных осложнений в зависимости от времени выявления ГСД и протокола ЭКО.

3. Оценить патоморфологические особенности плацент у беременных с ГСД после применения программ ВРТ в зависимости от способа лечения ГСД.

4. Усовершенствовать алгоритм ведения женщин на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности, наступившей после ЭКО.

Научная новизна:

Нами впервые изучена частота наступления раннего и позднего ГСД у пациенток в различных программах ЭКО в зависимости от протокола, предложена новая тактика подготовки пациенток на этапе планирования ЭКО с целью предупреждения формирования раннего ГСД. Дополнены факторы риска развития ГСД у пациенток, которые достигли беременности в программах ЭКО. Изучены патоморфологические особенности плаценты у пациенток после ЭКО в зависимости от способа компенсации ГСД. Для прогнозирования развития ГСД после ЭКО разработана математическая модель машинного обучения.

Теоретическая и практическая значимость исследования:

1. Изучение факторов риска развития раннего и позднего ГСД в зависимости от протокола ЭКО позволяет усовершенствовать прегравидарную подготовку пациенток в программе ЭКО для снижения частоты встречаемости раннего и позднего ГСД.

2. Наблюдение за пациентками на этапе вступления в различные программы ЭКО и во время беременности позволяет снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений путем оптимизации тактики ведения данных пациенток.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (директор – д.м.н., профессор РАН Шмаков Роман Георгиевич) с 2021 по 2025 год. Первичная консультация репродуктолога, эндокринолога, лабораторные обследования, а также достижение беременности с использованием ВРТ проводились в репродуктологическом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ (заведующая отделением – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ Краснопольская Ксения Владиславовна).

Беременные пациентки находились под амбулаторным наблюдением врачей-акушеров-гинекологов в поликлиническом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ (руководитель – к.м.н. Нагоев Темирлан Мухамедович), с момента прохождения скрининга первого триместра до родоразрешения.

Госпитализация для родоразрешения проводилась по показаниям при доношенном сроке гестации или ранее, в зависимости от состояния беременной и плода в акушерское физиологическое отделение (руководитель – к.м.н., Каримова Галия Насибулаевна). Состояние новорожденных оценивали врачи-неонатологии отделения неонатологии (руководитель – к.м.н. Шакая Марика Нугзаровна).

Ретро-и проспективно изучены амбулаторные и стационарные карты 184 пациенток с одноплодной беременностью за период 2018-2024 гг. Всем пациенткам были применены ВРТ, при этом выбор программы ЭКО - ЭКО, ЭКО КРИО, ЭКО ОД, зависел от факторов женского бесплодия, акушерского и гинекологического анамнеза.

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет.
2. Беременность, наступившая в результате применения программ ЭКО.

3. Одноплодная беременность.

Критерий исключения:

1. Активные формы гепатита В, С, ВИЧ.
2. Наличие онкологических заболеваний.
3. Отказ от участия в исследовании.
4. Многоплодная беременность.

Объем исследования включал стандартные клинические, лабораторные и ультразвуковые методы исследования. Отбор пациенток в программу ЭКО и общеклинические обследования проведены в соответствии с приказом Минздрава России от 31.07.2020 N 803н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению" (Зарегистрировано в Минюсте России 19.10.2020 N 60457). В работе выполнялась оценка возраста пациентки, количества попыток ЭКО, прегестационного ИМТ, факторов женского бесплодия, гормонального профиля до, а также после программы ЭКО, уровень глюкозы венозной плазмы натощак, ТТГ при первичном обращении, показатели ФСГ, ЛГ на 2-5 день менструального цикла, прогестерон на 21 день менструального цикла до применения программы ЭКО и при 1 скрининге, уровень эстрадиола до программы ЭКО и после стимуляции суперовуляции, возраст перенесенного эмбриона, использования свежего или замороженного эмбриона для переноса. Беременным была произведена диагностика нарушения углеводного обмена в 2 этапа: 1 этап включал в себя исследование глюкозы венозной плазмы крови натощак при первичном обращении к врачу репродуктологу, 2 этап – проведение в сроке 24-28 недель беременности ПГТТ с 75 грамм навеска глюкозы. Второй этап скрининга проводился при отсутствии установленного раннего ГСД. Диагноз ГСД был установлен по критериям HAPO, когда одно из значений гликемии превышало норму (натощак менее 5,1 ммоль/л, через 1 час после нагрузки менее 10,0 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки менее 8,5 ммоль/л).

Определение степени ожирения основывалось на использовании критериев ВОЗ, прегравидарный ИМТ рассчитывался по формуле Кетле.

Оценены срок, способ родоразрешения, антропометрические показатели ребенка при рождении, его состояние по шкале Апгар, осложнения в родах, заключение неонатологов о наличии/отсутствии диабетической фетопатии детей, рожденных в программе ЭКО.

Морфофункциональная оценка плацент осуществлялась по стандартным методикам, в процессе исследования выполнялось макро- и микроскопическое описание.

Положения, выносимые на защиту

1. Проведение стимуляции суперовуляции с использованием антагонистов ГнРГ ассоциировано с повышенным риском развития ГСД, тогда как применение криопротокола в естественном цикле демонстрирует протективный эффект в отношении данного осложнения.

2. Результаты исследования демонстрируют, что своевременная диагностика ГСД, системный мониторинг гликемии с применением современных методов контроля, включая непрерывный мониторинг глюкозы, а также своевременное начало инсулинотерапии обеспечивают сопоставимые акушерские и перинатальные исходы независимо от срока выявления ГСД и выбранной терапевтической стратегии. При этом беременность после ЭКО с использованием донорских ооцитов характеризуется двусторонним эффектом: снижением риска акушерских осложнений при одновременном повышении вероятности рождения детей, малых для гестационного возраста.

3. Впервые на основании ROC-анализа определены клинически значимые предикторы развития ГСД у пациенток после ЭКО. Полученные данные обосновывают необходимость внедрения программ коррекции

модифицируемых факторов риска еще на этапе планирования беременности с целью профилактики ГСД.

Степень достоверности и апробация результатов

Исследование выполнено в соответствии с нормативными документами Министерства здравоохранения Российской Федерации и базировалось на принципах доказательной медицины. Статистическая обработка данных после введения в базу кодированных пациентов проведена с помощью программы RStudio 2024.12.0.467. Для выявления достоверных различий в исследуемых группах были использованы Т-критерий Стьюдента, тест Манна-Уитни и хи-квадрат Пирсона, точечный критерий Фишера. С целью оценки корреляции был использован коэффициент корреляции Пирсона для нормально распределенных данных или Спирмена для данных, не удовлетворяющих критерию нормального распределения. Математические выражения вероятности с определением отношения шансов (ОШ), относительного риска (OR) и 95% доверительного интервала (ДИ) проводились с целью выявления факторов риска развития осложнений.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты данной работы внедрены в практику и используются в амбулаторных акушерско-гинекологических, репродуктологических отделениях института.

Результаты исследования были доложены на II Конференции с международным участием «Здоровье женщины, плода, новорожденного» (Санкт-Петербург, 2022 очный формат), на V Инновационном медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2022 очный формат), на Алмазовском молодежном медицинском форуме – 2022 (Санкт-Петербург, 2022 очный формат), на междисциплинарной конференции «Экстрагенитальная патология и беременность» (Москва, 2022 онлайн формат), на

VIII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: весенние контраверсии» (Москва, 2023 очный формат), на XXIX Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2023 очный формат).

Апробация диссертации проведена на заседании Ученого Совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» 24.06.2025.

Личный вклад автора

Автором принято непосредственное участие в формировании дизайна исследования, постановке цели и задач выполняемой работы. Диссертантом проводилась оценка курируемых групп пациенток, результатов лабораторных и инструментальных обследований, оценка акушерских, а также перинатальных исходов. Автором создана и заполнена база данных по пациентам, выполнена статистическая оценка полученных результатов. На основании статистического анализа сформулированы обоснованные выводы. Автором лично принято участие в подготовке рукописей и докладов в соответствии с темой диссертационной работы.

Публикация результатов

По теме исследования опубликовано 7 печатных работ в научных изданиях, рекомендуемых ВАК при Министерстве образования и науки России для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 102 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 рисунками и 19 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель включает 106 источников, из них 23 — отечественных и 83 — зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ФАКТОРЫ РИСКА, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ (Обзор литературы)

На сегодняшний день основным и наиболее часто встречающимся методом лечения бесплодия является ЭКО, в котором различают протоколы стимуляции суперовуляции с агонистамин ГнРГ и антагонистами ГнРГ, перенос размороженного эмбриона в криопротоколе. ЭКО – это базовая программа ВРТ, основными этапами которой являются стимуляция суперовуляции, пункция фолликулов для получения ооцитов, а также инсеминация ооцитов специально подготовленной спермой мужа (партнера) методом ЭКО или инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита, культивирование и перенос эмбрионов в полость матки, криоконсервация эмбрионов и их разморозка, перенос размороженного эмбриона в матку [19]. Статистика ЭКО в России показывает, что в среднем беременность после применения программ ЭКО диагностируется в 35-40% наблюдений. По данным отчетов Российской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ) в России количество родов после ВРТ с 2012 по 2022 г. возросло в 2,5 раза и составляет 33692 [12]. Важно отметить, что результативность ЭКО у пациенток до 35 лет намного выше, чем в позднем репродуктивном возрасте, однако на сегодняшний день активно совершенствуются протоколы стимуляции суперовуляци, учитывая индивидуальные (в том числе и возрастные) особенности женщин [15]. Многие пациентки в программах ЭКО, как правило, имеют отягощенный соматически и репродуктивный анамнез, чаще страдают ожирением, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией. Эти состояния уже на этапе планирования беременности могут предопределять возникновение акушерских и перинатальных осложнений.

Гестационный сахарный диабет – заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не

соответствующей критериям манифестного сахарного диабета (СД) [6]. Согласно данным некоторых авторов, частота встречаемости ГСД в мире колеблется от 7 до 22 %.

По данным атласа Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation), опубликованном в 2021 г., беременность у 16,7% (21,1 млн) пациенток сопровождалась гипергликемией, 80,3% из них имели диагноз «гестационный сахарный диабет» [50]. Данные того же атласа за 2024 г. показывают, что у 19,7% (23 млн) беременных женщин наблюдалась одна из форм гипергликемии, из них у 79,2% был диагностирован «гестационный сахарный диабет» [51].

Показатели распространенности данного осложнения после ЭКО, по разным данным, составляют до 12,6% [13].

По данным клинических рекомендаций «Гестационный сахарный диабет», 2024г, критерии установления диагноза следующие:

- в сроке 24-28 недель гестации – пероральный глюкозотолерантный тест ПГТТ с 75 грамм сухой глюкозы. Диагноз ГСД устанавливался согласно критериям НАРО, когда одно из значений гликемии превышало норму (натощак менее 5,1 ммоль/л, через 1 час после нагрузки менее 10,0 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки менее 8,5 ммоль/л) [6];

- глюкоза венозной плазмы натощак ≥ 5,1 ммоль/л, но <7 ммоль/л на любом сроке беременности, в том числе после проведенного ПГТТ, по результатам которого не было выявлено нарушения углеводного обмена.

ГСД, диагностированный до 24 недель (до проведения ПГТТ) принято считать ранним, после 24 недель гестации – поздним. Широко обсуждается вопрос о необходимости раннего скрининга на ГСД и его возможном влиянии на акушерские и перинатальные исходы. Стоит отметить, что в сроке гестации 32 недели и больше ПГТТ не проводится, показано определение лишь глюкозы венозной плазмы натощак.

Исследование уровня глюкозы должно проводиться только в венозной плазме, не допустимо определение уровня глюкозы в сыворотке крови или цельной капиллярной крови.

В исследовании Ghanem YM в 2024г изучался риск формирования раннего ГСД, диагностированного до 20 недели, было выявлено, что при беременности в результате ЭКО, риск развития ГСД на 20 неделе увеличивается в 5 раз, а на 28 неделе в 4 раза, по сравнению с беременностью, которая наступила спонтанно [41]. Thomakos P. с соавт. в 2021 г. в своем исследовании продемонстрировали, что у 37,6% беременных после ЭКО ГСД развился до 24 недели, что показывает необходимость проведения раннего скрининга для выявления данного осложнения у пациенток после программ ЭКО до достижения 24 недель гестации [93].

На сегодняшний день выделено 4 гипотезы в отношении механизма увеличения риска развития ГСД при применении программ ВРТ [21]:

- фактор бесплодия;

- влияние лекарственных препаратов, применяемых в программах ЭКО для стимуляции суперовуляции и поддержки лютеиновой фазы;

- изменения гормонального фона ввиду повышения уровня гормонов после индукции овуляции и в раннем сроке беременности;

- метаболические нарушения и сосудистая патология, которые усугубляются с использованием ВРТ.

По данным Metzger BE, et al. 2010 г. предрасполагает к развитию ГСД возраст женщин старше 30 лет, увеличение ИМТ у пациенток репродуктивного возраста, неправильное питание, снижение двигательной активности, отягощенная наследственность по сахарному диабету и ГСД в анамнезе, рождение в прошлом ребенка с крупной массой тела, синдром поликистозных яичников, невынашивание беременности в анамнезе, а также глюкозурия [52]. Доказано, что наличие 2 и более факторов увеличивает риск развития ГСД в 10 раз и выше [17]. Вероятными причинами более частой встречаемости данного осложнения в группе пациенток после ЭКО являются как вышеперечисленные факторы риска, так и применение препаратов эстрогенов, индукция овуляции (эндогенная гиперэстрогения), использование агониста гонадотропин-релизинг гормона (а-ГтРГ – трипторелина) в программе ЭКО [98].

Исследование A. Coussa [27] в 2021г показало, что ИМТ матери до зачатия, возраст и соотношение фолликулостимулирующего/лютеинизирующего гормона (ФСГ/ЛГ) являются предикторами развития ГСД во время последующей беременности. В исследовании Huijun Chen [87] была изучена частота наступления ГСД после переноса 3-х и 5-ти дневного эмбриона при ЭКО. Качество яйцеклетки, связанное с Е2 (эстрадиолом), и, возможно, более поздний возраст бластоцисты могут быть двумя независимыми факторами, влияющими на метаболизм глюкозы у матери при беременности. Во время процесса контролируемой гиперстимуляции яичников уровень эстрадиола (Е2) был значительно ниже у пациенток с ГСД. Частота ГСД была самой высокой, когда уровень Е2 составлял менее 200 пг/мл на ооцит.

Научные публикации Холст С. с соавт. В 2016г, Ван Ю. с соавт. в 2013г, Пернг В. с соавт. в 2022г [96], [88], [47] предполагают, что основные факторы бесплодия могут привести к развитию ГСД, а лечение причин бесплодия – к инсулинорезистентности.

По данным исследования Kjerulff LE с соавт. в 2011г [56], развитие ГСД ассоциировано с существующей до беременности артериальной гипертензией – заболеванием, встречающимся в основном у женщин среднего и позднего репродуктивного возраста, у которых для достижения беременности чаще применяются методы ВРТ.

ВРТ - независимый фактор риска развития ГСД. Факторы риска развития ГСД у беременных после ЭКО возможно разделить на модифицируемые (такие как: ожирение, уровень ЛПВП <35 мг/дл (0,90 ммоль/л) и/или ТАГ >250 мг/дл (2,82 ммоль/л), артериальная гипертензия, низкая физическая активность, значительная прибавка массы тела между беременностями или в ранние сроки беременности) и немодифицируемые (отягощенная по сахарному диабету наследственность, возраст, наличие СПЯ, применение а-ГнРГ - трипторелина, синдром гиперстимуляции яичников, применение препаратов эстрогенов и индукция

овуляции в программе ЭКО, наличие ГСД и связанных с ним осложнений в анамнезе).

Важную роль в развитии ГСД представляют генетические дефекты, такие как мутация генов MODY, гормончувствительной липазы, субстрата инсулинового рецептора СИР-1, β-адренорецепторов, разобщающего протеина UCP-1, HLA класса II – DRB1, DQA1, и DQB, гликогенсинтетазы, которые приводят к гибели β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы; молекулярные дефекты белков, приводящие к снижению мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортёров глюкозы GLUT-4 в мышечной ткани [24,25,26,102,75]; наличие антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD), инсулину (IAA) и клеткам островков Лангерганса (ICA), как предикторов развития СД I типа у женщин с ГСД [62]. Причины развития ГСД у беременных после ЭКО в настоящее время представляют особый интерес, однако, публикации, описывающие всевозможные факторы риска развития ГСД у пациенток после ЭКО, немногочисленны.

СПЯ является одним из часто встречаемых заболеваний, это самая распространенная форма гиперандрогенемии у пациенток репродуктивного возраста (составляет от 72 до 82% всех случаев недостаточности яичников с избыточной продукцией андрогенов) [28]. Существует большое количество теорий возникновения СПЯ, но на сегодняшний день наиболее значимыми считаются «центральная» теория СПЯ (теория нарушения секреции гонадотропинрилизинг-гормона (ГнРГ) в гипоталамусе) и теория первичной роли гиперинсулинемии [70]. При увеличении синтеза ЛГ и соотношения ЛГ/ФСГ формируется относительная недостаточность ФСГ, так как секреция ФСГ имеет меньшую чувствительность к стимулирующему действию ГнРГ. В тека-клетках яичников под влиянием ЛГ происходит увеличенная продукции андрогенов, однако на фоне относительно низкой концентрации ФСГ происходит снижение активности овариальной ароматазы в клетках гранулезы и нарушается процесс ароматизации андрогенов в эстрогены, в первую очередь тестостерона в эстрадиол.

Как результат - повышается концентрация андрогенов и снижается уровень эстрадиола, что не позволяет достичь порогового уровня эстрадиола, необходимого для овуляторного выброса ЛГ, что приводит к ановуляции [48]. Инсулин увеличивает количество рецепторов к ЛГ в клетках гранулезы и усиливает продукцию половых стероидов в ответ на стимуляцию гонадотропинами. В свою очередь, гиперинсулинемия вызывает лютеинизацию мелких фолликулов путем повышения чувствительности гранулезных клеток к ЛГ, что приводит к атрезии антральных фолликулов. Эти процессы обусловливают нарастание концентрации андрогенов на фоне нарушения их ароматизации в эстрогены. Механизм развития бесплодия у пациенток с СПЯ включает также дерегулирование гонадотропной оси, изменение фолликулярного аппарата яичников с формированием СПКЯ и нарушение восприимчивости эндометрия [89]. Данные дефекты формируются в связи с повышенной резистентностью к инсулину, последующей компенсаторной гиперинсулинемией, увеличением выработки андрогенов и повышением уровней лептина, снижением концентрации адипонектина, интерлейкина (ИЛ)-6 и фактора некроза опухоли альфа [66].

Известно, что в большинстве случаев при СПЯ для достижения беременности применяют такие методы, как стимуляция овуляции кломифен цитратом, гонадотропинами, однако, нередко наступление беременности у пациенток с СПЯ возможно только в результате ВРТ, что приводит к росту числа многоплодной беременности и влечет за собой увеличение риска ГСД, преэклампсии.

Для нормальной беременности – инсулинорезистентность – физиологическое состояние, которое связано с компенсаторной гиперинсулинемией во втором и третьем триместрах. Компенсаторное увеличение уровня инсулина в крови опосредовано повышением уровней эстрадиола, прогестерона, пролактина, кортизола, ХГЧ, плацентарного гормона роста, плацентарного лактогена человека. В свою очередь, плацентарный гормон роста и плацентарный лактоген человека – это главные гормоны, ответственные за инсулинорезистентность во время беременности. Гиперандрогения, повышенный уровень ЛГ и инсулинорезистентность – метаболические признаки нарушений репродуктивной

функции у женщин с СПЯ, а ожирение и избыточная масса тела, наблюдаемые у 50-65% пациентов с СПЯ, увеличивают резистентность к инсулину. Частота инсулинорезистентности у женщин с СПЯ, по данным разных источников, составляет 50-70% и может быть связана с высоким риском развития ГСД и его осложнений. Исследование исходов беременности у пациенток с СПЯ и без данного синдрома, которым были применены протоколы ЭКО, не показало статистически значимых различий развития ГСД у двух групп пациенток. Аналогичные результаты были доказаны в исследовании, которое не выявило различий между наступлением ГСД у беременных с СПЯ и ЭКО, которым был проведен модифицированный ПГТТ на сроке 20 недель гестации для диагностики раннего ГСД [53].

Один из наиболее значимых и распространенных факторов риска развития ГСД - это ожирение, которое сопровождается уменьшением числа рецепторов к инсулину на поверхности клеток, приводящим к снижению его эффектов [8]. В результате различных исследований было установлено, что частота ожирения у беременных составляет от 18,5 до 38,3%. Женщины репродуктивного возраста с избыточной массой тела и ожирением подвержены высокому риску развития гипергликемии во время беременности [22]. Существуют исследования, в результате которых было установлено, что избыточная масса тела, как и ожирение несет повышенный риск развития перинатальных осложнений, усугубления инсулинорезистентности и развития ГСД. [94]. Доказано, что шанс наступления беременности уменьшается на 5% на каждую единицу ИМТ, превышающую 29 кг/м^2 и на 0,92% на каждый 1 кг/м2 свыше идеальной массы тела [7].

В систематическом обзоре и метаанализе 33 исследований, включавших почти 48 тыс. лечебных циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) / ИКСИ (от англ. ICSI — IntraCytoplasmic Sperm Injection, букв. введение сперматозоида в цитоплазму, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) с использованием собственных ооцитов, у женщин с ИМТ ≥25 кг/м2 по сравнению с женщинами с ИМТ <25 кг/м2 отмечались небольшое, но статистически значимое снижение частоты наступления клинической беременности (RR=0,90) и живорожденных

детей (RR=0,84) и значительное повышение риска ранних потерь беременности (RR=1,31) [85].

В связи с этим, повышенный риск ГСД при беременности, достигнутой с помощью ЭКО, может быть связан с прегестационным ожирением или СПЯ у матери (состояния, которые не всегда уточняются) [37].

Считается, что беременность, наступившая в результате ВРТ подвержена высокому риску развития акушерских и перинатальных осложнений - об этом свидетельствуют крупные многоцентровые исследования. По данным систематического обзора Chih H.J. с соавт. в 2021г, при анализе 118787 беременностей в группе женщин, которым было применено ЭКО/ИКСИ и 4,5 миллиона женщин, беременность у которых наступила спонтанно, выявлено, что пациентки после ЭКО/ИКСИ имели значимо более высокий риск развития преэклампсии, чем группа со спонтанной беременностью (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,46–1,74) [35]. Кроме того, в исследованиях выявлено, что беременность, при ЭКО с ооцитами донора (ОД) имела высокий риск развития преэклампсии (ОШ 4,42; 95% ДИ 3,00–6,51) [35].

Результат систематического обзора и метаанализа, проведенного Andrea Busnelli с соавт. в 2024 г выявил взаимосвязь эндометриоза как фактора бесплодия и применения программ ВРТ с наличием акушерских и перинатальных осложнений: у пациенток с аденомиозом повышался риск самопроизвольного выкидыша (ОШ 1,83; 95% ДИ: 1,53–2,18; $I^2 = 72\%$), преэклампсии (ОШ 1,70; 95% ДИ: 1,16–2,48; $I^2 = 77\%$); криоперенос у пациенток с эндометриозом имел как преимущества - был ассоциирован со снижением рождения маловесного для гестационного возраста плода (ОШ 0,59; 95% ДИ: 0,57–0,61; $p < 0,00001$), так и риск увеличения рождения крупного плода (ОШ 1,70; 95% ДИ: 1,60–1,80; $p < 0,00001$); перенос эмбриона в программе ЭКО был ассоциирован с риском развития преэклампсии (ОШ 2,14; 95% ДИ: 1,91–2,39; $I^2 = 9\%$), преждевременных родов (ОШ 1,24; 95% ДИ: 1,15–1,34; $p < 0,0001$; $I^2 = 50\%$), увеличением частоты кесарева сечения (ОШ 1,59; 95% ДИ: 1,49–1,70; $p < 0,00001$; $I^2 = 67\%$) и послеродовых кровотечений (ОШ 2,43; 95% ДИ: 2,11–2,81; $p < 0,00001$; $I^2 = 15\%$) [32].

Согласно исследованиям, при беременности, которая наступила в результате ЭКО, достоверно чаще развиваются такие осложнения, как гестационная артериальная гипертензия (ГАГ), преэклампсия, гиперкоагуляционный синдром, предлежание, врастание плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременные роды и роды путем кесарева сечения, многоплодие [26,23, 35, 40]. Акушерские и перинатальные осложнения у пациенток после ЭКО с ГСД, согласно исследованию Thomakos P. с соавт. в 2021г, коррелируют с увеличением уровня глюкозы в венозной плазме крови через 1 час после приема пищи [94], что требует тщательного подхода к составлению индивидуального плана питания и своевременного назначения инсулинотерапии.

В систематическом обзоре Rayanagoudar G, включающем 8 исследований, и 4026 женщин с ГСД, определенным с помощью разных критериев, женщины с ранним ГСД имели двухкратный повышенный риск развития СД 2 типа в промежутке от 6 недель до 20 лет после родоразрешения по сравнению с женщинами с поздним ГСД (RR) 2.13 (95% CI 1.52–3.56) [84]. ГСД связан с несколькими общепризнанными неблагоприятными исходами для матери и новорожденного, включая макросомию, родовую травму, оперативные роды и кесарево сечение, перинатальную заболеваемость [69].

Для своевременной диагностики и предотвращения формирования акушерских и перинатальных осложнений необходимо понимать, существует ли взаимосвязь развития гипергликемии у пациенток в различных протоколах ЭКО, какова частота выявления раннего и позднего ГСД у данной категории пациенток, имеются ли предикторы формирования данного осложнения в зависимости от протоколов ЭКО. Для этого требуется проведение тщательного анализа анамнестических данных, результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования с целью выявления возможных факторов риска развития ГСД в различных протоколах ЭКО и связанных с ними акушерских и перинатальных осложнений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Исследование было проведено на базе ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского в период с 2021 по 2025г. после одобрения Независимым локальным этическим комитетом №9 от 17.12.2021 г. согласно положениям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association - WMA) в июне 1964 г. Для достижения цели и решения задач были определены методологические подходы, сформирован дизайн исследования.

Перед началом исследования для всех пациенток был проведен анализ данных для определения соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения из исследования. В данное исследование были включены 184 пациентки после применения программ ЭКО. В нашем исследовании использовали следующие программы ЭКО: стимуляция суперовуляции с антГнРГ и аГнРГ, криопротокол на ЗГТ и в ЕЦ, ЭКО с ОД в зависимости от показаний. Показаниями к стимуляции суперовуляции с антГнРГ явились: синдром поликистозных яичников, высокий риск синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), высокий или нормальный овариальный резерв, риск побочных эффектов от длительной гормональной терапии, поздний репродуктивный возраст; протокол стимуляции суперовуляции с аГнРГ длительностью не более 45 дней был применен при низком качестве ооцитов, полученном в протоколе с антГнРГ, гиперандрогении, низком риске СГЯ. Показаниями к проведению криопротокола на ЗГТ послужил нерегулярный менструальный цикл, недостаточная реакция организма на гормональную терапию, ановуляция, тяжелые патологии яичников; при регулярном менструальном цикле применялся криопротокол в естественном цикле. Показаниями к использованию программы ЭКО с ОД явились поздний репродуктивный возраст, преждевременная недостаточность яичников, низкое качество аутоооцитов.

При достижении беременности с использованием криопротокола в качестве ЗГТ применяли препараты эстрогена и прогестерон. Эстрогены в форме трансдермального или перорального препарата назначали на 2-3 день менструального цикла в дозировке 4-6 мг/сут, прогестерон применяли в лекарственных формах для приема внутрь (дидрогестерон 60 мг/сут) или интравагинально (микронизированный прогестерон 600 мкг/сут). Длительность и дозировка эстрогенов зависели от толщины эндометрия, определяемого при УЗИ, а прогестерона – от стадии развития криоконсервированных эмбрионов.

При переносе эмбриона в цикле криопротокола в условиях естественного менструального цикла происходило наблюдение за толщиной эндометрия и ростом фолликулов по УЗИ. В день проведения трансвагинальной пункции яичников для получения ооцитов, пациенткам вводилась 1 доза триггера овуляции.

На **первом этапе** исследования определяли частоту ГСД, после чего были сформированы следующие группы пациенток:

1. по наличию ГСД: с ГСД (n=114, основная группа), без ГСД (n=70, группа сравнения);

2. по сроку выявления ГСД: ранний – до 24 недель (n=36), поздний – после 24 недели (n=78),

3. по способам лечения ГСД: диетотерапия (n=86), инсулинотерапия (n=28).

Далее анализировали факторы риска развития ГСД, акушерские и перинатальные исходы в исследуемых группах пациенток. К оцениваемым акушерским и перинатальным осложнениям (с позиции Больших акушерских синдромов) были отнесены:

- преэклампсия,
- гестационная артериальная гипертензия (ГАГ),
- патология околоплодных вод (маловодие, многоводие),
- угроза прерывания беременности и преждевременных родов,
- ИЦН,

- ЗРП,
- малый размер плода для гестационного срока,
- макросомия.

На **втором этапе** исследования выполнено сравнение плацент 63 пациенток в следующих группах:

- с ГСД (n=41) и без ГСД (n=22);
- с разными способами лечения ГСД: диетотерапия (n=29), инсулинотерапия (n=12).

Патоморфологическое исследование плацент проводилось в патологоанатомическом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского (заведующая отделением – д.м.н. Баринова И.В.). Морфологическое и морфометрическое исследование плацент проводилось по стандартной методике. В работе использовался модульный микроскоп Nikon 4N75 с 5-мегапиксельной фотокамерой, оснащённый базовой программой обеспечения NIS-Elements D 5.20.00. Исследование плацент включало макроскопическое и микроскопическое описание.

Критерий постановки диагноза ГСД [6]: уровень гликемии более 5,1 ммоль/л натощак, или после проведения ПГТТ через 1 час после нагрузки более 10,0 ммоль/л и более 8,5 ммоль/л через 2 часа.

Ранний ГСД – ГСД, диагностированный до 24 недель беременности.

Поздний ГСД – ГСД, диагностированный на 24 неделе беременности и позже.

Критерий постановки диагноза преэклампсии [18]: повышение САД> = 140 мм рт. ст. и/или ДАД> = 90 мм рт. ст. после 20-й недели беременности независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности.

Критерий постановки диагноза ГАГ [18]: впервые зафиксированное после 20-й недели беременности повышение АД и не сопровождающееся значимой протеинурией (<0,3 г/л).

Критерий определения аномалий объема амниотической жидкости [3]: маловодие: ИАЖ ≤5 или МВК ≤ 2, многоводие: ИАЖ ≥25 или МВК ≥8.

Критерии диагностики ИЦН [10]: укорочение шейки матки ≤25 мм и/или дилатация цервикального канала ≥10 мм (на всем протяжении) ранее 37 недель беременности в отсутствие клинической картины угрожающего выкидыша или преждевременных родов.

Критерии диагностики малого размера плода для гестационного срока [16]: масса и длина тела ниже 10-го перцентиля для гестационного возраста по шкале Interghouth21.

Критерии диагностики макросомии [6]: рождение ребенка весом более 4000 г при доношенной беременности или более 90 перцентиля по таблицам роста плода для гестационного срока.

2.2. Клинические и параклинические методы исследования

Обследование пациенток происходило согласно приказам 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» от 31.07. 2020г. и 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» от 20.10.2020г. Министерства здравоохранения Российской Федерации. Пациенткам были проведены сбор соматического, акушерского и гинекологического анамнеза, наблюдение за течением беременности. У пациенток учтены возраст, антропометрические данные, перенесенные общесоматические и гинекологические заболевания, фактор бесплодия, программа и количество попыток ЭКО.

2.2.1. Общеклинические методы исследования

Общий клинический анализ крови с оценкой уровня гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), количество лейкоцитов (WBC), эритроцитов (RBC), тромбоцитов (PLT) и содержание форменных элементов (в абсолютных и относительных

величинах) крови был выполнен на гематологическом анализаторе «Mindray BC – 5300» (Китай).

Исследование проводили в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского (руководитель – д.м.н., Будыкина Т.С.).

Для оценки уровня глюкозы, общего белка, АЛТ, АСТ, липидного профиля, креатинина, мочевины, общего билирубина был выполнен биохимический анализ сыворотки венозной крови на автоматическом анализаторе «Sapphire400» (Япония).

Исследование проводили в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского (руководитель – д.м.н., Будыкина Т.С.).

Исследование системы гемостаза включало определение уровня фибриногена (ФГ), активированного частичного тромбоплатинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), международного нормализованного отношения (МНО).

Исследование проводили в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского (руководитель – д.м.н., Будыкина Т.С.).

2.2.2. Специальные методы исследования

Гормональное обследование

Исследование гормонального профиля включало в себя оценку концентрации следующих гормонов в сыворотке крови: тиреотропный гормон (ТТГ), АМГ (антимюллеров гормон), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), эстрадиол, прогестерон и было проведено с применением иммуноферментных тест-систем.

Исследование проводили в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского (руководитель – д.м.н., Будыкина Т.С.).

Ультразвуковое исследование органов малого таза

На сегодняшний день одним из часто применяемых и наиболее значимых инструментальных способов диагностики в акушерстве и гинекологии являются трансвагинальное и/или трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ). Данное исследование проводили на аппарате BK5000 компании GE Healthcare (Дания) в режиме реального времени. Стандартно использовались серошкальный и допплеровские режимы. При проведении трансвагинального сканирования использовался трансвагинальный конвексный датчик частотой 6,5 МГц, при трансабдоминальном исследовании – мультичастотный абдоминальный датчик с частотой 3,5-5 МГц. При проведении УЗИ перед применением программ ЭКО и в динамике производили подсчет количества антральных фолликулов и их рост, оценивали толщину эндометрия, описание эхо-картины органов малого таза проводилось по стандартному протоколу. При УЗИ плода во II и III триместрах оценивалось количество околоплодных вод, фетометрические показатели (бипариетальный размер головки (БПР), окружность головки (ОГ), окружность живота (ОЖ), длина бедра (ДБ)) и соответствие их установленному сроку беременности. Также проводилась оценка состояния рубца на матке, локализация и структура плаценты. Оцениваемые допплерометрические показатели: кровоток в аорте и средней мозговой артерии плода, артерии пуповины, кровоток в маточных артериях. Исследование проводили на гинекологическом кресле и в положении беременной на спине или боку в зависимости от оптимальной визуализации плода, плаценты и других структур.

Исследование проводилось в отделении ультразвуковой диагностики ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского (руководитель – к.м.н. Ярыгина Т.А.).

Непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) (Flash-мониторинг) с использование системы Flash-мониторинга 2 поколения проводился всем пациенткам с диагностированным ГСД в соответствии с клиническими рекомендациями «Гестационный сахарный диабет», 2024. Измерительная система

состоит из сенсора и приложения для смартфона или сканера. Ношение сенсора происходило круглосуточно с заменой каждые 14 дней. Ведение пищевого дневника осуществлялось в приложении для смартфона. На первичном приеме врачом-эндокринологом проводилось обучение пациенток использованию системы НМГ. Оценка показателей и коррекция терапии производилась курирующим врачом-эндокринологом каждые 3-4 дня до достижения допустимых показателей гликемии.

Гистологическое исследование

Морфологическое и морфометрическое исследование плацент проводилось стандартно. В работе использовали модульный микроскоп Nikon 4N75 с 5-мегапиксельной фотокамерой, с базовой программой обеспечения NIS-Elements D 5.20.00. При исследовании плацент проводилось макроскопическое и микроскопическое описание.

При макроскопическом исследовании оценивались форма, масса (г), размер, описание материнской поверхности, плодных оболочек, количества и состояния сосудов пуповины и места ее прикрепления. При оценке оболочек описывали наличие отека, кровоизлияния, патологических наложений. В тканях оценивался характер кровенаполнения, наличия патологических очагов, выраженность инфарктов, кальцинатов, гематом, участков тромбоза. При гистологическом исследовании образцов тканей плацент оценивали соответствие дифференцировки плацентарной ткани сроку беременности, наличие дегенеративно-дистрофических изменений в структурах плаценты, наличие признаков амниотической инфекции, межворсинчатое пространство, строму и сосуды ворсин, материнский фибриноид.

Исследование плацент проводили в патологоанатомическом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского (руководитель – д.м.н. Баринова И.В.).

2.3. Статистические методы

Статистический анализ выполнялся на языке R version 4.4.2 с использованием интерпретатора RStudio 2024.12.0.467 и пакетов readxl, dplyr, tidyr, tibble, stats, knitr, kableExtra, ggplot2, gtsummary, forestmodel, survminer, survival, tidyverse.

Проверка на соответствие распределений нормальному закону проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка, нормально распределенные данные представлены в формате Mean ± SD, данные, не удовлетворяющие условиям нормального распределения - в формате Median [Q1, Q3].

Сравнение двух групп по количественным признаком проводилось с помощью Т-критерия Стьюдента для нормально распределенных данных, иначе - с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения 3 и более несвязанных выборок по количественным признакам применялся метод Краскела-Уоллиса.

Для качественных признаков рассчитывались абсолютные и относительные частоты, а также их95% доверительные интервалы (ДИ) методом Клоппера-Пирсона. Сравнение групп по качественным признакам осуществлялось с помощью критерия $\chi 2$ Пирсона (при ожидаемых значениях в таблице сопряженности менее 5 – двусторонний точный критерий Фишера и Фишера-Фримена-Холтона), по категориальными переменными, когда ожидаемые значения в таблицы сопряженности менее 5, использовался точный тест Фишера, реализованный с помощью метода Монте-Карло.

Для оценки влияния независимых переменных на вероятность развития бинарного исхода строились однофакторные и многофакторные модели логит-регрессии. Полученные коэффициенты регрессии были экспоненцированы для получения отношений шансов (ОШ),были также рассчитаны их 95% доверительные интервалы (ДИ). Для поиска отрезной точки для логит-регрессионной функции применялся ROC-анализ (receiver operating characteristic).

Для оценки корреляции применялся непараметрический критерий Спирмена.

Для оценки времени до события (развитие ГСД) строились кривые Каплана-Майера, для сравнения групп применялся лог-ранговый тест.

Нулевые гипотезы отклонялись при $P<0,05$.

Для построения логит-регрессионной модели использовался Python 3.12.4, библиотеки pandas, numpy, sklearn, matplotlib. Перед обучением пропущенные значения количественных признаков были импутированы медианными значениями, а затем стандартизованы с помощью StandartScaler. Качественные признаки закодированы с помощью One-Hot-Encoding. Датасет был разделен на обучающую и тестовую выборки в соотношении 80% к 20%. Оценка финальных метрик модели осуществлялась на тестовой выборке. Подбор гиперпараметров для моделей осуществлялся с помощью решетчатого перебора GridSearch. В построении модели машинного обучения использовался алгоритм - логистической регрессии. Использовалась стандартная процедура построения модели.

Модель логистической регрессии имеет формулу:

$p = 1 / (1 + \exp(-(w0 + w1*x1 + w2*x2 + ... + wn*xn)))$, где

w0 - константа модели, w1, w2, ..., wn: коэффициенты модели, соответствующие признакам x1, x2, ..., xn, x1, x2, ..., xn: значения признаков объекта.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для решения поставленных перед нами задач и достижения цели данной работы представлены результаты клинико-статистического анализа 184 пациенток, обследованных в период с 2021 по 2025 гг.

3.1. Частота ГСД и его потенциальные факторы риска

ГСД развился у 114/184 (62%) изучаемых пациенток (62%; 95% ДИ (54,5; 69%)) (эти пациентки сформировали основную группу исследования), 70/184 пациенток без ГСД (38%; 95% ДИ 31-45,5%; метод Клоппера-Пирсона) (группа сравнения).

Возраст пациенток находился в интервале от 34 до 41 года, медиана и квартили возраста в основной группе 37 [34; 41] лет, в группе сравнения 36,5 [33; 40] лет, Группы оказались сопоставимы по возрасту (p=0,123; тест Манна-Уитни). В исследуемых группах - женщины среднего и позднего репродуктивного возраста.

Прегестационный ИМТ в двух группах находился в интервале от 22,56 до 30,25 кг/м^2, составляя в среднем 26,45 кг/м^2 – ИМТ, что соответствует избыточной массе тела. Медианы и квартили прегестационного ИМТ в группе с ГСД 27,62 [23,21; 31,06], в группе сравнения - 25.66 [21.60; 28.00] . У пациенток с ГСД ИМТ перед наступлением беременности оказался значимо выше, чем в группе сравнения (p=0,025, тест Манна-Уитни). Увеличение ИМТ перед беременностью было значимо ассоциировано с возникновением ГСД (ОШ 1.06; 95% ДИ 1.00-1.13; p=0,049; логит-регрессия).

Отягощенная наследственность по сахарному диабету наблюдалась у 20,7% (38/184) пациенток, в группе с ГСД отягощенная наследственность встречалась у 22,8% (26/114), в группе сравнения у 17,1 % (12/70) пациенток. Группы по отягощенной наследственности статистически не различаются, (p=0,463; критерий χ^2 Пирсона) (Таблица 3.1).

Таблица 3.1. Клиническая характеристика групп наблюдения

Группы наблюдения / Признак	Основная группа (n=114)	Группа сравнения (n=70)	P, тест Манна-Уитни
Возраст, лет	37 [34; 41]	36.5 [33 40]	0,123
Прегестационный ИМТ, кг/м^2	27.62 [23.21; 31.06]	25.66 [21.60; 28.00]	**0,025**
Отягощенная наследственность	25 (%)	13 (%)	0,463 (χ^2 Пирсона)

Распределение пациенток с ГСД и без него по программам и протоколам ЭКО представлены в таблицах 3.2-3.3.

Основным методом достижения беременности стало ЭКО 52,7% (97/184). ЭКО КРИО применялось у 30,4% (56/184), ЭКО с ОД у 16,8 % (31/184).

Пациентки двух групп сопоставимы по количеству попыток ЭКО, (все p>0,05, тест Манна-Уитни).

Таблица 3.2. Распределение пациенток с ГСД по программам и протоколам ЭКО , n

Программа ЭКО	Протокол				
	ЗГТ	Протокол с аГнРГ	Протокол с антГнРГ	ЕЦ	Всего
ЭКО КРИО	15	4	1	10	30
ЭКО ОД	15	5	1	0	21
ЭКО	0	28	35	0	63
Всего	30	37	37	10	114

Таблица 3.3. Распределение пациенток без ГСД по программам и протоколам ЭКО , n

Программа ЭКО	Протокол				
	ЗГТ	Протокол с аГнРГ	Протокол с антГнРГ	ЕЦ	Всего
ЭКО КРИО	12	0	1	13	26
ЭКО ОД	4	2	1	3	10
ЭКО	0	21	13	0	34
Всего	16	23	15	16	70

Развитие ГСД не ассоциировано с программой ЭКО (тест Фишера-Фримена-Холтона, p=0,290). Распределение исследуемых пациенток с ГСД по программам ЭКО: у пациенток с ЭКО ГСД встречался у 63 пациенток из 97 (64,9%; 95% ДИ (54,6; 74,4%)), у пациенток с ЭКО КРИО - у 30 пациенток из 56 (53,6%; 95% ДИ (39,7; 67%)), у пациенток с ЭКО ОД - у 21 пациентки из 31 (67,7%; 95% ДИ (48,6; 83,3%)), рисунок 3.1.

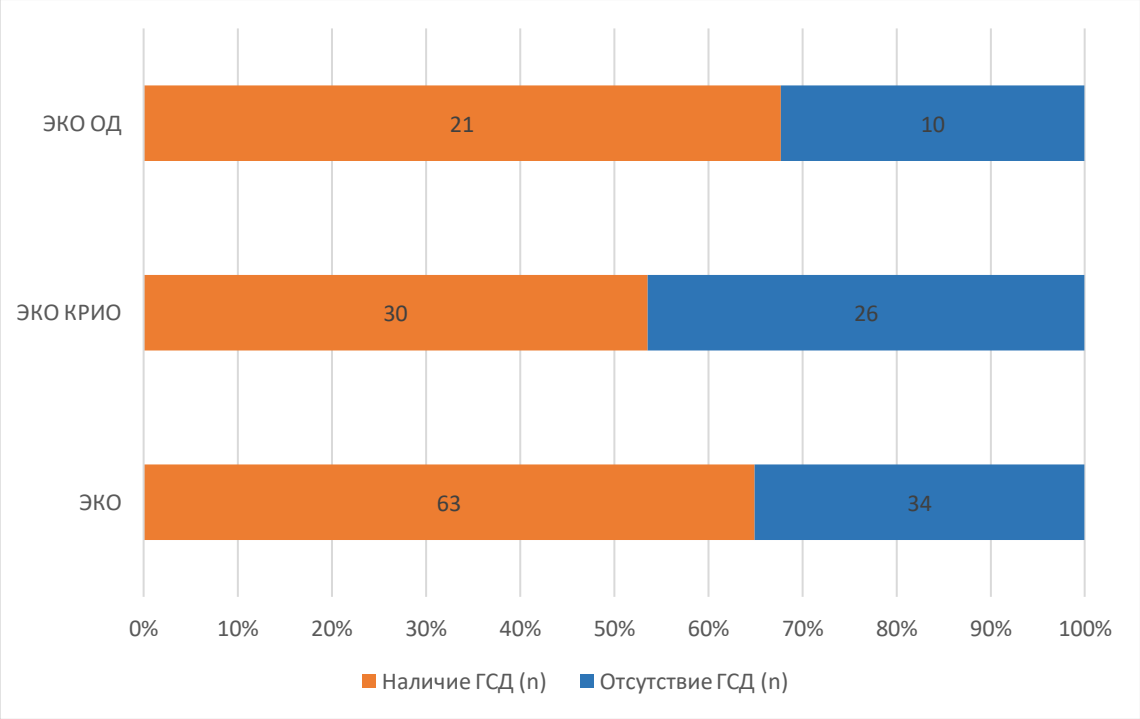


Рисунок 3.1. Частота ГСД у пациенток с учетом программ ЭКО (n=184)

В группе ГСД протоколы ЭКО распределились следующим образом: протокол с аГнРГ у 37/114 (32,5%) пациенток, протокол с антГнРГ- у 37/114 (32,5%), криопротокол в ЕЦ - у 10/114 (8,7%), криопротокол на ЗГТ - у 30/114 (26,3%).

В группе сравнения протокол с аГнРГ применен у 23/70 (32,9%) пациенток, протокол с антГнРГ - у 15/70 (21,4%), криопротокол в естественном цикле - у 16/70 22,9%), криопротокол на ЗГТ - у 16/70 (22,9%) пациенток.

Частота ГСД в различных протоколах ЭКО составила (рис. 3.2):

Криопротокол на ЗГТ 30/46=65%, 95% ДИ (50%; 79%);

Протокол с аГнРГ 37/60=62%, 95% ДИ (48%; 74%);

Протокол с антГнРГ 37/52=71%, 95% ДИ (57%; 83%);

Криопротокол в ЕЦ 10/26=38%, 95% ДИ (20%; 59%).

У пациенток с ГСД значимо чаще был применен протокол ЭКО с антГнРГ, p=0,043, тест $\chi 2$ Пирсона.

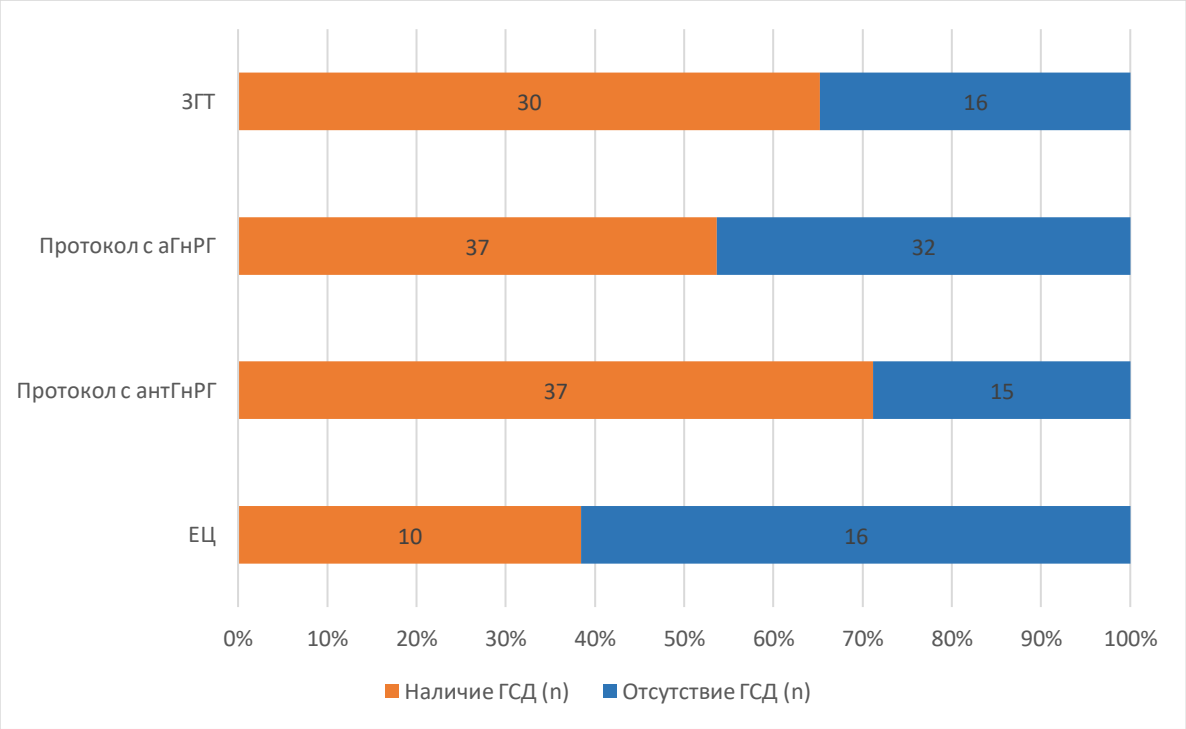


Рисунок 3.2. Частота ГСД у пациенток в четырех протоколах ЭКО (n=184).

Арифметически реже ГСД развивался в ЕЦ криопротокола. В связи с этим провели сравнение частоты развития ГСД в ЕЦ криопротокола и в других протоколах ЭКО, полученные данные свидетельствуют о том, что в ЕЦ криопротокола ГСД развивается значительно реже, табл. 3.4.

Таблица 3.4. Сравнение частоты развития ГСД в ЕЦ криопротокола и в других протоколах ЭКО, n

Группа / Протокол	ГСД	Нет ГСД	Р-значение, двусторонний точный критерий Фишера
ЕЦ криопротокола	10	16	**0,015**
Другие протоколы ЭКО	104	54	

Средний возраст пациенток, которым было проведено ЭКО в ЕЦ криопроткола составил 36 [32; 41.2] лет. По фактору бесплодия пациентки распределились следующим образом: бесплодие, связанное с трубным фактором, наблюдалось у 10/26 (38,5%), бесплодие маточного происхождения – 1/26 (3,8%), бесплодие, связанное с мужским фактором – 7/26 (26,9%), бесплодие, связанное с отсутствием овуляции – 2/26 (7,7%), другие формы женского бесплодия – 5/26 (19,2%). Отягощенная по сахарному диабету наследственность наблюдалась у 5/26 (19,2%) пациенток. СПЯ был диагностирован у 1/26 (3,8%) пациенток. Средний прегестационный ИМТ у пациенток в протоколе с ант-ГнРГ составил 25,04 [21; 29,13], он соответствует избыточной массе тела. Средний уровень глюкозы венозной плазмы натощак при первичном обращении к врачу- репродуктологу составил 4,99 ± 0.62 ммоль/л, ТТГ – 1,45 ± 1,06 мЕД/л, ФСГ – 7,8 [0,32; 3,44] мМЕ/мл, ЛГ – 4,7 [3,8; 6,52] мМЕ/мл, АМГ – 2,76 [0,23; 5,29] нг/мл.

У пациенток с ГСД и группы сравнения далее был проведен анализ гинекологического, соматического анамнеза, репродуктивной функции, отягощенной по сахарному диабету наследственности, проанализированы течение беременности, акушерские, а также перинатальные исходы после программ ЭКО.

При анализе сопутствующих соматических заболеваний выявлено, что в группе сравнения заболевания почек и мочевого пузыря встречались чаще, чем у

пациенток с ГСД (p=0,02), в остальном – не выявлено различий в структуре заболеваемости у исследуемых групп, все p>0,05, критерий χ^2 Пирсона, двусторонний точный критерий Фишера (Таблица 3.5).

При изучении акушерского и гинекологического анамнеза различий у исследуемых групп также не выявлено, все p>0,05, критерий χ^2 Пирсона, двусторонний точный критерий Фишера (Таблица 3.6).

Таблица 3.5 – Сопутствующие экстрагенитальные заболевания у исследуемых групп, абс. (%)

Группа / Признак	Основная группа (n=114)	Группа сравнения (n=70)	P, критерий χ^2 Пирсона
Заболевания щитовидной железы (n=39)	22 (19,3%)	17 (24,3%)	0,422
Миопия (n=38)	22 (19,3%)	16 (22,9%)	0,563
Варикозная болезнь (n=30)	17 (14,9%)	13 (18,6%)	0,515
Тромбофилия (n=30)	17 (14,9%)	13 (18,6%)	0,515
Заболевание почек и мочевого пузыря (n=20)	6 (5,3%)	14 (20%)	**0,02**
Заболевания ЖКТ (n=11)	7 (6,1%)	4 (5,7%)	0,906
ХАГ (n=10)	8 (7%)	2 (2,85%)	0,227
Заболевания дыхательной системы (n=2)	1 (0,9%)	1 (1,4%)	0,727

Таблица 3.6 – Акушерско-гинекологический анамнез пациенток исследуемых групп, абс. (%)

Группа / Признак	Основная группа (n=114)	Группа сравнения (n=70)	Р, критерий χ^2 Пирсона
Рубец после кесарева сечения (n=23)	16 (14%)	7 (10%)	0,422
СПЯ (n=19)	12 (10,5%)	7 (10%)	0,910
Рубец после миомэктомии (n=14)	10 (8,8%)	4 (5,7%)	0,448
Пластика шейки матки (n=2)	1 (0,88%)	1 (1,4%)	0, 727
Циркляж, трахелэктомия (n=1)	0	1 (1,4)	0,201
Тромбоз миоматозного узла (n=1)	1 (0,88%)	0	0,433
Неполное удвоение матки (n=1)	1 (0,88%)	0	0,435
Образования яичников (n=1)	0	1 (1,4%)	0,201

Бесплодие является основным показанием к применению программ ЭКО, в связи с этим, особое внимание уделено изучению его этиологии и возможному влиянию причины бесплодия на течение периода гестации.

Факторы бесплодия были классифицированы согласно действующим клиническим рекомендациям «Женское бесплодие» (2024 г.) [9].

По фактору бесплодия у пациенток с ГСД преобладало женское бесплодие, связанное с трубным фактором 46/114 (40,4%). Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами отмечено у 17,5%, маточного происхождения – 6,1%, с отсутствием овуляции – у 5,3%, женское бесплодие, связанное с другими факторами – 30,7%. В группе без ГСД женское бесплодие, связанное с трубным фактором, составило 35,7%, с мужскими факторами – 21,4%, с отсутствием овуляции – 2,9%, женское бесплодие маточного происхождения - 7,1%, другие формы бесплодия составили 32,9%. Исследуемые группы сопоставимы по фактору бесплодия, (p=0,859; критерий $\chi 2$ Пирсона с симуляцией Монте-Карло).

При исследовании основных значимых параметров биохимического анализа крови и гормонального профиля перед вступлением в протокол ЭКО в основной группе и группе сравнения были получены следующие значения:

- средний уровень глюкозы натощак в основной группе - 5,17 (±0.66), в группе сравнения 4,74 (±0.63) (p=0,093; t-критерий Стьюдента);
- медианы и квартили ТТГ в основной группе 1,85 [1.20; 2.49], в группе сравнения – 1,55 [1.12; 2.35] (p=0,334; тест Манна-Уитни);
- медианы и квартили ФСГ в основной группе составил 7,05 [5.85; 9.97], в группе сравнения - 6.70 [5.67; 8.80] (p=0,219; тест Манна-Уитни);
- медианы и квартили ЛГ в основной группе 4,93 [3.88; 7.16], в группе сравнения – 5,10 [4.05; 8.61] (p=0,268; тест Манна-Уитни);
- медианы и квартили АМГ в группе ЭКО с ГСД составило 1,46 [0.91; 3.40], в группе сравнения – 2,10 [1.27; 4.98] (p=0,088; тест Манна-Уитни).

Следует отметить, что средний уровень прегестационной глюкозы венозной плазмы крови натощак в основной группе немного выше, чем в группе сравнения, однако, различия показателей двух групп при статистической обработке оказались не значимыми.

Важным потенциальным фактором риска развития ГСД является применение гормональных препаратов в программе ЭКО в циклах стимуляции суперовуляции и в криопротоколе. В связи с этим изучены применяемые препараты и их дозировки в основной группе (с ГСД) и группе сравнения (без ГСД).

Протокол ЭКО со стимуляцией суперовуляции с применением антагонистов ГнРГ (цетрореликс) и препарата человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ) чаще использовался в основной группе 37/114 (32,5%), против 15/70 (21,4%) в группе сравнения, p=0,043, критерий $\chi 2$ Пирсона.

Средний возраст пациенток, которым был применен протокол стимуляции суперовуляции с ант-ГнРГ составил 36 [32; 38,25] лет. По фактору бесплодия пациентки распределились следующим образом: бесплодие, связанное с трубным фактором, наблюдалось у 24/52 (46,2%), бесплодие маточного происхождения – 5/52 (9,6%), бесплодие, связанное с мужским фактором – 10/52 (19,2%), бесплодие, связанное с отсутствием овуляции – 1/52 (1,9%), другие формы женского бесплодия – 11/52 (21,2%). Отягощенная по сахарному диабету наследственность наблюдалась у 17/52 (32,7%) пациенток. СПЯ был диагностирован у 13/52 (25%) пациенток. Средний прегестационный ИМТ у пациенток в протоколе с ант-ГнРГ составил 26,37 [21,14; 30,88], что соответствует избыточной массе тела.

Средний уровень глюкозы венозной плазмы натощак при первичном обращении к врачу- репродуктологу составил 4,9 ± 0,47 ммоль/л,

ТТГ - 1.92 ± 0.66 мЕД/л,

ФСГ - 6.52 [5.18; 8.38] мМЕ/мл,

АМГ - 3 [1.36; 5.23] нг/мл,

ЛГ - 4.73 [3.22; 8.36] мМЕ/мл.

Средняя дозировка антагониста ГнРГ в протоколе стимуляции суперовуляции с ант-ГнРГ в основной группе составила 0,83 (±0,33) мг, в группе без ГСД 0,82 (±0,41) мг, статистически значимых различий в двух группах не получено, p=0,929, t-критерий Стьюдента.

Стимуляция суперовуляции с агонистом ГнРГ (трипторелин 3,75) применялась в основной группе у 37/114 (32,5%) женщин, в группе сравнения у 23/70 (32,9%), p=0,831, двусторонний точный критерий Фишера.

Фолликулостимулятор (фоллитропин альфа) применялся у 79/184 (43,9%), средняя дозировка для пациенток основной группы составила 1983,14 (±770,14) МЕ/мл, группы сравнения 1940,53 (±964,57) МЕ/мл (p=0,831; тест t-критерий Стьюдента). Дозировка фолликулостримулятора коррелирует с уровнем АМГ: чем ниже уровень АМГ, тем более высокую дозировку фолликулостримулирующего препарата применяли (RR -0,32, 95% ДИ [-0, 54; -0,05], p=0,019, $\chi 2$ Пирсона.

Средняя дозировка чМГ в основной группе составила 225 [60; 2475] МЕ, в группе сравнения 300 [75; 1800] МЕ, различий между группами не выявлено, p=0,685, тест Манна-Уитни.

Согласно клиническим рекомендациям «Женское бесплодие» [9], препараты прогестерона всем пациенткам после переноса эмбриона назначались до 12 недель гестации, продолжение применения препаратов прогестерона после 12 недель назначалось по показаниям.

ЭКО КРИО в естественном цикле было применено у 26/72 (34,2%) пациенток, с использованием ЗГТ у 46/72 (65,8%).

Проведено гормональное обследование пациенток исследуемых групп, которое включало оценку уровня АМГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиола (на 2-5 день менструального цикла) и прогестерона (на 21 день менструального цикла) до вступления в протокол ЭКО. Уровень эстрадиола также оценивался на 21-е сутки после переноса эмбриона при наступлении маточной беременности, а концентрация прогестерона определялась при скрининге I триместра. Не было выявлено статистически значимых различий уровня гормонов в группах пациенток по программе ЭКО, все p>0,05, тест Манна-Уитни.

Однако, при оценке гормонального профиля беременных с ГСД, диагностируемым по первой точке ПГТТ и при углеводной нагрузке выявлено, что концентрация эстрадиола была статистически значимо выше у пациенток с ГСД, диагностируемым после проведения ПГТТ с 75 гр глюкозы, p=0,043, тест Манна-Уитни. Уровень прогестерона до вступления в программу ЭКО был статистически значимо ниже у пациенток с ГСД, установленным по 1-ой точке ПГТТ, p=0,046, тест Манна-Уитни. При анализе значимо ассоциированным с ГСД, установленным по 1-ой точке ПГТТ оказался уровень эстрадиола на 21-е сутки после переноса эмбриона и наступления маточной беременности (Таблица 3.7).

Таблица 3.7. Межгрупповое сравнение для пациенток с ГСД, диагностированного по первой точке и после углеводной нагрузки.

Признак	Пациентки с ГСД по 1-ой точке (n=65)	Пациентки с ГСД после нагрузки (n=49)	P-value, тест Манна-Уитни
Возраст	36 [32; 41]	38 [34; 40?25]	0,911
Программа ЭКО	ЭКО (50%), ЭКО ОД (21,9%), ЭКО КРИО (28,1%)	ЭКО (51,5%), ЭКО ОД (12,1%), ЭКО КРИО (36,4%)	0,532, $\chi 2$ Пирсона
E2 исходный, пг/мл	165 [103; 318]	123 [78,6; 240,5]	0,402
E2 на 21-е сутки после переноса эмбриона, пг/мл	850,5 [431; 1908]	2498 [1261; 6011]	**0,043**
Прогестерон исходный, нмоль/л	0,90 [0,64; 1,33]	1,61 [1,33; 2,44]	**0,046**

Прогестерон во время беременности, нмоль/л	47,75 [26,75; 115,0]	48,5 [34,0; 100,9]	0,981
ФСГ, мМЕ/мл	7,10 [5,90; 10,40]	7,66 [5,84; 10,21]	0,931
ЛГ, мМЕ/мл	4,97 [4,20; 8,17]	6,69 [3,90; 7,49]	0,711

Межгрупповое сравнение для ГСД, диагностируемого по первой точке ПГТТ и после углеводной нагрузки также выявило значимые различия в дозировках антГнРГ и чМГ, применяемого в коротком протоколе ЭКО. В группе с ГСД, диагностируемым по 1-ой точке ПГТТ, средняя дозировка антГнРГ составила 1,12 (±0,26), против 0,61 (±0,24) в группе с ГСД, диагностируемым после проведения нагрузочного теста с глюкозой (p=0,004, t-критерий Стьюдента). Средняя дозировка чМГ в группе с ГСД по 1-ой точке ПГТТ составила 2202.14 (±1697.69), против 192.00 (±187.70) в группе с ГСД после нагрузки (p=0,02, t-критерий Стьюдента).

В основной группе трансфер замороженных эмбрионов происходил в 92,1% случаев против 98,6% в группе сравнения (p=0,092, двусторонний точный критерий Фишера). В основной группе (с ГСД) перенос 5-ти дневного эмбриона наблюдался в 90,4%, в группе сравнения в 97,1% случаев (p=0,136, двусторонний точный критерий Фишера). Остальным пациенткам был произведен перенос 6-ти дневных эмбрионов. Различия групп не выявлены.

Таким образом, исходя из проведенного исследования выявлено, что повышение прегестационного ИМТ является фактором риска формирования ГСД. Протокол ЭКО с применением антГнРГ может оказывать потенциальное влияние на развитие ГСД, а при применении криопротокола в ЕЦ данное осложнение диагностируется реже.

Факторы, ассоциированные с ранним и поздним ГСД

При оценке частоты встречаемости раннего (до 24 недель) и позднего (после 24 недель) ГСД получены следующие данные: у 31,6% (36/114) был диагностирован ранний ГСД, 68,4% (78/114) имели поздний ГСД.

В подгруппах по программе ЭКО встречаемость раннего ГСД распределилась следующим образом: 36,5% (23/63) после ЭКО, 28,6% (6/21) пациенток с ЭКО ОД и 23,3% (7/30) после ЭКО КРИО имели ранний ГСД. Статистически значимых различий по программам ЭКО в отношении частоты встречаемости раннего ГСД не выявлено (p=0,419, χ2 Пирсона). (Рисунок 3.3).

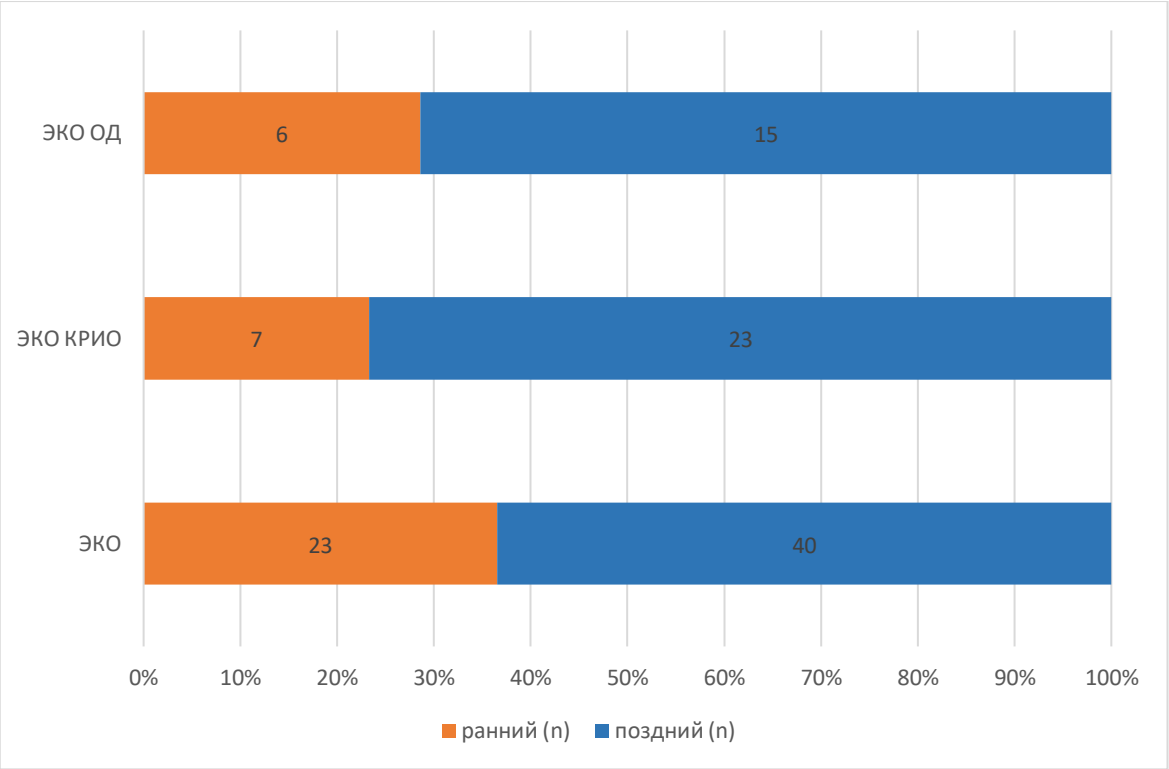


Рисунок 3.3. Распределение раннего и позднего ГСД в программах ЭКО (n=114).

При анализе пациенток с ранним ГСД выявлено, что в данной группе значимо чаще отмечается наличие отягощенной по СД наследственность (ОШ 2,83; ДИ 1,14-7,06; p = 0,024, логит-регрессия), а также более низкий уровень АМГ (ОШ 0,66; ДИ 0,43-0,92; p = 0,034, логит-регрессия) по сравнению с пациентками, у которых ГСД развился после 24 недель, данные представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8. Предикторы раннего ГСД, абс. (%)

Группа / Признак	Ранний ГСД (n=36)	Поздний ГСД (n=78)	P-value
Отягощенная по СД наследственность	13 (36,11%)	13 (16,67%)	**0,039**, χ2 Пирсона
Уровень АМГ, нг/мл	1,27 [0,53; 2,34]	2,03 [0,95; 4,93]	**0,039**, тест Манна-Уитни

Отягощенный по СД анамнез увеличивал шансы раннего ГСД в 2,83 раза (ОШ 2,36; ДИ 0,61-9,34; p=0,21, логит-регрессия). Снижение АМГ на 1 единицу ассоциировано со снижением шансов раннего ГСД на 34% (ОШ 0,65; ДИ 0,41-0,93; p=0,042, логит-регрессия).

При построении кривых Каплана-Майера и проведения лонг-рангового теста для анализа времени до возникновения ГСД в зависимости от программы ЭКО и применяемого протокола, не было выявлено статистически значимых различий в промежутке времени до развития ГСД между пациентками по методам и протоколам ЭКО, p=0,16, p=0,13, χ2 Пирсона (Рисунок 3.4, 3.5).

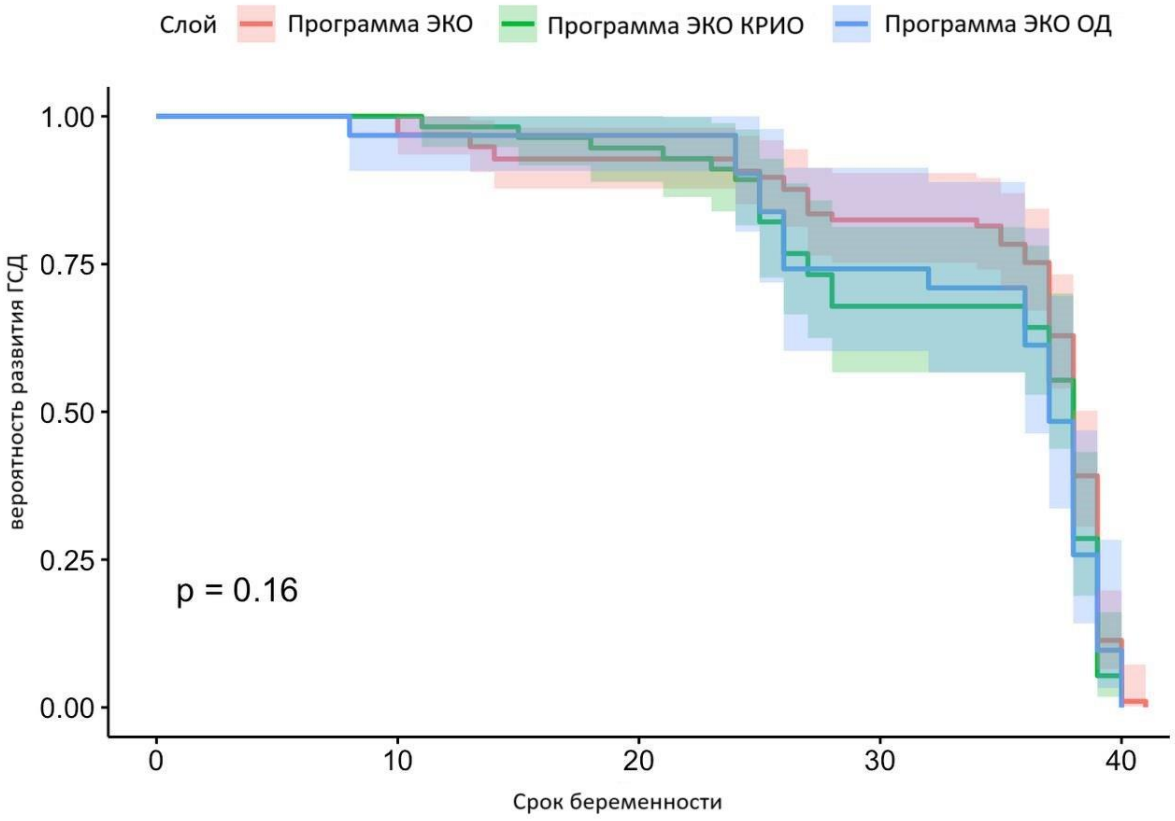


Рисунок 3.4. Анализ времени до возникновения ГСД в зависимости от программы ЭКО (n=184).

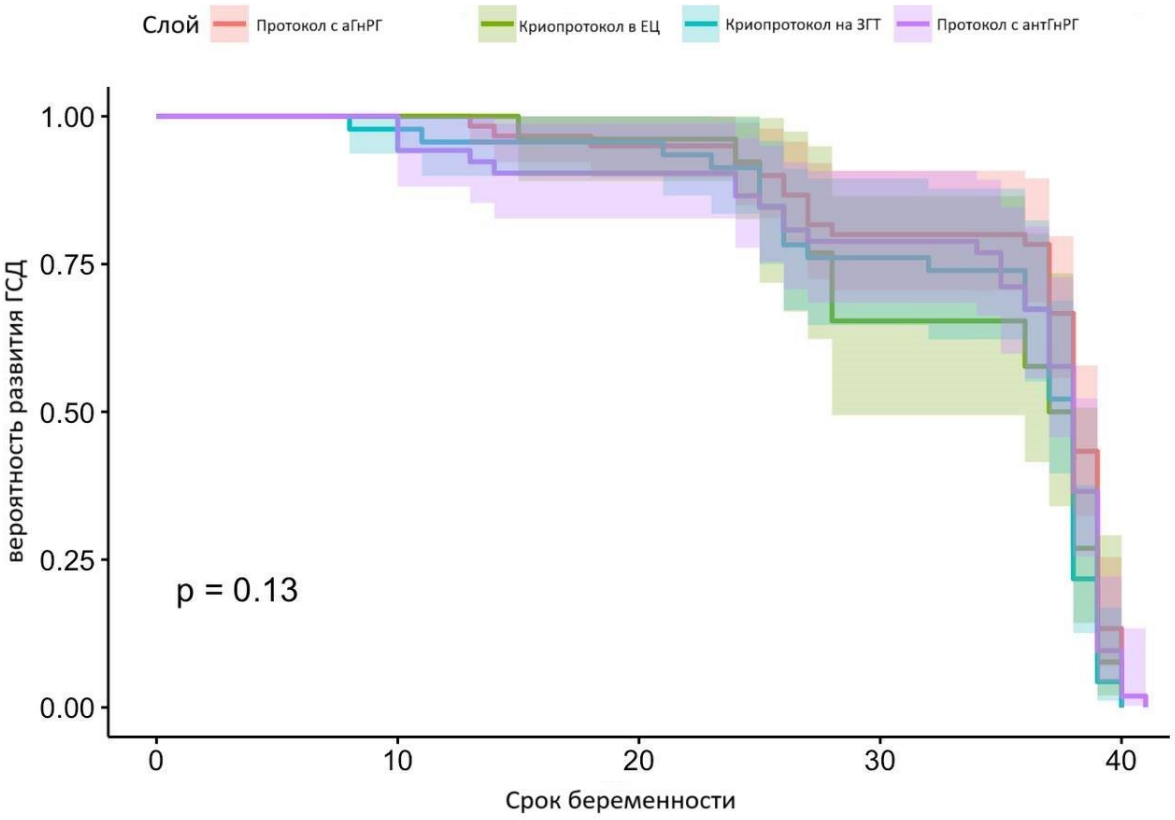


Рисунок 3.5. Анализ времени до возникновения ГСД в зависимости от протокола ЭКО (n=184).

В результате проведенного исследования выявлено, что отягощенная по СД наследственность увеличивает шансы формирования ГСД. Данные о наследственности являются значимыми и должны быть уточнены у пациенток на этапе прегравидарной подготовки.

3.2. Течение беременности и акушерские исходы при ГСД и без ГСД

При изучении течения беременности и ее осложнений выявлено, что у пациенток с ГСД реже встречается анемия (ОШ 0,37; ДИ 0,17-0,81, p=0,014, лог-регрессия), таблица 3.9. При тестировании независимых факторов риска (однофакторном анализе) отмечено, что наличие анемии при беременности уменьшало риск развития ГСД на 63%, а увеличение ИМТ перед беременностью на 1 единицу повышало риск развития ГСД на 6%.

По способу лечения ГСД преобладала диетотерапия (n=86/114). При ее неэффективности пациентки были переведены на инсулинотерапию (n=28/86). Показатели амбулаторного и суточного профиля глюкозы с использованием НМГ 2 поколения представлены на рис. 3.6-3.9. Самый ранний старт инсулинотерапии наблюдался в 8 недель беременности, в группе ЭКО ОД. Статистически значимых различий по программе ЭКО, наличию осложнений, сроку и способу родоразрешения в зависимости от метода компенсации ГСД не было получено, все p>0,05, тест Манна-Уитни.

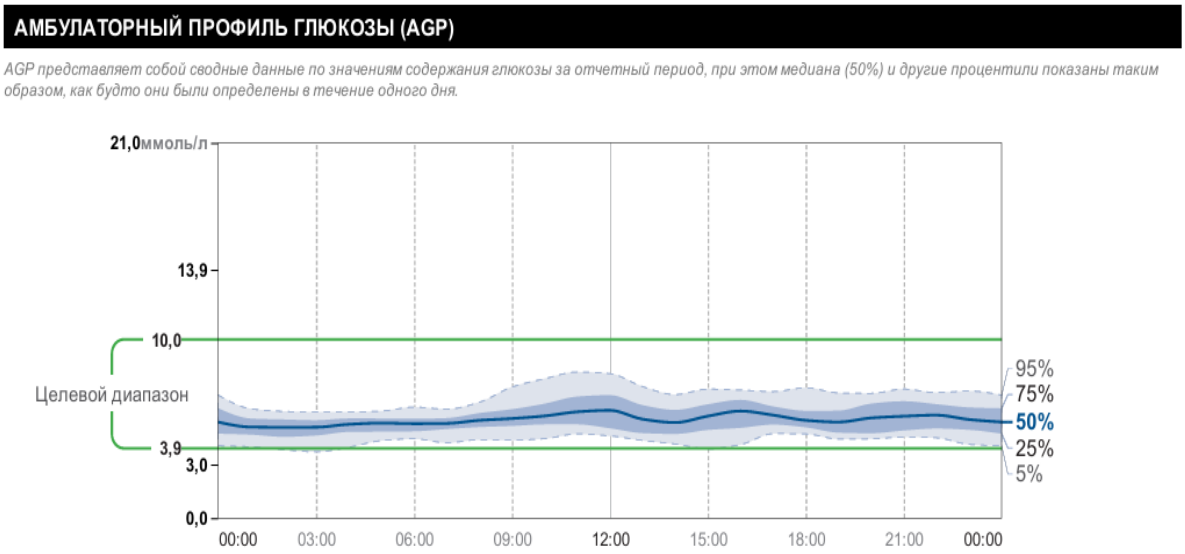


Рис. 3.6. Амбулаторный профиль при НМГ.

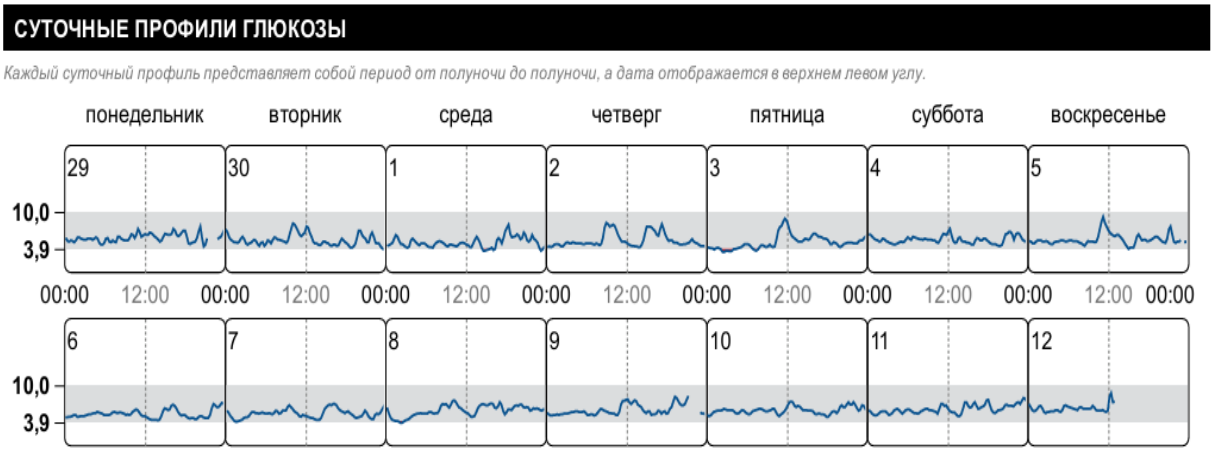


Рис. 3.7. Суточные профили глюкозы при НМГ.

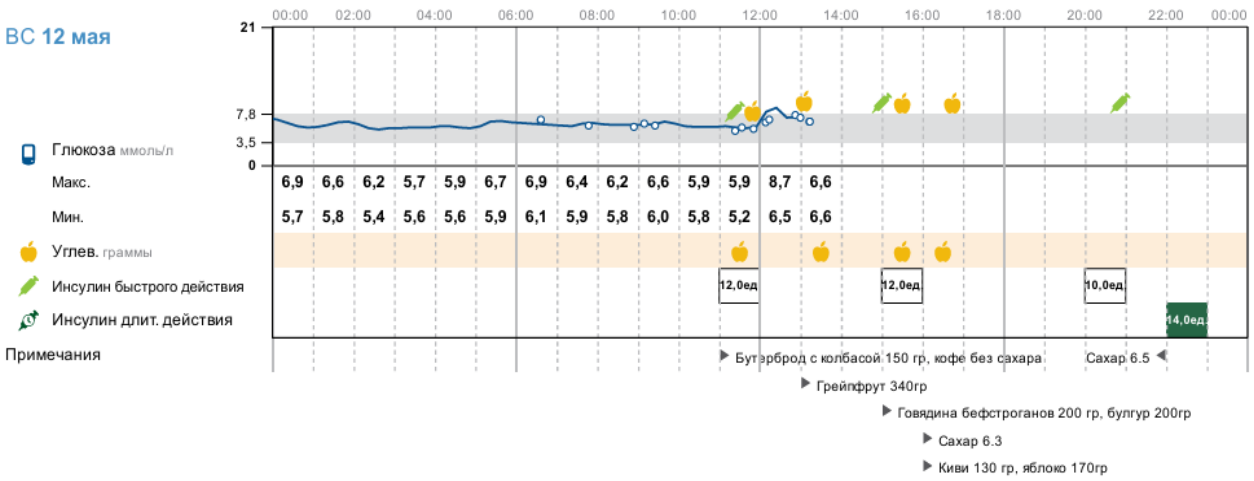


Рис. 3.8. Ежедневный журнал уровня гликемии с пищевым дневником у пациентки с базис-болюсной инсулинотерапией.

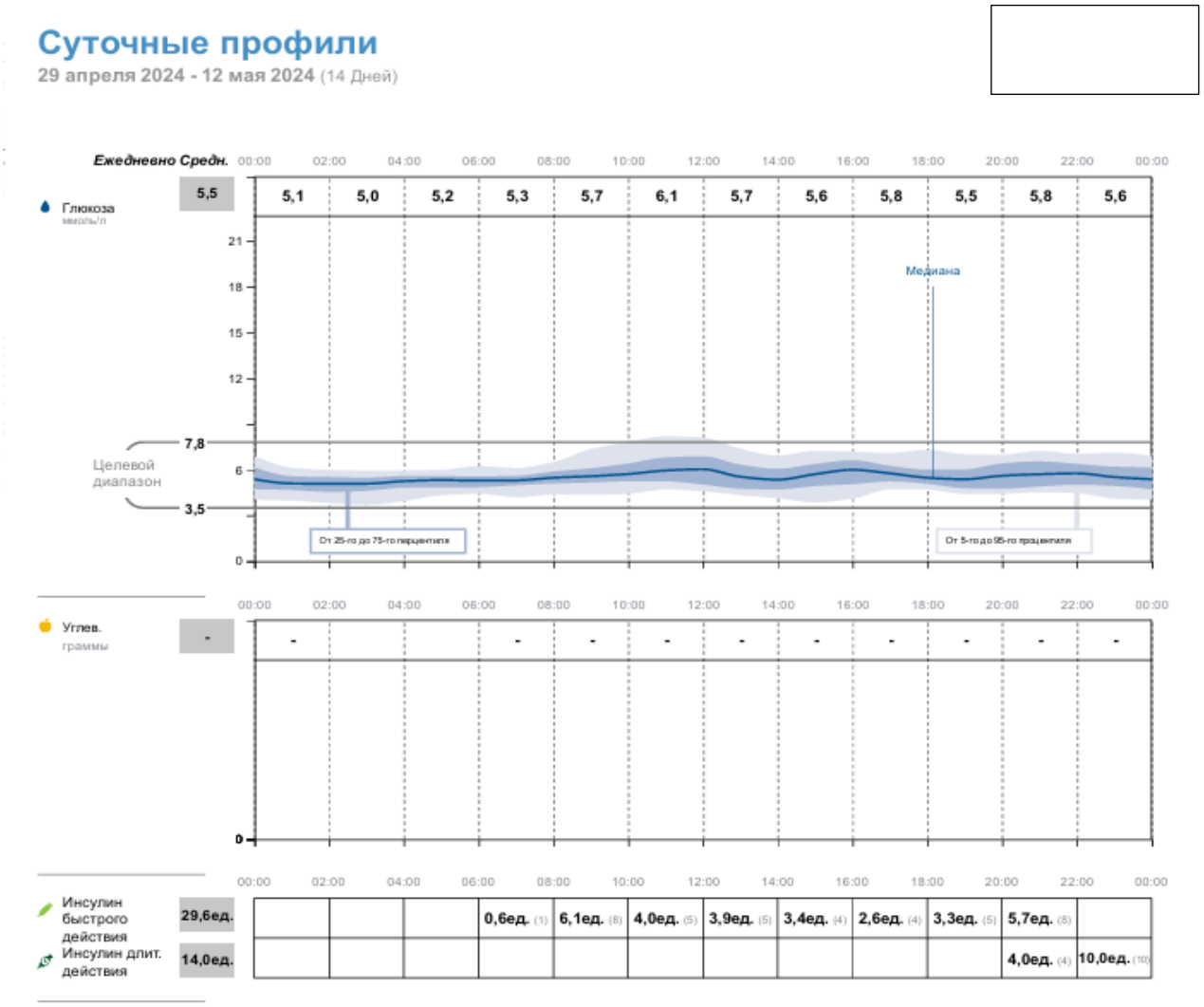


Рис. 3.9. Суточные профили при НМГ с дозировками инсулина в базис-болюсном режиме.

Среди наиболее часто встречающихся осложнений гестации, таким как ГАГ, преэклампсия, угроза прерывания беременности и преждевременных родов, патология околоплодных вод, ИЦН не выявлено статистически значимых различий в группе с ГСД и группе сравнения, все $p>0,05$ (тест Манна-Уитни), таблица 3.9. Однако, группы по программе ЭКО значимо различаются, - реже данные акушерские осложнения встречаются в группе ЭКО ОД, чаще – в группе ЭКО, $p=0,017$, $\chi 2$ Пирсона (Рисунок 3.10).

Таблица 3.9. Осложнения беременности в основной группе и группе сравнения, абс. (%)

Группа / Признак	Основная группа (n=114)	Группа сравнения (n=70)	Р-значение, χ2 Пирсона
ГАГ (n=4)	2 (50%)	2 (50%)	0,619
ПЭ (n=2)	1 (50%)	1 (50%)	0,727
Угроза прерывания беременности и преждевременных родов (n=25)	16 (64%)	9 (36%)	0,821
ИЦН (n=15)	9 (60%)	6 (40%)	0,871
Патология околоплодных вод (n=8)	4 (50%)	4 (50%)	0,477
Анемия (n=31)	13 (42%)	18 (58%)	**0,014**

Акушерские осложнения (с позиции Больших акушерских синдромов) были диагностированы у 19% (35/184) пациенток, входящих в исследование.

У пациенток с ГСД программа ЭКО, протокол, наличие раннего или позднего ГСД не показали значимой ассоциации с наличием осложнений, все p>0,05.

Частота акушерских осложнений ассоциирована с программой ЭКО (Р=0,017, тест χ2 Пирсона).

В группе ЭКО данные осложнения встречались в 25,8% случаев, 95% ДИ (17,4%: 36%),

ЭКО ОД в 3,2%, 95% ДИ (1%; 16,7%),

у пациенток после ЭКО КРИО – в 16,1%, 95% ДИ (8%; 28%), рис.3.6.

Исходя из этого, при ЭКО ОД акушерские осложнения возникают реже, чем при ЭКО.

В основной группе осложнения наблюдались у 25% пациенток с ранним ГСД и у 16,7% пациенток с поздним ГСД.

ЭКО с ОД значимо ассоциировано со снижением акушерских осложнений (ОШ 0,10; ДИ 0,01-0,49; p=0,025, лог-регрессия).

Средний возраст пациенток, которым было проведено ЭКО с применением ооцита донора составил 43 [40,5; 45,5] года. По фактору бесплодия распределение пациенток произошло следующим образом: бесплодие, связанное с трубным фактором, наблюдалось у 2/31 (6,5%), бесплодие маточного происхождения – 1/26 (3,8%), бесплодие, связанное с отсутствием овуляции – 8/31 (25,8%), бесплодие, связанное со снижением овариального резерва и поздним репродуктивным возрастом – 14/31 (45,2%). Отягощенная наследственность по сахарному диабету наблюдалась у 6/31 (19,4%) пациенток. СПЯ был диагностирован у 2/31 (6,5%) пациенток. Средний прегестационный ИМТ у пациенток при ЭКО с ОД составил 28 [22,6; 33,42], что соответствует ожирению I степени. Средний уровень глюкозы венозной плазмы натощак при первичном обращении к врачу- репродуктологу составил 5,72 ± 0,71 ммоль/л, ТТГ – 1,7 ± 1.03 мЕД/л, ФСГ – 7,7 [6,05; 10,5] мМЕ/мл, ЛГ – 5,59 [3,45; 8] мМЕ/мл, АМГ – 0,95 [0,3; 1,37] нг/мл. Перенос замороженных эмбрионов произошел у 30/31 (96,8%) пациенток, при этом трансфер пятидневного эмбриона был проведен также 30/31 (96,8%) пациенткам.

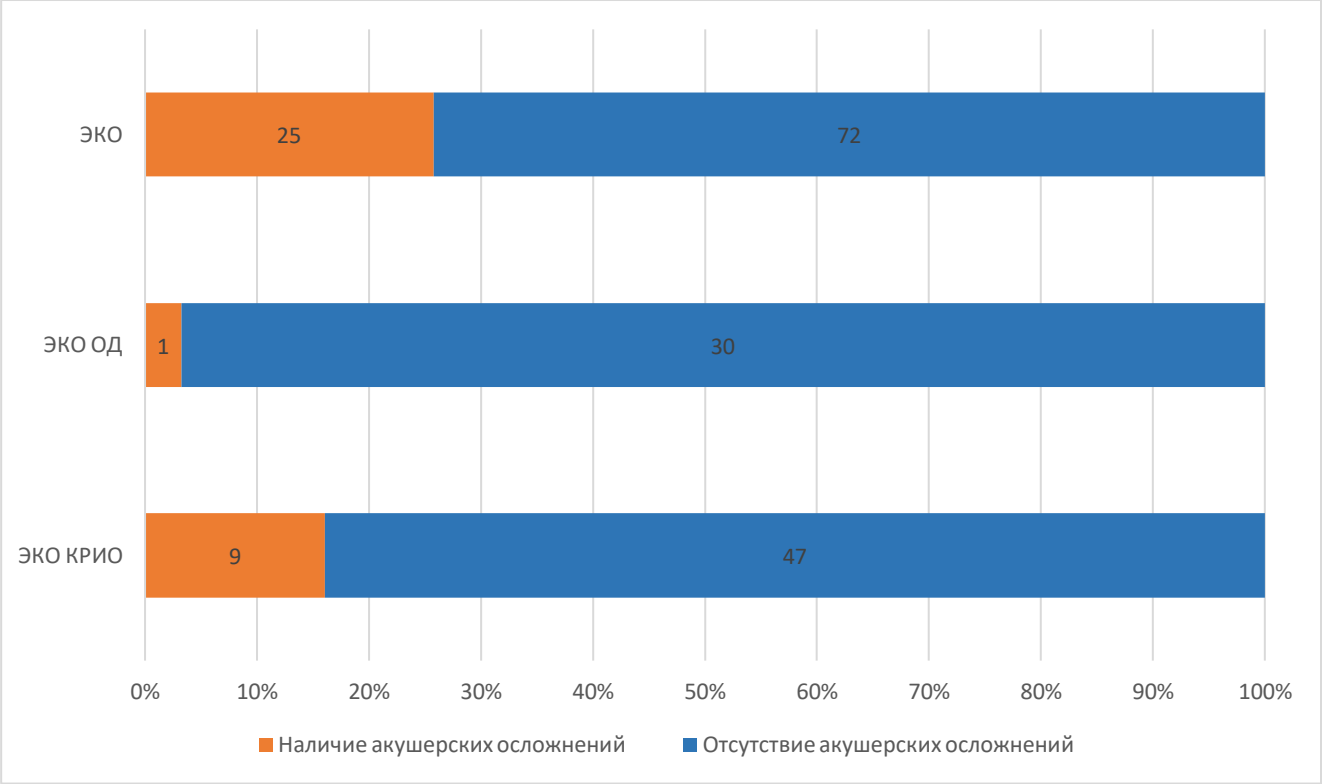


Рисунок 3.10. Распределение акушерских осложнений в зависимости от программы ЭКО (n=184).

Аномалии объема амниотической жидкости (многоводие/маловодие) наблюдались у 3,8% пациенток. В группе ЭКО данное осложнение развилось у 5,2% пациенток, в 3,6% случаев в группе ЭКО КРИО, при ЭКО ОД патологии околоплодных вод не наблюдалось.

В группе раннего ГСД данное осложнение встречалось в 5,6% случаев, в группе позднего ГСД – в 2,6%. Межгрупповой анализ не выявил значимых отличий по возрасту, методу ЭКО, протоколу ЭКО, наличию ГСД у пациенток с аномалиями объема амниотической жидкости и без нтх, все $p>0,05$, тест Манна-Уитни.

Угроза прерывания беременности и преждевременных родов осложнили течение беременности у 13,6% пациенток. В группе ЭКО данные осложнения встречались у 18,6% пациенток, при ЭКО КРИО у 10,7%, ЭКО ОД – 3,2%. В основной группе у пациенток с ранним ГСД беременность осложнилась угрозой прерывания и преждевременных родов у 19,4%, с поздним ГСД – 11,5%. Межгрупповой и однофакторный анализ не выявил значимых отличий по возрасту,

методу ЭКО, протоколу ЭКО, наличию ГСД у пациенток с угрозой прерывания беременности и преждевременных родов и без нее, все p>0,05, тест Манна-Уитни.

Гипертензивные осложнения беременности, такие как ГАГ, ПЭ у пациенток исследуемых групп диагностировались в 3,3% случаев. В группе ЭКО данные осложнения наблюдались у 5,2% пациенток, при ЭКО КРИО – у 1,8%, у пациенток при ЭКО с ОД данные осложнения беременности выявлены не были. В подгруппе раннего ГСД ГАГ и ПЭ встречались у 5,6%, при позднем ГСД – у 5,6% пациенток. Значимых различий при однофакторном и многофакторном анализе по гипертензивным осложнениям выявлено не было, все p>0,05, тест Манна-Уитни.

Встречаемость ИЦН у пациенток основной и контрольной группы составила 8,2%. При этом в группе ЭКО ИЦН осложнило течение 9,3% беременностей, при ЭКО КРИО – 10,7%. В группе ЭКО ОД данное осложнение не встречалось. Статистически значимых различий при однофакторном и многофакторном анализе при ИЦН получено не было, все p> 0,05, тест Манна-Уитни.

Таким образом, не выявлено взаимосвязи раннего и позднего ГСД с развитием акушерских осложнений.

Средний срок родоразрешения у пациенток основной группы (с ГСД) составил – 39 (38;39) недель, в группе сравнения - 39 (38;39) недель. Способы родоразрешения в зависимости от программы ЭКО представлены в таблице 3.10. Преждевременные роды произошли в 6% (11/184) случаев, из них у 4,4% (5/114) пациенток в основной группе и у 10% (7/70) в группе сравнения, в остальных наблюдениях родоразрешение происходило в доношенном сроке гестации. В основной группе плановое абдоминальное родоразрешение произошло у 52,6% (60/114) пациенток, срочные самопроизвольные роды у 29,8% (34/114) пациенток, экстренное абдоминальное родоразрешение – у 17,5% (20/114). В группе сравнения срочные самопроизвольные роды произошли у 41,4% (29/70) пациенток, плановое кесарево сечение – у 38,6%(27/70), экстренное кесарево сечение у 20%(14/70) пациенток. Наиболее частыми показаниями к кесареву сечению явились некорригируемые нарушения сократительной деятельности матки, дистресс-

синдром плода, ПОНРП, тазовое предлежание плода, сочетанные показания, данные представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.10. Способы родоразрешения в зависимости от программы ЭКО, абс. (%)

Показатель	ЭКО (n=96)	ЭКО КРИО (n=57)	ЭКО ОД (n=31)	Р, тест Манна-Уитни
Роды через естественные родовые пути (n=62)	31 (50%)	23 (37%)	8 (13%)	0,449
Плановое кесарево сечение (n=88)	46 (52,3%)	27 (30,7%)	15 (17%)	
Экстренное кесарево сечение (n=34)	19 (55,9%)	7 (20,6%)	8 (23,5%)	

Таблица 3.11. Показания к абдоминальному родоразрешению в зависимости от программы ЭКО, абс. (%)

Показатель	ЭКО (n=66)	ЭКО КРИО (n=31)	ЭКО ОД (n=24)	Р, тест Манна-Уитни
Сочетанные показания (n=90)	46	26	18	0,102
Некорригируемые нарушения сократительной деятельности матки (n=11)	7	3	1	
Дистресс-синдром плода (n=11)	5	2	4	
Тазовое предлежание плода (n=6)	5	0	1	
ПОНРП (n=3)	3	0	0	

Родоразрешение у пациенток основной группы (с ГСД) чаще происходило путем проведения им планового кесарева сечения 60/114, в группе сравнения чаще происходили самопроизвольные роды 29/70. По показаниям к абдоминальному родоразрешению в основной группе преобладали сочетанные показания 32,5% (37/114), в группе сравнения – наличие 1 и более рубца на матке и/или категорический отказ женщины от родов через естественные родовые пути 20% (14/70). Статистический анализ не выявил разницы в частоте кесаревых сечений, преждевременных родов, показаний к абдоминальному родоразрешению, наличием осложнений при родоразрешении у пациенток в зависимости от наличия ГСД и способа его лечения, p>0,05 (Таблица 3.12). Послеродовый период осложнился кровотечением, ручным отделением плаценты и выделением последа у 1,6% (3/184) пациенток, 1 в группе ЭКО, 1 в группе ЭКО КРИО, 1 в группе ЭКО ОД.

Таблица 3.12. Родоразрешение у пациенток исследуемых групп в зависимости от наличия ГСД и способа его лечения, n

Группа/Признак	Кесарево сечение		Роды через ЕРП	P, χ2 Пирсона
	плановое	экстренное		
Основная группа (n=114)	60	20	34	0,160
Группа сравнения (n=70)	27	14	29	
Диетотерапия (n=86)	45	16	25	0,861
Инсулинотерапия (n=28)	15	4	9	

При изучении течения беременности выявлено, что частота акушерских осложнений ассоциирована с программой ЭКО - реже акушерские осложнения встречаются при применении программы ЭКО ОД, чаще – в группе ЭКО. Проведенное исследование не выявило взаимосвязи раннего и позднего ГСД с развитием акушерских осложнений.

3.3. Перинатальные исходы у пациенток исследуемых групп

В ходе исследования в группах наблюдения были оценены перинатальные исходы.

Медиана массы тела новорожденных основной группы 3267,69 (±492,69), в группе сравнения – 3235,22 (±463,45), p=0,663, t-тест Стьюдента. Медиана и квартили длины тела новорожденных в основной группе 50 [49; 51], в группе сравнения - 50 [49; 51] (p=0,783, тест Манна-Уитни). Статистической значимости достигли различия по оценке состояния новорожденных по шкале Апгар, p=0,038, χ2 Пирсона (Таблица 3.13).

Таблица 3.13. Параметры новорожденных в группах наблюдения.

Группа / Признак	ГСД (n=114)	Без ГСД (n=70)	P-значение
Масса при рождении, гр	3267,69 (±492,69)	3235,22 (±463,45)	0,663, t-тест Стьюдента
Длина, см	50 [49; 51]	50 [49; 51]	0,783, тест Манна-Уитни
Оценка по шкале Апгар, баллы	6–7 (0.00%), 7–8 (6,19%), 8–8 (1,77%), 8–9 (91,2%)	6–7 (1,43%), 7–8 (17,14%), 8–8 (0.00%), 8–9 (81,43%)	**0,038, χ2** Пирсона

Новорожденные пациенток с ГСД имели оценку состояния по шкале Апгар 8-9 баллов в 91,2% (104/114), в группе сравнения – 81,4% (57/70); 8/8 баллов наблюдалось в основной группе у 1,77 (2/114); 7-8 баллов в основной группе – у 6,1% (7/114), в группе сравнения – 17,1% (12/70). Оценка 6-7 баллов наблюдалась у 1,43 %(1/70) пациенток, в группе сравнения такой оценки не было.

Тяжелой степени гипоксии на 1-ой минуте у исследуемых новорожденных не наблюдалось. Нежелательных явлений у новорожденных исследуемых групп также не было. Маршрутизации новорожденных в отделение реанимации и интенсивной

терапии новорожденных у исследуемых групп не наблюдалось. 1 новорожденный с оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов был переведен на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных.

Перинатальные исходы исследуемых групп были проанализированы в зависимости от программы ЭКО (Таблица 3.14). Средняя масса плода в группе ЭКО составила 3325 (3030-3540) г, в группе ЭКО КРИО – 3400 (3100-3550) г, при ЭКО ОД – 2860 (2700-3290) г. При оценке новорожденных по перцентильным шкалам в зависимости от программы ЭКО получены следующие данные (Рисунок 3.11): макросомия при рождении наблюдалась у 4,1% (4/97) в группе ЭКО, в 3,6% (2/56) в группе ЭКО КРИО, при ЭКО ОД рождения плодов весом более 4000г не встречалось; малый к сроку гестации плод диагностирован в 6,2% случаев (6/97) в группе ЭКО, у 41,9% (13/31) в группе ЭКО ОД. При ЭКО КРИО рождение малых к сроку гестации плодов не наблюдалось.

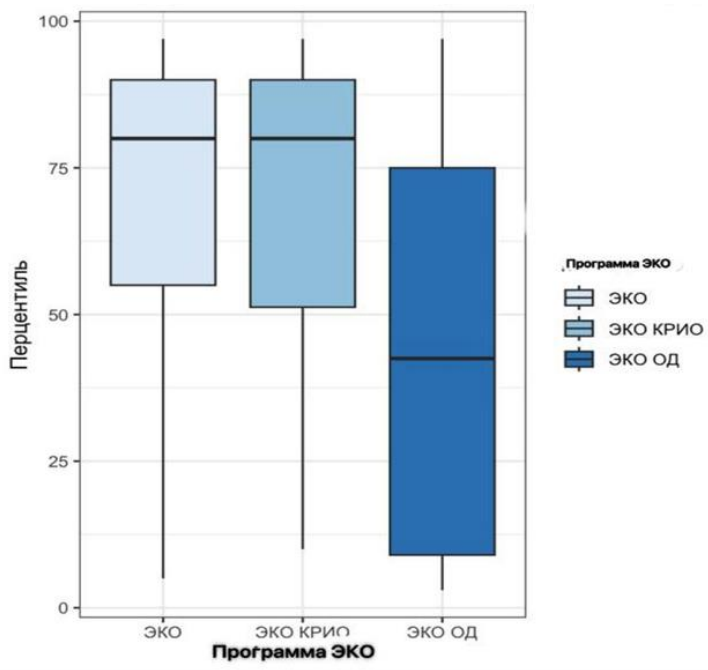


Рисунок 3.11. Распределение перцентильных показателей новорожденных в зависимости от программы ЭКО (по шкале INTERGROWTH-21).

Наличие ЗРП I степени диагностировали у 12,4% (12/97) пациенток в группе ЭКО, 3,6% (2/54) при ЭКО КРИО, и у 16,1% (5/31) при ЭКО ОД, однако эти различия не достигли уровня статистической значимости, p=0,102, $\chi 2$ Пирсона. Тяжелых форм ЗРП диагностировано не было.

Таблица 3.14. Характеристика новорожденных в зависимости от программы ЭКО, n, Me (25;75).

	ЭКО	ЭКО КРИО	ЭКО ОД	P-value
Масса	Медиана (Q1-Q3): 3325 (3030-3540)	Медиана (Q1-Q3): 3400 (3100-3550)	Медиана (Q1-Q3): 2860 (2700-3290)	**<0,001, метод** Краскела-Уоллиса
Длина	Медиана (Q1-Q3): 50 (49-51)	Медиана (Q1-Q3): 50 (49-51)	Медиана (Q1-Q3): 49 (47-50)	**<0,001, метод** Краскела-Уоллиса
Апгар	6–7: 0 (0%) 7–8: 8 (8,2%) 8–8: 0 (0%) 8–9: 89 (91,8%)	6–7: 1 (1,8%) 7–8: 8 (14,3%) 8–8: 1 (1,8%) 8–9: 46 (82,1%)	6–7: 0 (0%) 7–8: 3 (10%) 8–8: 1 (3,3%) 8–9: 26 (86,7%)	0,223, χ2 Пирсона
ЗРП	12 (12,4%)	2 (3,6%)	5 (16,1%)	0,102, χ2 Пирсона
Макросомия	4 (4,1%)	2 (3,6%)	0 (0%)	0,737, χ2 Пирсона
Малый для гестационного срока	6 (6,2%)	0 (0%)	13 (41,9%)	**<0,001,** χ2 Пирсона

При сравнении данных о новорожденных по программе ЭКО были получены значимые различия в весе и росте новорожденных, а также в частоте встречаемости малого к сроку гестации плода в подгруппе ЭКО ОД, p<0,001, χ2 Пирсона.

При оценке риска рождения малого к сроку гестации плода в зависимости от прегестационного ИМТ матери, метода ЭКО, наличия ГСД, срока его выявления и

способа лечения получено, что только применение ЭКО ОД имеет статистическую значимость в данном анализе (ОШ 11,0; ДИ 95% 3,81-34,9; p <0,001, лог-регрессия).

Перинатальные исходы у пациенток исследуемых групп были изучены в зависимости от способа лечения ГСД, таблица 3.15. Статистически значимой разницы в группах на диетотерапии и инсулинотерапии в зависимости от программы ЭКО получено не было, все p>0,05.

Таблица 3.15. Перинатальные исходы в зависимости от способа лечения ГСД, n, Me (25;75).

	Диета (n=86)	Инсулин (n=26)	P-значение
Масса	3300.00 [2900.00; 3495.00]	3360.00 [3032.50; 3637.50]	0,241 (тест Манна-Уитни)
Длина	50.00 [49.00; 51.00]	50.00 [49.00; 51.00]	0,675 (тест Манна-Уитни)
Апгар	6–7 (0.00%), 7–8 (7,06%), 8–8 (2,35%), 8–9 (90,59%)	6–7 (0.00%), 7–8 (3,57%), 8–8 (0.00%), 8–9 (96,43%)	NA, χ2 Пирсона.
ЗРП	10 (11,63%)	4 (14,29%)	0,744, двусторонний точный критерий Фишера
Макросомия	3 (3,49%)	1 (3,57%)	1,000, двусторонний точный критерий Фишера
Малый для гестационного срока	10 (11,63%)	3 (10,71%)	1,000, двусторонний точный критерий Фишера

Учитывая тот факт, что использование ОД при ЭКО играет значимую роль в акушерских и перинатальных исходах, описан клинический пример, демонстрирующий наступление беременности с ЭКО ОД у пациентки с синдромом Свайера и развитием ГСД, наблюдаемой в репродуктологическом, поликлиническом и акушерском физиологическом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского.

Синдром Свайера, или чистая или полная дисгенезия гонад, - редкое врожденное состояние, характеризующееся нарушением полового развития. Пациенты, имея мужской кариотип XY, фенотипически являются женщинами. У них наблюдаются сохранные мюллеровы структуры (матка, маточные трубы и влагалище) [91,73]. По некоторым данным частота встречаемости синдрома Свайера в популяции составляет 1:30 000 – 1: 80 000 человек [91, 73].

Из-за отсутствия у пациенток функционирующих яичников, как правило, им рекомендуется применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в подростковом возрасте для коррекции аменореи, развития матки и молочных желез. В то же время данная терапия способствует профилактике и коррекции остеопении, остеопороза [31].

Пациентка Е., история родов № 2320/20 – 2020 г. Диагноз: беременность 37-38 недель (ЭКО ОД). Головное предлежание. Плацентарная недостаточность, компенсированная. ГСД, диетотерапия. Синдром Свайера (тестикулярная феминизация - кариотип 46, ХУ). Отеки, вызванные беременностью. ОГА (удаление гонад в 1993г). Узловой зоб, правосторонний. Хронический гастрит, хронический холецистит, вне обострения. Первые предстоящие роды после 30 лет.

Из анамнеза: впервые пациентка была консультирована врачом-гинекологом в связи с первичной аменореей в 16 лет. Выявлено при физикальном осмотре: молочные железы не развиты, отсутствуют признаки вторичного оволосения. Наружные половые органы с явлениями гипоплазии. При УЗИ яичники не определяются. При проведении гормонального обследования было обнаружено повышение уровней гонадотропинов, кариотип 46 XY. Установлен диагноз дисгенезии гонад «чистая форма», синдром Свайера.

В 1993г. пациентке была выполнена лапароскопия. При операции обнаружено - в малом тазу имеется маленькая матка и рудиментарные маточные трубы. Произведена двусторонняя гонадэктомия (ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России).

После проведенного оперативного лечения пациентка в непрерывном режиме применяла ЗГТ эстрогенами, затем эстрогенами и гестагенами в циклическом режиме. При приеме ЗГТ появилось менструальноподобное кровотечение, отмечалось незначительное увеличение размеров молочных желез. До 2000г. в течение 5 лет пациенткой применялись комбинированные оральные контрацептивы (КОК), на фоне приема КОК отметила прибавку в весе 30 кг. В 2001г. на протяжении 1 года применяла дидрогестерон 10 мг+эстрадиол 2мг+эстрадиол 2мг. В 2003 г было рекомендовано использование менопаузальной гормональной терапии (МГТ) с содержанием эстрадиола валерата 2 мг и медроксипрогестерона ацетата 10 мг.

В 2006 г. у пациентки случился сложный, оскольчатый перелом правой лучевой кости в типичном месте – произведен остеосинтез, наложена гипсовая повязка. После заживления перелома при обследовании выявлен остеопороз, назначены бисфосфонаты, препарат кальция, витамин Д в течение 6 месяцев, отмечено повышение минеральной плотности костной ткани, остеопения. В 2011 г пациентка прекратила прием препаратов бисфосфонатов.

В результате УЗИ щитовидной железы в 2008 г. у пациентки был диагностирован узловой зоб, проведена тонкоигольная аспирационная биопсия, в результате которой выявлен кистозно-коллоидный узловой зоб. Уровень ТТГ в 2017 г. составил 4,83 Мед/л, в течение 1 года пациентка получала препарат левотироксина натрия. После проведения контрольного гормонального обследования щитовидной железы показатель ТТГ был в норме, левотироксин натрия отменен, проводился динамический гормональный контроль за функцией щитовидной железы.

При приеме МГТ у пациентки были отмечены проявления мастодинии, диагностирована диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии,

рекомендована терапия – препарат Витекса священного в сочетании с гелем с микронизированным прогестероном 1 г. Болезненность в молочных железах возобновилась в 2017 г, согласно УЗИ – патологических изменений не выявлено, рекомендована терапия индинолом форте длительно (декабрь 2017 - март 2018 г), после чего вышеуказанные жалобы не беспокоили. ПГТТ от 25.05.2018 – 5,6 ммоль/л.

Принимая во внимание желание реализовать репродуктивную функцию, пациентка была консультирована в отделении репродуктологии института с целью планирования беременности. На прегравидарном этапе вес пациентки – 92 кг, рост 176 см. Было проведено 3 цикла ЗГТ, контроль за ростом эндометрия, далее применена программа ЭКО с ОД. 15 дней использовались препараты эстрогенов: эстрадиола валерат микронизированный 4 мг, гель трансдермальный с эстрадиола гемигидратом 2 г, был отмечен рост эндометрия достаточной толщины и нормальной эхогенности. Одноплодная беременность наступила с первой попытки, пациентке была назначена поддерживающая гормональной терапии до 12 недель, рост матки отмечался согласно срокам гестации.

С ноября 2019 года пациентка наблюдалась в поликлиническом отделении института. Из акушерского анамнеза: трижды – лечение в стационаре по месту жительства из-за рецидивирующей угрозы прерывания беременности. В сроке 24 недель отметила возникновение отеков голеней и стоп. УЗИ щитовидной железы, проведенное в 2020 г, выявило в правой доле образование 14 на 7 мм, объем образования 10 мл. ТТГ – 0,02, при нормальном уровне свободного Т4 и свободного Т3. Проведен ПГГТ (4,8-10,1-9,0), выставлен диагноз ГСД, назначена диетотерапия. В 28-29 недель и в 34-36 недель - стационарное лечение в МОНИИАГ по поводу плацентарных нарушений.

В сроке 37 недель 6 дней пациентка была госпитализирована в плановом порядке в отделение патологии беременности акушерского физиологического отделения МОНИИАГ для обследования и родоразрешения, и в 37-38 недель пациентке было произведено повторное (II) чревосечение по Пфанненштилю, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте разрезом по Дерфлеру, ход операции типичен. Был

извлечен без затруднений живой доношенный мальчик массой 3420г, ростом 49 см, с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов, видимых пороков развития обнаружено не было.

После родоразрешения на пятые сутки пациентка в удовлетворительном состоянии была выписана под амбулаторное наблюдение врачей. В течение 8 месяцев было налажено грудное вскармливание. ПГТТ спустя два месяца после родоразрешения имел следующие показатели: 4,8-7,9-6,3 ммоль/л. При контрольной УЗИ-денситометрии в 2021г – минеральная плотность костной ткани находилась пределах возрастной нормы.

Данные о рождении детей у пациенток с кариотипом 46ХУ до сегодняшнего дня остаются единичными и являются уникальными клиническими случаями.

Крайне важно дать объективную оценку возможных рисков и осложнений беременности у пациенток с врожденным дефицитом эстрогенов гонадного генеза, акцентируя внимание на эстрогензависимых органах и системах, в том числе на состоянии минеральной плотности костной ткани. Такими образом, необходимость мультидисциплинарного ведения сложных пациенток с первичным дефицитом эстрогенов гонадного происхождения однозначна. Такой подход позволит выбрать оптимальную тактику при планировании беременности, обеспечит профилактику осложнений и положительный результат лечения бесплодия у пациенток с синдромом Свайера.

Синдром Свайера встречается довольно редко. Для осуществления репродуктивной функции данный синдром – это абсолютное показание к использованию донорского генетического материала (эмбрионов или ооцитов).

В данном клиническом примере описано достижение беременности в программе ЭКО ОД у пациентки с синдромом Свайера в возрасте 44 лет, течение беременности, осложнившееся ГСД; родоразрешение произошло путем кесарева сечения в плановом порядке, в удовлетворительном состоянии родился живой доношенный мальчик. В дальнейшем у пациентки была налажена полноценная лактация, а после ее завершения произошел переход на менопаузальную гормональную терапию.

В результате проведенного исследования были установлены значимые различия в перинатальных исходах в зависимости от используемого протокола ЭКО. Было выявлено, что протокол ЭКО ОД ассоциируется с повышенным риском рождения ребенка, малого для гестационного возраста. Вместе с тем, несмотря на выявленные статистически значимые отличия по перцентильной шкале Intergrowth-21, клиническое состояние всех детей оценивалось как удовлетворительное, что свидетельствует об отсутствии влияния протокола ЭКО ОД на общее состояние новорожденных.

3.5. Морфофункциональные особенности плацент у пациенток с гестационным сахарным диабетом после экстракорпорального оплодотворения

При исследовании 63 последов и плацент пациенток после ЭКО, родоразрешение у которых произошло в доношенном сроке гестации, исследуемые были поделены на 2 группы: I группу (основную) составила 41 пациентка после ЭКО с ГСД, Ia подгруппа 29 с ГСД на диетотерапии, Ib подгруппа 12 с ГСД на инсулинотерапии, II группа - 22 пациентки после ЭКО без ГСД (группа сравнения).

Производилась оценка массы плацент, рассчитан плацентарно-плодовый коэффициент (ППК), изучено ворсинчатое дерево, данные представлены в таблице 3.16. Различали зрелое ворсинчатое дерево и нарушения развития ворсин - патологически незрелое ворсинчатое дерево и незрелое с диссоциированным созреванием ворсин хориона (Рисунок 3.12 А,Б). При исследовании плацент устанавливали наличие признаков острого восходящего и хронического гематогенного инфекционно-воспалительного поражения, виллита неясной этиологии как проявления иммунного (идиопатического) воспаления. Выявляли плодные обструктивные сосудистые поражения с нарушением перфузии – облитерационную ангиопатию (ОА), тромбоз, отек стромы, а также материнские сосудистые поражения – нарушения перфузии в виде сужения межворсинчатого пространства (МВП) и инфаркты ворсин. Кроме того, определяли аномалии формы плаценты и прикрепления пуповины, экстрахориальные плаценты.

Таблица 3.16. Характеристика плацент исследуемых групп, абс.(%)

Группа / Признак	Основная группа (n=41)	Группа сравнения (n=22)	Р-значение
Масса плаценты	517,05 (±117,07)	582,14 (±108,51)	**0,031**, t-тест Стьюдента
Зрелое ворсинчатое дерево	41 (95,3%)	19 (86,36%)	1, двусторонний точный критерий Фишера
ППК	0,16 (±0,03)	0,17 (±0,03)	0,155, t-тест Стьюдента
Признаки инфекции	10 (23,26%)	8 (36,36%)	0,41, χ2 Пирсона
Виллит	4 (9,3%)	3 (13,64%)	0,681, двусторонний точный критерий Фишера
Тромбоз	11 (25,58%)	8 (36,36%)	0,538, χ2 Пирсона
Отек	19 (41,19%)	8 (36,36%)	0,734, χ2 Пирсона
Сужением МВП	11 (25,58%)	6 (27,27%)	1, χ2 Пирсона
Облитерационная ангиопатия	23 (53,49%)	11 (50%)	0,997, χ2 Пирсона
Инфаркты	2 (4,65%)	1 (4,55%)	1, двусторонний точный критерий Фишера
Экстрахориальный ободок	2 (4,65%)	0	0,545, двусторонний точный критерий Фишера

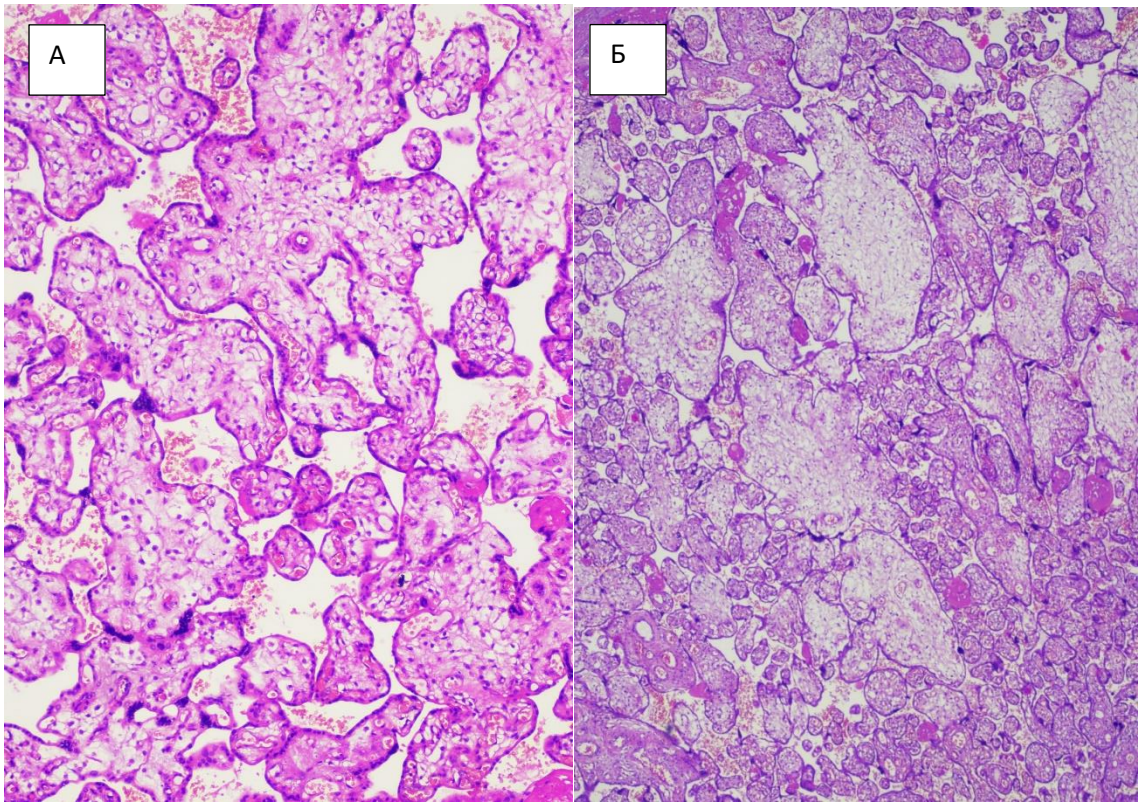


Рисунок 3.12. Нарушение созревания ворсин в плацентах доношенной беременности (38 и 39 недель). А - патологическая незрелость ворсинчатого дерева, вариант недифференцированных промежуточных ворсин с ретикулярной стромой и многочисленными клетками Кащенко-Гофбауэра, х100; Б - диссоциированное созревание ворсин с чередованием терминальных, дифференцированных и недифференцированных промежуточных ворсин, х40. Окраска гематоксилином и эозином.

Масса плаценты в основной группе с ГСД оказалась меньше, чем в группе без ГСД (p=0,031), что является показателем своевременного выявления и компенсации ГСД, так как известно, что значительное увеличение массы плаценты может свидетельствовать о дисфункции этого провизорного органа.

При оценке массы плацент использовали перцентильную шкалу МОНИИАГ (2010) [4], результаты представлены в таблице 3.17. Низкая масса плаценты (11-24П) встречалась у 9/63 пациенток (8 – на диетотерапии, 1 – без ГСД), плацента нормальной массы (25-75П) - у 24/63 (4 находились на инсулинотерапии, 14 на

диетотерапии, 6 – без ГСД), плацента высокой массы (76-89П) – у 13/63 (из них 3 находились на инсулинотерапии, 2 – на диетотерапии, 8 – без ГСД), плацентомегалия (≥90П) наблюдалась у 17/63 пациенток (из них на диетотерапии находились 5 пациенток, на инсулинотерапии 5, без ГСД - 7). Гипоплазии плаценты (≤10П) выявлено не было.

При анализе абсолютных показателей массы плацент статистически значимых различий по методу лечения получено не было (все p>0,05). Средняя масса плаценты у пациенток на диетотерапии составила 531,75 (±122,86) г., на инсулинотерапии 571,42 (±87,50) г. ППК в группе ЭКО с ГСД на диетотерапии составил 0,16 [0,14; 0,18], на инсулинотерапии – 0,16 [0,16; 0,19]. Однако при оценке ассоциации отсутствия ГСД и двух способов лечения ГСД с массой плаценты по перцентильной шкале получены значимые различия, p=0,014, тест Фишера-Фримена-Холтона. Выявлено, что ГСД на инсулинотерапии имеет ассоциацию с риском формирования высокой массы плаценты 76-89П (ОШ 0,15, 95%ДИ 0,04-0,49, p=0,002, лог-регрессия).

Таблица 3.17. Оценка массы плацент по перцентильной шкале абс.(%),

П / Группа	Низкая масса (11-24П)		Нормальная масса (25-75П)		Высокая масса (76-89П)		Плацентомегалия (90П и >)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ГСД (диета), n=29	8	27,6 %	14	48,3%	2	6,9%	5	17,2%
ГСД (инсулин), n=12	0	0	4	33,3%	3	25%	5	41,7%
ЭКО без ГСД, n=22	1	4,5%	6	27,3%	8	36,4%	7	31,8%
P-value	0,014, тест Фишера-Фримена-Холтона							

Двудолевая плацента наблюдалась у 2 пациенток в группе ЭКО без ГСД и у 1 пациентки с ГСД, когда методов лечения послужила диетотерапия. Добавочная доля плаценты была выявлена у 2 пациенток в группе без ГСД и у 1 в группе ГСД на диетотерапии.

Абсолютная короткость пуповины наблюдалась у двух пациенток основной группы. Длинная пуповина встречалась в 1 случае в группе сравнения и в 1 случае при ГСД на диетотерапии; тощая пуповина – у одной пациентки при ГСД на диетотерапии. Краевое прикрепление пуповины отмечалось в 4 случаях без ГСД и в 8 – при ГСД на диетотерапии. Оболочечного прикрепления пуповины в исследуемых случаях не было. Единственная артерия пуповины была обнаружена в 1 случае в группе сравнения. Гиперизвитая пуповина наблюдалась у 3 пациенток: 1 в группе ГСД на инсулинотерапии и у 2 в группе ГСД на диетотерапии. Гипоизвитая пуповина обнаружена в 1 случае при ГСД на диете. Статистической значимости особенности оболочек и пуповины выявлено не было, $p>0,05$.

Патология плаценты, характеризующаяся обилием кровеносных сосудов внутри ворсин хориона – хорангиоз – наблюдалась в 2 плацентах женщин с ГСД на диете.

Экстрахориальный тип плацентации – редкая аномалия, по данным исследования Волкова А.Е., 2020г., составляет 3,14% от всех родов, ассоциирован с преждевременными родами, маловесным плодом к сроку гестации, врастанием плаценты, частичной отслойкой нормально расположенной плаценты, дородовым излитием околоплодных вод, увеличением кровопотери в родах, аномалиями развития плода и пуповины, малым весом новорожденного и более высоким уровнем перинатальных потерь [5]. В нашем исследовании ЭТП имел место у 2 (4,65%) пациенток в группе ЭКО с ГСД на диетотерапии. При этом масса плодов составила 3860 и 3300 см, оценка состояния по шкале Апгар 8/9 баллов в обоих случаях.

В нашем исследовании фиброзные изменения при ГСД на диетотерапии наблюдались в 75,5%, при инсулинотерапии – в 100% случаев. Облитерация

стволовых артерий при диетотерапии наблюдалась у 47,17 %, при инсулинотерапии – 75%. Сужение межворсинчатого пространства при ГСД на диетотерапии отмечено в 24,53%, на инсулинотерапии – 33,33%. Значимых изменений в плаценте в зависимости от способа лечения ГСД не было выявлено (все $p>0,05$), все дети родились в удовлетворительном состоянии, нежелательных явлений отмечено не было.

3.6. Прогнозирование риска развития гестационного сахарного диабета после применения программ ЭКО на основании математической модели

Для решения задачи по оптимизации алгоритмов обследования беременных для предсказания развития ГСД была построена математическая модель с использованием методов машинного обучения.

Алгоритм построения модели: для построения модели использовался стандартный алгоритм логистической регрессии с L2-регуляризацией (Ридж) и C (сила регуляризации) = 5.62, оптимизированный для максимизации AUC-ROC на данных, разделенных с помощью стратифицированной 10-блочной кросс-валидации. Модель учитывала баланс классов при обучении и использовала алгоритм оптимизации liblinear.

Перед построением модели пропущенные значения в количественных данных были заполнены медианными значениями. Весь датасет был поделен на выборку для построения статистической модели и на выборку для ее валидации в соотношении 7:3.

Процесс отбора признаков для логистической регрессии включал предварительную фильтрацию и рекурсивное исключение признаков, примененное к первоначально отобранному набору.

Нами был сформирован исходный набор признаков на основе следующих критериев:

- отбирались признаки с наименьшим количеством пропусков, чтобы минимизировать потенциальные искажения;

- отбирались признаки, демонстрирующие статистически значимые различия между группами по целевой переменной, либо в однофакторном анализе.
- признаки, признанные экспертами в предметной области важными.

Для построения предиктивной модели ГСД использовалась логистическая регрессия. На обучающей выборке была построена полная модель с использованием большого числа доступных предикторов (возраст, программа ЭКО, причина бесплодия, наследственность, количество попыток ЭКО, ИМТ прегестационный, наличие анемии, протокол ЭКО, наличие СПЯ, паритет, ТТГ, уровень эстрадиола до и во время беременности, значения ФСГ, ЛГ). Далее, для оптимизации модели и выбора наиболее значимых факторов риска, был применен stepwise метод с использованием функции step() в обе стороны (forward и backward).

Коэффициенты оптимальной модели представлены в Таблице 3.18. P-value для сравнения данной модели с нулевой 0.00236 (тест отношения правдоподобия).

Таблица 3.18. Коэффициенты оптимальной модели логистической регрессии для предсказания ГСД

Признак	**Коэффициент**	**Std**	**Z-статистика**	**p-value**	**ОШ**	**ниж 95% ДИ**	**выс 95% ДИ**
Интерсепт	0.258	0.549	0.471	0.638	1.295	0.398	3.731
Кол-во попыток ЭКО	0.226	0.145	1.560	0.118	1.254	0.974	3.732
Наличие анемии	-0.967	0.580	-1.668	0.095	0.38	0.117	1.169

Криопротокол в ЕЦ	-1.373	0.626	-2.195	0.028*	0.253	0.07	0.838
Криопротокол на ЗГТ	-0.270	0.517	-0.523	0.601	0.763	0.274	2.106
Протокол с антГнРГ	0.621	0.546	1.137	0.255	1.861	0.648	5.615
Уровень ФСГ	0.112	0.046	2.419	0.0156*	1.119	1.029	1.247
Уровень ЛГ	-0.146	0.067	-2.195	0.0281*	0.864	0.754	0.979

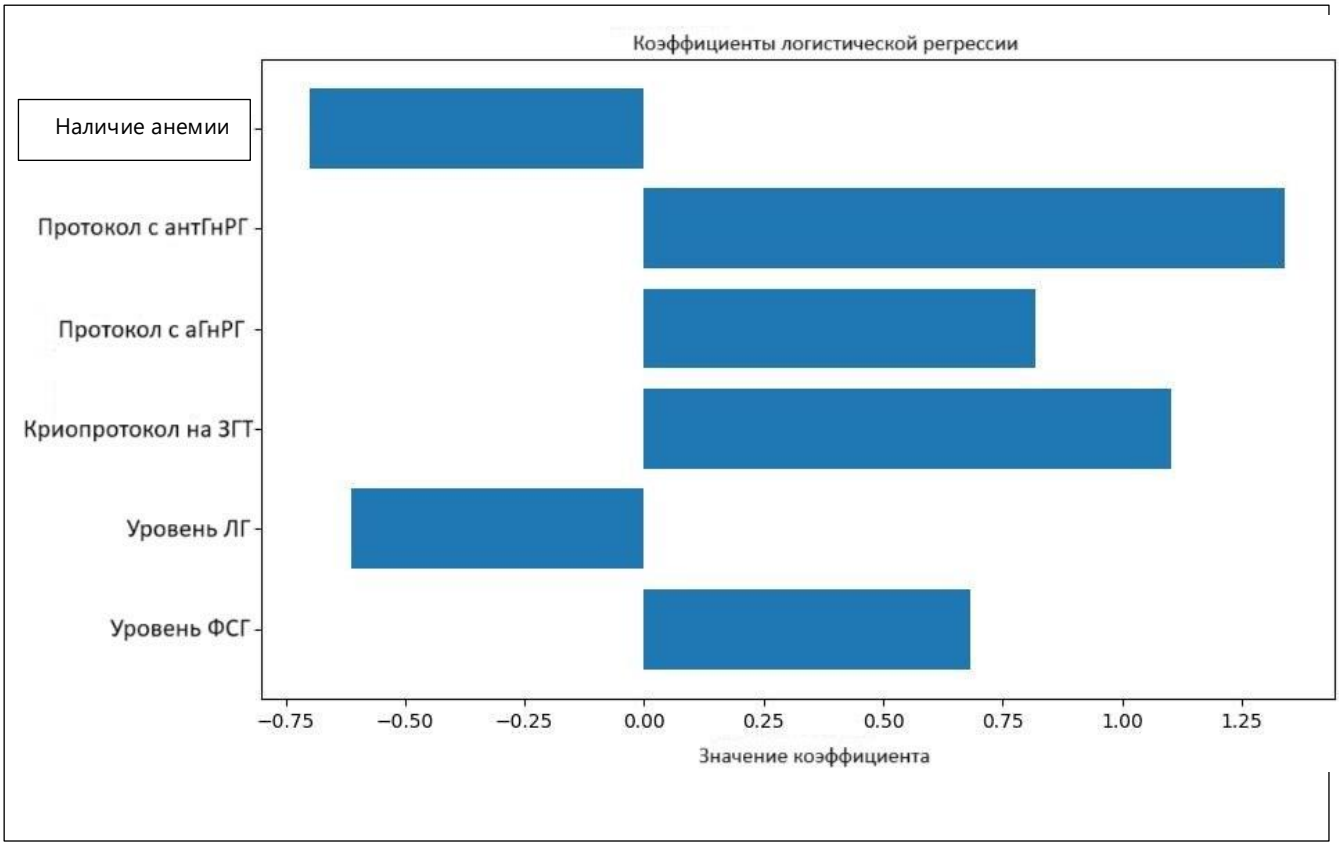


Рисунок 3.13. Коэффициенты логистической регрессии.

Формула оптимальной модели:

p = 1 / (1 + exp(-(0.258 + 0.226количество_попыток_ЭКО - 0.967наличие_анемии - 1.373протокол_ЕЦ - 0.27протокол_згт + 0.621протокол_антГнРГ + 0.112ФСГ - 0.146ЛГ)))

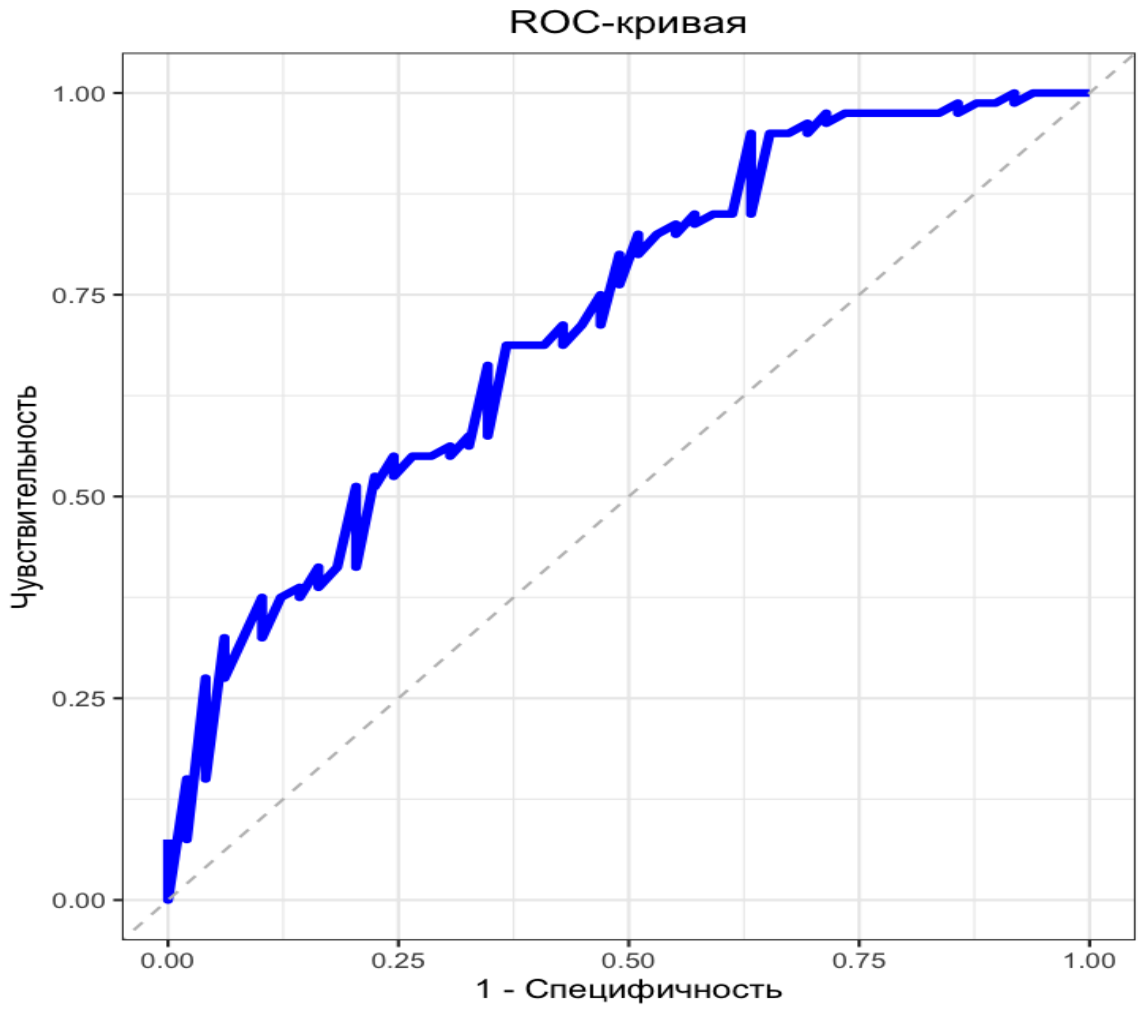


Рисунок 3.14. ROC AUC модели.

ROC AUC модели составил 0.72 [0.63 - 0.81] (Рисунок 3.14)

Оптимальное пороговое значение для классификации было определено с использованием ROC-анализа на обучающей выборке, используя J-статистику Юдена, которая максимизирует разницу между чувствительностью и (1 - специфичность). Порог составил 0.616.

Для этого порога была рассчитана матрица предсказаний, представленная в Таблице 3.19.

Таблица 3.19. Матрица предсказаний для порога чувствительности и специфичности.

	Предсказано 0	Предсказано 1
Фактически 0	31	18
Фактически 1	25	55

Метрики производительности модели: чувствительность 55%, специфичность 75%. Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – 0,23, прогностическая ценности отрицательного результата (ПЦОР) – 0,93.

Валидация модели

Работа модели оценивалась на тестовом датасете. ROC AUC составил 0,72 [0.58-0.86], рис. 3.15.

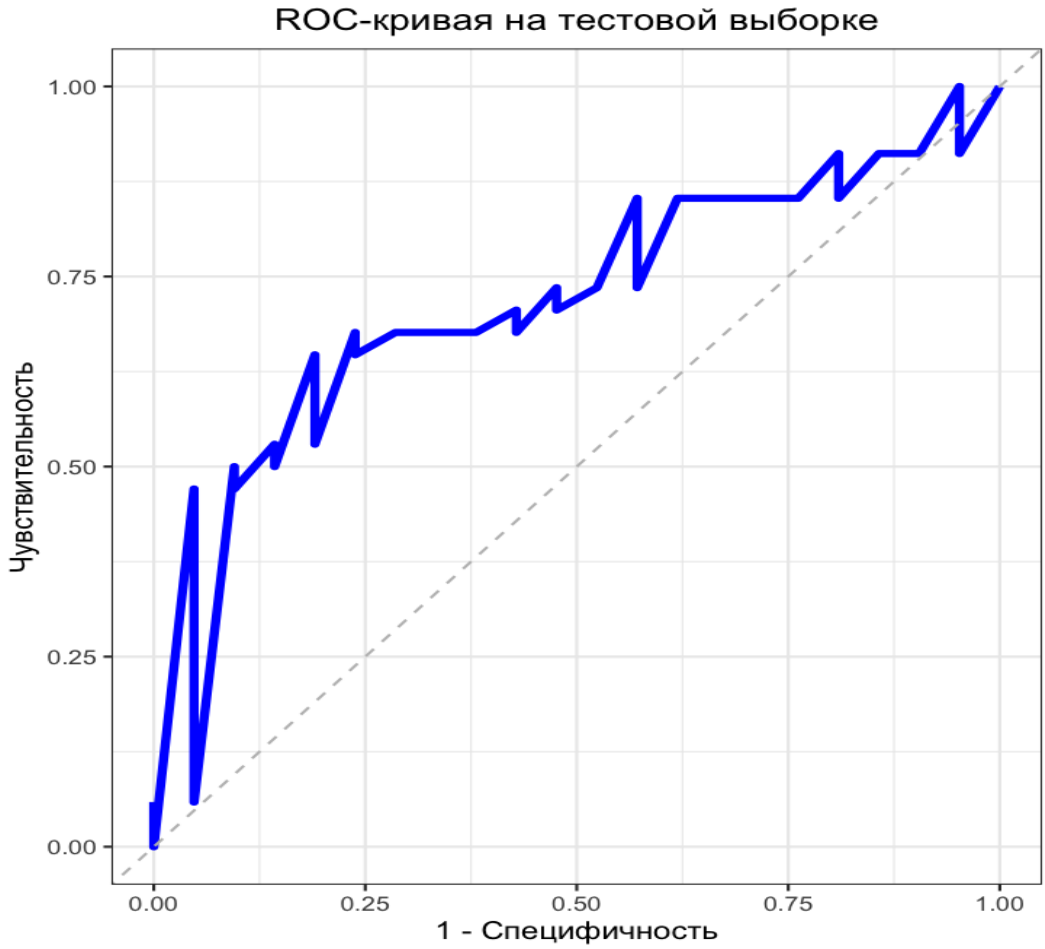


Рисунок 3.15. ROC-кривая на тестовой выборке.

Точность на тестовой выборке 0.7091 (95% ДИ: 0.571, 0.8237). P-Value [Acc > NIR]: 0.002051 показывает, что точность модели статистически значимо выше, простое угадывание самого частого класса.

Чувствительность на тестовой выборке составила 59%, специфичность 82%, ПЦПР 0.31, ПЦОР 0.94 (скорректировано на распространенность ГСД 12%).

Оптимальная модель логистической регрессии на прогнозирование ГСД включала в себя количество попыток ЭКО в жизни, протокол ЭКО, наличие анемии, значения ФСГ и ЛГ. Значимости в модели достигли протокол ЭКО в ЕЦ (он снижал шансы наступления ГСД), ФСГ (чем выше ФСГ, тем больше вероятность возникновения ГСД) и ЛГ (чем выше ЛГ, тем меньше вероятность возникновения ГСД). Остальные показатели не достигли значимости в модели. Модель показывает умеренную предсказательную способность как на обучающей, так и на тестовой выборках, и может быть улучшена на большем количестве данных.

4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Многочисленные научные работы подтверждают тот факт, что беременность, наступившая в результате ЭКО, является беременностью высокого риска, и связана с более частым развитием как акушерских, так и перинатальных осложнений, по сравнению со спонтанной беременностью [80,90]. Однако, данных о том, есть ли различия в программе ЭКО, которая может привести к развитию таких осложнений, в литературе недостаточно. Согласно литературным данным, частота встречаемости ГСД после ЭКО значительно выше, чем в общей когорте [38,39]. Однако факторы риска развития ГСД в зависимости от применяемых программ ЭКО до конца не изучены.

Наше исследование подтверждает уже известные факты: ГСД и риск его развития ассоциирован с наличием ожирения или избыточной массы тела. Однако, в регламентируемых требованиях к применению программ ЭКО нет упоминания о величине прегестационного ИМТ, необходимого для благоприятного исхода программ ЭКО и течения беременности и родов. Крупные научные исследования показали, что прегестационный ИМТ является важнейшим фактором риска развития ГСД [61,71]. Исследование Lawlor и соавт. в 2010 году [63] выявило линейную зависимость между ИМТ у матери и частотой акушерских осложнений. Исследователи заключают, что снижение ИМТ до беременности у пациенток с ожирением перед применением программ ВРТ как увеличивает эффективность этих программ, так и снижает риск развития ГСД и связанных с ним акушерских и перинатальных осложнений [43,78,79].

В нашем исследовании получены интересные данные о том, что наличие анемии во время беременности снижает риск развития ГСД. Существует гипотеза о том, что избыток железа в организме увеличивает этот риск. Повышенный уровень железа может способствовать усилению окислительного стресса, потенциально приводящего к повреждению β-клеток поджелудочной железы. Высокий уровень железа снижает секрецию инсулина и нарушает регуляцию уровня глюкозы, увеличивает нагрузку на печень путем снижения чувствительности печени к

инсулину, индуцируя инсулинорезистентность и снижая синтез гликогена в печени [49,82]. Избыток железа также может снижать поступление энергии для окисления глюкозы и усиливать метаболизм жирных кислот в клетках скелетной мускулатуры, ослаблять индуцируемый инсулином транспорт глюкозы в адипоциты и, в конечном счете, приводить к ГСД [76]. В исследовании Khambalia AZ с соавт. в 2016г выявлена взаимосвязь между избытком железа и заболеваемостью сахарным диабетом 2 типа [55]. Вопрос о взаимосвязи между уровнем ферритина в сыворотке крови с нарушением углеводного обмена среди беременных впервые был обсужден в исследовании T.Lao и K. Tam в 1997[60]. Позже в своих исследованиях авторы продемонстрировали, что железодефицитная анемия сопровождается снижением риска развития ГСД, а значение гемоглобина более 130 г/л при постановке на учет по беременности является независимым фактором риска развития ГСД [58,59]. Исследование Y. Cheng с соавт. в 2020г подтвердило наличие положительной линейной связи между уровнями сывороточного железа и гликемии через 1 ч после углеводной нагрузки при проведении ПГТТ [34]. Анемия во время беременности обычно ассоциирована с увеличением частоты нежелательных исходов, приводящих к осложнениям как для матери, так и для плода [92,99]. Вместе с тем, согласно метаанализу шести исследований с участием 15 157 женщин, у беременных с железодефицитной анемией вероятность ГСД на 39% ниже [92]. Zhu и соавт. в 2018г определили положительную связь между приемом железосодержащих добавок на прегестационном этапе и риском развития ГСД, однако, их применение во II и III триместрах не повлияло на развитие ГСД [106]. Напротив, в исследованиях Zhao L. с соавт. в 2017г, Liu X. с соавт. в 2018 г показано, что прием препаратов железа не увеличивает риск развития ГСД [105,68]. Следует рассмотреть возможности контроля уровня сывороточного железа и ферритина у всех женщин, планирующих беременность, с целью своевременной коррекции железодефицитных состояний, а также предупреждению его избыточного накопления в организме для профилактики риска развития ГСД.

С возрастом женщины снижается ее репродуктивный потенциал, и современные технологии с использованием собственных ооцитов остаются ограниченными ввиду снижения овариального резерва. Современные женщины все чаще используют ЭКО с ооцитами донора (ОД) — ЭКО ОД. Беременные после ЭКО ОД – особая уникальная группа, так как с иммунологической точки зрения образуется аллогенный эмбрион. Поздний репродуктивный возраст, снижение овариального резерва (СОР) являются основными показаниями к достижению беременности с ЭКО – ОД. СОР происходит в возрасте 30 лет, достигает своего пика приблизительно к 40 годам и характеризуется как качеством, так и количеством ооцитов. ЭКО ОД чаще всего имеет ассоциацию с поздним репродуктивным возрастом пациентки, что, по данным некоторых исследователей, увеличивает риск акушерских и перинатальных осложнений [54,42,77].

По данным многочисленных исследований, беременность при ЭКО ОД ассоциирована с увеличением частоты ГСД [86], гипертензивных расстройств [65, 46, 67], плацентарных аномалий [45], преждевременных родов [101], повышением частоты родоразрешения путем кесарева сечения [44]. В крупном популяционном исследовании [84] самыми частыми осложнениями беременности после ЭКО ОД были ГАГ (ОР 3,21; 95% ДИ 1,37–7,51) и преэклампсия (ОР 3,92; 95% ДИ 2,24–6,85), при этом не выявлено значимых различий в частоте гестационного сахарного диабета, предлежания и врастания плаценты, хориоамнионита, преждевременного разрыва плодных оболочек, кровотечения в послеродовом периоде. В исследовании Yadav V. с соавт. в 2018г. напротив, риск развития ГСД при использовании ОД был выше по сравнению с использованием аутоооцитов [103].

Согласно ретроспективному анализу данных Американского общества ВРТ (англ. SART, Society for Assisted Reproductive Technologies Writing Group) в отношении перинатальных исходов одноплодных беременностей, которые наступили с использованием ОД и собственных ооцитов, частота низкой массы тела при рождении в результате беременности, наступившей после программы ЭКО ОД (n=10 176), была значительно выше, чем при беременностях, наступивших после программы ЭКО с собственными ооцитами (n=49 252) (ОШ 1,21; 95% ДИ

1,13–1,30) [84]. Baker V.L. с соавт. сравнивал частоту рождения плода с низкой массой тела у женщин с одноплодной беременностью, наступившей в результате программы ЭКО ОД (n=12 862) и при ЭКО с использованием собственных ооцитов (n=55 846). У женщин после программы ЭКО ОД риск формирования низкой массы тела плода был выше, по сравнению с женщинами после ЭКО с собственными ооцитами (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,04–1,18) [29]. В проведенном нами исследовании также выявлено, что дети после ЭКО ОД значимо чаще являются маловесными к сроку гестации, по сравнению с новорожденными после ЭКО и ЭКО КРИО. Однако, в исследовании Трифоновой Н.С. с соавт. в 2017г не было выявлено статистически значимых различий в антропометрических показателях новорожденных при ЭКО ОД и ЭКО с собственными эмбрионами [20].

В нашем исследовании ЭКО с ОД ассоциировано со снижением материнских и акушерских осложнений. Вероятно, это связано с тем, что данная категория пациенток является более дисциплинированной и имеет большую заинтересованность в ведении здорового образа жизни, выполнению всех рекомендаций врачей акушеров-гинекологов и смежных специалистов, так как ввиду возрастных и психологических аспектов осознает, что их беременность более подвержена риску развития осложнений. Кроме того, при ЭКО ОД применяется ооцит донора с «молодым» генетическим материалом. Поскольку многие осложнения гестации связаны в том числе с возрастными изменениями в организме матери, что непосредственно влияет и на качество генетического материала, применение ооцитов доноров молодой возрастной группы способно снижать риск развития таких осложнений. Возможно, наши данные о снижении акушерских и материнских осложнений также связаны с тем, что возраст исследуемых пациенток с ЭКО ОД – соответствует среднему репродуктивному. Нельзя исключить тот факт, что пациентки хорошо осведомлены о возможности рождения ребенка с помощью ЭКО ОД, и обращение к врачу-репродуктологу происходит своевременно, до вступления в протокол ВРТ происходит компенсация всей соматической патологии. После наступления беременности наблюдение происходит междисциплинарно, с привлечением компетентных специалистов,

имеющих большой опыт в ведении беременности и родов у клинически сложной когорты пациенток.

Остается дискуссионным и имеющим весомый интерес у исследователей вопрос о влиянии гормональных препаратов, применяемых в программах ЭКО на развитие ГСД. В нашем исследовании подтверждена взаимосвязь применения ангагонистов ГнРГ и препаратов чМГ с повышенным риском развития ГСД, тогда как ЭКО в естественном цикле с однократным введением препарата – триггера овуляции в день трансвагинальной пункции, значительно снижает этот риск. Однако, в исследовании Мурзина А.В. с соавт. в 2022г получена взаимосвязь развития ГСД с применением ЭКО КРИО [14].

Данные проведенного нами исследования о повышении дозировки фолликулостимулирующих препаратов при низком уровне АМГ согласуются с литературными. Нами выявлено, что, чем ниже уровень АМГ, тем ниже шансы на развитие раннего ГСД, что можно объяснить ограниченным влиянием на организм женщины лекарственных средств с диабетогенным потенциалом.

В проведенном нами исследовании не было выявлено ассоциации СПЯ с развитием ГСД, возможно, это связано с тем, что пациентки обследованы на нарушение толерантности к глюкозе на прегравидарном этапе, консультированы врачом-эндокринологом. Кроме того, пациенткам с фенотипами A и D, сопровождающимися высокой частотой ожирения, избыточной массы тела и инсулинорезистентностью была предложена терапия мио-инозитолом и L-метилфолатом кальция для коррекции метаболических нарушений и, как следствие, улучшением исходов программ ЭКО. Однако, Chihiro Okoshi с соавт. в 2025г [36] при анализе данных 92774 женщин, у 2012 из них установлен СПЯ, выявил, что риск развития ГСД у женщин с СПЯ был выше ($p<0,001$). В исследовании Paola Quaresima [83] также выявлено, что СПЯ является важным предиктором развития ГСД, а применение мио-инозитола на прегравидарном этапе играет важную роль в снижении инсулинорезистентности, так как мио-инозитол способствует перемещению GLUT-4 к плазматической мембране и улучшает

утилизацию глюкозы, мио-инозитол приводит к значительному снижению индекса HOMA и потребности в инсулинотерапии.

Наблюдение за течением беременности выявило интересные данные о встречаемости анемии у пациенток с ГСД: наличие анемии снижало риск развития ГСД. Этот постулат согласуется с некоторыми литературными данными и связан, по-видимому, с влиянием избытка железа на чувствительность к инсулину во всех тканях, способствуя развитию ГСД, так как нарушается метаболизм глюкозы и возникает инсулинорезистентность. В исследовании Tiongco RE и соавт. в 2019г [92] выявлено, что у беременных с наличием железодефицитной анемии (ЖДА) вероятность ГСД на 39% ниже.

Нами не было выявлено ассоциации ЭКО и ГСД с развитием акушерских осложнений, вероятно, это связано с наличием прегравидарной подготовки, тщательным наблюдением за течением беременности, своевременной инициацией инсулинотерапии, родоразрешением в регламентированные сроки гестации. Проведен анализ акушерских и перинатальных исходов при раннем и позднем ГСД, в результате которого нами были получены данные, свидетельствующие об отсутствии ассоциации акушерских и перинатальных осложнений с ранним или поздним диагностированием ГСД. Немногочисленные исследования свидетельствуют о том, что беременность с ГСД после ЭКО сопряжена с повышенным риском развития акушерских и перинатальных осложнений [57].

В нашем исследовании при анализе плацент были получены данные о том, что ГСД на инсулинотерапии повышает шансы развития высокой массы плаценты. Исследования плацент после ЭКО с ГСД в зависимости от способа компенсации ГСД крайне немногочисленны. В исследовании Мурзина А.В. с соавт. [14] в 2024г. при анализе массы плацент выявлено, что при беременности после ВРТ, осложнившейся ГСД, масса плаценты значимо больше, чем при беременности после ВРТ без ГСД. В нашем исследовании не было отмечено значимых различий в строении плацент в зависимости от способа компенсации ГСД. Важным наблюдением является то, что значимые различия в строении плацент при разных способах компенсации ГСД не были выявлены: своевременное выявление, лечение

и коррекция терапии, междисциплинарное наблюдение врачей за данной группой пациенток обеспечило нормальное функционирование плаценты и, как результат, отсутствие перинатальных осложнений у изучаемых групп. Однако, в исследовании Айламазян Э.К. с соавт. [1] при ГСД на инсулинотерапии было выявлено несоответствие строения плацент с преобладанием промежуточного типа ворсин, склероз и фиброз стромы стволовых ворсин, спазм и облитерация стволовых артерий, сужение и массивное отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве, а также более частые признаки субкомпенсированной плацентарной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет – одно из грозных и распространенных осложнений беременности. Проведенное исследование продемонстрировало, что прегравидарная подготовка пациенток перед применением программ ЭКО, своевременное выявление и должное лечение ГСД способно снизить частоту встречаемости акушерских и перинатальных осложнений. В проведенном нами исследовании выявлены предрасполагающие к развитию ГСД факторы. Их стоит учитывать при выборе протокола ЭКО.

Риск развития ГСД после ЭКО значимо увеличивается у женщин с избыточной массой тела и ожирением. К предрасполагающим факторам развития ГСД можно отнести применение программы стимуляции суперовуляции с применением антагонистов ГнРГ и препаратов чМГ. Реже ГСД развивается в естественном цикле при применении криопротокола ЭКО. Отягощенная по сахарному диабету наследственность предрасполагает к развитию раннего ГСД, вероятно, у данных пациенток, помимо физиологической инсулинорезистентности, обусловленной действием плацентарных гормонов, имеет место генетическая предрасположенность к формированию сахарного диабета 2 типа.

Учитывая результаты исследования, применение ЭКО при наличии ГСД существенно не влияет на развитие акушерских и перинатальных осложнений. Выявлено, что ЭКО ОД ассоциировано с рождением плода, малого для срока гестации, однако, эти новорожденные наблюдались в физиологическом отделении неонатологии и были выписаны домой в декретируемые сроки. Проанализировано влияние раннего и позднего ГСД на развитие акушерских и перинатальных осложнений. Не получено взаимосвязи выявления ГСД на ранних сроках с развитием акушерских и перинатальных осложнений, срока и способа родоразрешения у исследуемых пациенток. Однако, стоит учитывать, что наблюдаемые пациентки с начала беременности находились под тщательным наблюдением мультидисциплинарной бригады врачей.

При анализе плацент пациенток после ЭКО с диагностированным ГСД выявлено, что беременные, которым применяется инсулинотерапия, имеют

повышенный риск формирования высокой массы плаценты. В результате нашего исследования не было установлено различий при морфологической и функциональной оценке плацент в зависимости от способа лечения ГСД. Учитывая значительное увеличение беременностей после ВРТ, осложненных ГСД, исследование морфорфофункциональных особенностей плацент у данной группы пациенток крайне важно. Изучение способа лечения ГСД у беременных после применения программ ЭКО на строение и функционирование плаценты может стать важным этапом в профилактике, своевременной диагностике и лечении данной группы пациенток для предупреждения развития акушерских и перинатальных осложнений.

Несмотря на полученные данные, женщины с бесплодием, наличием ЭКО и ГСД являются сложными мультидисциплинарными пациентками, так как представляют собой группу высокого риска по развитию осложнений как во время беременности, так и риска развития СД 2-го типа в будущем. Необходим персонализированный подход к каждой пациентке с бесплодием, как на этапе планирования беременности, так и при вступлении в программу ЭКО, вынашивании беременности, при ее осложнении ГСД.

Перспективным направлением в прогностическом анализе развития ГСД после применения программ ЭКО представляет построение модели машинного обучения, основанного на многофакторном анализе значимых клинических, лабораторных, анамнестических данных для помощи врачам-клиницистам в формировании индивидуального подхода к ведению пациенток на этапе планирования беременности, при вступлении в программы ЭКО, а также при вынашивании беременности и родоразрешении с целью достижения оптимальных результатов по предотвращению развития акушерских и перинатальных осложнений, как краткосрочных, так и долгосрочных.

ВЫВОДЫ

1. В исследовании ГСД после применения программ ЭКО развился в 62% наблюдений (95% ДИ 54,5-69%). Установлено, что прегестационное ожирение (каждые +1 единица ИМТ увеличивали вероятность ГСД на 6%), отягощенный семейный анамнез по сахарному диабету и сниженный уровень АМГ являются независимыми предикторами ГСД, тогда как анемия беременных ассоциирована с уменьшением риска на 63% ($p<0,05$).

2. Повышенные дозировки антагонистов ГнРГ и человеческого менопаузального гонадотропина в протоколах стимуляции суперовуляции демонстрируют ассоциацию с развитием ГСД (по критериям ПГТТ без углеводной нагрузки), что указывает на их потенциальное диабетогенное действие. Одновременно выявленная гиперэстрогения (характеризующаяся повышенным уровнем эстрадиола как в цикле стимуляции, так и на 21-е сутки после переноса эмбриона) является независимым фактором риска развития ГСД.

3. Акушерские и перинатальные исход после применения программ экстракорпорального оплодотворения не демонстрируют значимых различий от сроков диагностики ГСД. В группе ЭКО с использованием ооцитов донора отмечено снижение частоты осложнений по сравнению с другими методами – осложнения встречались в 3,2% случаев 95% ДИ (1%; 16,7%). Перинатальные исходы не зависят от типа протокола ЭКО, однако применение ооцита донора ассоциировано с повышенным риском рождения малого для гестационного возраста ребенка.

4. Плаценты у пациенток с гестационным сахарным диабетом после экстракорпорального оплодотворения характеризовались меньшей массой ($p=0,031$), но сопоставимой морфофункциональной сохранностью (все $p>0,05$). Диетотерапия снижала риск формирования плацент высокой массы (76-89П) в 6,7 раз ($p=0,002$), что может отражать эффективность ранней метаболической коррекции.

5. Разработанная математическая модель прогнозирования развития гестационного сахарного диабета у беременных после применения программ экстракорпорального оплодотворения, имея прогностическую ценность отрицательного результата (вероятность отсутствия ГСД) 94%, позволит оптимизировать подход к ведению данной группы пациенток на разных этапах клинического наблюдения.

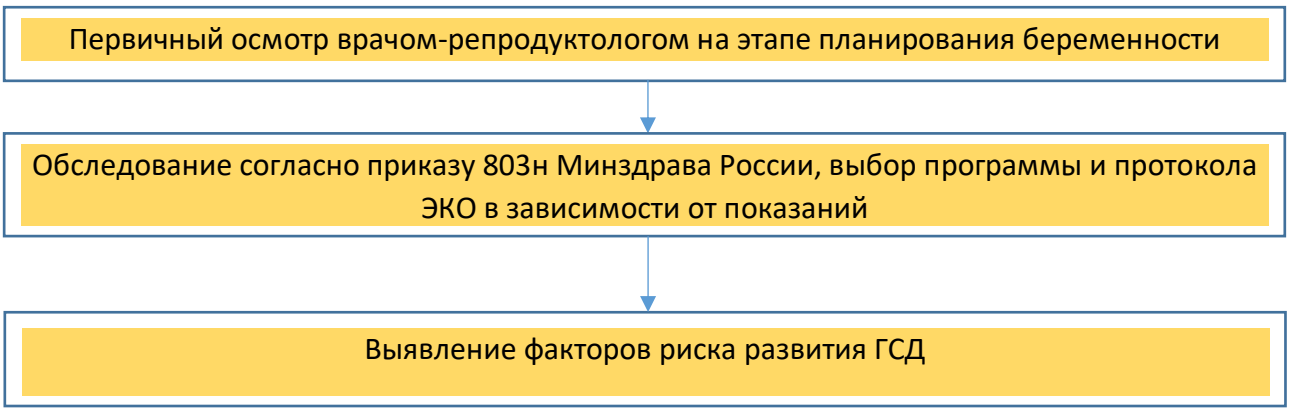
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

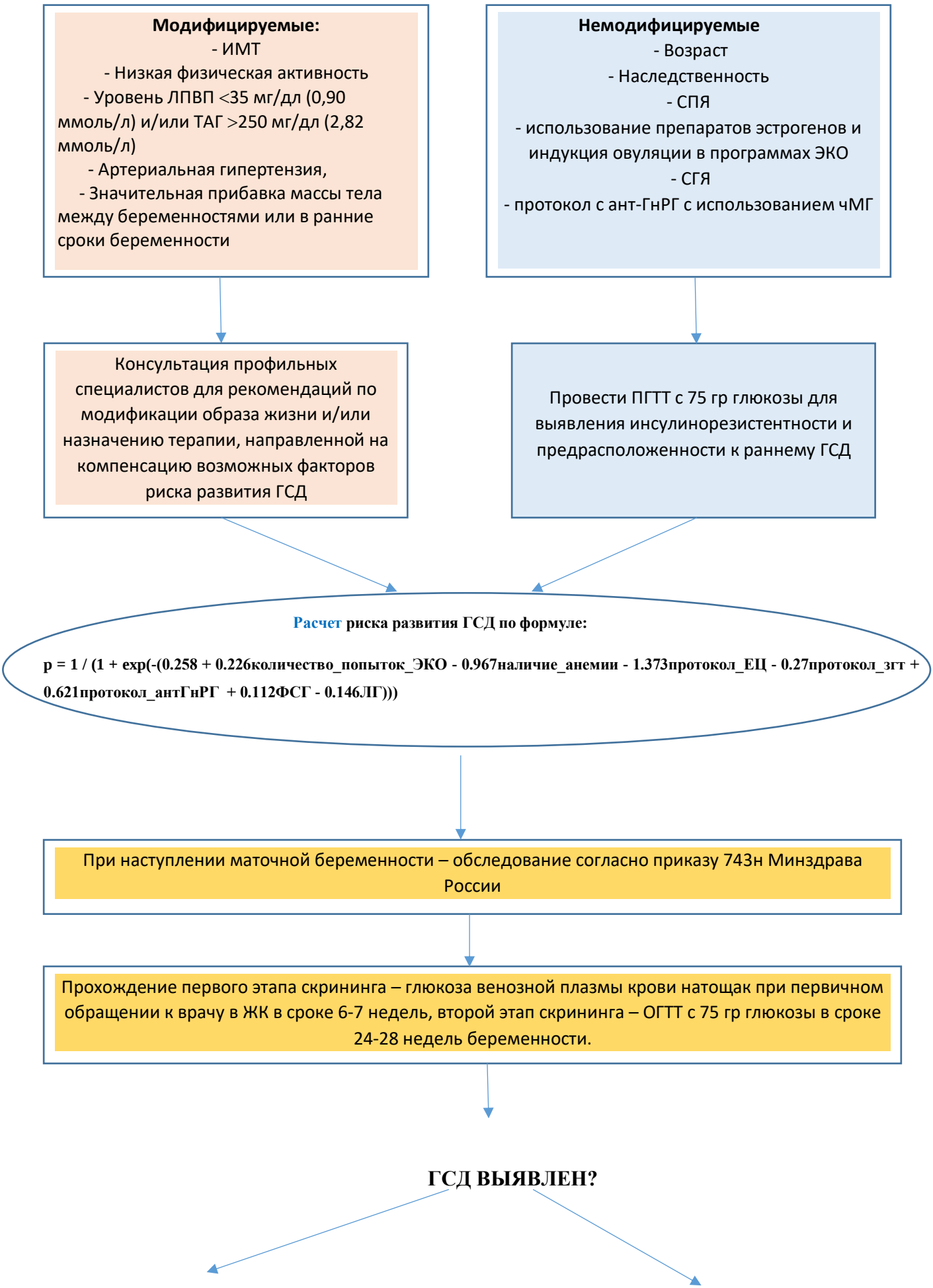
1. На этапе планирования беременности пациенткам с бесплодием должна проводиться оценка возможных модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития гестационного сахарного диабета. При выявлении изменяемых факторов риска, своевременно должны быть даны рекомендации по их модификации.

2. При наступлении беременности у пациенток после экстракорпорального оплодотворения рекомендовано проводить ранний скрининг на нарушение углеводного обмена – анализ крови на уровень глюкозы в венозной плазме в сроке 6-7 недель маточной беременности в случае отсутствия противопоказаний, способствующих искажению результатов теста.

3. Беременные после применения программ экстракорпорального оплодотворения, у которых развился гестационный сахарный диабет, должны быть подвержены пристальному наблюдению профильных врачей с целью своевременной диагностики и выработке тактики лечения для достижения оптимальных акушерских и перинатальных исходов.

4. Тактика ведения пациенток, разработанная с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов, может быть представлена следующим образом:




Модифицируемые:
- ИМТ
- Низкая физическая активность
- Уровень ЛПВП <35 мг/дл (0,90 ммоль/л) и/или ТАГ >250 мг/дл (2,82 ммоль/л)
- Артериальная гипертензия,
- Значительная прибавка массы тела между беременностями или в ранние сроки беременности
Немодифицируемые
- Возраст
- Наследственность
- СПЯ
- использование препаратов эстрогенов и индукция овуляции в программах ЭКО
- СГЯ
- протокол с ант-ГнРГ с использованием чМГ
Консультация профильных специалистов для рекомендаций по модификации образа жизни и/или назначению терапии, направленной на компенсацию возможных факторов риска развития ГСД
Провести ПГТТ с 75 гр глюкозы для выявления инсулинорезистентности и предрасположенности к раннему ГСД
Расчет риска развития ГСД по формуле:
p = 1 / (1 + exp(-(0.258 + 0.226количество_попыток_ЭКО - 0.967наличие_анемии - 1.373протокол_ЕЦ - 0.27протокол_згт + 0.621протокол_антГнРГ + 0.112ФСГ - 0.146ЛГ)))
При наступлении маточной беременности – обследование согласно приказу 743н Минздрава России
Прохождение первого этапа скрининга – глюкоза венозной плазмы крови натощак при первичном обращении к врачу в ЖК в сроке 6-7 недель, второй этап скрининга – ОГТТ с 75 гр глюкозы в сроке 24-28 недель беременности.
ГСД ВЫЯВЛЕН?

ДА **НЕТ**

Консультация врача-эндокринолога, составление индивидуального плана питания и физической активности. Непрерывное мониторирование уровня глюкозы, возможность ведения электронного дневника питания с оценкой врачом-эндокринологом, своевременная инициация инсулинотерапии. Оптимизация тактики ведения беременности, своевременное решение вопроса о способе и сроке родоразрешения в учреждении 3 уровня

1. Через 6-12 недель после родоразрешения провести ПГТТ с 75 гр глюкозы для исключения СД 2 типа у матери.
2. Ежегодный контроль уровня глюкозы венозной плазмы крови натощак.

Обследование и ведение беременности согласно приказу МЗ РФ 743н и 803н

Рисунок 4.1. Алгоритм ведения пациенток.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ – антимюллеров гормон

А-ГнРГ – агонист гонадотропин-релизинг-гормона

Ант-ГнРГ - антагонист гонадотропин-релизинг-гормона

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ГАГ – гестационная артериальная гипертензия

ГСД – гестационный сахарный диабет

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЕЦ – естественный цикл

ЗГТ – заместительная гормональная терапия

ИМТ – индекс массы тела

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

ЛГ – лютеинизирующий гормон

НМГ – непрерывный мониторинг глюкозы

ОД – ооцит донора

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ПЦПР- прогностическая ценность положительного результата

ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата

РАРЧ – Российская Ассоциация Репродукции Человека

САД – систолическое артериальное давление

СПЯ – синдром поликистозных яичников

ТТГ – тиреотропный гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

чМГ – человеческий менопаузальный гормон

ЭКО – экстракопроральное оплодотворение

ЭКО КРИО – криопротокол при экстракорпоральном оплодотворении

ЭКО ОД – экстракорпоральное оплодотворение с ооцитом донора

AUC - Area Under the ROC Curve

E2 – эстрадиол

ROC - receiver operating characteristic

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Айламазян Э.К, Абашова Е.И., Аржанова О.Н. и др. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 52 с.

2. Айламазян, Э.К. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019, - 245с.

3. Аномалии объема амниотической жидкости (маловодие, многоводие). Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2024, -6с.

4. Баринова, И.В. Диагностическая ценность массы плаценты как критерия функционального состояния фетоплацентарного комплекса / И.В. Баринова, Ю.Б Котов, Г.А. Скляренко, В.М. Гурьева, Ф.Ф. Бурумкулова, А.П. Мельников, Н.В. Шидловская // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. - № 5. – С. 3-6.

5. Волков, А. Е. Экстрахориальная плацентация : [Часть 2] Перинатальные исходы / А. Е. Волков, В. В. Волошин. // Пренатальная диагностика. – 2020. – № 19 (3). – С. 210–219.

6. Гестационный сахарный диабет. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2024.-15с.

7. Дедов, И.И. Морбидное ожирение. М.: МИА, 2014. 605 с.

8. Демидова, Т.Ю. Патофизиологические аспекты развития гестационного сахарного диабета. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;10(II):86–91.

9. Женское бесплодие. Клинический рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2024, -11с.

10. Истмико-цервикальная недостаточность. Клинический рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2024, -4с.

11. Коробков, Д. М. Трубно-перитонеальное бесплодие у женщин репродуктивного возраста и его клинико-факторный анализ [Электронный ресурс] // Бюллетень науки и практики. - 2016. - № 12. - С. 186-189. - Режим доступа: http://www.bulletennauki.com/korobkov-dm (дата обращения 15.06.2017)

12. Корсак, В.С. Регистр ВРТ Общероссийской общественной организации «Российская Ассоциация Репродукции Человека». Отчет за 2020 год/ В.С. Корсак, А.А. Смирнова, О.В. Шурыгина// Проблемы репродукции. – 2022. – Т.28, №6. – С. 12-27.

13. Краснопольский, В.И. Гестационный сахарный диабет — новый взгляд на старую проблему. Акушерство и гинекология. 2010; 2: 3—6.

14. Мурзин, А.В. Влияние гестационного сахарного диабета на морфофункциональное состояние плацент у пациенток после применения вспомогательных репродуктивных технологий. //Мать и Дитя в Кузбассе. 2024 №2(97). С. 20-29.

15. Неверова, Н.Е. Экстракорпоральное оплодотворение – эффективный метод лечения бесплодия. Оренбургский медицинский вестник. 2015; том III, №1 (9): 23-25.

16. Недостаточный рост плода, требующий предоставление медицинской помощи матери. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2024, -7с.

17. Петрухин, В.А. Гестационный сахарный диабет: факторы риска, контроль гликемии и профилактика диабетической фетопатии. Рос вестн акуш-гин 2007; 7: 3: 47—51.

18. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде.

Клинические рекомендации Министерства хдравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2021, -5с.

19. Приказ Минздрава России от 31.07.2020 N 803н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению".-URL: https://base.garant.ru/74776088/ (дата обращения 15.06.2025г.).

20. Трифонова, Н.С. Клинические особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин после экстракорпорального оплодотворения с применением донорских овоцитов. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017;17(1):46 52.

21. Фурсенко, В.А. Анализ влияния нарушений жирового и углеводного обмена на течение беременности и здоровье потомства после использования вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2018;24(6):83 90.

22. Ход, М. Инициатива Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) по гестационному сахарному диабету: практическое руководство по диагностике, ведению и уходу.Int J Gynaecol Obstet (2015) 131 (Приложение 3): S173–211.

23. American College of Obstetricians and Gynecologists. Perinatal risks associated with assisted reproductive technology. Committee Opinion No. 671 Obstet. Gynecol. 2016;128:61-68.

24. Angueira, A.R. New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. Diabetes. 2015;64(2):327-34.

25. Ashrafi, M. Risk of gestational diabetes mellitus in patients undergoing assisted reproductive techniques. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 May;176:149-52.

26. Arzhanova, O. Risk of developing gestational diabetes in women after assisted reproductive technologies. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2019;68(2):17-22.

27. Ayla, C. Early predictors of gestational diabetes mellitus in IVF-conceived pregnancies. 2021: 27(6): 579-585.

28. Azziz, R. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril. 2009;91(2):456-88.

29. Baker, V.L. Association of number of retrieved oocytes with live birth rate and birth weight: an analysis of 231,815 cycles of in vitro fertilization. Fertil. Steril. 2015; 103(4): 931-8.

30. Benhalima, K. Women with Mild Fasting Hyperglycemia in Early Pregnancy Have More Neonatal Intensive Care Admissions. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2021, 106, E836–E854.

31. Berglund, A. Morbidity, Mortality, and Socioeconomics in Females With 46,XY Disorders of Sex Development: A Nationwide Study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 103, 1418–1428.

32. Busnelli, A. Untangling the independent effect of endometriosis, adenomyosis, and ART-related factors on maternal, placental, fetal, and neonatal adverse outcomes: results from a systematic review and meta-analysis, Human Reproduction Update, Volume 30, Issue 6, November-December 2024, Pages 751–788.

33. Cosson, E. Prognosis Associated with Sub-types of Hyperglycaemia in Pregnancy. J. Clin. Med. 2021, 10, 3904.

34. Cheng, Y. The association of elevated serum ferritin concentration in early pregnancy with gestational diabetes mellitus: a prospective observational study. Eur J Clin Nutr. 2020;74(5):741-748.

35. Chih, H.J. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses / H.J. Chih, F.T.S. Elias, L. Gaudet // Biomed Central Pregnancy and Childbirth. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 449.

36. Okoshi, C. Risk of Gestational Diabetes in Women With PCOS Based on Body Mass Index: The Japan Environment and Children's Study. J Clin Endocrinol Metab. 2025 Mar 17;110(4):e1167-e1172.

37. Dayan, N. Severe maternal morbidity in women with high BMI in IVF and unassisted singleton pregnancies. Hum Reprod. 2018 Aug 1;33(8):1548-1556.

38. Egan, A.M. A review of the pathophysiology and management of diabetes in pregnancy / A.M. Egan, M.L. Dow, A.A. Vella A// Mayo Clin. Proc.- 2020.- Vol. 95, №12.- P. 2734-2746.

39. Ehlers, E. Placental structural abnormalities in gestational diabetes and when they develop: A scoping review / E. Ehlers, O. Talton, D. Schust // Placenta. - 2021.- Vol.116.- P. 58-66.

40. Feng, C. Impacts of different methods of conception on the perinatal outcome of intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. Sci. Rep. 2018;8(1):3985.

41. Ghanem, Y.M. Potential risk of gestational diabetes mellitus in females undergoing in vitro fertilization: a pilot study. Clin Diabetes Endocrinol 10, 7 (2024).

42. Glasser, S. Primiparity at very advanced maternal age (≥45 years). Fertility and Sterility. 2011;95(8):2548-2551.

43. Graham, M.E. Assisted reproductive technology: Short- and long-term outcomes / M.E. Graham, A. Jelin, A.H. Hoon // Dev. Med. Child. Neurol. -2023.- Vol.65, №1.- P. 38-49.

44. Guilbaud, L. Obstetric and perinatal outcomes of twin gestations after oocyte donation. Am J Obstet Gynecol. 2015;212:1-40.

45. Gundogan, F. Placental pathology in egg donor pregnancies. Fertil Steril. 2010;93:397-404.

46. Hibino, Y. Impact of egg donation deliveries from domestic and overseas sources on maternal care: a questionnaire survey of Japanese perinatal physicians. Environmental Health and Preventive Medicine. 2014;19:4:271-278.

47. Holst, S. (2016) Fertility Problems and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Nationwide Cohort Study. Fertility and Sterility, 106, 427-434.

48. Homburg, R. Polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol. 2008;22:261-24.

49. Hu, X. Iron-load exacerbates the severity of atherosclerosis via inducing inflammation and enhancing the glycolysis in macrophages. J Cell Physiol. (2019) 234:18792–800.

50. IDF Diabetes Atlas. 9th edition. Brussels; 2019. International Diabetes Federation. – URL: https://diabetesatlas.org/resources/previous-editions/ (дата обращения 22.03.2020).

51. IDF Diabetes Atlas. 10th edition. Brussels; 2021. International Diabetes Federation. – URL: https://diabetesatlas.org/resources/previous-editions/ (дата обращения 01.05.2025).

52. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care. 2010;33(3):676-682.

53. Jirge, P.R. Assisted reproduction in polycystic ovarian disease: A multicentric trial in India. J Hum Reprod Sci. 2013 Jan;6(1):49-53.

54. Khalil, A. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2013;42(6): 634-643.

55. Khambalia, A.Z. High maternal iron status, dietary iron intake and iron supplement use in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective study and systematic review. Diabet Med. 2016;33(9):1211-21.

56. Kjerulff, L.E. Pegnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 204(558):e551–e556.

57. Kouhkan, A. Obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies conceived via assisted reproduc tive technology complicated by gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2018;14:18:1:495.

58. Lao, T.T. Maternal hemoglobin and risk of gestational diabetes mellitus in chinese women. Obstet Gynecol. 2002;99:807-812.

59. Lao, T.T. Impact of iron deficiency anemia on prevalence of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2004;27(3):650-656.

60. Lao, TT. Maternal serum ferritin and gestational impaired glucose tolerance. Diabetes Care. 1997;20(9):1368-1369.

61. Lapolla, A. Proteomic approaches in the study of placenta of pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus / A. Lapolla, P. Traldi // Biomedicines. – 2022.- Vol.10, № 9.- P. 22-72.

62. Law, K.P. The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus: Deductions from three-part longitudinal metabolomics study in China. Clinica Chimica Acta. 2017;468:60-70. Available from http:// dx.doi.org/10.1016/j.cca.2017.02.008. Le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K. et al. SCALE Obesity Prediabetes NN8022–1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017;389(10077):1399–1409.

63. Lawlor, D.A. Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat

mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort. Diabetologia. 2010;53(1):89–97.

64. Lei, L.L. Perinatal Complications and Live-birth Outcomes following Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study. Chin Med J 2019;132:2408–2416.

65. Le Ray, C. Association between oocyte donation and ma ternal and perinatal outcomes in women aged 43 years or older. Hum Reprod. 2012;27:3:896-901.

66. Le Roux, CW. SCALE Obesity Prediabetes NN8022–1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. Lancet. 2017;389(10077):1399–1409.

67. Levron, Y. The ‘immunologic theory’ of preeclampsia revisited: a lesson from donor oocyte gestations. Am J Obstet Gynecol. 2014;211:4:383-385.

68. Liu, X. A retrospective study of supplemental iron intake in singleton pregnancy women with risk of developing gestational diabetes mellitus. Medicine. 2018;97(26):e10819.

69. Lois Donovan. Screening Tests for Gestational Diabetes: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med.2013;159:115-122.

70. Madnani, N. Polycystic ovarian syndrome. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013;79(3):310-21.

71. Mao, L. Pregestational body mass index, weight gain during first half of pregnancy and gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study // Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2015. – Vol. 36. №5. – P.416-420.

72. Maroufizadeh, S. Risk of gestational diabetes mellitus following assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of 59 cohort studies. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 34(16), 2731–2740.

73. Mayur, P. 'Size does matter': Prophylactic gonadectomy in a case of Swyer syndrome. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2019 Apr;48(4):283-286.

74. Melkozerova, O.A. Effect of gestational diabetes mellitus on the risk of obstetric and perinatal complications in pregnant women after assisted reproductive technologies. Problemy Reproduktsii (Russian Journal of Human Reproduction). 2023;29(2):31–41. (In Russ.).

75. Murphy, R. Monogenic diabetes and pregnancy. Obstet Med. 2015;8(3):114-20.

76. Nakamura, T. Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases. Biochim Biophys Acta, Gen Subj. (2019) 1863:1398–409.

77. Ogawa, K. Association between very advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a cross sectional Japanese study. BMC Pregnancy & Childbirth. 2017;17(1):349.

78. Ostafiichuk, S.O. Associations of enos Glu298asp (G894T) endothelial dysfunction gene polymorphisms with metabolic disorders in pathological pregnancy / S.O. Ostafiichuk, P.M. Prudnikov, P.R. Volosovskiy // Wiadomości Lekarskie. -2022.- №5.- P. 1362-1369.

79. Petersen, S.H. Time trends in placenta-mediated pregnancy complications after assisted reproductive technology in the Nordic countries / S.H. Petersen, C. Bergh, M. Gissler // Am. J. Obstet. Gynecol.- 2020.- Vol.223, №2.- P. 2261-2291.

80. Pinborg, A. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. Human Reproduction Update. 2013;19:87-104.

81. Qin, J. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. Fertil Steril. 2016;105:1:73-85.

82. Quaresima, P. Gestational diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome, a position statement from EGOI-PCOS. Front. Endocrinol. 16:1501110.

83. Rayanagoudar, G. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. Diabetologia. 2016 Jul;59(7):1403-1411.

84. Rodriguez-Wallberg, K.A. Increased incidence of obstetric and perinatal complications in pregnancies achieved using donor oocytes and single embryo transfer in young and healthy women. A prospective hospital-based matched cohort study. Gynecol. Endocrinol. 2019; 35(4): 314-9.

85. Rittenberg, V. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis // Reprod Biomed Online. 2011. Vol. 23. P.421.

86. Sheffer-Mimouni, G. Factors influencing the obstetric and perinatal outcome after oo cyte donation. Hum Reprod. 2002;17:2636-2640.

87. Shiqiao, H. Risk factors of gestational diabetes mellitus during assisted reproductive technology procedures. Gynecol Endocrinol. 2020;36(4):318-321.

88. Soria-Contreras, D.C. History of Infertility and Pregnancy Outcomes in Project Viva: A Prospective Study. BMC Pregnancy and Childbirth, 22, Article No. 549.

89. Steinberg, W.M. Impact of Liraglutide on Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in Participants with Overweight/ Obesity and Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled Data From the SCALE Clinical Development Program. Diabetes Care. 2017;40(7):839–848.

90. Sullivan-Pyke, C.S. In vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. Seminars in Perinatology. 2017;41(6):345-353.

91. Tang, R. Novel mutation in FTHL17 gene in pedigree with 46,XY pure gonadal dysgenesis. Fertility and Sterility 111, 1226-1235.

92. Tiongco, R.E. Association of maternal iron deficiency anemia with the risk of gestational diabetes mellitus: a meta- analysis. Arch Gynecol Obstet. 2019;299(1):89-95.

93. Thomakos, P. The diagnosis of gestational diabetes mellitus and its impact on in vitro fertilization pregnancies. A pilot study. J Diabetes Complicat. 2021;35(6):107914.

94. Van der Steeg, J.W. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile ovulatory women // Hum Reprod. 2008. Vol. 23. P. 324–328.

95. Wang, J. Pregnancy outcomes of Chinese women undergoing IVF with embryonic cryopreservation as compared to natural conception. BMC Pregnancy Childbirth. 2021 Jan 9;21(1):39.

96. Wang, Y.A. Higher Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus Following Assisted Reproduction Technology Treatment. Human Reproduction (Oxford, England), 28, 2554-2561.

97. Wang, C. Evaluation of the Value of Fasting Plasma Glucose in the First Trimester for the Prediction of Adverse Pregnancy Outcomes. Diabetes Res. Clin. Pr. 2021, 174, 108736.

98. Wiser, A. Outcome of pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a follow-up beyond the second trimester. Hum Reprod 2005; 20: 4: 910—914.

99. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization. (2016). Available from: www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health|anc-positive-pregnancy-experience/en/.

100. The World Health Organization. Infertility (Electronic resource). 2024. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility (accessed 11.04.2025).

101. Wolff, K.M. Advanced maternal age and perinatal outcome: oocyte recipiency versus natural conception. Obstet Gynecol. 1997;89:519-523.

102. Wu, L. Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis and subgroup analysis. Sci Rep. 2016;6:30-39.

103. Yadav, V. Comparison of obstetric outcomes of pregnancies after donor-oocyte in vitro fertilization and self-oocyte in vitro fertilization: A retrospective cohort study. J. Hum. Reprod. Sci. 2018; 11(4): 370–75.

104. Ye, Y. Early-pregnancy intermediate hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes among women without gestational diabetes. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2022, 107, E1541–E1548.

105. Zhao, L. Dietary intake of heme iron and body iron status are associated with the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Asia Pac J Clin Nutr. 2017; 26(6):1092-1106.

106. Zhu, B. Iron-Related Factors in Early Pregnancy and Subsequent Risk of Gestational Diabetes Mellitus: the Ma'anshan Birth Cohort (MABC) Study. Biol Trace Elem Res. 2019;191(1):45-53.