МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ «МОСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ»

На правах рукописи

ПАНОВ АНТОН ЕВГЕНЬЕВИЧ

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ НА ФОНЕ ГИПЕРГЛИКЕМИИ, ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

3.1.4 – Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители: д.м.н. Чечнева М.А.
д.м.н. Бурумкулова Ф.Ф.

Москва – 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ	**Стр.**
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I. ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА АКТУАЛЬНУЮ ТЕМУ	14
1.1. Современные критерии диагностики и коррекции гестационного сахарного диабета	14
1.2. Современные представления о формировании диабетической фетопатии у плода	20
1.3. Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии	28
1.4. Особенности течения беременности при генетически обусловленной форме сахарного диабета типа MODY	37
ГЛАВА 2.МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Дизайн исследования	40
2.2. Методы исследования	42
2.2.1. Клинические и лабораторные методы обследования	42
2.2.2. Молекулярно-генетические методы исследования	44
2.2.3. Ультразвуковые методы исследования	44
2.2.4. Оценка состояния новорожденных	52
2.3. Методы статистической обработки данных	53
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И АКУШЕРСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	55
3.1. Особенности анамнеза и течения беременности у пациенток исследуемых групп	55
3.2. Анализ родоразрешения у пациенток исследуемых групп	65
3.3. Оценка перинатальных исходов у пациенток исследуемых групп	70

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ФОРМИРОВАНИЯ МАКРОСОМИИ ПЛОДА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ	75
4.1. Ультразвуковые предикторы формирования макросомии плода, обусловленной различными типами гипергликемии	78
4.2. Сравнительная характеристика пациенток исследуемых групп в зависимости от времени прогнозирования макросомии у плодов	85
4.3. Сравнение эффективности различных фетометрических перцентильных таблиц для ранней диагностики макросомии плода у матерей с гипергликемией впервые выявленной во время беременности	87
4.4. Примеры эффективности использования различных перцентильных шкал в клинической практике у пациенток с MODY2	94
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

По данным Международной Федерации по диабету (IDF) в 2019 году 21,3 млн (16,2%) детей родились от матерей с гипергликемией. В 86,4% случаев гиперкликемия была вызвана гестационным сахарным диабетом (ГСД), 7,4% – сахарный диабет (СД) 1-го и 2-го типов, впервые выявленными во время беременности, и в 6,2% – другими типами СД, выявленными до наступления беременности [82].

На сегодняшний день особый интерес представляют пациенты с генетически детерминированными типами СД, доминантно наследуемыми вариантами заболевания, обусловленные дефектами одного из генов, регулирующих функцию, β-клеток, среди которых, прежде всего, выделяют подтипы диабета MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young – диабет зрелого типа у молодых) [11,12,26,63,91]. На сегодняшний день выявлено 14 подтипов MODY (MODY1 – MODY14), каждый из которых ассоциирован с мутациями в определенном гене: HNF4A, GCK, HNF1A, PDX1, HNF1B, NEUROD1, KLF11, CEL, PAX4, INS, BLK, KCNJ11 и ABCC8 [26,90].

По данным ряда авторов генетически обусловленные формы СД могут составлять до 50% в структуре гипергликемии, впервые выявляемой во время беременности [18, 24,74].

Клинически дифференцировать тип СД, выявленный только во время беременности крайне сложно, в связи с чем подтипы MODY могут быть ошибочно классифицированы как СД 1-го типа (СД1), что повлияет на тактику наблюдения пациентки. Вероятность наследования данных форм составляет 50%, поэтому необходимо уточнять наличие данной мутации у ребенка с целью исключения ошибочной диагностики СД 1-го типа при выявлении у него гипергликемии [24,26,74].

Гипергликемия во время беременности значительно увеличивает риск неблагоприятных исходов беременности и оказывает долгосрочное негативное воздействие на здоровье матери и ребенка, «метаболическое программирование», которое включает предрасположенность к ожирению, метаболическому синдрому, СД 2-го типа (СД2), артериальной гипертензии в более позднем периоде жизни [3,7,9,13,20,42].

В работах M. Landon et al. показано, что наряду со своевременным выявлением ГСД, изменение образа жизни и инсулинотерапия приводят к улучшению перинатального исхода и снижению частоты акушерских осложнений [96].

В исследовании HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) выявлена прямая связь между увеличением степени гипергликемии у матери с ГСД и такими неблагоприятными исходами беременности, как масса новорожденного >90 перцентиля (П), концентрация С-пептида в пуповинной крови >90П, неонатальная гипогликемия и увеличение частоты кесарева сечения (КС) [97].

Наиболее частым осложнением внутриутробной гипергликемии, независимо от типа СД у матери, является развитие диабетической фетопатии (ДФ).

ДФ – это преходящие эндокринные нарушения и нарушения обмена веществ, специфичные для плода и новорожденного, являющиеся следствием эндокринных и метаболических нарушений в организме матери и нарушений эндокринной, а вслед за этим и остальных функций плацентарного комплекса [2,5,6,8,30].

Самым распространенным признаком ДФ является макросомия, т.е. увеличение размеров плода выше 90П по нормативным ультразвуковым (УЗ) таблицам для данного срока гестации. Макросомия плода встречается в 15-45% при ГСД, что в 3 раза превышает популяционную частоту и напрямую зависит от уровня гликемии у матери [8,10,32,36].

Одним из основных методов диагностики ДФ и макросомии является ультразвуковое исследование (УЗИ). На основании соотношения параметров окружности головы (ОГ) к окружности живота (ОЖ) плода выделяют симметричный (конституциональный – 70%) и ассиметричный (ассоциированный с гипергликемией у матери – 30%) типы макросомии. Для верификации типа макросомии еще в первом триместре уточняется срок беременности, личный и семейный анамнез, в дальнейшем анализируют данные динамического УЗИ на протяжении гестации [31,32,35,39].

Согласно Российскому Национальному консенсусу 2012 года увеличение живота плода при УЗ-исследовании больше 75П по нормативным таблицам, при установленном диагнозе СД во время беременности, должно заставить врача эндокринолога задуматься о назначении инсулинотерапии [16]. В настоящее время существует, по меньшей мере, 10 нормативных таблиц для оценки параметров плода, используемых в клинической практике в России. Не так редко даже в рамках одного и того же медицинского учреждения можно обнаружить использование различных номограмм, что осложняет отслеживание роста плода и запутывает клиницистов. Все это затрудняет процесс проведения консультирования [48,51].

Решением этой проблемы может стать принятие и внедрение в клиническую практику в России единых стандартов по оценке роста плода. Крайне перспективным выглядит недавний проект ВОЗ INTERGROWTH-21st, внедренный более чем в восьми странах мира с 2009 по 2018 годы. Высокая стандартизация данного исследования практически нивелирует расхождение различных параметров плода, связанных с национальными, расовыми особенностями [51,107].

Еще одной важной задачей УЗ-диагностики у пациенток с ГСД является определение предполагаемой массы плода (ПМП), от которой, в значительной мере, зависит выбор метод родоразрешения. Ошибки в определении

ПМП приводят к неоправданному повышению оперативного родоразрешения, при этом частота КС может возрастать в 2 раза [2,9,32,36,38].

Масса плода у матерей с гипергликемией, обусловленной мутацией в гене GCK, прежде всего, будет зависеть от того, наследует плод мутацию или нет. Генетический дефект, обуславливающий гипергликемию, играет решающую роль в формировании размера плода у пациенток с MODY-диабетом. Генетический дефект матери и плода напрямую определяет тактику ведения пациентов с моногенно опосредованным диабетом беременных. Так, при дефиците глюкокиназы (MODY2/GCK) риск макросомии и фетопатии опосредует не материнская гипергликемия, а генотип плода. В случае же подтверждения у будущей матери MODY1/HNF4A или MODY3/HNF1A инициация инсулинотерапии должна быть максимально ранней с целью предотвращения макросомии плода и неонатальных гипогликемических состояний, представляющих угрозу для жизни ребенка [26,117,127].

В настоящее время нет возможности рутинно определять генотип плода неинвазивным методом во время беременности, поэтому ультразвуковые данные позволяют предположить наличие или отсутствие мутации у плода («суррогатный» предиктор), оказывают влияние на выбор терапевтической тактики, могут служить критерием начала инсулинотерапии и оценки ее эффективности [26,117,127].

Н.А. Зубковой и соавт. при сравнительном анализе было показано, что при гипергликемии, обусловленной мутацией в гене GCK, риску развития макросомии подвержены только младенцы, не унаследовавшие материнскую мутацию. Была выявлена тенденция к снижению весоростовых показателей у детей с мутацией в гене GCK, чьи матери получали инсулинотерапию во время беременности. Однако снижение показателей массы не было критичным и укладывалось в диапазон нормальных антропометрических показателей для новорожденных [26].

Новые критерии диагностики различных типов гипергликемии во время беременности (согласно Российскому Национальному консенсусу 2012 года) сдвинули сроки выявления данного состояния на конец первого, начало второго триместра беременности. Изменены подходы к классификации впервые выявленной гипергликемии во время беременности, произошло выделение «манифестного» СД [16,18].

Логично предположить, что при разных типах гипергликемии во время беременности сроки формирования и тяжесть ДФ будут различаться. В настоящее время крайне мало научных работ, описывающих эти особенности.

Учитывая современную классификацию и новые типы СД, в том числе и генетически обусловленные, типа MODY, раннее начало и более совершенное лечение гипергликемии, необходимо корректировать объёмы и сроки УЗИ, сделать его персонализированным для более раннего выявления ДФ.

Цель исследования – совершенствование ранней диагностики фетопатии у пациенток с гипергликемией, впервые выявленной во время беременности с целью улучшения перинатальных исходов.

Задачи исследования

1. Изучить особенности роста плода и формирования диабетической фетопатии в зависимости от времени выявления гестационного сахарного диабета.
2. Провести сравнительный анализ эффективности использования различных перцентильных шкал фетометрии, клинических и лабораторных предикторов развития диабетической фетопатии в группе беременных с гипергликемией, обусловленной MODY2, и в группе пациентов с гестационным сахарным диабетом в зависимости от сроков его выявления.
3. Провести сравнительный клинико-статистический анализ анамнеза, течения беременности, родов и перинатальных исходов у пациенток с гипергликемией, обусловленной MODY2 (мутация в гене GCK), и без нее.

4. Разработать алгоритм ультразвуковой диагностики и персонифицированного подхода к беременным с гипергликемией, обусловленной MODY2.

Научная новизна исследования

Впервые в отечественной практике проведена сравнительная оценка акушерских осложнений и перинатальных исходов у беременных с различными типами гипергликемии, впервые выявленной во время беременности, в том числе MODY2. Определены особенности формирования ДФ в зависимости от типа гипергликемии, впервые выявленной во время беременности, и сроков выявления ГСД. Проведена оценка эффективности различных перцентильных шкал и фетометрических параметров для ранней диагностики макросомии плода, как предиктора ДФ. По результатам исследования получен патент на изобретение № 2747118 «Способ диагностики сахарного диабета MODY2 у беременных».

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана роль перцентильной оценки фетометрических параметров и коэффициентов пропорциональности плода в сроки 2-го скрининга для раннего выявления макросомии и формирования группы риска у пациенток с отягощенной наследственностью по нарушениям углеводного обмена.

Определена роль допплерометрии как дополнительного фактора функциональной оценки плода при гипергликемии, обусловленной MODY2 при наличии или отсутствии GCK мутации у плода.

Разработан алгоритм ведения беременных с различными типами гипергликемии, впервые выявленной во время беременности, в том числе генетически детерминированной типа MODY2. Показана целесообразность выполнения дополнительных УЗ-исследований, кроме скрининговых сроков, у данного контингента беременных.

Методология и методы исследования

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфичных методов и основах доказательной медицины. В работе использованы клинико-лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. Выбор методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами обследования в акушерстве, рекомендациями по лабораторной диагностике и статистическими исследованиями.

Методология данной работы была основана на принципах доказательной медицины. Было проведено проспективное, когортное, контролируемое исследование пациенток основной группы с гипергликемией (n=24), обусловленной MODY2 (GCK мутация) и пациенток с ГСД без данной мутации в группе сравнения (n=46). Контрольная группа (n=70) с целью проверки прогностической модели ранней диагностики макросомии у плода.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У беременных с гипергликемией, обусловленной MODY2, достоверно чаще отмечалась отягощенная наследственность по нарушению углеводного обмена. По течению беременности и родоразрешения женщины с мутацией в гене GCK аналогичны группе женщин с гестационным сахарным диабетом и ассоциированы с высоким риском материнских и перинатальных осложнений.

2. Различные шкалы перцентильной оценки фетометрических данных имеют разную чувствительность в предикции макросомии плода. Самой высокой чувствительностью (91%) в оценке параметров окружности живота и предсказании возможного формирования макросомии, как ключевого признака диабетической фетопатии, обладает шкала ВОЗ проекта INTERGROWTH-21st.

3. Наиболее значимыми ранними предикторами диабетической фетопатии, независимо от типа гипергликемии, впервые выявленной во время беременности, могут служить превышение 75-го перцентиля окружности живота плода, достоверно повышающие риск развития диабетической фетопатии в 15 раз и индексы пропорциональности – отношение параметров окружности головы к параметрам окружности живота плода, определяемые во втором триместре беременности.

4. Закономерности формирования макросомии и диабетической фетопатии при гипергликемии, обусловленной мутацией в гене глюкокиназы (GCK), не имеют значимых отличий от гестационного сахарного диабета в условиях персонифицированного подхода и адекватного подбора инсулинотерапии, независимо от наследования мутации плодом.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором, совместно с научными руководителями, проф., д.м.н. М. А. Чечневой и д.м.н. Ф. Ф. Бурумкуловой определены цель и задачи, разработана методология и дизайн научного исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором лично выполнен план обследования, оптимизация алгоритма ведения пациентов по результатам исследования, формирование базы данных пациентов, анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, сбор анамнеза, клиническое обследование пациентов, обработка материала и статистический анализ проводился совместно с математиком. Написание текста диссертации и публикаций выполнены в соавторстве с научными руководителями.

Степень достоверности, апробация результатов

Обоснованность выводов и достоверность диссертационного исследования подтверждена достаточным объемом выборок клинических исследований, корректным анализом и интерпретацией полученных результатов, ста-

тистической обработкой данных, соблюдением принципов доказательной медицины. Материалы диссертации представлены и обсуждены на семинарах для врачей Москвы и Московской области (в том числе постерные доклады): II Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Московские чтения», г. Москва, 13-15 апреля 2017 года; IV Национальном конгрессе «Дискуссионные вопросы современного акушерства», г. Санкт-Петербург, 15-17 июня 2017 года; 53-ем ежегодном собрании EASD – Европейской ассоциации по изучению диабета: Лиссабон, Португалия, 11-15 сентября 2017 года; III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», г. Москва, 02 марта 2017 года; II Всероссийской междисциплинарной конференции «Сахарный диабет 2017 – от мониторинга к управлению», г. Новосибирск, 19-20 апреля 2017 года; III Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весенние чтения», г. Москва, 29-31 марта 2018 года; XXV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», г. Москва, 10 апреля 2018 года; XXVI Европейский конгресс перинатальной медицины (ECPM), г. Санкт-Петербург, 05-08 сентября 2018 года; 57-ом ежегодном собрании ESPE (Europian Society for paediatric endocrinology – Европейское общество детской эндокринологии), Афины, 27-29 сентября 2018 года; XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя – 2020», г. Москва, 28-30 сентября 2020 года; VI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весенние чтения», г. Москва, 18-20 марта 2021 года; 15-ом Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии», г. Сочи, 4-7 сентября 2021 года; IV Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», г. Москва, 22-25 сентября 2021 года; XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя – 2021», г. Москва, 29 сентября – 1 октября 2021 года.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии и Учёного Совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 26 октября 2021 года.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты исследования внедрены в клиническую работу ГБУЗ МО МОНИИАГ, учебный процесс по программам клинической ординатуры, постдипломного образования.

По результатам исследования получен патент на изобретение № 2747118 «Способ диагностики сахарного диабета MODY2 у беременных».

Публикации результатов

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ в централ ьных российских журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 6 из них входят в международную реферативную базу данных и систем цитирования Web of Science и/или Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 132 страницах печатного текста, иллюстрирована 16 рисунками и 38 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 129 источников, из которых 53 отечественных и 76 зарубежных.

ГЛАВА 1.
ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА АКТУАЛЬНУЮ ТЕМУ

В настоящем обзоре проанализирована литературная база данных, включающая систематические обзоры и рандомизированные клинические исследования, посвященные вопросам эпидемиологии, этиологии, патогенеза и методов диагностики ГСД.

1.1. Современные критерии диагностики и коррекции гестационного сахарного диабета.

ГСД является наиболее частым нарушением обмена веществ у беременных, с которым встречаются эндокринологи и акушеры-гинекологи и, следовательно, является важной междисциплинарной проблемой. По данным атласа Международной диабетической федерации, в 2019 году распространенность гипергликемии у беременных составила около 15,8%, из них 83,6% случаев были связаны с ГСД [82]. В Российской Федерации на окончание 2019 г. по данным федерального регистра СД на диспансерном учете состояло 4 584 575 человек (3,1% населения), в том числе 8006 женщин с ГСД [18]. Вероятно, эти данные статистики недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. По данным Международной федерации диабета, в 2019 году 20,4 млн или 19% детей родились у матерей, у которых во время беременности была та или иная форма гипергликемии [82]. Продолжающийся рост заболеваемости СД и прогрессивное увеличение числа родов у данной категории женщин обуславливают высокую актуальность проблемы СД и беременности.

Гипергликемия во время беременности может быть следствием уже существующего СД, нарушением толерантности к глюкозе или повышенной

гликемии натощак [4,6,19,20,28]. С другой стороны, гипергликемия может появиться впервые во время беременности. Причиной ее может быть ГСД, который патогенетически связан с самой беременностью и обычно, проходит сразу после родов, или явный (манифестный) СД, который впервые манифестировал во время беременности. Негативное влияние гипергликемии, характерной для прегестационных форм СД на течение перинатального периода, не вызывает сомнений, однако гипергликемия при ГСД отличается более низкими значениями сахара крови и значительно чаще встречается в клинической практике [2,4,6].

Существуют некоторые региональные различия в распространенности гипергликемии во время беременности: от 25,0% в Юго-Восточной Азии до 10,4% в Северной Америке [9,14,39,64,105]. В Российской Федерации ГСД осложняет течение беременности в 2-4% случаев [18]. Вариабельность в статистических данных, вероятно, обусловлена различием в критериях диагностики ГСД, этническим составом населения, распространенностью СД 2-го типа в отдельных популяциях, экономическими условиями. Так, высокие показатели – 91,6% случаев гипергликемии во время беременности отмечены в странах с низким и средним уровнем доходов, где охрана здоровья матерей часто ограничена [44,58]. Факторы современной жизни, такие как, ожирение в репродуктивном возрасте, снижение физической активности, изменение характера питания (фаст-фуд), наступление беременности в позднем репродуктивном возрасте, многоплодная беременность, применение вспомогательных репродуктивных технологий только усугубляют проблему нарушения углеводного обмена.

В настоящее время под ГСД понимают не только наличие гипергликемии при беременности, но и повышенный риск акушерских и перинатальных осложнений, формирования после родов ожирения, нарушенной толерантности к глюкозе и нарушенной толерантности к глюкозе у потомства [44,58].

Современное определение ГСД – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям явного (манифестного) СД [16,19,44,58].

У плодов, подвергшихся гипергликемии во внутриутробном периоде, с большей частотой встречаются пороки развития, неонатальные осложнения, резко увеличивается процент родового травматизма, в дальнейшей жизни такие дети имеют высокий риск развития артериальной гипертензии, ожирения, СД 2-го типа [59,65,92].

Развитие ГСД реализуется под воздействием определенных факторов риска. Согласно рекомендациям ВОЗ и Американской диабетологической ассоциации выделяют следующие факторы риска ГСД: возраст (старше 30 лет); ожирение (индекс массы тела (ИМТ) >24 кг/м^2) до беременности, особенно в возрасте старше 25 лет; СД в семейном анамнезе (у родственников I-ой степени родства); ГСД в анамнезе; принадлежность к этнической группе высокого риска развития СД (например, азиатское или средневосточное происхождение, испанцы, индейцы, тихоокеанские островитяне, афроамериканцы); повышение уровня глюкозы крови выше нормальных параметров в течение суток или утром натощак во время настоящей беременности; глюкозурия в утренней порции мочи (натощак) 2 и более раз во время настоящей беременности; макросомия плода во время настоящей беременности или в анамнезе; рождение детей массой тела более 4000 г; мертворождение в анамнезе; рождение детей с врожденными пороками развития в анамнезе [112]. К формированию ГСД могут приводить наличие генетических дефектов, которые обуславливают изменение чувствительности к инсулину, например – мутации генов субстрата инсулинового рецептора – СИР-1, гликогенсинтетазы, гормон-чувствительной липазы, α-адренорецепторов, разобщающего протеина UCP-1 (термогенин), молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина (снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы в мышечной ткани). У

1,6-38% беременных с ГСД выявляются специфические моноклональные антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD) к β-клеткам, инсулину и HLA DR3, DR4, которые, как правило, присущи людям с генетическим риском развития СД типа 1. В развитии инсулинорезистентности определенная роль принадлежит также фактору некроза опухолей-α [1,3,65,97,110]. В последние годы увеличивается частота ятрогенных вариантов ГСД, обусловленных приемом беременными больших доз глюкокортикоидов, применяемых в комплексе терапии системных коллагенозов, заболевания крови и бронхиальной астмы [20,44].

Одним из основополагающих исследований, которое изменило представление о взаимосвязи гипергликемии и беременности, явилось HAPO. Это крупное, перспективное, обсервационное исследование, было проведено с 2000 по 2006 гг. – 25 505 беременным разных этнических групп был выполнен пероральный глюкозотолерантный тест (ПТТГ) с 75 г глюкозы на 24 - 32-й неделе беременности. Была продемонстрирована зависимость между уровнем глюкозы при проведении глюкозотолерантного теста (ГТТ) и риском осложнений со стороны плода при наличии следующих показателей: уровень глюкозы натощак ≥ 5,1 ммоль/л, ≥10 ммоль/л через 1 час, ≥ 8,5 ммоль/л через 2 часа после ГТТ с 75 г глюкозы. В результате исследования были получены убедительные доказательства, которые подтвердили наличие взаимосвязи материнской гипергликемии и перинатальных исходов (рождение плода массой тела более 90П, концентрация сывороточного С-пептида в пуповинной крови выше 90П; первое КС, неонатальная гипогликемия). Еще одним значимым результатом исследования было обнаружение наличия положительных связей между повышением уровней глюкозы и каждым из 5-ти вторичных осложнений: преждевременными родами, родовой травмой с повреждением плечевого сплетения, интенсивным ведением неонатального периода, гипербилирубинемией и преэклампсией [97,101]. По результатам полученных данных были пересмотрены и введены новые диагностические критерии

ГСД. Эксперты Российской ассоциации эндокринологов и эксперты Российского общества акушеров-гинекологов в результате многократных обсуждений также пришли к выводу о необходимости принятия новых критериев диагностики ГСД и других нарушений углеводного обмена во время беременности. На основании их согласованного мнения создан Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», который в настоящее время в качестве клинического протокола утвержден Минздравом России [16]. Согласно новым критериям пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД при первичном обращении женщины должны соответствовать диапазону ≥5,1 ммоль/л, но <7,0 ммоль/л; при проведении ПГТТ с 75 г глюкозы в сроке беременности 24-28 недель, значения должны соответствовать через 1 час ≥10,0 ммоль/л, через 2 часа ≥8,5 ммоль/л.

По данному консенсусу ГСД подразделяется на ранний, выявленный до 24 недель гестации, и поздний, выявленный на сроке 24-32 недели гестации. В метаанализе 13-ти когортных исследований перинатальная смертность, неонатальная гипогликемия и инсулинотерапия были выше среди женщин с ГСД с ранним началом, по сравнению с женщинами с ГСД с поздним началом, несмотря на инсулинотерапию [81]. В связи с тем, что у большинства беременных заболевание протекает без выраженной гипергликемии и явных клинических симптомов, в ряде случаев диагноз ГСД устанавливается ретроспективно после родов по фенотипическим признакам ДФ у новорожденного или вообще пропускается. Так, по данным обращаемости в научно-консультативное отделение ГБУЗ МО МОНИИАГ, в 50-60% случаев диагноз ГСД ставится с опозданием на 4 недели [32]. Тот факт, что в ряде случаев диагноз ГСД ставится ретроспективно на основании фенотипических проявлений у новорожденного, говорит о необходимости поиска новых диагностических маркеров ГСД.

Диетотерапия (Стол №9), используемая при ГСД, обычно позволяет добиться снижения инсулинорезистентности. Вторым важным аспектом лечения является адекватная физическая активность [20,22,28,33]. Примерно 40-50% беременных с ГСД нуждаются в инсулинотерапии, показаниями к началу которой служит повышение уровня глюкозы в крови на фоне диеты >5,1 ммоль/л утром натощак и >7,0 ммоль/л через 1 ч после приема пищи более двух раз в течение 1-2 нед. наблюдения [6,7,9,19]. Дополнительными рекомендациями к назначению инсулина являются УЗ-признаки ДФ: макросомия (размеры диаметра живота ≥75П), гепатоспленомегалия, кардиомегалия/кардиопатия, двуконтурность головы плода, отек и утолщение подкожного жирового слоя, утолщение шейной складки [39,41,43]. По данным ряда авторов проведение адекватной инсулинотерапии может привести к снижению частоты развития диабетической макросомии с 21% до 10% [5,33,44,45].

Одним из наиболее актуальных вопросов современной акушерской диабетологии является вопрос о выборе оптимального срока и метода родоразрешения. С одной стороны, пролонгирование беременности приводит к увеличению риска антенатальной гибели плода в результате нарастания плацентарной недостаточности, с другой стороны, преждевременное родоразрешение приводит к рождению функционально незрелого потомства, неспособного адаптироваться к условиям внешней среды. О снижении показателей здоровья у рожденных детей от матерей с ГСД свидетельствует рост числа новорожденных с внутриутробной гипоксией, внутриутробными инфекциями, пороками развития, замедлением роста в 2,5 раза и более [13,17,30,33,37]. По данным научной литературы отмечается значительная вариабельность мнений о частоте ГСД, его этиологии и патогенезе, методике скрининга и диагностике нарушений углеводного обмена при беременности.

Принимая во внимание научные данные, постоянно меняющиеся условия окружающей среды и образ жизни современных женщин можно отметить высокую актуальность прогнозирования и раннего выявления ГСД с це-

лью своевременной адекватной коррекции гликемии для предотвращения неблагоприятного течения беременности и родов, а так же снижение риска возникновения СД, ожирения, нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых осложнений, как у матери, так и у ребёнка.

1.2. Современные представления о формировании диабетической фетопатии у плода.

Поражение плода у беременной с СД в фетальном периоде приводит к формированию симптомокомплекса, определяемого как ДФ. Фетопатия – общее название патологии плода, которая возникает с 76-го дня внутриутробной жизни до начала родов. Проявлением фетопатии служит задержка развития плода (ЗРП), врожденные пороки развития вследствие персистирования эмбриональных структур (кишечный свищ, открытые артериальный проток и овальное окно, очаги метонефрогенной бластемы в почке новорожденного) или эмбриональных щелей (расщелина губы, неба, позвоночника, уретры), сохранение первоначального расположения органов (крипторхизм), гипоплазия и дисплазия отдельных органов и тканей (микроцефалия). ДФ – это сложный и гетерогенный синдром, который развивается у плода во внутриутробном периоде и вызывается генетическими или приобретенными нарушениями секреции инсулина и/или резистентностью периферических клеток к действию инсулина и характеризуется специфическими фенотипическими изменениями, врожденными дефектами, значительными метаболическими и функциональными нарушениями у новорожденного. ДФ является одной из основных причин перинатальных потерь у женщин с любым типом гипергликемии. Достаточно часто ДФ обуславливает преждевременные роды, асфиксию при рождении, метаболические и другие нарушения адаптации новорожденных к внеутробной жизни, которые являются наиболее частыми причинами неонатальной заболеваемости и смертности. Даже при доношенной беременности у новорожденных с ДФ отмечается функциональная и фи-

зиологическая незрелость, обуславливающая необходимость перевода на второй этап выхаживания.

Наиболее типичными признаками ДФ являются макросомия (масса тела новорожденного >90П), гиперемия кожных покровов, пастозность мягких тканей, лунообразное лицо, короткая шея, «относительно короткие» конечности, гипертрихоз, органомегалия [35,37,45].

Патогенез ДФ связан с особенностями регуляции глюкозы во время беременности. Все изменения в организме матери, которые формируются при беременности, направлены на создание благоприятных условий для роста плода. Гормоны плаценты – эстрогены, прогестерон, плацентарный лактоген, кортизол, хорионический гонадоторопин человека, продукция которых во время беременности прогрессивно увеличивается, с ранних сроков беременности формируют у матери инсулинорезистентное состояние, в результате чего происходит увеличение экскреции инсулина [46,55,56]. Клинически этот эффект проявляется снижением потребности в инсулине у беременных, страдающих СД. Гиперинсулинемия у матери приводит к депонированию гликогена, снижению печеночной продукции глюкозы, повышению уровня кетонов и триглицеридов с накоплением жирных кислот. В результате происходит стимуляция накопления энергетических запасов, необходимых в будущем для удовлетворения потребностей растущего плода [11,45,50].

Основным источником для развития плода является глюкоза, которую плод получает от матери, так как сам синтезировать не может. Глюкоза к плоду проникает посредством облегченной диффузии. Так же беспрепятственно проникают через плаценту и кетоновые тела. Гипергликемия и кетонемия являются основными пусковыми механизмами развития ДФ. Избыточное поступление глюкозы к плоду после 13 недели беременности приводит к гипертрофии и гиперплазии β-клеток его поджелудочной железы. По данным экспериментальных и клинических наблюдений это приводит к фетальной гиперинсулинемии, и в дальнейшем к патологическим изменениям у

плода [15,32].

После 28 недели беременности, когда у плода появляется возможность самостоятельно синтезировать триглицериды, гиперинсулинемия плода является основной причиной развития макросомии у плода вследствие стимулированной активации у него липогенеза. Изменение уровня глюкозы в крови матери стимулирует активность системы гипофиз-корковое вещество надпочечников плода, что приводит к гипертрофии надпочечников за счет увеличения зародышевой зоны коркового вещества, больших размером ядер и объема цитоплазмы. В сочетании с анаболическим действием фетального инсулина данные изменения у плода обусловливают «кушингоидный» вид новорожденных. Активация инсулином соматотропного гормона, стимулирующего анаболическую фазу азотистого обмена, значительно увеличивает синтез белка во всех тканях и органах. В крови, взятой из вены пуповины, и амниотической жидкости плодов были обнаружены высокие уровни общего и связанного инсулина, инсулиноподобного фактора роста [13,30,33,35].

Реализация синдрома опережения внутриутробного роста плода может привести к его макросомии, которая достоверно чаще отмечается при СД. Было доказано, что гипергликемия на ранних сроках беременности приводит к повышению содержания факторов роста, таких как инсулиноподобный фактор роста и лептин, влияющих на развитие макросомии у плода. В метаанализе 14-ти рандомизированных клинических исследований (РКИ) была установлена связь между уровнем гипергликемии матери и вероятностью развития макросомии у плодов [35,36,71]. Метаанализ 2019 года показал, что риск макросомии был выше у женщин, в диагностике ГСД которых использовались более строгие критерии заболевания «Международной ассоциации по изучению диабета и беременности» (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups – IADPSG) [115]. Доказано, что постпрандиальная (после приема пищи) гипергликемия матери во втором и третьем триместрах напрямую коррелирует с вероятностью развития этого осложнения –

при значении гликемии 120 мг/дл и менее макросомия развивается приблизительно у 20% плодов, тогда как при гипергликемии 160 мг/дл частота макросомии достигает уже 35% [114,123].

С другой стороны, длительная декомпенсация по углеводному обмену у матери во время первого и второго триместров беременности может, наоборот, привести к истощению β-клеток, к гипоинсулинемии и, как результат, к ЗРП. Стоит отметить, что у матерей с диабетической ангиопатией, длительным и лабильным течением СД отмечается рождение маловесных детей. По мнению ряда авторов макросомия при СД матери встречается так же часто, как и рождение детей с задержкой роста [45,50].

Нарушение углеводного обмена у беременных приводит к срыву компенсаторно-приспособительных реакций в системе «мать-плацента-плод». В возникновении осложнений беременности основную роль играют нарушения микроциркуляции вследствие спазма периферических сосудов, развивается гипоксия, локальное повреждение эндотелия сосудов, ведущее к нарушению гемостаза с развитием хронического ДВС-синдрома. В результате недостаточного уровня инсулина в крови происходит повышение активности свертывания крови, что приводит к тромботическим осложнениям, развитию и усугублению фетоплацентарной недостаточности и прерыванию беременности [23,28]. Инсулиновая недостаточность нарушает все виды обмена, и возникающая при этом гиперлипидемия приводит к активации перекисного окисления липидов и фосфолипазы, что приводит к накоплению токсичных свободных радикалов и выраженным структурно функциональным изменениям клеточных мембран. Все это усугубляет гипоксию и микроциркуляторные нарушения [33]. Сосудистые осложнения ГСД, макросомия у плода, преэклампсия и нарушение функционального состояния плода являются показаниями к более частому родоразрешению беременных способом операции КС.

Прогнозирование развития ДФ во время беременности у женщин с гипергликемией в настоящее время затруднено, так как отсутствуют точные

предикторы этого заболевания. Учитывая этот факт, риск формирования ДФ считается высоким у каждой беременной с СД и ГСД [39,44,53]. В исследованиях последних лет были предложены разные лабораторные и клинические критерии, которые могли бы быть использованы в прогнозировании ДФ. Была показана прямая связь между ИМТ матери, инсулином и С-пептидом в пуповинной крови; уровнем НЬА1с, лептина и инсулина матери и уровнем пуповинного лептина, инсулина и С-пептида [10,14,22]; повышением уровня аутоантител к рецепторам инсулина и снижения уровня аутоантител к белкам нервной ткани (основной белок миелина, фактор роста нервов), риском ДФ [14] и т.п. Однако большинство предложенных диагностических тестов представляют только научный интерес в связи с плохой воспроизводимостью в рутинной практике.

Согласно данным литературы, длительность ГСД не влияет на частоту ДФ (при ГСД, выявленном в первом триместре – 19,6%, во втором – 17,3%, в третьем – 21,5%) [8,15]. Ф.Ф. Бурумкулова и другие авторы [9] указывают, что неблагоприятными условиями развития ДФ является выявление более 4-х факторов риска ГСД: тощаковая гипергликемия >7,5 ммоль/л, впервые диагностированная до 27 недель гестации, медиана тощаковой гликемии >5,3 (4,5-6,2) ммоль/л, а через час после еды более 5,3 (4,3-5,9) ммоль/л, гликемия >50П почасового суточного нормативного уровня, после 15 недель беременности, прибавка массы тела за беременности >50П, отсроченная постановка диагноза более чем на 5 недель (после появления гипергликемии) [22,28,30]. В такой ситуации ДФ определяется у 32,4% новорожденных [33].

Тяжелая ДФ развивается при систематической гипергликемии более 75П суточного почасового норматива, начале лечения ГСД у беременных высокого риска позже 26 недель и концентрации постпрандиальной гликемии, превышающей 75П [60,61]. По другим данным, клинико-анамнестическими предикторами ДФ при ГСД являются избыточный вес до беременности и гиперандрогения [42]. А уровень гликированного гемогло-

бина (HbA1c) не является значимым предиктором ДФ [36]. В настоящее время продолжаются исследования, направленные на уточнение порогового уровня гликемии во время беременности, а также целевых показателей метаболического контроля матери, превышение которых бы ассоциировалось с ростом акушерских, фетальных и детских неблагоприятных последствий для здоровья и развития.

Формирование макросомии у плода связано с повышенным отложением у него жира в области грудной клетки и живота при отсутствии роста костей скелета [35,37,45]. Регистрируемое при этом увеличение межакромиального размера у плода обуславливает в родах высокий риск таких осложнений, как дистоция плечиков, паралич Эрба, травма плечевого сплетения [50,52,53]. Риск дистоции плечиков при СД у матери хорошо доказан – например, Австралийское исследование непереносимости углеводов у беременных (ACHOIS) показало, что макросомия является независимым фактором риска развития дистоции плечиков, а увеличение гликемии на 1 ммоль по результатам ПТТГ натощак значительно увеличивало относительный риск развития этого осложнения (ОР 2,09; 95% ДИ 1,03-4,25) [113].

Макросомия ассоциирована с увеличением заболеваемости новорожденных, которые по сравнению с общей популяцией в 5 раз чаще страдают тяжелой гипогликемией и в 2 раза чаще желтухой новорожденных [45,53].

При ДФ выявляются и другие уникальные фенотипические признаки. Новорожденные с ДФ имеют характерный внешний вид: отложение жира на туловище и грудной клетке с короткими и тонкими конечностями и маленькой головой, лунообразное лицо, короткую шею, ярко-красные кожные покровы с периферическим отеком кистей и стоп, периоральный цианоз, гипертрихоз [45].

Еще одним частым клиническим проявлением ДФ является гипогликемия при рождении, которая встречается у 13-63,8 % новорожденных. Механизм формирования этого синдрома заключается в сочетании двух неблаго-

приятных факторов. Первый из них – это гиперинсулинемия плода в ответ на гипогликемию матери. Второй фактор это отделение плаценты в родах, которое прекращает поступление глюкозы к плоду [33,35].

Для ДФ характерна ранняя неонатальная гипогликемия, которая определяется уже в первые 2-6 часов после рождения. Гипогликемия при рождении считается потенциально опасным осложнением, которое увеличивает риск ближайшего и отдаленного поражения центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы [37].

При ДФ нередко встречается тромбогеморрагический синдром, обусловленный полицитемией [45]. Частота полицитемии точно не установлена, по разным данным она встречается у 2-33% новорожденных с ДФ [45]. Патогенез полицетемии связан с хронической фетальной гипергликемией и гиперинсулинемией, которые усиливают основной метаболизм плода и повышают потребление кислорода тканями, вследствие чего наступает гипоксическое состояние [45,53]. Плод компенсирует повышенную потребность в кислороде увеличением синтеза эритроцитов за счет увеличения выработки эритропоэтина и ускорения эритропоэза. Проявлениями ДФ могут быть желтуха, гипокальциемия, гипомагниемия, гиперосмия и ацидоз [50]. С этими клиническими проявлениями ДФ связано развитие опасного осложнения – метаболической кардиомиопатии плода [31,50]. Неонатальный период у новорожденных с ДФ может осложняться респираторным дистресс-синдромом, частота которого составляет 2-5% и связан с ингибирующим действием гиперинсулинемии на созревание легочного сурфактанта [33].

У новорожденных с признаками ДФ часто наблюдается висцеромегалия. Так, кардиомегалия может формироваться за счет избыточного отложения гликогена в миокарде и миокардиодистрофии. Гепато- и спленомегалия обусловлена большей массы цитоплазмы и большего количества очагов кроветворения. При этом длина трубчатых костей либо соответствует гестационному сроку, либо отстает от гестационных норм с формированием асси-

метричной макросомии [32]. Частота асимметричной макросомии при ГСД, по данным литературы, составляет 5,3-35% [32,35].

После родов педиатрами производится оценка новорожденного по следующим параметрам для постановки или исключения диагноза ДФ:

1. Функциональная и морфологическая незрелость новорожденного даже при доношенной беременности.
2. Фенотипические признаки ДФ: макросомия, диспластическое ожирение, лунообразное лицо, короткая шея, заплывшие глаза, гипертрихоз, пастозность, отеки на ногах, выраженный плечевой пояс, длинное туловище, короткие конечности, кардиомиопатия, гепатомегалия, спленомегалия.
3. Макросомия: масса при рождении более 4000 г при доношенной беременности, более 90П по перцентильным таблицам роста плода при недоношенной беременности.
4. Травматизм во время родов.
5. Асфиксия.
6. Дыхательные расстройства.
7. Метаболические нарушения адаптации новорожденного к внеутробной жизни: гипогликемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипербилирубинемия, полицитемия, тромбоцитопения.

Часть из этих параметров являются субъективными и не коррелируют с ультразвуковыми параметрами (с ультразвуковой оценкой фетопатии) в антенатальном периоде. Хотя материнская гипергликемия и гиперинсулинемия плода считаются основными причинами чрезмерного роста плода, точные аспекты основных механизмов макросомии остаются менее ясными.

Причиной макросомии плода является не только плохой гликемический контроль до и во время беременности, но и гормональные, генетические, экологические и конституциональные факторы: ангиопатия маточно-плацентарных сосудов с последующей гипоксией плода способствует разви-

тию макросомии плода. СД, прегестационное ожирение, патологическая прибавка массы тела во время беременности, макросомия в анамнезе и паритет – основные факторы риска макросомии. Несмотря на все эти факторы риска, многие аспекты массы плода при рождении остаются необъяснимыми.

1.3. Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии.

Современная УЗ-диагностика позволяет получить большой объем информации о размерах плода, его строении, количестве околоплодных вод и состоянии плаценты. Проведение ультразвуковой биометрии позволяет установить соответствие размеров тому или иному сроку беременности и оценить динамику их изменений. Анализ полученных сведений дает возможность судить об особенностях роста и развития плода, что особенно важно при неблагоприятном течении беременности. В современной научной литературе представлено большое количество таблиц и номограмм, которые описывают динамику изменения различных фетометрических параметров плода при его нормальном развитии в ходе прогрессирования беременности. Некоторые из этих таблиц составлены с большой точностью и учетом основополагающих математических принципов. Решение о том, какие из них использовать, а также знание об их возможных ограничениях, имеет важное значение для повседневной практической работы.

Базой для ранней диагностики ДФ является своевременное выявление макросомии [32,40,43] – превышение 90П предполагаемой массы плода к сроку гестации. В УЗ-диагностике используется аналогичное понятие – Large for gestational age (LGA) – большой для гестационного срока [111]. На сегодняшний день, нет единого мнения относительно определения макросомии и основополагающих принципов ее диагностики. В последних исследованиях и метаанализах макросомия определяется как масса тела при рождении >4000 г. Американский колледж акушеров и гинекологов рекомендует в качестве эталона масса >4500 г из-за значительного увеличения частоты осложнений у

матери, плода и новорожденного. Тем не менее, существуют значительные различия в определении макросомии (>4000 г, >4100 г, >4200 г, >4500 г, > 4536 г, независимо от гестационного возраста, >90П, >95П или отклонение на 2 стандартных значения выше средней массы для скорректированного гестационного возраста, пола и этнической принадлежности).

УЗИ плода стало неотъемлемой частью акушерского обследования и является плановым методом дородовой оценки массы плода [48]. Некоторые исследования продемонстрировали, что формулы M. Shepard, F. Hadlock, S. Campbell предпочтительны для оценки массы у плодов <2500 г и >4000 г. Формулы, объединяющие все четыре параметра (бипариетальный размер (БПР) и ОГ, длину бедренной (ДБ) кости и ОЖ), обеспечивают наилучшую оценку массы плода с точки зрения общей точности и не указывают на тенденцию к завышению или занижению реальной массы. Однако до сих пор отсутствует точность антенатальной диагностики макросомии с помощью УЗИ (прогностическая ценность всего 65%) для обнаружения плода >4000 г [48]. При сравнении ПМП с реальной массой новорожденного ошибка может превышать 900 г и более, а макросомия обнаруживается приблизительно у 80% новорожденных. Предпринимались попытки модернизировать методы определения ПМП. Использование метода «компьютерной фетометрии» В. Н. Демидова не нашло широкого применения [50]. При сравнении эффективности методов антенатального определения ПМП УЗ-методами с использованием формул В. Н. Демидова и Hadlock в группах с различными ИМТ матери, формула Hadlock'а оказалась предпочтительнее, результаты были более достоверными. В настоящее время, поиск альтернативных параметров измерения, с целью повышения точности оценки массы плода, все еще продолжается.

Заслуживает внимание недавний проект ВОЗ INTERGROWTH-21st, внедренный более чем в 8 странах мира с 2009 по 2018 годы. Высокая стандартизация и масштаб данного исследования практически нивелирует рас-

хождение различных параметров плода, связанных с национальными и расовыми особенностями. Стандарты INTERGROWTH-21st рекомендованы к использованию для оценки параметров физического развития в антенатальном и постнатальном периодах. Предлагаемые стандарты были основаны на результатах обследования 60000 женщин и новорожденных на 5-ти континентах. По оценке ведущих отечественных перинатологов, проект INTERGROWTH-21st стал самым крупным в сфере исследований в области перинатальной медицины. В методике INTERGROWTH-21st биометрия плода оценивалась УЗ-методом с использованием высоко стандартизированного, ослепленного и строго научного протокола, разработанного для минимизации смещений внутри и между наблюдателями. Таким образом, поиск альтернативных параметров измерения, с целью повышения точности оценки массы плода, все еще продолжается [51,108].

Для оценки типа макросомии используется понятие «пропорциональность» телосложения таких плодов. Оценка её проводится по таблицам для каждого ультразвукового показателя или перцентильным шкалам по срокам гестации [36,40]. В иностранной литературе используется пондераловский индекс – отношение массы тела к росту в третьей степени (кг/м^3) [60]. Некоторые авторы предлагают использовать термин «коэффициент гармоничности» [60]. Гармонично развитые новорожденные имеют значение этого показателя в пределах 22,5-25,5 кг/м.

Выделяют симметричную и асимметричную форму макросомии [60]. Асимметричная макросомия характеризуется нарушением пропорциональности фетометрических параметров. Диспропорция выражается в увеличении диаметра живота (ДЖ) и ОЖ. Увеличение ОЖ >90П в 28-29 недель беременности – ранний её признак [72]. Такие дети имеют высокий массоростовой коэффициент. ОГ нормальная, но увеличены плечи и туловище по отношению к голове. Непропорциональность плодов с макросомией заключается в существенных различиях для ОГ/ОЖ коэффициента, который

ниже при СД как при ПМП более 90П, так и с ПМП менее 90П. Обратная закономерность для ДЖ/БПР коэффициента с 24 недель гестации. Соотношение ДБ/ОЖ уменьшается при асимметричной макросомии с чувствительностью 80% и точностью 82%. Асимметрия телосложения у плода беременной с СД, оцениваемый по отношению среднего диаметра груди (СДГ) к величине БПР, отмечается с 26 недель гестации. Если у плодов здоровых беременных отношение СДГ/БПР увеличивается с 0,98 в 30-31 неделю до 1,01 в 34-35 недель, то при СД оно возрастает с 1,09 до 1,16 соответственно. Отношение ДЖ/БПР у плодов здоровых беременных увеличивается с 1,04 в 30-31 неделю до 1,08 в 34-35 недель, а при СД оно возрастает с 1,18 до 1,25. При ГСД асимметрия телосложения плода менее выражена, при этом интенсивный рост груди отмечается с 28 недель гестации, а живота – как и при СД 1-го типа с 24 недель. Информативным так же считается увеличение отношения ДЖ/ДБ [31,32,39]. Многими авторами [40] признается, что ОЖ самый значимый параметр оценки роста плода и ошибки ПМП вызваны его завышением [72]. А измерение ДБ и переднезаднего размера грудной клетки является вспомогательным методом прогнозирования макросомии. ОЖ значимо коррелирует с ПМП и массой новорожденного. При гипотрофическом варианте ДФ происходят подобные изменения: относительное увеличение ОЖ за счет повышения гидрофильности тканей увеличения печени, селезенки, сердца при относительной микроцефалии плода. ДЖ и ОЖ выше 90П указывают на макросомию в 82% и 72% случаев, соответственно. У беременных с СД без макросомии показатель ДЖ в течение всей беременности находится в пределах от 47П до 58П, а при макросомии этот показатель увеличивается от 64П в 22 недели до 91П в 38 недель. С 28 недель ДЖ у плодов с макросомией стабильно превышает 75П. Это считается показанием для инсулинотерапии [16]. Максимальные темпы роста БПР, ДБ и ОЖ плода отмечаются от 32 до 34 недель [17]. Оценка разницы ОЖ между 29 и 33 неделями в сочетании с

ПГТТ со 100 г глюкозы (между 130-140 мг/дл) полезно для прогноза макросомии [22]. У 10% женщин показанием для ПГТТ явилась макросомия, диагностированная при обычном УЗИ в 28-32 недель гестации. По данным В.А. Петрухина [43] при СД значения БПР головы плода в сроках 21-32 недели беременности располагаются ниже среднепопуляционного уровня. При СД у матери БПР в течение всего периода гестации не превышает 75П, независимо от наличия макросомии. Однако с 32 недели при макросомии, БПР начинает превышать (67П) аналогичный показатель без неё (44П). Диаметр груди у плодов без макросомии на протяжении беременности не превышает 75П. В то время, как у плодов с макросомией, начиная с 22 недель диаметр груди достигает 75П, а с 28 недель – стойко его превышает, находясь в пределах от 80П в 28 недель до 77П в 34 недели [34]. Тогда как длина трубчатых костей либо соответствует, либо ниже гестационных норм. По некоторым данным, у 25-33% новорожденных с ДФ одним из фенотипических признаков являются короткие конечности [25]. Ускоренный рост плода может быть обнаружен уже в начале второго триместра [43]. Отставание же размеров плода у беременных при СД до 24 недели является проявлением первичной плацентарной недостаточности (ПН), типичной для этой группы больных [88].

Как было сказано ранее одним из признаков ДФ является утолщение подкожной-жировой клетчатки (ПЖК) плода, несмотря на удовлетворительный гликемический контроль. При МРТ-исследовании установлено, что в 34 недели содержание жира у плода значительно выше у женщин с СД, (1090±417 $см^3$) по сравнению с (541±348 $см^3$) контрольной группой [85].

M. Hod [80] предложил измерять толщину ПЖК живота на 2 см латеральнее пупочного кольца на том же уровне, где стандартно определяется ОЖ. Толщина ПЖК живота плода ≥5 мм является наиболее изученным прогностическим фактором макросомии, и при ОЖ ≥90П имеет чувствительность 76% и специфичность 76%. Но данные по прогностической

значимости показателя ОЖ противоречивы. В исследовании D. Voormolen et al. [123] толщина ПЖК живота плода в 35 недель в контрольной группе была меньше (4,8±0,1 мм) по сравнению с группой СД (5,7±0,3 мм).

По другим данным толщина ПЖК на передней брюшной стенке у крупных плодов – 12,4 мм против 7 мм в контроле [125], по третьим верхняя граница 10,3 мм [124]. После 8 недель терапии ПЖК живота плода возвращается к нормальным значениям, что может быть полезным критерием её эффективности.

У новорожденных с признаками ДФ часто выявляется висцеромегалия: кардиомегалия, кардиомиопатия, гепатомегалия, за счет отложения гликогена в печени спленомегалия, увеличение надпочечников [25,97]. Гипертрофия одних органов может сочетаться с уменьшением других – мозга, вилочковой железы (тимуса) [32].

К 35 неделям беременности висцеромегалия отмечается у 20% плодов от беременных с СД. Ускоренный рост ОЖ плода, прежде всего, вызван увеличением размеров его печени, которое напрямую зависит от уровня гликемии и возникает уже в начале беременности. Рост печени плода более чувствителен к уровню материнской гликемии, в том числе натощак. Ускорение её роста можно обнаружить уже в 18 недель [31].

Увеличение размеров печени плода является значимым эхографическим маркером ДФ [35]. Существует сильная корреляция между длиной правой доли печени и результатами ПГТТ, выступающих маркерами прогноза ГСД в популяциях с высоким риском [35].

Увеличение толщины плаценты – один из признаков ДФ, отражающий развитие ПН и возникающее при СД, независимо от наличия его осложнений и компенсации. Выявлена патогенетическая взаимосвязь между тяжестью клинических признаков и степенью структурно-функциональных нарушений в плаценте [39]. Морфологические изменения характеризующиеся замедленным типом созревания ворсин, увеличением или уменьшением массы

плаценты отражают неустойчивое равновесие между адаптивными процессами, направленными на улучшение обмена между матерью и плодом, посредством усиления плацентарного кровообращения и дезадаптационными, выражающиеся в альтерации на всех структурных уровнях [43]. При декомпенсированном СД преобладают признаки незрелости ворсин хориона [44]. При гистологическом исследовании плацент от матерей с СД выявлены морфологические признаки дистрофических, дисциркуляторных нарушений, а также элементы воспаления и ПН, которая была морфологически подтверждена в 70% последах [60]. По результатам морфологии последов – частота ПН у беременных с СД 1-го типа составляет 75%, при ГСД – 50% [61]. Присоединение преэклампсии увеличивает частоту ПН до 100% при СД 1-го типа и до 85% при ГСД. При ГСД с диетотерапией метаболические изменения более «мягкие». Это позволяет плаценте поддерживать адекватную трофическую функцию.

Кроме утолщения плаценты беременность у женщин с СД осложняется многоводием, так же отражающим развитие ПН. По данным разных авторов при различных типах СД частота его варьирует в широких пределах от 6,3% до 70%. При ГСД это осложнение встречается от 9,6% до 33,6% случаев. Оно связано с гликемией, и как правило, сокращается при компенсации СД [63]. Считается что многоводие при СД, вызвано увеличением диуреза, вторичной гипергликемией плода, повышением уровня глюкозы в околоплодных водах, изменениями в сосудах матки и плаценты при некомпенисированом СД, изменениями уровня пролактина, участвующего в осморегуляции и регуляции объема вод. Кроме варианта ДФ с макросомией, существует так же гипотрофический вариант ДФ с тяжелой ЗРП, но с фенотипическими проявлениями ДФ [38], которая связана с задержкой развития β-клеток и низкой секрецией инсулина и инсулиноподобного фактора роста [2]. Недоношенность в группе с СД встречается у 53,3%, а асфиксия при рождении у 33,3% новорожденных. Раннее осложнение ДФ в виде

гипогликемии констатированы у 20,0% детей. У каждого десятого новорожденного диагностированы повторные эпизоды гипогликемии. Именно поэтому, по мнению О. Р. Григорян и других [43] «степень ДФ» правильнее было бы оценивать уровнем фетальной гиперинсулинемии, уровнем инсулина или С-пептида, инсулиноподобных факторов роста 1 и 2 в околоплодных водах, как маркеров фетальной гиперинсулинемии, которая и есть причина проблемы, а не увеличением ПМП, которая лишь ее проявлением [44].

При сочетании 3-х и более УЗ-признаков диагноз ДФ ставится у всех беременных. При наличии изолированных УЗ-признаков, только у 30,5% новорожденных имеются фенотипические признаки ДФ. Отсутствие эхографических признаков сопровождается рождением ребенка с ДФ только в 3,9% случаев [52]. Однако большинство этих признаков могут быть обнаружены и при других осложнениях беременности: при плацентарной недостаточности, внутриутробном инфицировании, гемолитической болезни плода.

В исследовании А. И. Малышкиной и соавт. [33] УЗ-признаки ДФ наблюдались у 42,1% пациенток, из них: макросомия – у 52,5%, двухконтурность головки плода – у 42,5%, отек и утолщение ПЖК – у 42,5%, гепатомегалия – у 25%, спленомегалия – у 5%. Ультразвуковые антенатальные критерии и педиатрические критерии ДФ несколько отличаются, однако при своевременной пренатальной диагностике имеется их высокая преемственность.

Неонатологи предлагают оценивать тяжесть ДФ новорожденного по бальной шкале, разработанной И. И. Евсюковой и Н. Г. Кошелевой (1992) [37]. При слабо и умеренно выраженной ДФ оценка не превышает 10 баллов, при тяжелой форме – выше 10 баллов. В перинатологии подобной шкалы нет.

Согласно Российскому консенсусу «Гестационный сахарный диабет:

диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [16] к УЗ-признакам ДФ относятся:

- Крупные размеры плода (размеры диаметра живота более 75П);
- Гепатомегалия, спленомегалия;
- Кардиомегалия и кардиомиопатия;
- Двуконтурность головы плода;
- Утолщение в следствие отека ПЖК;
- Увеличение шейной складки.

Имеется значительная методологическая неоднородность при изучении нормативов биометрии плода [51]. Есть мнение, что наиболее ранними УЗ-маркерами развития макросомии плода при ДФ являются увеличение ДЖ >75П с 27-28 недель и снижение коэффициента пропорциональности телосложения БПР/ДЖ <0,92 с 25-26 недель беременности [32].

По данным зарубежных авторов макросомия выявляется с 11-14 недель гестации [80], по причине гормональных нарушений матери (недостаток инсулина, повышенная функция надпочечников, изменение функции щитовидной железы) и метаболизма (гипергликемия, гипопротеинемия и т.д.). В это время происходит закладка органов и систем. Ранним предиктором макросомии по некоторым авторам является увеличение копчико-теменного размера (КТР) в эти сроки [57]. Когда при первом УЗИ КТР эмбриона ≥7 дней от срока последней менструации, риск рождения плода более 4500 г составляет 59% [126]. Однако, при развитии ПН при СД в 12 недель беременности отмечены достоверно меньшие размеры диаметра плодного яйца (ДПЯ) по сравнению со здоровыми беременными [84]. При СД 1-го типа в 8-12 недель КТР эмбриона достоверно меньше таковой у здоровых беременных [84]. Нет единого мнения о регламенте УЗИ у беременных с СД. По рекомендациям Ф.Ф. Бурумкуловой [8] для выявления ДФ УЗИ проводят

со срока установления факта беременности и в дальнейшем 1 раз в 4-5 недель.

Одни авторы [17] рекомендуют определение ОЖ плода в момент диагностики ГСД, а затем повторять исследование через 2-4 недели. Другие [20] проводить УЗИ каждые 4 недели до 32 недели гестации и каждые 2 недели далее. Третьи [19]: в первом триместре – однократно (при первой явке); во втором – также однократно (в 24-26 недель); в третьем триместре – в 30-32 недели и далее 1 раз в неделю. При наличии показаний, для оценки функционального состояния плода и решения вопроса о необходимости и времени родоразрешения, предлагается проводить УЗИ ежедневно.

Таким образом, можно сделать вывод, что, несмотря на активную работу за последние десятилетия в направлении подхода к диагностике и лечению такого осложнения беременности как ГСД, данная проблема остается до конца не изученной и весьма актуальной. На наш взгляд, на сегодняшний день, необходимы дальнейшие исследования в области прогнозирования и ранней диагностики ГСД, поиск и внедрение эффективных маркеров риска развития ГСД и связанных с ним осложнений, стандартизация оказания помощи женщинам группы риска и беременным с выявленным ГСД с целью улучшения перинатальных и отдаленных исходов, как для матери, так и для ребенка. Выявление эффективных маркеров индивидуального риска развития ГСД, модификация алгоритмов ведения беременных, профилактика осложнений у матери и ребенка являются наиболее перспективными.

1.4. Особенности течения беременности при генетически обусловленной форме сахарного диабета типа MODY.

В структуре гипергликемии, впервые выявляемой во время беременности все большее значение, придается редким наследственные формам диабета, типа MODY. MODY – генетически обусловленная форма СД, характеризующаяся аутосомнодоминантным типом наследования, началом заболева-

ния в возрасте до 25 лет и наличием первичного дефекта в функции β-клеток поджелудочной железы. На сегодняшний день выявлено 14 подтипов MODY (MODY1-MODY14), каждый из которых ассоциирован с мутациями в определенном гене: HNF4A, GCK, HNF1A, PDX1, HNF1B, NEUROD1, KLF11, CEL, PAX4, INS, BLK, KCNJ11 и ABCC8 [11,12]. Впервые термин «диабет зрелого типа у молодых» и аббревиатуру MODY ввели S. Fajans и R. Tattersall в 1975 году. Термином MODY обозначали диабет, который был диагностирован в молодом возрасте и протекал в мягкой форме, подобно диабету 2-го типа, но без снижения чувствительности к инсулину. В дальнейшем, MODY-диабет стали классифицировать как генетически обусловленный диабет с дефектом функционирования β-клеток [11,12,91].

До 80% случаев MODY не определяется или неправильно диагностируется как СД1 или СД2, что в свою очередь приводит к некорректной терапии заболевания, в том числе не обоснованной инсулинотерапии и ее осложнениям [90]. Среди общей заболеваемости СД 1-го и 2-го типа, MODY выявляется в 2-5% случаев, и в половине случаев при ГСД. MODY-диабет может быть ошибочно диагностирован как СД 1-го типа в 10% случаев. Некорректное определение типа СД ведет к назначению неадекватной терапии, что увеличивает затраты на лечение данного заболевания [11,12].

Диагноз MODY устанавливается с использованием молекулярно-генетических методов [11]. Инактивирующие гетерозиготные мутации в гене глюкокиназы (GCK) приводят к развитию СД типа MODY2 – доброкачественной гипергликемии с ранним началом и высокой пенетрантностью [12].

В настоящее время MODY2 является одним из наиболее распространенных подтипов моногенного диабета в мире [94]. Кроме того, именно MODY2 ассоциирован с развитием ГСД [11,12,94]. Около 10% всех случаев ГСД обусловлены дефицитом глюкокиназы [91].

Диагностика дефицита глюкокиназы у пациентов с ГСД является необходимой, поскольку только при данном дефекте формирование ДФ опосре-

дует не материнская гипергликемия, а генотип плода. Генетический дефект в гене GCK, обуславливающий гипергликемию, играет решающую роль в детерминировании размеров плода у пациенток с MODY [24,91].

Потомство от матерей с мутацией в гене GCK является идеальной моделью для изучения влияния умеренной гипергликемии, которая отличается от СД1 или СД2 значительно меньшей вариабельностью и небольшим ответом на инсулинотерапию. При этом стоит отметить, что формирование ДФ характерно только для младенцев, не имеющих мутации в гене GCK. Они подвержены влиянию материнской гипергликемии, и их масса превышает 75П при рождении [24]. Дети, которые наследуют мутацию, имеют тот же уровень глюкозы, что и их матери, и ощущают более высокий уровень глюкозы как нормальный. В связи с этим, незначительная гипергликемия не оказывает негативного влияния на массу ребенка, а применение инсулина для лечения ГСД при наличии мутации в гене GCK выделяют как отдельный фактор риска рождения маловесного ребенка. Возможно, что выбором тактики ведения пациенток с гипергликемией, обусловленной мутацией в гене GCK, могло бы стать пренатальное определение генотипа плода [24].

Резюме.

Несмотря на большое количество публикаций, которые посвящены изучению гипергликемии, обусловленной мутацией в гене GCK, особенности массо-ростовых показателей плода в зависимости от его генотипа на сегодняшний день имеют ретроспективный характер, проведены на небольших выборках и представляют собой описание отдельных клинических случаев. Кроме того, в существующих исследованиях практически нет данных о влиянии инсулинотерапии, которую получают беременные с MODY2 на массо-ростовые показатели плода в зависимости от его генотипа и других параметрах способных повлиять на рост плода таких как нарушение функции плаценты.

ГЛАВА 2.
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования.

Работа проводилась в 2016-2018 гг. на базе клинических отделений и лаборатории ГБУЗ МО МОНИИАГ, и лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. Проведено одноценторовое, проспективное исследование

Обследовано 140 беременных, 70 с впервые выявленной гипергликемией на различных сроках гестации от 20 до 40 недель и 70 здоровых пациенток без выявленного СД во время беременности.

Дизайн исследования:

- I группа – пациентки с гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, обусловленной MODY2 (GCK мутацией) (n=24). В процессе исследования была разделена на подгруппы в зависимости от наличия мутации в гене GCK у плода: подгруппы GCK+/+ (наличие мутации у матери и плода) и GCK+/- (наличие мутации у матери и отсутствие мутации у плода);
- II группа – пациентки с ГСД, без GCK мутации (выделены подгруппы раннего и позднего ГСД) (n=46);
- III группа – контрольная, пациентки с исключенным ГСД и конституциональной макросомией плода в сроках от 20 до 40 недель по данным УЗИ (n=70).

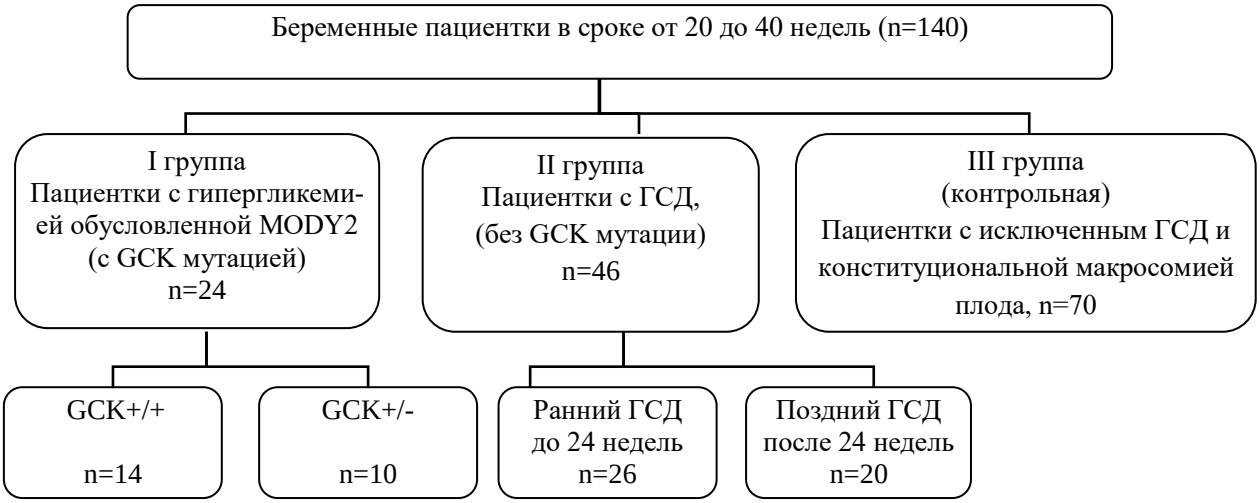


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Критерии включения соответствовали критериям диагностики, которые были предложены в 2012 году Российским Национальным консенсусом: «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение».

Критерии исключения:

- Прегестационный СД;
- Манифестный СД;
- Многоплодная беременность.

С целью УЗ-оценки макросомии плода и пропорциональности его телосложения в исследуемых группах мы выделили подгруппы плодов с макросомией (масса плода более 90П) и группу плодов с массой плода менее 25П.

В основной группе с GCK мутацией (I группа) макросомия у плода была выявлена у 12 беременных, в группе пациенток с ГСД без GCK мутации (II группа) – у 38 пациенток, в контрольной группе – у 54 беременных (таблица 1).

Таблица 1.

Количество плодов с макросомией в исследуемых группах

Группы беременных	**Плод с макросомией (90П)**
I группа (n=24)	12 (50%)
II группа (n=46)	38 (86,0%)
III группа (контрольная группа) (n=70)	54 (77,1%)

2.2. Методы исследования.

Всем женщинам было проведено клинико-лабораторное обследование согласно приказу Минздрава России 1130Н от 20.11.2020 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология».

Дополнительно выполнено молекулярно-генетическое исследование (МГИ) беременных с помощью метода высокоэффективного параллельного секвенирования (панель «Сахарный диабет»).

2.2.1. Клинические и лабораторные методы обследования.

Согласно разработанным индивидуальным формам наблюдения беременных проводился анализ следующих параметров с занесением их в электронные базы данных:

- анализ анамнестических данных (срок гестации на момент манифестации заболевания, характер гликемического профиля в течение суток, эффективность диетотерапии и инсулинотерапии (препарат, доза). Изучался акушерско-гинекологический анамнез: особенности течения и перинатальные исходы беременностей, паритет беременных, структура гинекологических заболеваний. Произведена оценка характера экстрагенитальной патологии, в том числе наличие хронических заболеваний. Наличие гликемии у родственников I-ой линии родства (при их нали-

чии). Проводилось изучение наследственности с уточнением возраста дебюта и характера течения нарушений углеводного обмена у родственников. В случае отсутствия данных о наследственности проводилось активное исследование гликемии у родственников I-ой линии родства (при их наличии);

- данные клинического осмотра по стандартной методике (рост, вес, индекс массы тела, частоты сердечных сокращений, артериального давления);
- данные общеклинического обследования, включающие оценку инсулинового резерва, наличие глюкозурии, гликированный гемоглобин и исследование титра аутоантител, маркеров СД 1-го типа (АТ к глютаматдекарбоксилазе, АТ к β-клеткам, АТ к тирозинофосфотазе).

Контроль гликемии (не менее 6 раз/сут) проводился на основании лабораторных данных и с помощью портативных глюкометров с возможностью автоматического переноса данных на компьютер.

Всем пациенткам основной группы и группы сравнения проводились консультации акушера-гинеколога, измерение артериального давления (АД), массы тела, вычисление ИМТ до беременности по формуле: ИМТ = (масса тела до беременности, кг)/(рост, $м^2$). По параметрам ИМТ произведено распределение по группам с дефицитом массы тела (менее 18,5 $кг/м^2$) , нормальными показателями ИМТ (18,5-24,9 $кг/м^2$), избытком массы тела (25-29,9 $кг/м^2$), нарушение жирового обмена 1 ст. (30-34,9 $кг/м^2$), нарушение жирового обмена 2 ст. (35-39,9 $кг/м^2$), нарушение жирового обмена 3 ст. (40 $кг/м^2$ и более).

Данные о сроках гестации, сроках и методах родоразрешения, ростовесовых показателях новорожденного, наличия у него признаков ДФ, уровне гликемии после рождения, состоянии ребенка в ранний неонатальный период, а также информация о наличии мутаций у ребенка (в случае подтверждения моногенной природы ГСД у матери) внесены в отдельные электронные

базы.

2.2.2. Молекулярно-генетические методы исследования.

Молекулярно-генетический анализ был проведен в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (заведующий лабораторией - д.м.н. Тюльпаков А.Н.). В качестве материала исследования была использована кровь из локтевой вены беременных (вне зависимости от приема пищи) в пробирки с консервантом ЭДТА в концентрации 1,2-2,0 мг на 1 мл крови. При исследовании была выделена геномная ДНК из лейкоцитов периферический крови с использованием набора Pure Link® Genomic DNA Mini Kit (Thermo Fisher Scientific, США) по методике, рекомендованной производителем.

Для молекулярно-генетического анализа был использован метод высокопроизводительного параллельного секвенирования (next-generation sequencing, NGS). Использовалась разработанная в отделении наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России панель праймеров для мультиплексной полимеразной цепной реакции и секвенирования с применением технологии Ion Ampliseq™ Custom DNA Panel (Life Technologies, США). Панель праймеров «Сахарный диабет» охватывает кодирующие области следующих генов: ABCC8, AKT2, BLK, CEL, EIF2AK3, FOXP3, GCG, GCGR, GCK, GLIS3, GLUD1, HNF1A, HNF1B, HNF4A, INS, INSR, KCNJ11, KLF11, NEUROD1, PAX4, PDX1, PPARG, PTF1A, RFX6, SCHAD, SLC16A1, WFS1, ZFP57. Секвенирование осуществлялось на полупроводниковом секвенаторе PGMTM (Personal Genome Machine) Ion Torrent (Life Technologies, США).

2.2.3. Ультразвуковые методы исследования.

УЗИ проводилось в режиме реального времени на аппарате экспертного класса Samsung WS0A с цветным допплеровским картированием. Опреде-

ляли основные фетометрические параметры: БПР, ОЖ, ДБ, толщина мягких тканей плода, а также индексы пропорциональности (ДБ/ОЖ и ОГ/ОЖ), проводили оценку количества околоплодных вод.

Биометрические параметры плодов оценивались по 4-м перцентильным шкалам, представленным в таблицах 2, 3, 4, 5.

Таблица 2.

Перцентильная шкала фетометрических показателей ОЖ, предложенная М.В. Медведевым [48]

Срок беременности, нед.	**Перцентиль**		
	10-й	**50-й**	**95-й**
16	88	102	116
17	93	112	131
18	104	124	144
19	114	134	154
20	124	144	164
21	137	157	177
22	148	169	190
23	160	181	202
24	172	193	224
25	183	206	229
26	194	217	240
27	205	229	253
28	217	241	265
29	228	253	278
30	238	264	290
31	247	274	301
32	258	286	314
33	267	296	325
34	276	306	336
35	285	315	345
36	292	323	354
37	299	330	361
38	304	336	368
39	310	342	374
40	313	347	381

Таблица 3.

Перцентильная шкала фетометрических показателей ОЖ – проект ВОЗ INTERGROWTH-21st [109]

Срок беременности, нед.	**Перцентиль**						
	3-й	**5-й**	**10-й**	**50-й**	**90-й**	**95-й**	**97-й**
14	72,9	73,8	75,3	80,6	85,9	87,4	88,4
15	82,9	84,1	85,8	91,9	98,1	99,8	100,9
16	93	94,3	96,3	103,2	110,1	112,1	113,4
17	103,1	104,5	106,7	114,4	122,1	124,3	125,7
18	113,2	114,8	117,2	125,6	134	136,4	138
19	123,3	125	127,6	136,7	145,8	148,4	150,1
20	133,4	135,2	138	147,7	157,5	160,3	162,1
21	143,4	145,3	148,3	158,7	169,1	172	174
22	153,5	155,5	158,6	169,6	180,6	183,7	185,7
23	163,4	165,6	168,9	180,4	192	195,3	197,4
24	173,3	175,6	179	191,2	203,3	206,8	209
25	183,2	185,5	189,1	201,8	214,5	218,1	220,5
26	192,9	195,4	199,1	212,4	225,7	229,5	231,9
27	202,6	205,1	209,1	222,9	236,8	240,7	243,2
28	212,1	214,7	218,8	233,3	247,8	251,9	254,5
29	221,4	224,2	228,5	243,6	258,7	263	265,8
30	230,6	233,5	238	253,8	269,6	274,1	277
31	239,6	242,6	247,4	263,9	280,5	285,2	288,3
32	248,4	251,6	256,5	273,9	291,3	296,3	299,5
33	256,9	260,3	265,5	283,8	302,2	307,4	310,7
34	265,2	268,7	274,3	293,6	313	318,5	322
35	273,2	276,9	282,8	303,3	323,8	329,6	333,4
36	280,8	284,8	291	312,8	334,6	340,9	344,9
37	288,1	292,4	299	322,3	345,5	352,1	356,4
38	295,1	299,6	306,7	331,6	356,4	363,5	368,1
39	301,6	306,5	314,1	340,8	367,4	375	379,9
40	307,7	312,9	321,1	349,8	378,5	386,7	392

Таблица 4.

Перцентильная шкала фетометрических показателей ОЖ – МОНИИАГ (М.И. Белоусов, Л.И. Титченко) [49]

Срок беременности, нед	**Процентиль**						
	3-й	**10-й**	**25-й**	**50-й**	**75-й**	**90-й**	**97-й**
20	39	42	45	48	51	54	57
21	44	46	49	52	53	58	61
22	47	50	53	56	59	62	65
23	51	54	57	60	63	68	69
24	55	57	60	63	67	69	72
25	58	61	64	67	70	73	76
26	61	64	67	70	73	76	79
27	64	67	70	73	76	79	82
28	67	70	73	76	79	82	85
29	70	73	76	79	82	85	89
30	73	76	79	82	85	88	91
31	76	79	82	85	88	91	94
32	79	81	84	87	91	93	96
33	81	84	87	90	93	96	99
34	84	86	89	92	96	99	100
35	86	89	92	95	98	101	104
36	88	91	94	97	100	103	106
37	91	93	96	100	103	106	108
38	93	96	99	102	105	108	111
39	95	98	101	104	107	110	113
40	97	100	103	106	109	112	115

Таблица 5.

Перцентильная шкала фетометрических показателей ОЖ – Hadlock [78]

Срок беременности, нед.	**Перцентиль**		
	10-й	**50-й**	**95-й**
10	21	43	65
11	31	53	75
12	41	63	85
13	52	74	96
14	63	85	107
15	74	96	118
16	86	108	130
17	97	119	141

Продолжение таблицы 5

18	109	131	153
19	121	143	165
20	133	155	177
21	145	167	189
22	157	179	201
23	169	191	213
24	180	202	224
25	192	214	236
26	204	226	248
27	215	237	259
28	226	248	270
29	237	259	281
30	247	269	291
31	257	279	301
32	267	289	311
33	276	298	320
34	285	307	329
35	293	315	337
36	301	323	345
37	308	330	352
38	314	336	358
39	320	342	364
40	326	348	370

Для диагностики ДФ, согласно Российскому консенсусу «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [16], были использованы следующие показатели:

- крупный плод (размеры диаметра живота ≥75П);
- гепато-спленомегалия;
- кардиомегалия и кардиомиопатия;
- двухконтурность головы плода;
- утолщение в следствие отека ПЖК;
- увеличение шейной складки;

– коэффициенты пропорциональности ОГ/ОЖ и ДБ/ОЖ.

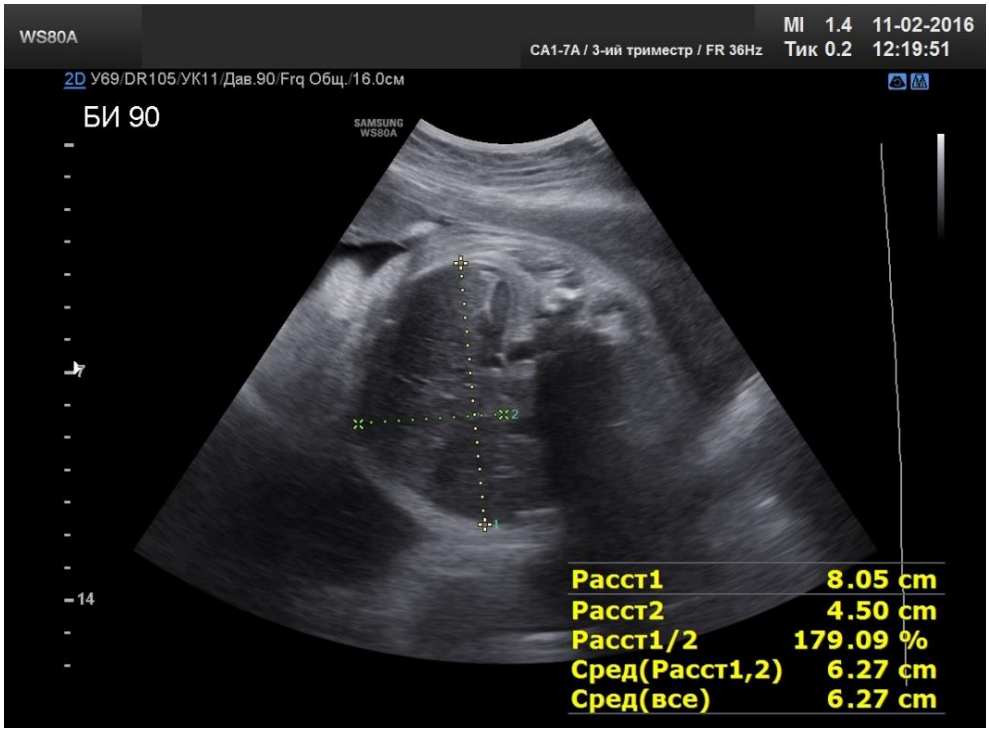


Рисунок 2. Ультразвуковые признаки гепатомегалии у плода с ДФ

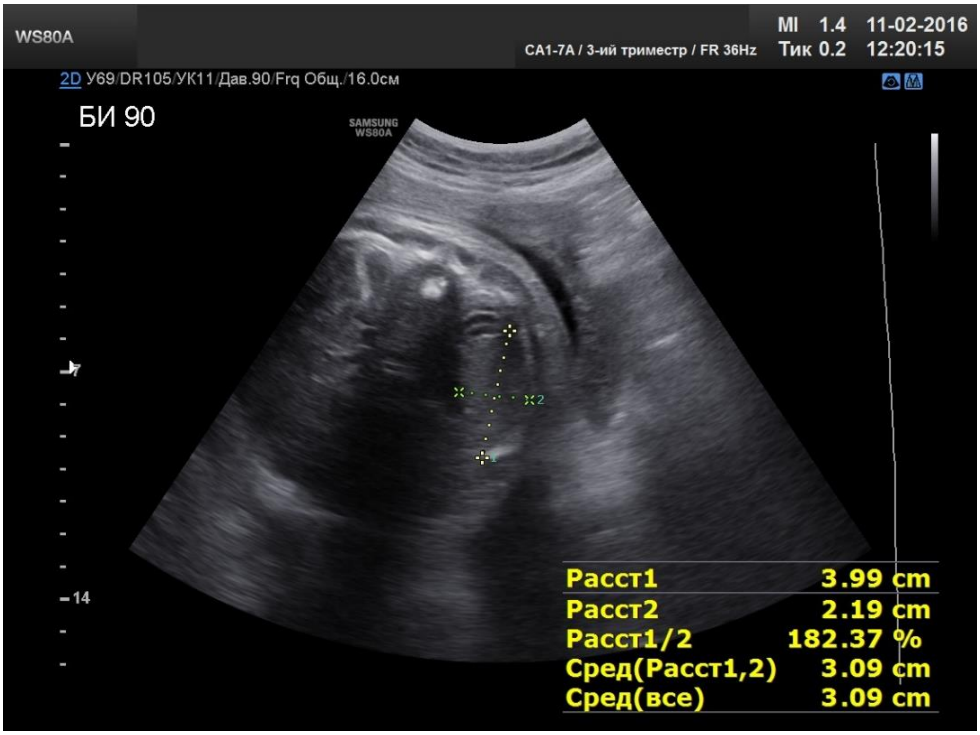


Рисунок 3. Ультразвуковые признаки спленомегалии у плода с ДФ

Рисунок 4. Ультразвуковые признаки отека ПЖК у плода с ДФ

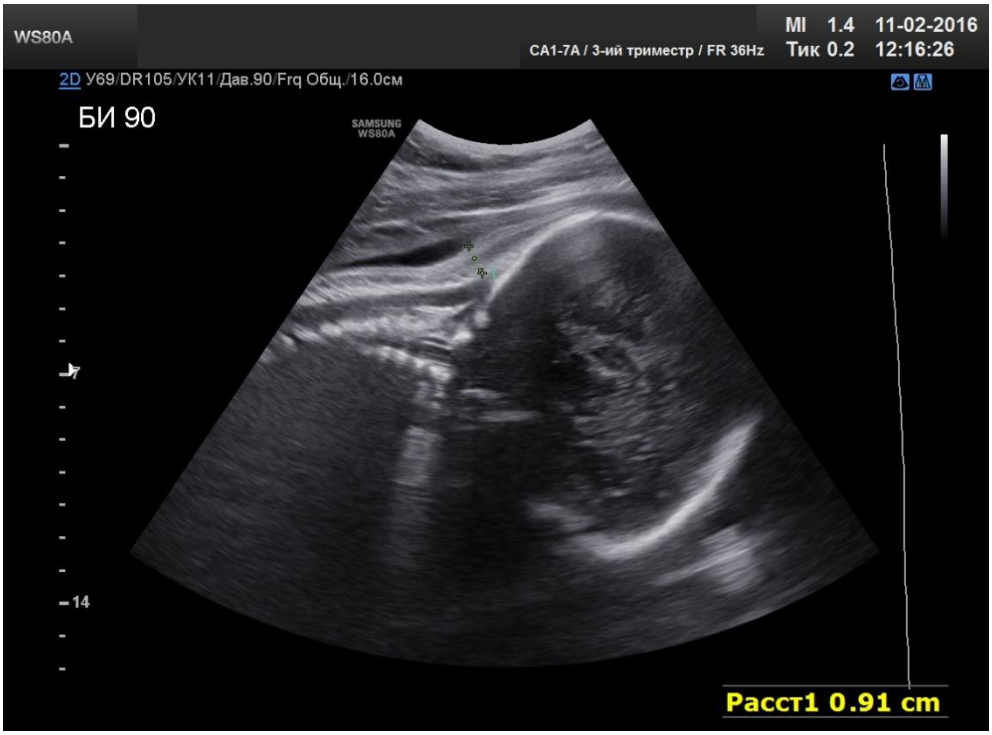


Рисунок 5. Увеличение шейной складки у плода с ДФ

Рисунок 6. Ультразвуковые признаки многоводия у плода с ДФ

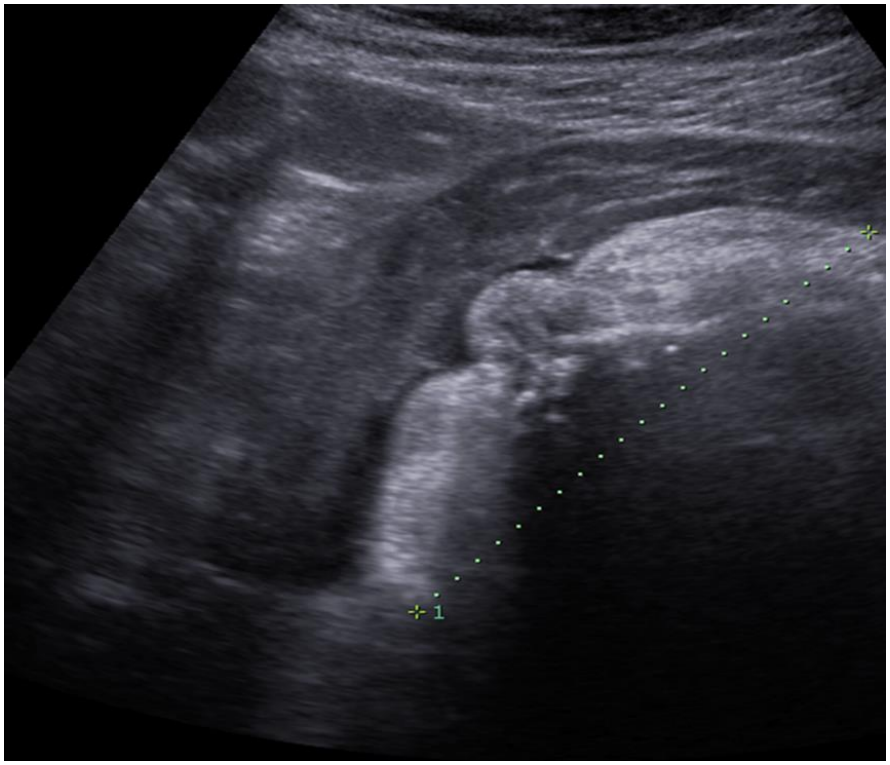


Рисунок 7. Ультразвуковые признаки отека ПЖК у плода в области щек (буккальный индекс)

Состояние плодово- и маточно-плацентарного кровотока оценивалось

по нормативам А.Н. Стрижакова, а также в онлайн калькуляторе FMF (https://www.fetalmedicine.org/research/doppler). Для оценки состояния кровотока были использованы показатели систоло-диастолического отношения и пульсационного индекса.

Оценка состояния сердечной деятельности плода (кардиотокография) проводилась на аппарат Sonicaid Team Care/Trend. Оценивались: частота базального ритма, наличие акцелераций или эпизода LTV (вариабельность более 10П нормативных значений для данного срока беременности), отсутствие децелераций более 20 уд/мин, stv более 5 м/сек, количество шевелений плода более 20 в час, что соответствовало критериям Доуза-Редмана.

2.2.4. Оценка состояния новорожденных.

Оценка массо-ростовых показателей проводилась сразу после рождения с использованием программы «Auxology software» (Auxology, version 1.0 b17; Reference Table: UK- Tanner- Whitehouse; Copyright ® 2003 Pfizer (Pfizer Inc 60 NY, USA)). ЗРП устанавливалась при снижении массы тела при рождении ниже 10П для гестационного возраста. Масса тела при рождении менее 2500 г у доношенного новорожденного считалась низкой (гипотрофия). Диагноз ДФ устанавливался на основании: увеличения массы тела при рождении выше 2 SD в сочетании с признаками диспропорционального развития (увеличение размеров паренхиматозных органов, короткая шея и относительно короткие конечности, маленькая голова, широкий плечевой пояс, толстая шейная складка), утолщение и отека ПЖК, признаков неонатальной гипогликемии.

Поиск мутаций в гене GCK у детей проведен методом прямого секвенирования Сэнгера. Проведено сравнение массо-ростовых показателей детей при рождении с последующей оценкой влияния на них инсулинотерапии.

2.3. Методы статистической обработки данных.

Анализ данных проводили с программного обеспечения: «Microsoft Office, Excel 2016», STATISTICA 13, SPSS 23.0.0 (IBM, USA).

Для количественных переменных проверка нормального распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае подтверждения нормальности распределения признака, рассчитывались средние арифметические значения и стандартные отклонения (m±sd). В противном случае медиана, 25П и 75П. Критический уровень статистической значимости был принят равным 0.05.

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез осуществляли с использованием критерия χ^2 (Хи-квадрат и точного критерия Фишера (в случае значений ожидаемых частот меньше 5).

Для величин, имеющих нормальное распределение, сравнение в двух независимых группах проводилось с помощью Т-критерия Стьюдента. Межгрупповые различия между тремя группами оценивались с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA). Для дисперсионного анализа проводилась проверка равенства дисперсий с помощью критерия Левени (Levene). При обнаружении статистически значимых межгрупповых различий осуществлялось попарное апостериорные сравнение групп с помощью критерия Тьюки. Силу и направление связи измеряли с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r). Корреляционные зависимости были распределены по силе связи: сильная (r = 1,0-0,8), умеренная (r = 0,79-0,6) и слабая (r = 0,59-0,4).

Для параметров, не имеющих нормальное распределение, сравнение двух независимых групп проводилось с помощью критерия Манна – Уитни (Mann-Whitney Test). Межгрупповые различия между тремя группами оценивались с помощью Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis H-test). При обнаруже-

нии статистически значимых межгрупповых различий осуществлялось попарное апостериорное сравнение групп с U-критерием Вилкоксона-Манна-Уитни. Силу и направление связи измеряли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент, равный 0-0,29 означал слабую связь между изучаемыми признаками, 0,3-0,69 – среднюю, 0,7-1,0 – сильную связь.

Для оценки диагностической ценности параметров и нахождения разделяющих значений (порогов отсечения) параметров, обладающих диагностической ценностью, использовался ROC-анализ. Площадь под характеристической ROC-кривой (ППК) использовалась как мера диагностической ценности параметра. Пороги отсечения определялись при балансе чувствительности и специфичности.

Правила прогноза построены с помощью линейного дискриминантного анализа (LDA). Использовались следующие настройки программного обеспечения при выполнении LDA: Метод прямой пошаговый (F вкл. = 3.84, F иск. = 2.71). Статистическая значимость модели оценивалась по статистике лямда Уилкса. Дискриминантная способность модели оценивалось с помощью коэффициента канонической корреляции (R^2), чем ближе R^2 к единице, тем больше разделительная способность модели. Точность классификации представлена специфичностью и чувствительностью, и их средним значением.

Анализ согласованности перцентильных шкал проводили с помощью Анализа надежности и оценивались по показателю альфа Кронбаха. Сравнение между шкалами проводилось с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок с последующим попарным сравнением и скорректированным уровнем значимости.

ГЛАВА 3.
КЛИНИЧЕСКИЕ И АКУШЕРСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Настоящая глава посвящена клинико-анамнестическим особенностям, анализу течения беременности и родоразрешения, а также перинатальных исходов у пациенток исследуемых групп.

3.1. Особенности анамнеза и течения беременности у пациенток исследуемых групп.

Медиана возраста пациенток исследуемых групп была сопоставима и составила 29 лет [19-39]. Распределение по возрастным группам у пациенток с ГСД, обусловленной мутацией в гене GCK: в возрасте младше 24 лет 2 (8,3%), 25-29 лет 8 (33,3%), в возрасте 30-34 лет 9 (37,5%), старше 35 лет 5 (20,8%). Распределение по возрастам у пациенток с ГСД, обусловленной другими видами гипергликемии: в возрасте младше 24 лет 4 (8,6%), 25-29 лет 16(34,7%), 30-34 года 18 (39,1%), старше 35 лет 8 (17,3%). В контрольной группе было получено следующее распределение пациенток по возрасту: младше 24 лет 17 (24,2%), 25-29 лет 17 (24,2%), 30-34 года 23 (32,8%), старше 35 лет 13 (18,5%).

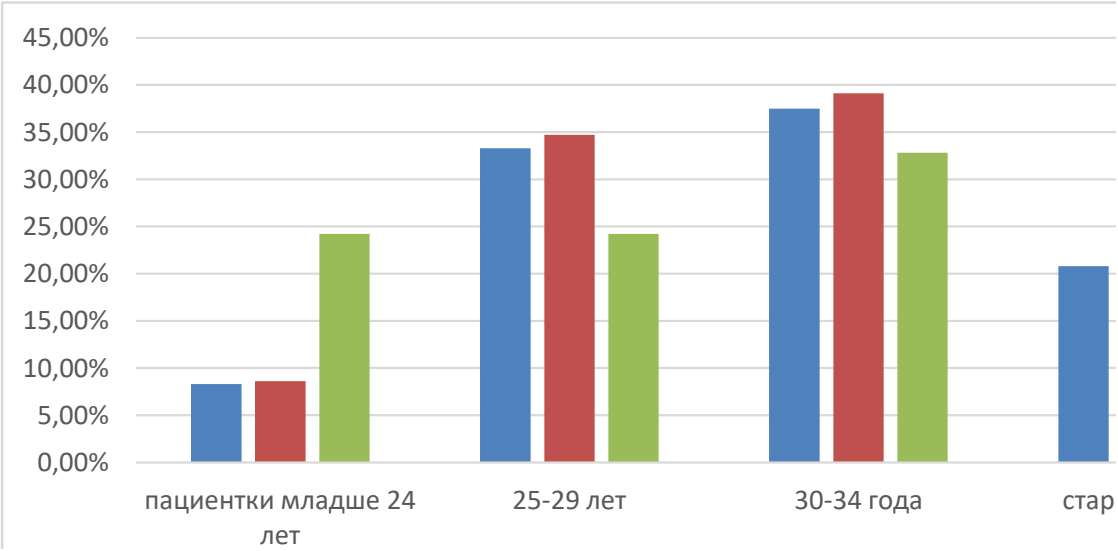


Рисунок 8. Распределение пациенток по возрасту в исследуемых группах

Медиана индекса массы тела на прегравидарном этапе в I группе составила 25,3 [22,6-27,8] кг/м*2, во II группе 26,7 [23,1-29,6] кг/м*2, в контрольной группе 24,5 [22,4-26,5] кг/м*2, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых отличий по показателю индекса массы тела паиенток исследуемых групп (p>0,05).

Показатели ИМТ (таблица 6) у женщин с гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, обусловленной MODY2 (GCK мутацией) с нормальной массой тела составили 20,8% (5 из 24), с избыточной массой тела 41,6% (10 из 24), с ожирением I степени 25% (6 из 24), ожирением II степени 12,5% (3 из 24). ИМТ у женщин с ГСД, без мутации в гене GCK с нормальной массой тела составили 21,7% (10 из 46), с избыточной массой тела 39,1% (18 из 46), с ожирение I степени 28,2% (13 из 46) и с ожирением II степени 10,8% (5 из 46). В контрольной группе беременные с нормальной массой тела составили 68,6% (48 из 70), с избыточной массой тела 25,7% (18 из 70), с ожирение I степени 4,3% (3 из 70), с ожирением II степени 1,4% (1 из 70).

Таблица 6.

Индекс массы тела на прегравидарном этапе среди обследованных групп женщин

ИМТ	**Оценка**	**Группа I n=24**		**Группа II n=46**		**Контрольная группа n=70**	
		кол-во	**%**	**кол-во**	**%**	**кол-во**	**%**
18,5-24,9	Норма	5	20,8*	10	21,7*	48	68,6
25-29,9	Избыточная масса	10	41,6*	18	39,1*	18	25,7
30-34,9	Ожирение I	6	25*	13	28,2*	3	4,3
35-40	Ожирение II	3	12,5*	5	10,8*	1	1,4

* – статистически значимые различия с показателями контрольной группы, p <0,05

Пациентки с нормальной массой тела в контрольной группе встречались достоверно чаще – 68,6%, чем в I и II группе (p <0,05). Женщины с избыточной массой тела, ожирением I и II степени встречается достоверно чаще в I и II группе, в сравнении с группой контроля (p<0,05).

Анализ соматического статуса пациенток исследуемых групп показал достоверные отличия в частоте встречаемости хронических форм заболеваний внутренних органов по следующим показателям (p <0,05) (таблица 7):

Таблица 7.

Экстрагенитальная патология у пациенток исследуемых групп

Оценка	**Группа I n=24**		**Группа II n=46**		**Контрольная группа n=70**	
	кол-во	**%**	**кол-во**	**%**	**кол-во**	**%**
Болезни органов пищеварения	4	16,7	10	21,7	9	12,9
Болезни мочевыделительной системы	8	33,3	17	36,9	11	15,7
Болезни системы кровообращения	7	29,2	18	39,1	12	17,1
Болезни органов дыхательной системы	3	12,5	7	15,2	15	21,4
Болезни щитовидной железы	10	41,7*	16	34,5*	3	4,3
Болезни крови и кроветворных органов	9	37,5	19	43,1	19	27,1
Болезни органов зрения	6	25	12	27,6	13	18,5

* – статистически значимые различия с группой контроля, $p < 0,05$

При анализе данных экстрагенитальной патологии пациентки с заболеваниями щитовидной железы достоверно чаще встречались в I и II группах и соответственно составили 41,7% (10 из 24) и 34,5% (16 из 46), чем в группе контроля – 4,3% (3 из 70) ($p<0,05$).

Заболевания органов зрения в виде у пациенток I, II и группы контроля встречались с одинаковой частотой – 25,0%, 27,6% и 18,5% соответственно ($p>0,05$).

Болезни системы кровообращения чаще встречались во II группе – 39,1%, против I группы – 29,2% и контрольной группы 17,1%, но достоверных отличий получено не было ($p>0,05$).

Так, болезни органов пищеварения, органов дыхательной системы и

мочевыделительной системы встречались с одинаковой частотой у пациенток исследуемых групп (p>0,05).

Болезни крови и кроветворных органов встречались чаще у женщин с гипергликемией без мутации в гене GCK – 43,1%, чем в I и контрольной группах – 25% и 27,1% соответственно, но достоверного отличия выявлено не было (p>0,05).

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза были выявлены достоверные отличия у пациенток исследуемых групп по ряду показателей, преставленных в таблице 8 (p <0,05).

По параметрам менструальной функции беременные основных и контрольной группы статистически не отличались. Медиана наступления менархе в группах составила 13 лет [10–18], длительности менструации 5 дней [3–10], длительности менструального цикла 30 дней [21–34].

Нарушения менструального цикла в основных группах встречались у 10,7% (26) обследованных и у 7,2% (31) обследованных контрольной группы. Медиана возраста начала половой жизни в обеих группах составила 18 лет [15–21]. До 18 лет начало половой жизни отметили 39,8% (96) беременных основной группы, до 17 лет 23,2% (56) беременных. В контрольной группе до 18 лет начали половую жизнь 33,7% (144) беременных, до 17 лет – 14,5% (62) беременных.

Данные анамнеза указывают на высокие показатели гинекологических заболеваний во всех исследуемых группах (таблица 8). Более половины пациенток контрольной группы имели сочетанную гинекологическую патологию (таблица 8). Миома матки достоверно чаще встречалась среди пациенток контрольной группы и составила 52,9% (37 из 70), так в I и II группах по 19,4% (7 из 24) и 27,6% (16 из 58) соответственно. По остальным показателям группы были сопоставимы.

Таблица 8.

Акушерско-гинекологический анамнез у пациенток исследуемых групп

Оценка	**Группа I n=24**		**Группа II n=46**		**Контрольная группа n=70**	
	кол-во	**%**	**кол-во**	**%**	**кол-во**	**%**
Первобеременные	21	87,5*	11	24,1	39	55,7
Повторнородящие	3	12,5	34	75,9*	31	44,3
Многорожавшие	3	12,5	13	27,9*	5	7,1
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	6	25,0	12	27,6	15	21,4
Самопроизвольный выкидыш в анамнезе	4	16,7	11	25,9	19	27,1
Кесарево сечение в анамнезе	10	41,7	15	32,6	20	28,7
Крупный плод в анамнезе	3	12,5	20	43,1*	2	2,9
Миома матки	5	20,8*	12	27,6*	37	52,9
Патология шейки матки	15	62,5	21	46,6	30	42,9
Эндометриоз, аденомиоз	6	25,0	11	24,1	25	35,7
Бесплодие	9	37,5	15	32,6	20	28,6
Вульвовагиниты и баквагинозы	9	37,5	27	58,6*	26	37,1
Хронические воспалительные заболевания матки и придатков	8	33,3	14	31,0	23	32,9
СПКЯ, НОМЦ	7	29,2	11	25,9	24	34,3

* – статистически значимые различия с группой контроля, $p < 0,05$

Акушерский анамнез имел ряд особенностей (таблица 9). Среди пациенток с гипергликемией, обусловленной мутацией в гене GCK, достоверно выше было число первобеременных – 87,5% (21 из 24), чем во II группе

24,1% (11 из 46), а в контрольной группе 55,7% (39 из 70) (p<0,05). Во II группе достоверно чаще встречались повторнородящие – 75,9 % (34 из 46), у женщин с гипергликемией, обусловленной мутацией в гене GCK – 12,5 % (3 из 24), а в группе контроля 44,3% (31 из 70) (p <0,05).

Обращает на себя внимание рождение детей массой более 4000 г в анамнезе. Так во II группе данный показатель был достоверно выше и составил 43,1% (20 из 46), в I группе 12,5% (3 из 24), а в контрольной группе 2,9 % (2 из 70) (p <0,05). По остальным характеристикам группы были сопоставимы.

Таким образом, в I группе достоверно чаще встречаются первобеременные пациентки. Во II группе достоверно преобладают повторнородящие и, в частности, многорожавщие, а также наличие крупного плода в анамнезе.

Характер наследственной предрасположенности к СД имеет статистически значимые отличия (p <0,05) (таблица 9).

Таблица 9.

Характер наследственной предрасположенности к нарушениям углеводного обмена у пациенток исследуемых групп

Оценка	**Группа I n=24**		**Группа II n=46**		**Контрольная группа n=70**	
	кол-во	**%**	**кол-во**	**%**	**кол-во**	**%**
Наследственная предрасположенность к нарушениям углеводного обмена	23	95,8*	26	56,5*	8	11,4
Наследственность не отягощена	1	4,2*	20	43,4*	62	88,6

* – статистически значимые различия с группой контроля, p <0,05

Среди обследованных с гипергликемией, обусловленной мутацией в гене GCK, достоверно чаще выявлена наследственная предрасположенность

по нарушениям углеводного обмена и составила 95,8% (23 из 24), тогда как во II группе данный показатель был выявлен в 56,5% (26 из 46), а в контрольной группе 11,4% (8 случаев из 70) ($p<0,05$). В группе контроля 88,6% (62 из 70) пациенток отметили отсутствие наследственной предрасположенности по нарушению углеводного обмена, тогда как в I группе – 4,2% (1 из 24), во II группе – 43,4% (20 из 46) ($p<0,05$).

Так как отягощенную наследственность по нарушениям углеводного обмена имели пациентки I и II группы, был проведен анализ данного показателя в подгруппах: подгруппа I – пациентки с MODY2 и выявленной мутацией в гене GCK у новорожденных (GCK+/+), n=14, подгруппа II – пациентки с MODY2, у которых мутации в гене GCK у новорожденных не было выявлено (GCK+/–), n=10, III подгруппу составили пациентки с ранним ГСД, n=26 и IV подгруппу поздним ГСД, n=20.

Таблица 10.

Характер наследственной предрасположенности нарушения углеводного обмена у пациенток с ГСД

Оценка	**Подгруппа I n=14**		**Подгруппа II n=10**		**Подгруппа III n=26**		**Подгруппа IV n=20**	
	кол-во	**%**	**кол-во**	**%**	**кол-во**	**%**	**кол-во**	**%**
Наследственная предрасположенность по нарушению углеводного обмена I-ой линии родства	13	92,9*	8	80*	6	25	9	45,5
Наследственная предрасположенность по нарушению углеводного обмена II-ой линии родства	14	100*	9	90*	10	41,7	7	36,4
Наследственная предрасположенность не отягощена	0	0	2	20	2	11,1	7	36,4

* – статистически значимые различия с группой контроля, $p<0,05$

Достоверно чаще пациентки с гипергликемией, обусловленной мутацией в гене GCK, отмечали отягощенную наследственность по нарушению углеводного обмена. Так, у пациенток с GCK +/+ мутацией в 92,9% случаев (13 из 14) нарушения углеводного обмена были по I-ой линии родства, у женщин с мутацией GCK +/- в 80% (8 из 10), тогда как в женщин в III и IV подгруппах по 25% (6 из 26) и в 45,5% (9 из 20) соответственно ($p<0,05$). По II-ой линии родства у пациенток I группы отягощенная наследственность в 100% (14 из 14), у II подгруппы в 90% (9 из 10), тогда как в III подгруппе в 41,7% (10 из 26) и в IV подгруппе в 36,4 % (7 из 20) ($p <0,05$). Отсутствие наследования нарушений углеводного обмена было выявлено среди пациенток с ГСД, выявленной в сроке беременности 24-32 недели (ранний ГСД), без мутации гена GCK и составило 36,4% (7 из 20), тогда как во II и III группах данный показатель составил 20% (2 из 10) и 11,1% (2 из 26) соответственно ($p<0,05$).

Обследованные группы имели статистически значимые отличия по структуре осложнений настоящей беременности (таблица 11).

Выявлены статистически значимые отличия по наличию у пациенток многоводия (индекс амниотической жидкости (ИАЖ) 21-28). Во II группе данный показатель был максимальный и составил 53,5% (24 из 46), в I группе 41,7% (10 из 24), а в группе контроля 21,4% (15 из 70) ($p<0,05$). Хроническая урогенитальная инфекция (условно-патогенная флора в диагностически значимом титре с клиническими проявлениями) преобладала у женщин II группы – 55,2% (25 из 46), тогда как в I группе – 25,0% (6 из 24), в контрольной группе 35,7 (25 из 70) ($p<0,05$).

Хроническая плацентарная недостаточность с исходом в замедление роста плода достоверно чаще встречалась у женщин с гипергликемией с мутацией гена GCK – 54,2% (13 из 24), во II группе 27,6 % (16 из 46), в контрольной группе 21,4% (15 из 70) ($p <0,05$).

Таблица 11.

Течение беременности у пациенток исследуемых групп

Оценка	**Группа I n=24**		**Группа II n=46**		**Контрольная группа n=70**	
	кол-во	**%**	**кол-во**	**%**	**кол-во**	**%**
Угроза прерывания беременности	11	45,8	15	34,5	32	45,7
Истмико-цервикальная недостаточность	5	20,8	14	31,0	21	30
Инфекция урогенитального тракта	6	25	25	55,2*	25	35,7
Маловодие	4	16,7	7	13,8	20	28,6
Многоводие	10	41,7	24	53,5*	15	21,4
Хроническая плацентарная недостаточность с ЗРП	13	54,2*	12	27,6	19	27,1
Гестационная артериальная гипертензия	6	25,0	11	24,1	13	18,6
Преэклампсия	5	20,8	7	17,2	7	10
Указание на перенесенную острую вирусную инфекцию	12	50,0	24	53,4	27	38,6

* – статистически значимые различия с группой контроля, $p < 0,05$

В первом триместре беременности в основных группах и группе контроля преобладали угроза прерывания беременности (45,8% в основной I группе, во II второй группе 34,5% и 47,5% в контрольной группе соответственно). Умеренная преэклампсия и артериальная гипертензия встречались значительно реже в группе контроля (20,8%, 17,2% в основных группах и 10% в группе контроля соответственно). Указание на перенесенную острую вирусную инфекцию во время беременности отмечено у 50% и 53,4% пациенток основных групп и 27% пациенток контрольной группы.

3.2. Анализ родоразрешения у пациенток исследуемых групп.

Большинство пациенток исследуемых групп были родоразрешены в ГБУЗ МО МОНИИАГ: в основных группах 65 пациенток, в контрольной группе 62 пациентки. У остальных беременных роды произошли в родильных домах Московской области и города Москвы.

Больше половины беременных основных групп были родоразрешены путем операции КС, тогда как в контрольной группе таких беременных около одной трети (таблица 12).

Таблица 12.

Структура методов родоразрешения в группах

Метод	**Группа I, n=24**		**Группа II, n=46**		**Контрольная группа, n=70**	
	кол-во	**%**	**кол-во**	**%**	**кол-во**	**%**
Кесарево сечение	13	54	25	56	22	32
Естественные роды	11	46	21	44	48	68

* – статистически значимые различия с группой контроля, p <0,05

В большинстве случаев у пациенток исследуемых групп оперативное родоразрешение путем КС было в плановом порядке. Плановое КС произведено у 7 (53,8%) и 18 (72%) беременных основных групп (в I и II группе соответственно) и у 18 (81%) беременных контрольной от общего количества операций КС в исследуемых группах. Экстренное КС соответственно у 6 (46,2%) и 7 (28%) беременных (таблица 13).

Таблица 13.

Структура операции кесарево сечение в исследуемых группах

Кесарево сечение	**Группа I n=13**		**Группа II n=25**		**Контрольная группа, n=22**	
	кол-во	**%**	**кол-во**	**%**	**кол-во**	**%**
Плановое	7	53,8	18	72	18	81
Экстренное	6	46,2	7	28	4	19

* – статистически значимые различия с группой контроля, p <0,05

В основных группах медиана срока родоразрешения составил 38 недель и 2 дней [37-39 недель]. Преждевременных родов (30-36,6 недель) было в I группе – 5 (20,8%), во II – 12 (26,0%), срочных родов в I группе – 19 (79,2%), во II – 34 (74%). В контрольной группе медиана срока родоразрешения составила 38 недель и 5 дней [38–40 недель]. Преждевременных родов в группе контроля было значительно меньше, чем в основных группах – 2 (2,8%) p <0,05, в то время как, срочных родов составило 67 случаев (95,4%). По результатам нашего исследования большинство пациенток исследуемых групп были родоразрешены в доношенном сроке беременности (таблица 14).

Таблица 14.

Сроки родоразрешения в исследуемых группах

Срок беременности, нед.	**Группа I, n=24**		**Группа II, n=46**		**Контрольная группа, n=70**	
	кол-во	**%**	**кол-во**	**%**	**кол-во**	**%**
28,0-31,6	0	0	2	4,3	0	0
32,0-33,6	1	4,1	6	12,9	0	0
34,0-36,6	4	16,5*	7	15,1*	2	2,8
Более 37	19	79,0	31	70,2	67	95,6

* – статистически значимые различия с группой контроля, p <0,05

Сверхранних преждевременных родов (до 28 недель) не было ни в основных, ни в контрольной группе. Ранние преждевременные роды (до 33 недель 6 дней) в основных группах составили 4,1% и 12,9% в I и II группе соответственно, в контрольной группе ранних преждевременных родов не было. Поздние преждевременные роды (34-36 недель 6 дней) произошли в 16,5% наблюдений в основной I группе, 8,3% – с 34 недель до 34 недель 6 дней. Во II группе поздние преждевременные роды наблюдались в 15,1%. В контрольной группе поздние преждевременные роды произошли в 2,8% наблюдений.

Основными причинами досрочного родоразрешения в основных группах были: тяжелая преэклампсия – 3 случая; прогрессирование плацентарной недостаточности – 3 случая; начало родовой деятельности при наличии рубца после КС – 2 случая. В контрольной группе причиной ранних преждевременных родов служили: прогрессирование плацентарной недостаточности – 1 случай; отслойка нормальнорасположенной плаценты – 1 случай.

Путем операции КС досрочно были родоразрешены 10 пациенток (5,5%). Показания к досрочному родоразрешению в основной группе были признаки ДФ – 5 (27,7% от числа преждевременных родов), прогрессирующая гипоксия плода – 3 (16,6%) и рубец на матке после предшествовавшего кесарева сечения. В контрольной группе у одной пациентки в сроке беременности 36 недель (1,4%) произошло преждевременное излитие околоплодных вод и роды через естественные родовые пути.

Наиболее частым показанием к операции КС у пациенток с гипергликемией основных групп явились перинатальные осложнения в виде ДФ 6 и 12 (46,1% и 48,0%) случаев соответственно, вторыми по частоте показаниями в основных группах были рубец на матке после КС или миомэктомии (23,0% и 20,0%) и преэклампсия (15,3% и 8,0%) (таблица 15).

Таблица 15.

Показания к кесареву сечению в группах

Показания	**Группа I, n=13**		**Группа II, n=25**		**Контрольная группа, n=22**	
	кол-во	**%**	**кол-во**	**%**	**кол-во**	**%**
Рубец на матке после КС	3	23,0	5	20,0	7	33,5
Преэклампсия	2	15,3	2	8,0	1	7,0
Соматическая патология	0	0	1	4,0	1	13,6
ДФ	6	46,1	12	48,0	0	0
Плацентарная недостаточность	1	7,6	2	8,0	5	23,8
Аномалии родовой деятельности	1	7,6	2	8,0	3	13,6
Острая гипоксия плода	1	7,6	1	4,0	5	23,8

* – статистически значимые различия с группой контроля, p <0,05

В контрольной группе наиболее частым показанием был рубец на матке (33,5%), вторыми показаниями явились плацентарная недостаточность (23,8%) и острая гипоксия плода в родах (23,8%). Преэклампсия, как показание к КС, в контрольной группе была в 2,5 раза реже, лишь у 7,0% беременных (таблица 15).

Наиболее частым осложнением родов per vias naturalis в основных группах явилось преждевременное излитие околоплодных вод (33,3 и 22,7%), однако это же осложнение в контрольной группе встречалось в 2,5 раза чаще (55,3%). В основной I группе в 2 раза чаще отмечалось повышение артериального давления в родах (4,1%) по сравнению с контрольной группой p <0,05. Клинический узкий таз в основных группах (4,1% и 4,7%) считается особенностью родов при ГСД, все пациентки были родоразрешены путем

операции КС. В основных группах несколько чаще чем в контрольной, роды осложнились дефектом последа и разрывами промежности (8,2% и 8,5%) (таблица 16).

Таблица 16.

Осложнения родов через естественные родовые пути

Осложнения	**Группа I, n=24**		**Группа II, n=46**		**Контрольная группа, n=70**	
	кол-во	**%**	**кол-во**	**%**	**кол-во**	**%**
Преждевременное излитие околоплодных вод	8	33,3*	10	22,7*	38	55,3
Повышение артериального давления в родах	9	4,1*	2	4,5*	1	2,1
Клинический узкий таз	9	4,1*	3	4,7*	1	2,1
Дефект последа	2	8,2	4	8,5	3	5,4
Разрывы промежности	2	8,2	4	8,5	3	5,4

* – статистически значимые различия с группой контроля, $p < 0,05$

Большинство родов в исследуемых группах – срочные. Полученные результаты свидетельствуют о компенсированном состоянии пациенток по углеводному обмену, удовлетворительному состоянию женщин и внутриутробному состоянию плодов, что дало возможность пролонгировать беременность до максимально возможного срока. ДФ осложняет течение беременности у пациенток с гипергликемией, независимо от причины его развития. Этот факт еще раз показывает необходимость своевременной диагностики ДФ. Частым показанием для КС в исследуемых основных группах были ПН и преэклампсия, что так же доказывает, что пациентки с гипергликемией относятся к группе высокого риска по акушерской патологии и требует своевременной диагностики и коррекции данных осложнений.

3.3. Оценка перинатальных исходов у пациенток исследуемых групп.

При оценке перинатальных исходов в нашем исследовании стоит отметить, что большинство детей от пациенток исследуемых групп родились доношенном сроке беременности (37-40 недель). В группе пациенток с гипергликемией, обусловленной мутацией в гене GCK, 19 (79,1%), в группе с ГСД, обусловленным другими видами гипергликемии 34 (73,9%), а в контрольной группе 68 (97,1%). Макросомия плода при рождении (масса детей более 90П) диагностирована в I группе в 46,1% (10), во II – 73,9% (34), в контрольной группе 77,1% (54). При оценке состояния детей на первой и пятой минуте после рождения по шкале Апгар установлено, что в основных группах и группе контроля максимальное число детей получили оценку 7/8 баллов, что считается удовлетворительным состоянием ребенка. Общая характеристика новорожденных представлена в таблице 17.

Таблица 17.

Общая характеристика новорожденных исследуемых групп

	Группа I, n=24		**Группа II, n= 46**		**Контрольная группа, n=70**	
	кол-во	**%**	**кол-во**	**%**	**кол-во**	**%**
Ребенок доношенный	19	79,1	34	73,9	68	97,1
Масса <25П	2	8,3	2	4,3	5	7,1
Масса >90П	10	41,6	34	73,9	54	77,1

* – различия достоверны, p <0,05

В нашем исследовании были проанализированы росто-весовые показатели у пациенток основной группы с гипергликемией, обусловленной гетерозиготными мутациями в гене GCK. В зависимости от наличия или отсутствия у ребенка (далее Р) мутации в гене GCK (Р+ и Р- соответственно) все пациентки данной группы были разделены на 2 подгруппы: I подгруппа GCK++ (

мать и ребенок имели мутацию в гене GCK), II подгруппа GCK+- (ребенок не унаследовал мутацию в гене GCK).

В I подгруппе рост новорожденных детей колебался от 46 до 56 см. Медиана роста составила 50 см [48;51], а коэффициент стандартного отклонения – от -2,2 до 2,3 (Me 0,44 [0,16;1,01]). В подгруппе II – рост детей находился в интервале от 43 до 57 см (Me 52 [49;53]) и достоверно не отличался от показателей в I подгруппе (p=0,15) Коэффициент стандартного отклонения колебался от -1,89 до 4,37 SD (Me 0,7 [-0,04;2,1] Масса новорожденных детей группы I колебался от 2560 до 3960 г (Me 3125 [2800;3300]). Коэффициент стандартного отклонения варьировал от -1,79 до 0,87 SD (Me -0,5 [-1,17;0,17]). Масса новорожденных II подгруппы находился в пределах от 2310 до 4730 г (Me 3550 [2930;3890]), а коэффициент стандартного отклонения от -1,9 до 3,2 SD (Me 0,66 [0,48;1,92]). Таким образом, выявлена статистическая разница между показателями массы детей у пациенток I и II подгрупп (p=0,036). Признаки ДФ отмечались у 6 (37,5%) новорожденных (таблица 18).

Таблица 18.

Характеристика новорожденных в группе гипергликемии, обусловленной мутацией в гене GCK в зависимости от наличия данной мутации у детей (Медиана Q25; Q75)

	Подгруппа GCK++ n=14	**Подгруппа GCK+- n=10**
Гестационный возраст, нед	38,2±1,2	38,4±1,3
Масса, гр	3125 (2800;3300)	3550 (2930;3890)
SDS массы	-0,51 [-1,17;0,17]	0,66 [0,48;1,92]
Рост, см	52(48;52)	52(49;53)
SDS роста	0,4 [0,16;1,01]	0,7 [-0,04;2,1]

SDS (Standard Deviation Score) - коэффициент стандартного отклонения

При оценке состояния детей на первой и пятой минуте после рождения по шкале Апгар установлено, что в основных группах и группе контроля большинство детей получили оценку 7/8 баллов, что свидетельствует об удовлетворительном состоянии новорожденных. Число новорожденных с умеренной гипоксией (6/7 баллов по Апгар) от пациенток исследуемых групп имели значимые отличия: от женщин с ГСД, обусловленной мутацией в гене GCK составила – 12,5 % (3 из 24), с другими видами гипергликемии 10,8% (из 46) от женщин с нормогликемией – 5,7 % (4 из 70) (p <0,05).

С другой стороны, частота встречаемости тяжелой гипоксии у новорожденных от женщин исследуемых групп не имела статистически значимых отличий (p>0,05) и по данным показателям группы были сопоставимы (таблица 19).

Таблица 19.

Оценка степени тяжести асфиксии новорожденных при рождении по 1-ой и 5-ой минуте шкалы Апгар в исследуемых группах

	Группа I, n=24		**Группа II, n= 46**		**Группа контроля, n=70**	
	кол-во	**%**	**кол-во**	**%**	**кол-во**	**%**
7/8 баллов	18	75	36	78,2	60	85,7
6/7 баллов	3	12,5*	5	10,8*	4	5,7
5/6 баллов	2	8,3	2	4,3	4	5,7
Менее 5/6 баллов	1	4,1	1	2,1	2	2,9

* – статистически значимые различия с группой контроля, p <0,05

Объем и характер оказания медицинской помощи новорожденных пациенток исследуемых групп имела свои отличия (таблица 20).

Таблица 20.

Структура оказания медицинской помощи новорожденным различных групп

	Группа I, n=24		**Группа II, n= 46**		**Группа контроля, n=70**	
	кол-во	**%**	**кол-во**	**%**	**кол-во**	**%**
Совместное пребывание матери и ребенка	20	83,4	36	78,2	62	89,2
ПИН	3	12,5*	8	14,8*	5	8,1
ОРИТН	1	4,1	2	4,3	2	2,8
2 этап выхаживания	3	12,5*	5	10,8*	3	4,2

* – статистически значимые различия с группой контроля, p <0,05

Достоверно отличалось оказание помощи новорожденным в палате интенсивного наблюдения. В основных группах в 12,5% (3 из 24) и в 14,8% (8 из 46) случаев новорожденные достоверно чаще переводились на указанную систему выхаживания, нежели в группе контроля – 8,1 % (5 из 70) (p <0,05).

За большинством детей дальнейшее наблюдение происходило на системе совместного пребывания матери и ребенка, достоверного отличия в группах выявлено не было (p>0,05). Новорожденные от женщин с гипергликемией I группы составили 83,4% (20 из 24) II второй группы 78,2% (36 из 46), новорожденные группы контроля – 89,2 % (62 из 70).

В 4,1% (1 из 24) и 4,3% (2 из 46) случаев дети основных групп получали лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, дети группы контроля в 2,8% (2 из 70) случаев, достоверного отличия выявлено не было (p>0,05). На второй этап выхаживания в связи с перенесенной гипоксией достоверно чаще переводились новорожденные от матерей с гипергликемией 12,5%, обусловленной мутацией в гене GCK и другими видами гиперглике-

мии 10,8% по сравнению с контрольной группой 4,2% (p <0,05).

Таким образом, дети, рожденные от пациенток исследуемых групп в большинстве случаев, рождались в доношенном сроке беременности, в основной группе от женщин с MODY2 в 79,1% случаев, в группе с ГСД без мутации в гене GCK в 73,9% случаев. При оценке степени тяжести асфиксии новорожденных при рождении по первой и пятой минуте шкалы Апгар в исследуемых группах, достоверно отличие было выявлено по частоте встречаемости умеренной гипоксии в основных группах по сравнению с группой контроля. Новорожденные от женщин с гипергликемией достоверно чаще переводились в палату интенсивного наблюдения. В нашем исследовании масса детей, не унаследовавших материнскую мутацию (M+/P), была больше массы детей с мутацией (G=0,41, p=0,01). Все пациентки группы с выявленной мутацией в гене GCK получали инсулинотерапию. Вероятно, начало инсулинотерапии было ассоциировано с нормализацией массы у детей без мутаций и способствовала снижению массы у детей при наличии мутации в гене GCK.

ГЛАВА 4.
ОСОБЕННОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ФОРМИРОВАНИЯ МАКРОСОМИИ ПЛОДА В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

УЗИ плода является одним из основных методов диагностики ДФ. Самым распространенным признаком ДФ является макросомия т.е. увеличение размеров плода выше 90П по нормативным фетометрическим таблицам для данного срока гестации.

На первом этапе мы проанализировали основные факторы, способствующие формированию ДФ в исследуемых группах. Данные представлены в таблице 21.

Таблица 21.

Сравнительная характеристика пациенток в исследуемых группах с макросомией у новорожденных

	Ранний ГСД n=11	**Поздний ГСД n=12**	**МОДИ n=7**	**Значение p**
Крупный ребенок в анамнезе	4(44%)	6(50%)	2(40%)	0.937
Возраст	36[31;39]	32[26;37]	30[26;34]	0.174
Паритет	3 [1;4]	3 [1;6]	2 [1;3]	0.532
Уровень гликированного гемоглобина в 1 триместре	5.4[5.08;5.75]	5.7[5.1;6.02]	5.7[5.45;6.00]	0.492
ИМТ	29.76[23.57;36.035]	26.11[23.35;33.29]	22.99[21.31;24.56]	0.074

* – различия статистически значимые, $p<0,05$

Статистической разницы по уровню гликированного гемоглобина, возрасту, паритету и индексу массы тела получено не было. В основном это повторнородящие пациентки от 26 до 39 лет. Превышение ИМТ отмечается в большей степени у пациенток с ранним ГСД (29,7 против 26,1 и 22,9, p=0,074).

В нашей работе было проведено исследование пациенток с различными типами гипергликемии в зависимости от показателей макросомии и ДФ при рождении. У 50 (71,4%) беременных с гипергликемией исследуемых групп родились дети с фенотипическими признаками ДФ, из них с макросомией – 84,6% (30 новорожденных). В контрольной группе число детей с макросомией составило 77,1% (54 новорожденных) (таблица 22).

Таблица 22.

Количество детей с макросомией (более 90П) в исследуемых группах

Оценка	**Ранний ГСД n=26**		**Поздний ГСД n=20**		**МОДИ n=24**	
	кол-во	**%**	**кол-во**	**%**	**кол-во**	**%**
ДФ	13	50	18	90,9	12	50
Макросомия	8	31	11	55	7	29

* – различия статистически значимые, p <0,05

По результатам нашего исследования наиболее чаще было отмечено рождение детей с макросомией в группе с поздним ГСД по сравнению с ранним ГСД и гипергликемией обусловленной MODY2 (55% против 31% и 29% соответственно).

Формирование макросомии у плода напрямую зависит от уровня гликемии у матери, а также от адекватной и своевременной инсулинотерапии. Применение инсулина при гипергликемии во время беременности, по данным литературы, может предотвратить аномальный рост плода в 50% случаев. В нашем исследовании инсулинотерапия проводилась у 20 пациенток с

ранним ГСД и у 10 пациенток с поздним ГСД, 78% и 50% соответственно. Пациентки с MODY2 в 100% случаев получали терапию инсулина (таблица 23).

Таблица 23.

Применение инсулинотерапии в исследуемых группах

Группа	**Терапия инсулином**	**Значение p**
Пациентки с ранним ГСД, n=26	20(78%)	P=0,285
Пациентки с поздним ГСД, n=20	10(50%)	P=0,002*
Пациентки с MODY2, n=24	24 (100%)	P=0,085

* – p<0,05

Таблица 24.

Сроки назначения инсулинотерапии в исследуемых группах

Группа	**Сроки назначения инсулинотерапии, нед.**	**Значение p**
Пациентки с ранним ГСД, n=26	21[16;25]	P=0,002*
Пациентки с поздним ГСД, n=20	31[30;34]	P=0,001*
Пациентки с MODY2, n=24	8[5;20]	P=0,024

* – p<0,05

По результатам нашего исследования получена отрицательная корреляция между назначением инсулина и формированием макросомии у детей при позднем ГСД. При назначении инсулина в 50% случаев позднего ГСД в 55% выявлена макросомия у новорожденных. В группе пациенток с гипергликемией, обусловленной MODY2, несмотря на 100% применение инсулинотерапии были получены данные о формировании макросомии у 29% детей данной группы. Вероятно, данные результаты связаны с поздним сроком диагностики гипергликемии, обусловленной MODY2. При анализе сроков

назначения инсулинотерапии в данной группе, пациенткам назначалась терапия только во втором триместре беременности. Результаты у пациенток с MODY2 в отношении назначения инсулина сопоставимы с результатами у пациенток с ранним ГСД, у которых несмотря на высокий процент инсулинотерапии (78%) макросомия сформировалась у 11 новорожденных детей (31%), p=0,001. Результаты инсулинотерапии в исследованных группах представлены на рисунке 9.

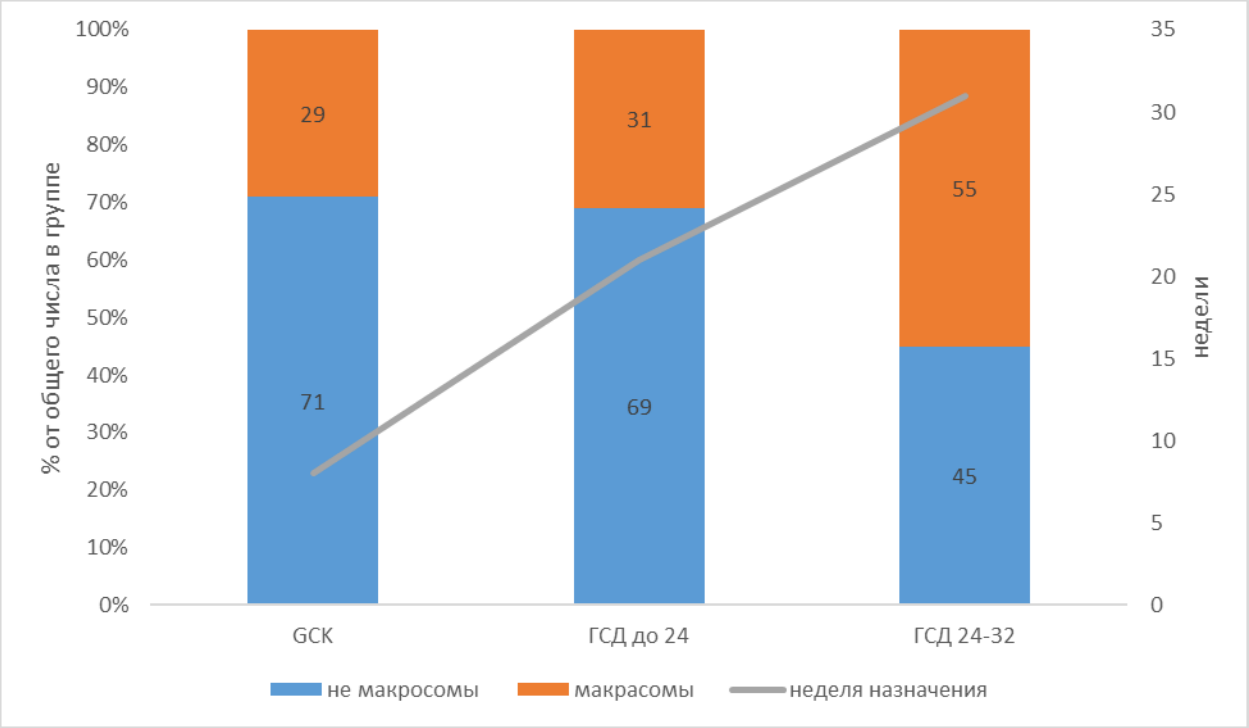


Рисунок 9. Зависимость между сроками назначения инсулина у пациенток с ГСД и формированием макросомии у их новорожденных

4.1. Ультразвуковые предикторы формирования макросомии плода, обусловленной различными типами гипергликемии.

С целью выяснения возможностей УЗ-диагностики макросомии по результатам фетометрии был проведен анализ связи между биометрическими данными ПМП, ОЖ и индексов пропорциональности (ДБ/ОЖ, ОГ/ОЖ) и сроками антенатальной диагностики макросомии у плодов, родившихся с макросомией. Данные результаты исследования ПМП представлены в табли-

це 25, ОЖ в таблице 26, индексов пропорциональности в таблице 27 и 28 соответственно.

Таблица 25.

Предполагаемая масса плода (г) по группам (в скобках указаны перцентили относительно группы контроля и квартильный разброс [25,75])

Срок беременности, нед.	**Ранний ГСД n=11**	**Поздний ГСД n=12**	**MODY2 n=7**	**Значение p**
22-23	(62П)540 [455;625]	(62П)520 [435;605]	(64П)562 [445;615]	0.23
24-25	(70П)820 [745;895]	(72П)820 [745;875]	(73П)830 [675;835]	0.45
26-27	(55П)1065 [1013;1117]	(52П)1055 [987;1123]	(62П)1064 [995;1134]	0.34
28-29	(56П)1206 [1156;1256]	(58П)1217 [1145;1290]	(62П)1240 [1160;1320]	0.42
30-31	(65П)1818 [1534;1902]	(65П)1820 [1323;1915]	(62П)1738 [1356;1920]	0.16
32-33	(76П)2317 [1954;2390]	(78П)2346 [1968;2420]	(75П)2290 [1920;2320]	0.038
34-35	(84П)2948 [2532;2764]	(85П)2960 [2540;2798]	(83П)2940 [2520;2760]	0.043
36-37	(85П)3266 [3112;3420]	(87П)3320 [3124;3540]	(87П)3313 [3168;3458]	0.048
38-39	(>90П)3782 [3548;3816]	(>90П)3840 [3674;3917]	(>90П)3755 [3647;3864]	0.045

* – $p<0,05$

По нашим данным медиана ПМП у пациенток с гипергликемией при

макросомии у плодов до 32 недели беременности составила 52-72П, у пациенток контрольной группы – 51-60П. Таким образом, достоверной разницы между группами до 32 недели беременности получено не было, но ПМП плодов у пациенток с гипергликемией была выше. После 32 недели беременности у пациенток с гипергликемией во всех группах исследования по сравнению с контрольной группой медиана ПМП превышала 75П и разница в этих группах была статистически значимой.

Таблица 26.

Медиана ОЖ по группам (квартильный разброс Me [25Q; 75Q])

Срок, нед.	**MODY2 n= 7**	**Ранний ГСД n= 11**	**Поздний ГСД n= 12**	**Значение p**
22-23	165[156;181]	162[152;176]	167[152;172]	0.579
24-25	198[188;210]	198[187;211]	196[189;212]	0.677
26-27	221[215;232]	226[212;239]	222[204;232]	0.712
28-29	239[232;252]	246[234;265]	245[236;262]	0.532
30-31	263[239;274]	257[250;268]	267[252;280]	0.585
32-33	277[254;304]	287[269;296]	288[275;305]	0.557
34-35	296[278;316]	298[287;305]	313[289;331]	0.147
36-37	332[311;349]	320[304;332]	327[314;353]	0.297
38-39	338[301;353]	346[330;361]	339[328;379]	0.481

* – $p<0,05$

Таблица 27.

Медиана индекса пропорциональности ОГ/ОЖ Me [25Q; 75Q] и квартильный разброс по группам

Срок, нед.	**MODY2 n=7**	**Ранний ГСД n= 11**	**Поздний ГСД n=12**	**Значение p**
22-23	1.15[1.10;1.18]	1.13[1.09;1.21]	1.12[1.08;1.16]	0.121
24-25	1.15[1.12;1.19]	1.13[1.10;1.19]	1.09[1.08;1.14]	0.316
26-27	1.16[1.11;1.18]	1.12[1.10;1.18]	1.13[1.04;1.17]	0.476
28-29	1.13[1.05;1.25]	1.12[1.05;1.18]	1.08[1.07;1.13]	0.774
30-31	1.10[1.04;1.13]	1.10[1.02;1.11]	1.05[1.03;1.10]	0.428
32-33	1.06[0.99;1.15]	1.06[1.02;1.14]	1.06[1.01;1.11]	0.356
34-35	1.05[0.99;1.11]	1.05[1.01;1.12]	1.03[0.99;1.05]	0.346

36-37	1.02[0.95;1.06]	1.01[0.98;1.07]	0.99[0.95;1.06]	0.364
38-39	0.98[0.95;1.02]	0.99[0.95;1.10]	0.97[0.93;1.02]	0.356

* – p<0,05

Таблица 28.

Медиана индекса пропорциональности ДБ/ОЖ Me [25Q; 75Q] и квартильный разброс по группам

Срок нед.	**MODY2 n=7**	**Ранний ГСД n= 11**	**Поздний ГСД n=12**	**Значение p**
22-23	21.56[20.41;22.00]	21.25[20.32;22.30]	21.96[20.83;22.80]	0.126
24-25	21.80[20.76;22.44]	21.85[21.63;22.63]	21.90[21.68;22.70]	0.800
26-27	22.46[21.91;23.23]	21.70[20.66;23.21]	22.08[21.57;23.24]	0.318
28-29	21.76[21.09;22.78]	22.28[21.50;22.60]	21.99[21.75;22.90]	0.695
30-31	21.85[21.12;22.52]	21.64[21.37;23.41]	22.57[21.46;22.76]	0.699
32-33	21.90[21.39;23.00]	21.80[21.29;22.50]	21.79[21.63;22.34]	0.379
34-35	22.02[21.37;22.71]	22.15[21.45;22.60]	21.56[20.10;22.05]	0.229
36-37	21.70[21.08;23.38]	21.78[20.90;23.32]	21.54[20.73;22.29]	0.588
38-39	21.07[20.64;23.03]	21.80[21.49;22.19]	21.77[20.56;22.61]	0.873

* – p<0,05

При сравнительном анализе фетометрических показателей ОЖ, индексов пропорциональности статистически значимых отличий в исследуемых группах получено не было.

С помощью линейного дискриминантного анализа была выстроена модель прогноза развития макросомии в исследуемых группах. Для создания данной модели мы использовали фетометрические индексы пропорциональности и ОЖ в исследуемых группах, при этом данные группы MODY2 были разделены на подгруппы GCK++ или GCK+- и внесены отдельно (таблица 29).

Таблица 29.

Модели прогноза развития макросомии в исследуемых группах

Срок, нед.	**Параметры**	**Коэффициент**	**Значимость коэффициентов**	**Каноническая корреляция**	**Значимость модели**	**Точность классификации (специфичность/чувствительность)**	**Порог отсечения**
22	ОГ/ОЖ	13.4	0.050	0.245	0.044	68% (83%;27%)	1.134
	константа	-15.2	0.072				
24	нет						
26	нет						
28	ОЖ	-0.05	0.021	0.333	0.014	65% (80%;30%)	239
	константа	11.94	0.015				
30	нет						
32	ОЖ	-0.086	0.000	0.51	0.000	82% (90%;68%)	292
	константа	25.17	0.000				
34	масса плода	-0.003	0.000	0.69	0.000	85% (89%;77%)	2550
	константа	7.65	0.000				
36	нет						
38	масса плода	-0.002	0.000	0.64	0.000	86% (90%;76%)	3745
	константа	7.49	0.000				

Так, в 22 недели прогностической способностью обладает параметр ОГ/ОЖ, дискриминантная функция выглядит так: 13.4*ОГ/ОЖ - 15.2. Если значение дискриминантной функции меньше нуля наблюдение относится к группе макросомия. В сроках 24, 26, 30 и 36 недель нам не удалось построить прогностические модели с помощью линейного дискриминантного анализа. На сроке 28 и 32 недели прогностической способностью обладает параметр ОЖ.

Так, в 28 недель модель прогноза выглядит -0.05*ОЖ + 11.94. При значении этой линейной комбинации больше нуля наблюдение относится к группе нормосомия, меньше нуля к макросомии. Средняя точность такой классификации составит 65%, где специфичность 80%, а чувствительность 30%. Порог отсечения равный 239 мм для параметра ОЖ. Так если значение ОЖ больше 239 мм, относим наблюдение к группе макромосомия, иначе к группе нормосомия.

На сроке 32 недели модель прогноза выглядит немного иначе: -0.086*ОЖ + 25.17. При значении этой линейной комбинации больше нуля наблюдение относится к группе нормосомия, меньше нуля к макросомии. Средняя точность классификации возросла и составляет 82% со специфичностью 90% и чувствительностью 68%. Для параметра ОЖ порог отсечения равен 292 мм. Так если значение ОЖ больше 292 мм, относим наблюдение к группе макромосомия, иначе к группе нормосомия.

На сроке 34 и 38 недель прогностической способностью обладает параметр предполагаемая масса плода.

В срок 34 недели модель прогноза выглядит -0.003*Масса Плода + 7.65. При значении этой линейной комбинации больше нуля наблюдение относится к группе нормосомия, меньше нуля к макросомии. Средняя точность такой классификации составит 85%, где специфичность 89%, а чувствительность 77%.

В ходе построения прогностических правил на всей выборке наличие GCK++ или GCK+- не явилось статистически значимым параметром, так как он не выбран LDA ни в одном из рассматриваемых сроков. Таким образом, параметр наличие GCK++ или GCK+- не вносит существенный вклад в повышение точности полученных правил прогноза. Прогностической модели позволяющей достоверно отличать плодов с наличием или отсутствием GCK мутации внутриутробно в нашем исследовании получено не было.

Таким образом, по результатам наших исследований наиболее значи-

мые сроки формирования макросомии у плода в исследуемых группах составили 22-24 и 32-34 недели беременности, что согласуется с данными предыдущих исследований. Для выявления различий между фетометрическими показателями в данные сроки беременности у пациенток с ГСД и здоровых беременных с учетом выявленной макросомии у детей после рождения был проведен сравнительный анализ у данной когорты пациенток. Для количественных переменных рассчитывали с медианы и 25-ый и 75-ый квартили (Me [25Q; 75Q]). Для сравнения использовался одновыборочный критерий знаковых рангов Вилкоксона. Результаты представлены в таблицах 30 и 31.

Таблица 30.

Сравнительный анализ ОЖ и коэффициентов пропорциональности у пациенток с гипергликемией и группой контроля во втором триместре беременности

Параметры	**Значение Me [25Q; 75Q]**	**Дети с макросомией без гипергликемии**	**Значение p**
ОЖ	172[151.5;209]	196.5	0.033*
ОГ/ОЖ	1.12 [1.08;1.18]	1.13	0.798
ДБ/ОЖ	21.64 [20.40;22.55]	21.55	0.82

Таблица 31.

Сравнительный анализ ОЖ и коэффициентов пропорциональности у пациенток с гипергликемией и группой контроля в третьем триместре беременности

Параметры	**Значение Me [25Q; 75Q]**	**Дети с макросомией без гипергликемии**	**Значение p**
ОЖ	323[295;348]	321	0.927
ОГ/ОЖ	0.987 [0.952;1.024]	0.97	0.036
ДБ/ОЖ	21.147 [20.34;21.711]	21.91	0.000005*

* – различия статистически значимые, p <0,05

В группе контроля у плодов с макросомией коэффициент ДБ/ОЖ и ОГ/ОЖ не имел статистически значимых различий с плодами от матерей с гипергликемией во втором триместре беременности. Напротив, в группе с гипергликемией у плодов с макросомией статистически значимые различия с плодами контрольной группы по ОЖ появлялись уже с 22 недели ($p < 0,01$). У плодов контрольной группы, тем не менее, отмечалось статистически значимое снижение коэффициентов пропорциональности плода в третьем триместре беременности. Так ОГ/ОЖ достоверно выше в группе с гипергликемией, а ДБ/ОЖ достоверно ниже по сравнению с данными для группы плодов с макросомией без гипергликемии.

4.2. Сравнительная характеристика пациенток исследуемых групп в зависимости от времени прогнозирования макросомии у плодов.

В рамках данного исследования были проанализированы сроки формирования макросомии плода у пациенток исследуемых групп. Нами выделены две подгруппы плодов у матерей с гипергликемией: плоды с макросомией, у которых во втором триместре беременности регистрировалась ОЖ более 75П («старт с высоких перцентилей») и плоды с макросомией, у которых во втором триместре беременности регистрировалась ОЖ менее 75П (таблица 32).

Таблица 32.

Сравнительная характеристика плодов с макросомией, в зависимости от перцентилей ОЖ во втором триместре

Показатели	**Плоды с макросомией (ОЖ во 2 триместре более 75П), n=10**	**Плоды с макросомией (ОЖ во 2 триместре менее 75П), n=12**	**Значение p**
Паритет	2 [1;3]	4 [2;6]	0.049*
Возраст	30[26;34]	36[34;39]	0.007*
ИМТ	24.69[22.480;26.868]	28.23[24.495;37.758]	0.134

Продолжение таблицы 32

Гликированный Hgb	5.4[5.1;5.8]	5.6[4.99;5.73]	0.956
Роды, неделя	38[37;40]	38[37;39]	0.742
Срок выявления гипергликемии, нед.	9[7;22]	9[5;26]	0.777
Начало инсулинотерапии	18[10;26]	20[13;28]	0.668
Апгар 1	8[8;8]	8[8;8]	1.000
Апгар 2	9[9;9]	9[9;9]	1.000
Гликемия 2 триместр	5.9[5.1;6.0]	5.7[5.3;6.04]	0.909
Гликемия 3 триместр	5.75[4.78;6.43]	5.1[4.90;6.04]	0.640
ОГ/ОЖ 2 триместр	1.168[1.118;1.200]	1.07[1.06;1.094]	0.009*
ОГ/ОЖ 3 триместр	1.008[0.956;1.040]	0.983[0.971;1.003]	0.425
ДБ/ОЖ 2 триместр	21.933[21.353;22.965]	19.95[18.94;22.22]	0.061
ДБ/ОЖ 3 триместр	21.174[20.908;22.800]	20.488[19.938;20.913]	0.025*
Крупный ребенок в анамнезе	4 (33.3%)	7(70%)	0.201
Пол ребенка (мальчик/девочка)	6 (50%)/6(50%)	2(20%)/8(80%)	0.338
Самопроизвольные роды	8 (66.7%)	8 (80%)	0.615
ДФ	8 (80%)	3 (25%)	0.043*
Неврологические нарушения у ребенка	12(100%)	6 (60%)	0.128
Отягощенный анамнез матери	5 (42%)	7(70%)	0.608
ИМТ выше 22	2 (16.7%)	5 (50%)	0.268
Инсулинотерапия	10 (83.3%)	8 (80%)	0.73

* – различия статистически значимые, p <0,05

Подруппы различались по характеристикам беременных: возрасту, паритету, ИМТ, наличию макросомии в анамнезе, сроку начала инсулинотерапии и перинатальным исходам.

В подгруппе, где ОЖ плода составила более 75П во втором триместре, матери имели меньший ИМТ, меньший возраст, меньшие показатели гипергликемии, однако худшие перинатальные исходы – формирование ДФ отмечены в 80% наблюдений против 25% во второй подгруппе; неврологических нарушений – в 100% против 60% во второй подгруппе. Такой парадоксальный результат может быть объяснен лучшей приверженностью к терапии у пациенток имеющих худшие анамнестические данные.

Оценка риска показала, что у плодов с макросомией, ОЖ которых во втором триместре превышала 75П, риск развития ДФ достоверно увеличивается в 15 раз (доверительный интервал оценки риска (1.22;185.19)) по сравнению с плодами с макросомией, ОЖ которых не превышала 75П во втором триместре.

4.3. Сравнение эффективности различных фетометрических перцентильных таблиц для ранней диагностики макросомии плода у матерей с гипергликемией впервые выявленной во время беременности.

Рождение детей с ДФ у женщин с гипергликемией, не смотря на проводимую терапию, побуждает к поиску ранних маркеров макросомии у плода, как основного предиктора ДФ.

Основным УЗ-параметром, который используется, как предиктор макросомии, является ОЖ плода. Значительная разница в темпах роста ОЖ при макросомии у матерей без СД и макросомии на фоне ГСД матери доказана многочисленными научными работами. Крупные международные исследования определили 75П живота как фактор риска формирования ДФ. В Российский консенсус по сахарному диабету входит пункт о назначении инсулино-

терапии при достижении окружности живота плода 75П при гипергликемии у матери. Но нигде не определены нормативные перцентильные таблицы, по которым необходимо оценивать параметры живота плода.

Результаты нашего исследования позволили сравнить эффективность различных фетометрических перцентильных таблиц для раннего выявления макросомии, как начального признака ДФ плода у матерей с гипергликемией впервые выявленной во время беременности. Для этого были использованы 4 перцентильные шкалы, которые, наиболее часто используются в клинической практике в Российской Федерации: 1. Шкала Hadlock; 2. Шкала ВОЗ проекта INTERGROWTH-21st; 3. Шкала, предложенная М.В. Медведевым и Е.В. Юдиной; 4. Внутренние нормативы фетометрии ГБУЗ МО МОНИИАГ (Л.М Титченко, М.А. Белоусов).

До этапа математического анализа при первичном сравнении 4-х перцентильных шкал мы выявили значимое расхождение фетометрических показателей ОЖ (таблица 33). С увеличением срока беременности эта разница увеличивается и к сроку 30-32 недели может достигать 10 мм, что затрудняет процесс консультирования пациенток с ГСД, приводит к поздней диагностике ДФ и несвоевременному назначению инсулинотерапии.

Таблица 33.

Фетометрические показатели ОЖ, достигшие 75П в зависимости от срока беременности по перцентильным таблицам

Недели	**Окружность живота в мм**			
	Hadlock	**INTERGROWTH-21st**	**М.В. Медведев**	**МОНИИАГ**
	75%	**75%**	**75%**	**75%**
20	158	154	155	160
21	170	165	168	176
22	182	177	181	185
23	193	188	193	198

Продолжение таблицы 33

24	205	199	210	210
25	216	210	219	220
26	227	221	230	229
27	238	232	242	239
28	248	242	254	248
29	259	253	267	257
30	269	264	279	267

При анализе перцентильных данных полученных при оценке плодов из подгруппы новорожденных с макросомией, в графическом формате получается, что одна из перцентильных шкал (МОНИИАГ) пересекает отметку 75% и предсказывает формирование макросомии плода в 33 недели, а две другие (INTERGROWTH-21st и Hadlock) достигают этого показателя только в 38-39 недель, четвертая шкала (М.В. Медведев) так и не достигает данного значения. Хотя масса плода при рождении составила более 90П. Это наглядно показывает, что прогностическая значимость разных перцентильных шкал отличается друг от друга и исследование этого факта имеет практическую ценность (рисунок 10).

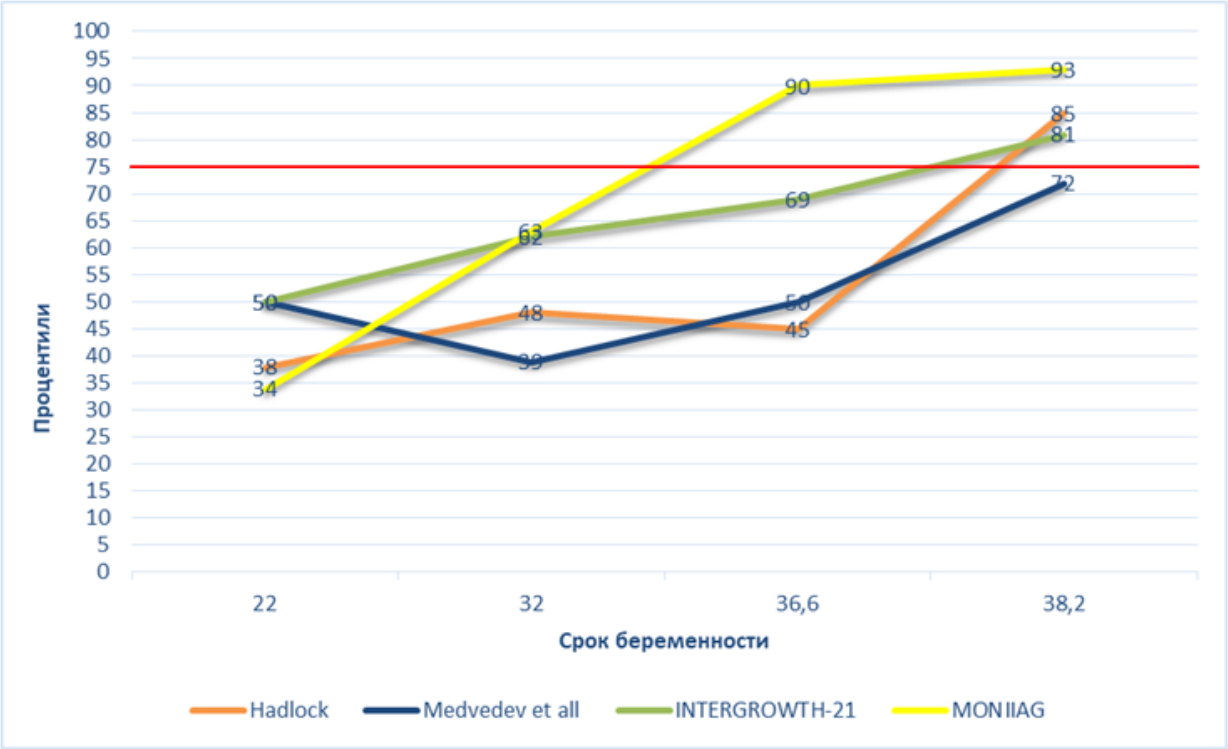


Рисунок 10. Динамические показатели ОЖ плода по различным перцентильным таблицам. Масса плода при рождении более 90П

Проведена оценка согласованности перцентильных шкал, с целью выявить наименьшую по надежности. Между шкалами оценки перцентилей наблюдается достоверная положительная корреляция «высокой» и «весьма высокой» силы связи (таблица 34). Анализ надежности показал значение альфа Кронбаха 0.99 для всех рассматриваемых шкал, что говорит о высокой их согласованности. Также проведена проверка согласованности шкал при исключении из рассмотрения одной из шкал, коэффициент Кронбаха также остался на уровне 0.99 (таблица 35). То есть не найдено такой шкалы, которая бы резко отличалась от остальных шкал. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что все шкалы согласованы относительно друг друга и на одном уровне адекватности оценивают объект.

Таблица 34.

Корреляционный анализ перцентильных шкал

Шкалы	**Hadlock**		**МОНИИАГ**	**М.В. Медведев**	**INTERGROWTH-21st**
Hadlock	Rs		0,867	0,891	0,932
	p		<0,001	<0,001	<0,001
	n		282	303	308
МОНИИАГ	Rs	0,867		0,8166	0,858
	p	<0,001		<0,001	<0,001
М.В. Медведев	Rs	0,891	0,816		0,910
	p	<0,001	<0,001		<0,001
INTERGROWTH-21st	Rs	0,932	0,858	0,910	
	p	<0,001	<0,001	<0,001	

Rs – коэффициент корреляции Спирмана, p – значимость коэффициента корреляции.

Таблица 35.

Анализ согласованности перцентильных шкал

Шкала	**Корреляция между пунктом и итогом**	**Альфа Кронбаха при исключении шкалы**
Hadlock	.999	.998
МОНИИАГ	.998	.998
М.В. Медведев	.999	.998
INTERGROWTH-21st	.999	.998

Для оценки возможности различных шкал предсказывать развитие макросомии у новорожденных применялся ранговый дисперсный анализ Фридмана. Для этого произведен расчет количества первых пересечений 75П каждой из шкал. Ранговый дисперсионный анализ Фридмана показал статистические различия между шкалами по способности первыми выявить развитие макросомии (p=0.006).

Таблица 36.

Чувствительность шкал первой определять макросомию

Шкала	**Кол-во раз первая пересе-кала отметку 75П**	**Значимость при парных сравнениях**			
		Hadlock	**МОНИИАГ**	**М.В. Мед-ведев**	**INTERGROWTH-21st**
Hadlock	11	-	0.161	0.805	0.036
МОНИИАГ	17	0.161	-	0.243	0.805
М.В. Медведев	12	0.805	0.243	-	0.062
INTERGROWTH-21st	20	0.036	0.484	0.062	-

Шкала ВОЗ проекта INTERGROWTH-21st наибольшее число раз первая указывает на развитие макросомии по сравнению с другими шкалами (таблица 36). При парном сравнении наблюдаются тенденции к статистическому различию шкалы INTERGROWTH-21st и шкалы Hadlock (p=0.036), также к различию между шкалой INTERGROWTH-21st и шкалой М.В. Медведева (p=0.061).

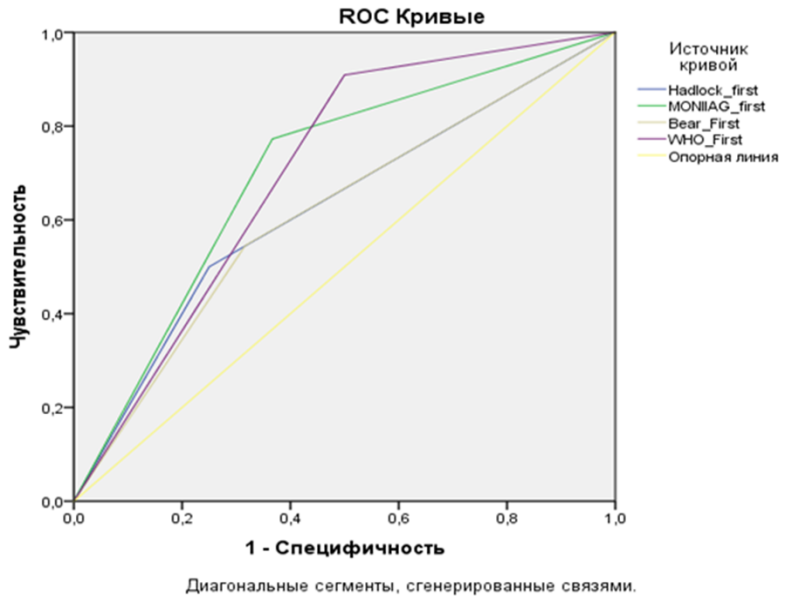


Рисунок 11. ROC – кривые для оценки диагностической ценности шкал

Таблица 37.

ROC-анализ для оценки диагностической ценности шкал первой выявить развитие макросомии

Переменные результата проверки	Область	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Hadlock	0.625	0.072	0.084	0.483	0.767
МОНИИАГ	0.703	0.064	0.005	0.577	0.829
М.В. Медведев	0.614	0.072	0.114	0.474	0.755
INTERGROWTH-21st	0.705	0.060	0.005	0.588	0.821

ППК- под характеристической ROC кривой; Р – значимость; 95% ДИ - Асимптотический 95% доверительный интервал; Se- чувствительность и Sp - специфичность шкалы первой превышать 75% при развитии макросомии.

Диагностическая ценность шкал определялась с помощью площади под характеристической ROC-кривой (рисунок 11). Оценка проводилась на всей выборке основных групп (n=140), при этом определялось какая из шкал первая пересечет 75П и как это связано с наличием или отсутствием макросомии (таблица 37). Так, значимой диагностической ценностью обладают шкала INTERGROWTH-21st (ППК=0.705, p=0.005) и шкала МОНИИАГ (ППК=0.703, p=0.005), то есть эти шкалы первые покажут развитие макросомии примерно для 70% случаев. Шкалы Hadlock и М.В. Медведева не обладают достоверной диагностической ценностью первой определять макросомию. Получена оценка специфичности и чувствительности шкал при развитии макросомии (таблица 37).

С помощью ROC-анализа была получена оценка специфичности и чувствительности шкал первой превышать 75П при развитии макросомии (таблица 38).

Таблица 38.

Оценка специфичности и чувствительности шкал первой превышать 75П при развитии макросомии

Шкала	**Чувствительность**	**Специфичность**
Hadlock	50%	75%
МОНИИАГ	77%	66%
М.В. Медведев	55%	68%
INTERGROWTH-21st	91%	50%

В результате многофакторного анализа установлено, что шкала ВОЗ проекта INTERGROWTH-21st обладает самой высокой чувствительность (91%) в предсказании возможного формирования макросомии плода. Для прогноза макросомии не имел статистического значения срок гестации, при котором ОЖ плода впервые превысила 75П. Недостатком шкалы может быть большое число ложноположительных результатов, так как специфичность этой шкалы составляет 50%, что может нивелироваться при динамическом наблюдении в дальнейшем.

4.4. Примеры эффективности использования различных перцентильных шкал в клинической практике у пациенток с MODY2.

Клинический пример 1. Пациентка Г., 29 лет. GCK +|-

Росто-весовые показатели: 161 см, 52 кг

Наследственность: у папы и у дяди MODY2.

Паритет: беременность 1-я, наступила самостоятельно.

Генетически подтвержденный СД типа MODY2 в 25 лет (диетотерапия).

Течение беременности:

- Инсулинотерапия с ранних сроков. На фоне инсулинотерапии отмечается субкомпенсация диабета, плохая чувствительность к экзогенному инсулину/Новая короновирусная инфекция, среднетяжелое течение в 21 неделю беременности.
- Терапия низкомолекулярными гепаринами по поводу полиморфизма генов свертывающей системы дефицит протеина S.

Особенности родоразрешения и перинатальный исход: В 37,3 нед. родился живой доношенный мальчик 8-9 баллов по шкале Апгар с признаками ДФ. Роды индуцированные амниотомией через естественные родовые пути.

Масса новорожденного 3850 г (97% по INTERGROWTH-21st), неонатальная гипогликемия в первые сутки.

При генетическом исследовании подтверждено отсутствие специфической мутации у ребенка.

При анализе соотношения различных перцентильных кривых динамического роста плода, у данной пациентки отмечается превышение ОЖ более 75П во втором триместре по большинству перцентильных шкал («старт с высоких перцентилей»). Коррекция инсулинотерапией имела кратковременных эффект в отношении перинатальных осложнений со стороны плода (ОЖ по всем шкалам менее 75П по всем используемым шкалам в 18 недель). При динамическом наблюдении кривая шкалы INTERGROWTH-21st первая пересекает 75П и становится более информативной в отношении предсказания формирования макросомии у ребенка от матери с СД (рисунок 12).

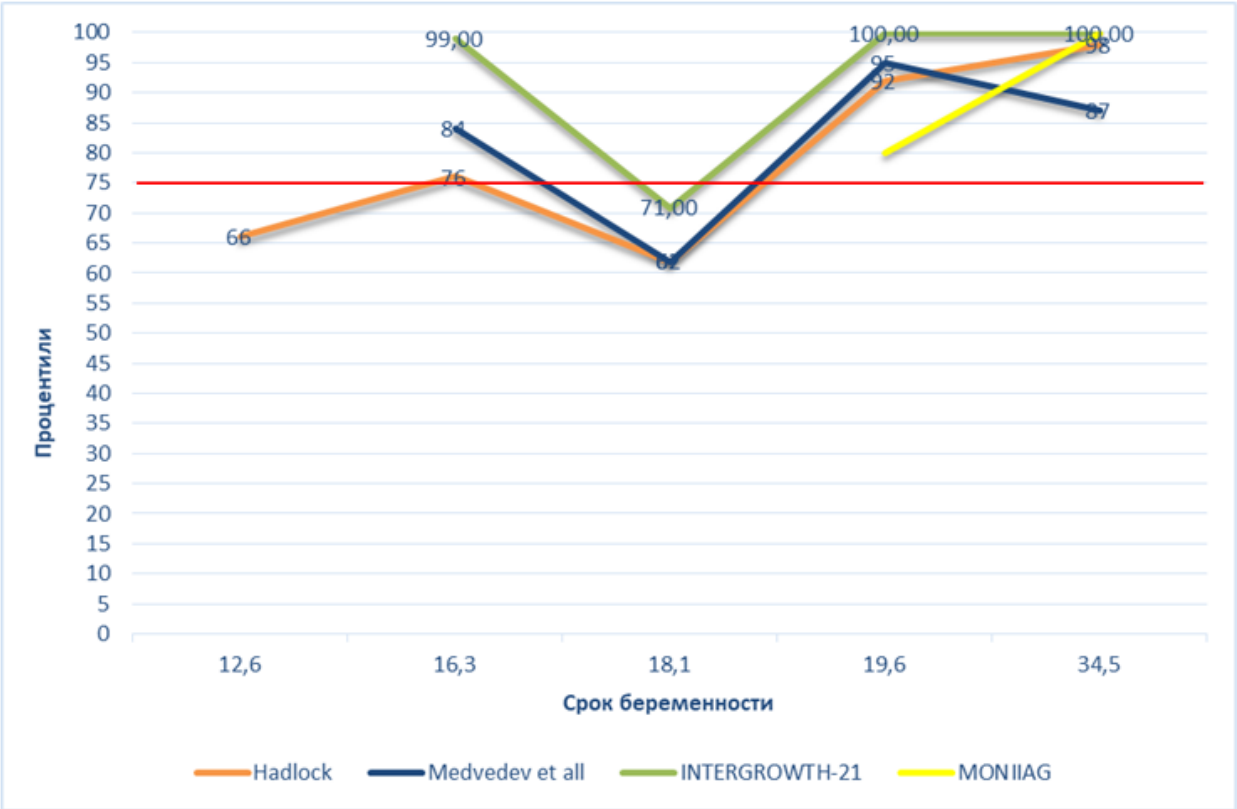


Рисунок 12. График перцентильных кривых ОЖ плода у пациентки с MODY GCK +|-

Клинический пример 2. Пациентка П. 22 года. GCK +/+

Росто-весовые характеристики: 168 см, 75 кг.

Наследственность: по СД не отягощена.

Течение беременности: гипергликемия с ранних сроков, инсулинотерапия с 6 недели.

Особенности родоразрешения: срочные самостоятельные роды в 40 недель, масса новорожденного 3949 г (87% по INTERGROWTH-21st) с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов, ДФ не выявлено. У ребенка выявлена специфическая мутация в гене GCK.

У данной пациентки были проанализированы графики динамических перцентильных кривых ОЖ плода в различные сроки беременности (рисунок 13).

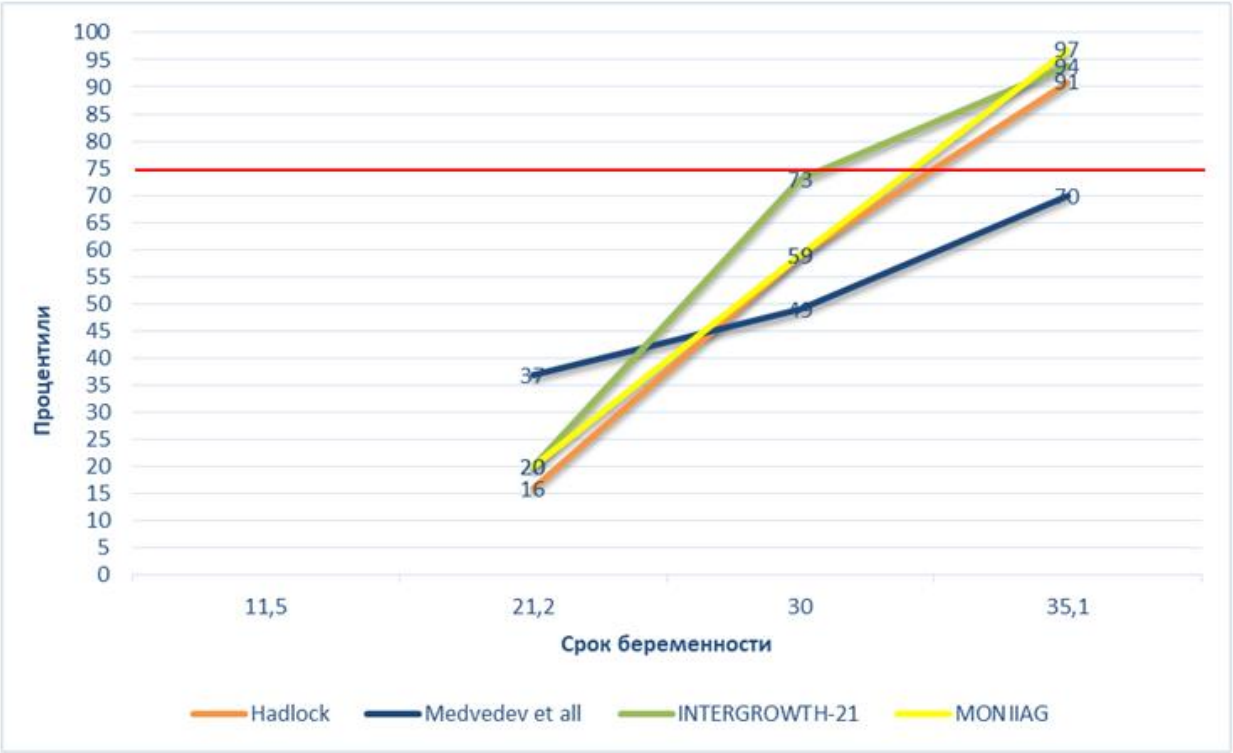


Рисунок 13. График перцентильных кривых ОЖ плода у пациентки с MODY GCK +/+

На графике видно, что шкала INTERGROWTH-21st первой пересекает 75П, что позволило спрогнозировать макросомию у плода до 30 недель и скорректировать терапию, направленную на снижение перинатальных осложнений в виде ДФ.

Клинический пример 3. Пациентка С. 34 года. Ранний ГСД

Росто-весовые показатели: 165 см, 75 кг.

Наследственность: по СД не отягощена.

Паритет: повторнородящая пациентка с рождением ребенка более 4000 г в анамнезе.

Течение беременности: гипергликемия с 7 недель беременности, инсулинотерапия с 18 недель.

Родоразрешение и перинатальные исходы: роды способом операции КС в связи с выявленными признаками ДФ у плода в сроке 37 недель беременности с массой ребенка 4140 г (99% по INTERGROWTH-21st) с признаками ДФ, с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов.

При анализе динамики УЗ-показателя ОЖ плода обращает на себя внимание превышение 75П ОЖ со второго триместра беременности («старт с высоких перцентилей») по (рисунок 14).

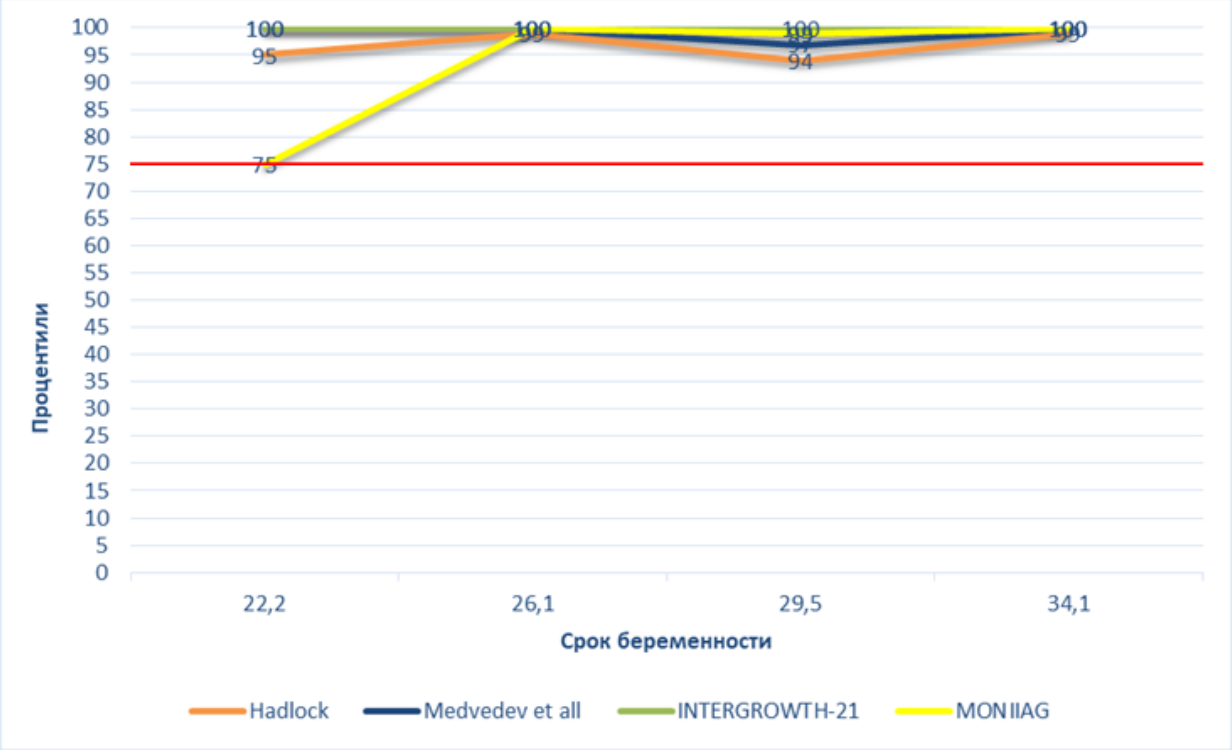


Рисунок 14. График перцентильных кривых ОЖ плода у пациентки с ранним ГСД

Клинический пример 4. Пациентка Ш. 29 лет. Поздний ГСД

Росто-весовые показатели: 167 см, 82 кг.

Наследственность: указание на СД у бабушки.

Паритет: повторнобеременная первородящая, в анамнезе медикаментозный аборт.

Течение беременности: гипергликемия с 31 недели беременности, по гликемии компенсирована на диете.

Родоразрешение и перинатальный исход: самостоятельные роды в 38 недель беременности, масса ребенка 3620 г (95% по INTERGROWTH-21st), с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов, ДФ не выявлено.

При анализе перцентильных шкал динамического роста ОЖ обращает на себя внимание постепенное увеличение этого показателя начиная с 32 недели беременности (манифестация гипергликемии). Шкалы МОНИИАГ, Hadlock и Intergrowth показывают примерно равную диагностическую ценность в отношении макросомии плода, в то время как шкала М.В. Медведева так и не достигает 75П. (рисунок 15).

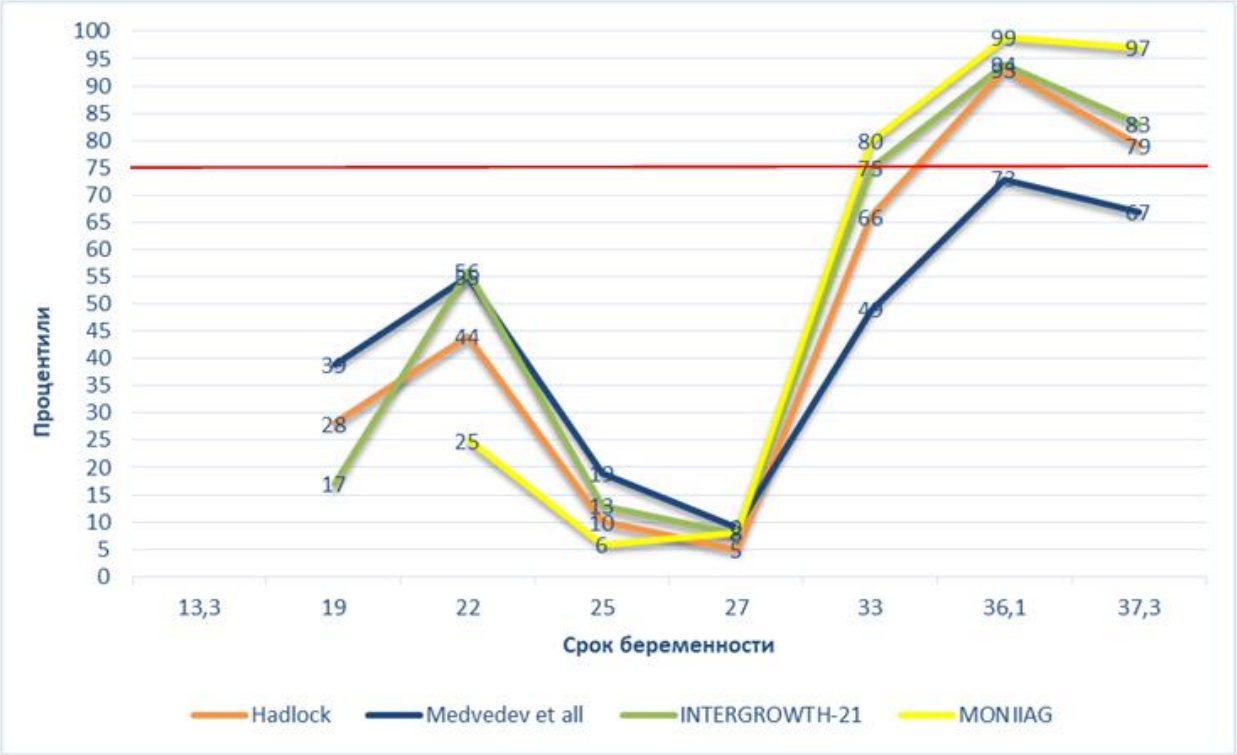


Рисунок 15. График перцентильных кривых ОЖ у пациентки с поздним ГСД

Клинический пример 5. Пациентка С., 27 лет. GCK+-

Росто-весовые показатели: 165 см, 78 кг.

Наследственность: не отягощена.

Паритет: первобеременная первородящая.

Течение беременности: гипергликемия и начало инсулинотерапии с 5 недели гестации, при допплерометрии отмечаются гемодинамические нарушения в маточных артериях, без критических нарушений в артерии пуповины и средне мозговой артерий плода.

Было сделано предположение, что ребенок унаследовал мутацию матери и данная гипотрофия связана с реакцией на жесткие режимы инсулинотерапии с ранних сроков гестации.

Родоразрешение и перинатальные исходы: самостоятельные роды в 37-38 недель беременности 2300 г 8/9 баллов по шкале Апгар, выписана домой на 5 сутки. При генетическом исследовании GCK мутации выявлено не было. Данная гипотрофия была связана с явлениями плацентарной недостаточности.

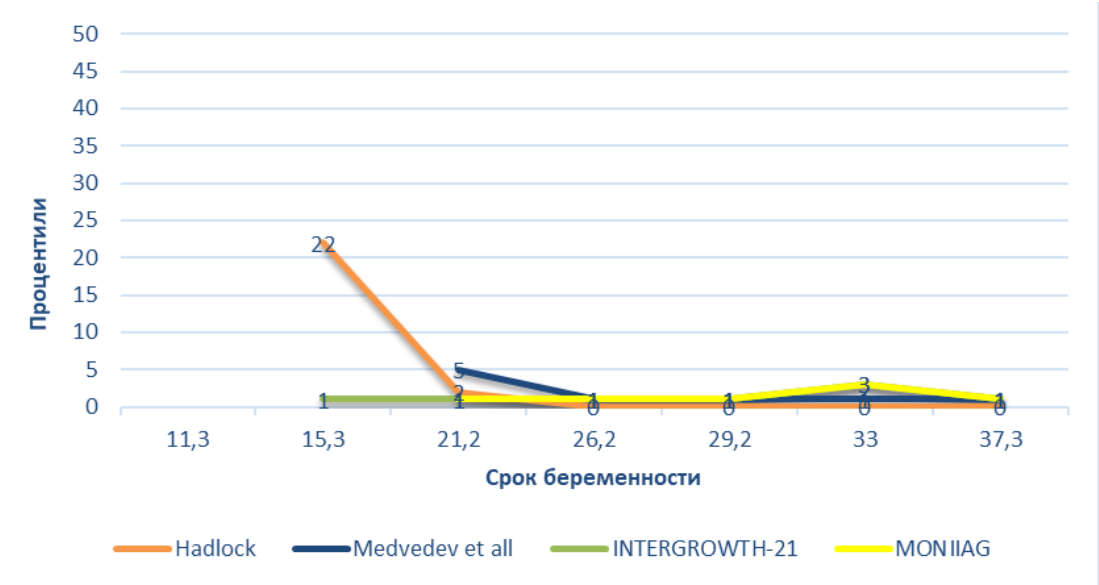


Рисунок 16. График перцентильных кривых ОЖ у пациентки с MODY2 и отсутствием мутации в гене GCK у ребенка

При ведении пациенток с генетически детерминированным диабетом типа MODY2 помимо диагностики динамики изменения ОЖ и оптимального выбора перцентильной шкалы при проведении фетометрии необходимо учитывать влияние дополнительных факторов, которые могут повлиять на рост плода, например явления ПН, что наглядно демонстрирует пример рождения маловестного ребенка от матери с MODY2, не унаследовавшего GCK мутацию.

Таким образом, перцентильная оценка ОЖ плодов по шкале проекта ВОЗ INTERGROWTH-21st позволяет своевременно сформировать группы риска по макросомии плода у матерей с ГСД с различными типами гипергликемии, что обеспечивает более раннюю диагностику ДФ.

ГЛАВА 5.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы во всем мире отмечается неуклонный рост СД. Это связано как с улучшением диагностики, так и с особенностями питания, ростом ожирения и гиподинамией. Особого внимания заслуживают беременные с различными типами гипергликемии. Развитие МГИ открыло новые перспективы в диагностике моногенных форм СД, которые могут манифестировать при беременности и вызывать осложнения, как со стороны матери, так и плода. Возможность проведения молекулярно-генетического анализа на выявление мутации в гене GCK у беременных позволило нам выделить группу пациенток с MODY2 (24 случая) и сравнить с пациентками с ГСД, без мутации в гене GCK (46 случаев), а также с группой контроля пациенток без ГСД (70 случаев). Возраст пациенток исследуемых групп был сопоставим и составил в среднем 29 лет. В большинстве случаев в группе с MODY2 это первородящие пациентки 87,5%. В группах с гипергликемией достоверно чаще встречались пациентки с ожирением, чем в группе контроля, при этом у пациенток с MODY2 ожирение составило 79%, и в большинстве случаев носило умеренный характер, что согласуется с данными литературы. При анализе соматической патологии в группе с MODY2 чаще выявлялись заболевания щитовидной железы (41,7%) в отличие от ГСД, вызванного другими типами гипергликемии, где были отмечены болезни системы кровообращения в 39,1% случаев. Обращает на себя внимание рождение крупных детей в анамнезе в группе пациенток с гипергликемией без мутации в гене GCK (43,1% против 12,5%). Данный факт, вероятно, связан с преобладанием первородящих пациенток в группе с мутацией в гене с GCK.

Достоверно чаще пациентки с мутацией в гене GCK отмечали отягощенную наследственность по нарушению углеводного обмена. Так у пациенток мутацией в гене GCK+/+ в 92,9% случаев нарушения углеводного обмена

были по I-ой линии родства. У женщин с GCK+|- мутацией в 80%. По II-ой линии родства у пациенток с гомозиготной мутацией отягощенная наследственность в 100%, у II подгруппы в 90%. Отсутствие наследования нарушений углеводного обмена было выявлено среди пациенток с ГСД, выявленной в сроке беременности 24-32 недели, без мутации гена GCK и составило 36,4%. В группе с мутацией в гене GCK у ребенка данного факта выявлено не было, что говорит о наследственной предрасположенности нарушений углеводного обмена по гомозиготной мутации гена GCK.

Беременные с ранним началом ГСД, куда можно отнести и гипергликемию, обусловленную мутацией в гене GCK, по данным литературы имеют высокий риск акушерских осложнений, таких как преэклампсия и плацентарная недостаточность. В нашем исследовании диагноз плацентарная недостаточность в группе с мутацией в гене GCK был установлен достоверно чаще 54,2%. Однако, рождение маловесных детей в этой группе составило только 8%. Вероятно, это связано с ранней диагностикой и адекватной терапией пациенток данной группы.

В клинической практике выбор срока и способа родоразрешения у пациенток с гипергликемией определяется степенью компенсации углеводного обмена у беременных и состоянием внутриутробного плода. Большинство родов в исследуемых группах были срочными (93,1%). Данный факт указывает на компенсацию по углеводному обмену, удовлетворительному состоянию женщины и внутриутробного плода, что дало возможность пролонгировать беременность до максимально доношенного срока. Однако лидирующие позиции в способе родоразрешения занимает операция КС (54% и 56% в основных группах) у пациенток с выявленной гипергликемией. Наиболее частым показанием для оперативного родоразрешения явились пренатальные осложнения в виде ДФ.

По данным литературы ДФ является наиболее частым осложнением внутриутробной гипергликемии, независимо от типа СД у матери.

Своевременная диагностика ДФ необходима для назначения лечения и улучшения перинатальных исходов. Самым распространенным признаком ДФ является макросомия т.е. увеличение размеров плода выше 90П по нормативным фетометрическим таблицам для данного срока гестации. Однако на сегодняшний день нет единого мнения относительно определения макросомии или основополагающих принципов диагностики. Решением Российского консенсуса по гестационному сахарному диабету [16] был выделен УЗ-параметр ОЖ более 75П, как одним из основных критериев, отражающих формирование ДФ у плода и декомпенсацию по углеводному обмену. Однако, по данным многих авторов, наличие ОЖ более 75П и увеличение массы плода не всегда свидетельствуют о формировании ДФ. Специфическим признаком ДФ является так же ассиметричность телосложения плода. Для динамической оценки роста плодов и возможности разграничения конституциональной макросомии и связанной с диабетом мы использовали коэффициенты пропорциональности, соотношение ДБ/ОЖ и ОГ/ОЖ. Данные коэффициенты могут быть получены на аппаратах среднего класса, оснащенных акушерской программой, и рассчитываются автоматически. Многие авторы [32, 35,47] указывают, что диспропорция телосложения плода при ГСД выявляется только с 28-29 нед беременности, однако, по нашим данным, ее можно зафиксировать уже с 22 недели гестации. В нашей работе была построена модель прогноза макросомии с помощью дискриминантного линейного анализа. Наибольшей прогностической способностью в отношении макросомии имеют индексы пропорциональности ОГ/ОЖ в 22 недели беременности (чувствительность 68%). Выявление ранних признаков макросомии может сформировать группу беременных, которой необходима коррекция гликемии для определения оптимальных доз инсулина в случае диагностики раннего ГСД. Возможность прогноза макросомии в 22 недели дает клиницистам выделять группу риска по развитию ГСД с рекомендациями по снижению углеводной нагрузки в питании и коррекции образа жизни пациенток.

Многие авторы в своих публикациях указывают на необходимость оценки динамики роста плода по данным фетометрии при гипергликемии, особенно при инсулинотерапии. В ряде случаев отмечается некорректное измерение показателей глюкозы при ведении дневника самоконтроля или при различных соматических заболеваниях. Поэтому важным инструментом в диагностике ДФ и коррекции лечения являются фетометрические показатели ОЖ и коэффициенты пропорциональности.

При изучении динамики роста плодов при гипергликемии впервые выявленной во время беременности, у которых были выявлены признаки макросомии после рождения в исследуемых группах статистической разницы выявлено не было. По данным публицкации ряда авторов, где описаны математические модели роста плодов с наличием или отсутствием мутации в гене GCK у плода, при назначении инсулинотерапии матери плод должен сформировать гипотрофию, а плод с отсутствием мутации макросомию с ДФ. Однако большинство публикаций ограничивается единичными наблюдениями случай-контроль и не учитываются другие факторы, влияющие на плод, прежде всего функции плаценты. По результатам нашего исследования не было получено достоверной разницы в динамике роста плода в группе с мутацией в гене GCK в зависимости от наличия данной мутации у ребенка. Вероятно, это связано с ранним назначением инсулинотерапии и адекватной коррекцией гипергликемии у матерей. Однако, при анализе массо-ростовых показателей у новорожденных была выявлено достоверная разница при оценке массы плодов в зависимости от наличия мутации, p=0,036, однако не выходили за рамки нормального диапазона, что согласуется с данными литературы.

Применение инсулина при СД по данным литературы может предотвратить аномальный рост плода в 50% случаев. В результате нашего исследования получена отрицательная корреляция между назначением инсулинотерапии и формированием макросомии у детей при позднем ГСД. При назна-

чении инсулина в 50% случаев позднего ГСД в 55% выявлена макросомия у новорожденных. В группе пациенток с гипергликемией, обусловленной MODY2, несмотря на 100% применение инсулинотерапии были получены данные о формировании макросомии у 29% детей данной группы. Вероятно, данные результаты связаны с поздним сроком диагностики гипергликемии, обусловленной MODY2. При анализе сроков назначения инсулинотерапии в данной группе, пациенткам назначалась терапия только во втором триместре беременности. Результаты у пациенток с MODY2 в отношении назначения инсулина сопоставимы с результатами у пациенток с ранним ГСД, у которых несмотря на высокий процент инсулинотерапии (78%) макросомия сформировалась у 11 новорожденных детей (31%), p=0,001. Таким образом, результаты нашего исследования еще раз доказывают о необходимости ранней диагностики гипергликемии, обусловленной MODY2, у беременных для формирования оптимальной тактики и лечения данной кагорты пациенток. Однако, скрининговое молекулярно-генетическое исследование для выявления мутации в гене GCK является дорогостоящим и пока не может использоваться в рутинной практике. В связи с этим, в рамках гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10408), на материале, представленном в диссертации, была выведена формула, позволяющая проводить диагностику СД MODY2 предварительно определяя содержание глюкозы венозной плазмы натощак и рассчета индекса массы тела в 9 недель беременности: p=1/(1+e 5,342хГВП+0,789хИМТ+l4,221, На основании полученных данных был оформлен патент на изобретение № 2020132762 Российской Федерации. Способ диагностики сахарного диабета MODY2 у беременных / Плеханова М. А., Бурумкулова Ф. Ф., Петрухин В. А., Панов А. Е., Лысенко С. Н., Улятовская В. И., Будыкина Т. С., Зубкова Н.А, Тюльпаков А.Н.

Данная формула была использована для формирования алгоритма ведения беременности у пациенток с гипергликемией, впервые выявленной при беременности, который в настоящее время внедрен в клиническую работу

МОНИИАГ.

В настоящем исследовании мы поставили задачу определить риск развития ДФ у плодов, ОЖ которых во 2м триместре превышала 75П, при гипергликемии впервые выявленной во время беременности. Оценка риска показала, что у плодов с макросомией, ОЖ которых во втором триместре превышала 75П, риск развития ДФ достоверно увеличивается в 15 раз (доверительный интервал оценки риска (1.22;185.19) по сравнению с плодами с макросомией перцентиль ОЖ которых не превышал 75П. Наши исследования еще раз продемонстрировали необходимость оценивать не только абсолютные значения фетометрических показателей, но и использование перцентильных шкал для точной диагностики нарушения роста плода.

Существует огромное количество публикаций, где описаны рекомендации какие перцентильные таблицы использовать в клинической практике. Однако на сегодняшний день отсутствуют единые ультразвуковые протоколы, что может быть следствием недостаточной унификации в эхографии, что становится наиболее заметным при диагностике макросомии у плода. В акушерстве не существует международного стандарта в отношении номограмм, которые должны быть использованы в клинической практике. Идентификация плодов, имеющих чрезмерный рост, является сложной задачей. В России нет консенсуса мониторинга роста плода. Для большинства практикующих врачей выбор перцентильных таблиц роста плодов определяется рекомендациями медицинского сообщества, протоколами их учреждения или заложенными в ультразвуковых аппаратах. Однако номограммы заметно отличаются не только по границам перцентилей, но и по качеству исследований. По результатам 112 исследований были выявлены несколько важных методологических ошибок, включая неточности определения популяции, недостаток протоколов стандартизации изображения, критериев включения и исключения. Это привело к большому количеству изменений в пороговых значениях перцентилей, когда использовались различные номограммы. По данным

нашего исследования при сравнении 4-х перцентильных шкал, наиболее распространенных в РФ, мы выявили значимое расхождение показателей. В результате нашего исследования установлено, что шкала ВОЗ проекта INTERGROWTH-21st обладает самой высокой чувствительностью (91%) в предсказании возможного формирования макросомии плода, как основного предиктора ДФ.

Весь медицинский мир движется по пути стандартизации и принятия единых протоколов. Нам просто необходимы единые перцентильные фетометрические нормативы как для диагностики макросомии, так и для своевременного выявления плодов, склонных к ЗРП.

ВЫВОДЫ

1. При персонифицированном ведении и адекватной инсулинотерапии не получено достоверной разницы в динамике роста плодов и формировании макросомии при наличии или отсутствии мутации GCK у ребенка при гипергликемии, обусловленной MODY2, и в зависимости от сроков выявления гестационного сахарного диабета.
2. Шкала ВОЗ проекта INTERGROWTH-21st обладает самой высокой чувствительностью (91%) в предсказании возможного формирования макросомии плода, как предиктора диабетической фетопатии, независимо от типа и сроков выявления гипергликемии.
3. Наиболее ранним сроком для прогнозирования ассиметричной макросомии, как фактора риска диабетической фетопатии, является срок 22 недели, независимо от типа гипергликемии. Определяющим признаком макросомии является индекс пропорциональности ОГ/ОЖ с чувствительностью 68%. Оценка риска показала, что у плодов с ОЖ более 75 перцентиля во втором триместре, риск развития диабетической фетопатии достоверно увеличивается в 15 раз. В третьем триместре оценка ОЖ позволяет прогнозировать макросомию плода с чувствительностью 82%.
4. По особенностям течение беременности и родоразрешения беременные с мутацией в гене GCK аналогичны группе женщин с гестационным сахарным диабетом и ассоциированы с высоким риском материнских и перинатальных осложнений. Течение беременности осложнилось плацентарной недостаточностью в 52,4%, преэклампсией в 15,3%, что явилось частым показанием для оперативного родоразрешения.
5. В алгоритм ведения пациенток, с гипергликемией впервые выявленной во время беременности, целесообразно включать изучение наследственных факторов, исследование глюкозы венозной плазмы с расче-

том риска гипергликемии типа MODY2 по предложенной формуле для проведения последующего молекулярно-генетического исследования в группе риска; динамическое ультразвуковое исследование в зависимости от определенных групп риска по развитию диабетической фетопатии и гипергликемии типа MODY2.

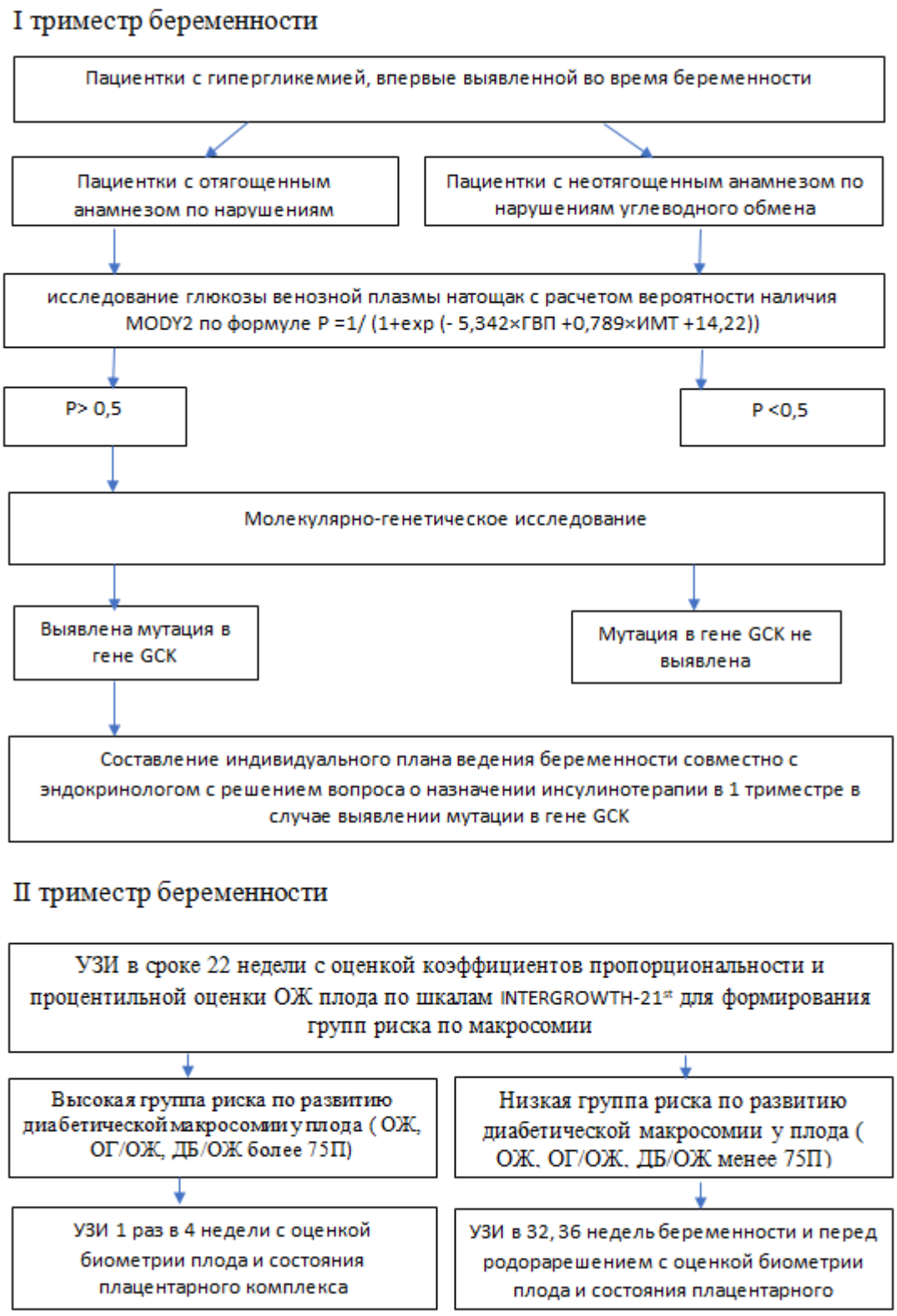
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При первичном консультировании беременных с гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, необходим тщательный анализ наследственности по нарушениям углеводного обмена; акушерского анамнеза. Исследование глюкозы венозной плазмы натощак в ранние сроки гестации с расчетом риска гипергликемии типа MODY2 по предложенной формуле, что позволяет выделить группу беременных, нуждающихся в проведении последующего медико-генетического исследования и определения периодичности дальнейшего динамического ультразвукового исследования.
2. У пациенток с гипергликемией, вошедших в группу риска по результатам исследования глюкозы венозной плазмы с расчетом риска MODY2 или макросомии по данным фетометрии во втором триместре беременности при изменении коэффициентов пропорциональности, превышении 75П окружности живота. В данных группах целесообразно проводить фетометрию во внескрининговые сроки согласно предложенному алгоритму.
3. Беременным с гестационным сахарным диабетом целесообразно использовать нормативные шкалы и перцентильные таблицы оценки роста плодов, разработанные по проекту INTERGROWTH-21st, а также коэффициенты пропорциональности ОГ/ОЖ, для ранней диагностики макросомии, как предиктора диабетической фетопатии, и формирование групп риска. При выявлении диабетической фетопатии по основным критериям диагностики необходима оценка дополнительных параметров: признаков висцеромегалии для определения тяжести состояния плода, своевременного решения вопроса о родоразрешении.
4. У беременных группы риска необходимо проведение допплерометрии при каждом ультразвуковом исследовании для контроля функциональ-

ного состояния плода.

5. Использование алгоритма ведения пациенток с гипергликемией, впервые выявленной при беременности, разработанного на основании проведенного исследования, повышает качество ранней диагностики макросомии и диабетической фетопатии, способствует выбору наиболее оптимальной тактики, и тем самым, способствует улучшению перинатальных исходов.

Алгоритм ведения пациенток с гипергликемией, впервые выявленной во время беременности



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

БПР – бипариетальный размер

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГСД – гестационный сахарный диабет

ГТТ – глюкозотолерантный тест

ДБ – длина бедренной кости

ДЖ – диаметр живота

ДПЯ – диаметр плодного яйца

ДФ – диабетическая фетопатия

ЗРП – задержка развития плода

ИАЖ – индекс амниотической жидкости

ИМТ – индекс массы тела

КС – кесарево сечение

КТР – копчико-теменной размер

МГИ – молекулярно-генетическое исследование

МСД – манифестный сахарный диабет

ОГ – окружность головы

ОГ – окружность головы

ОЖ – окружность живота

ОЖ – окружность живота

П – перцентиль

ПЖК – подкожно-жировая клетчатка

ПМП – предполагаемая масса плода

ПН – плацентарная недостаточность

ПТТГ – пероральный глюкозотолерантный тест

СДГ – средний диаметр груди

СД – сахарный диабет

СД1 – сахарный диабет 1 типа

СД2 – сахарный диабет 2 типа

УЗИ – ультразвуковое исследование

FMF – Fetal Medicine Foundation

GCK – glucokinase

HAPO – Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

HbA1c – гликированный гемоглобин

HNF1A – Hepatocyte nuclear factor 1

HNF4A – Hepatocyte nuclear factor 4

IADPSG – International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel

IDF – International Diabetes Federation

LDA – линейный дискриминантный анализ

LGA – большой гестационный возраст

MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young

SD – Standard deviation, степень разброса значений гликемии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К. Роль мелатонина в развитии гестационного сахарного диабета / Э.К. Айламазян, И.И. Евсюкова, М.И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, №1. – С. 85-91.

2. Ахметова Е.С. Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии / Е.С. Ахметова, Н.В. Ларева, В.А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, №4. – С. 14-24.

3. Башмакова Н.В. Гестационный сахарный диабет – генетические аспекты / Н.В.Башмакова, Т.Б.Третьякова, О.Б. Фролухина, Е.Г. Дерябина // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, №6. – С. 22-28.

4. Блохин Н.Г. Гестационный сахарный диабет / Н.Г. Блохин, Д.М.Шевченко // Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева. – 2017. – Т. 4, №2. – С. 61-67.

5. Боровик Н.В. Результаты использования новых критериев диагностики и лечения гестационного сахарного диабета / Н.В. Боровик, А.В. Тиселько, О.Н. Аржанова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64, №4. – С. 21-25.

6. Ботоева Е.А. Гестационный сахарный диабет. Осложнения периода гестации. Перинатальные исходы / Е.А. Ботоева, Т.В. Богомазова // Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. – 2017. – №4. – С. 62-66.

7. Бурумкулова Ф.Ф. Акушерские и перинатальные осложнения при гестационном сахарном диабете / Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин, Р.С. Тишенина и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, №3. – С. 69-73.

8. Бурумкулова Ф.Ф. Ранний ультразвуковой прогноз развития макросомии плода у беременных с гестационным сахарным диабетом / Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин, С.Н. Лысенко и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – №5. – С. 4-7.

9. Бурумкулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра / Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, №10. – С. 109-115.

10. Бурумкулова Ф.Ф. Роль гипергликемии в формировании диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете / Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин, Ю.Б. Котов и др. // Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий: сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического Конгресса. – М., 2015. – С. 273.

11. Воевода М.И. Молекулярная генетика MODY-диабета / М.И. Воевода, А.А. Иванов, Е.В. Шахтшнейдер и др. // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, №4. – С. 117-124.

12. Гиоева О.А. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY с дигенным и олигогенным наследованием, выявленных по результатам высокопроизводительного параллельного секвенирования / О.А. Гиоева, Н.А. Зубкова, Ю.В. Тихонович // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, №6. – С. 20-27.

13. Гурьева В. М. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом 2-го типа / В.М. Гурьева, Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин и др. // Альманах клинической медицины. – 2015. – №37. – С. 18-23.

14. Гурьева В.М. Осложнения беременности у женщин с сахарным диабетом и возможности их коррекции / В.М. Гурьева, Ф.Ф. Бурумкулова, Т.С. Будыкина и др. // Альманах клинической медицины. – 2015. – №37. – С. 24-31.

15. Дерябина Е.Г. Значимость уровня гликемии первого триместра для прогноза неблагоприятных исходов беременности при гестационном сахарном диабете / Е.Г. Дерябина, Н.В. Башмакова, Д.М. Ларькин // Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий: сбрник тезисов VII Всероссийского диабетологического Конгресса. – М., 2015. – С. 276.

16. Дедов И.И. Российский консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / И.И. Дедов, В.И. Краснопольский, Г.Т. Сухих // Сахарный диабет. – 2012. – №2. – С. 2-6.

17. Доброхотова Ю.Э. Состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с гестационным сахарным диабетом / Ю.Э. Доброхотова, А.П. Милованов, Л.Х. Хейдар и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – №5. – С.37-42.

18. Дедов И.И. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации. – изд. 9-ое, доп. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майорова. – М., 2019. – С.136.

19. Дерябина Е.Г. Старая и новая концепции гестационного Сахарного Диабета: влияние на распространенность и перинатальные исходы / Е.Г. Дерябина // Сахарный диабет – пандемия XXI века: сборник тезисов VIII Всероссийского диабетологического Конгресса. – М., 2018 – С. 398.

20. Додхоева М.Ф. Гестационный сахарный диабет: современный взгляд на актуальную проблему / М.Ф. Додхоева, Д.А. Пирматова // Вестник Авиценны. – 2018. – Т. 20, №4. – С. 455-461.

21. Древаль А.В. Гестационный сахарный диабет (по материалам скринингового исследования в Московской области) / А.В. Дре-

валь, Т.П. Шестакова, И.В. Бунак // Альманах клинической медицины. – 2016. – №44. – С. 406-413.

22. Епишкина-Минина А.А. Гестационный сахарный диабет: современное состояние проблемы / А.А. Епишкина-Минина, М.Б. Хомошина, В.М. Грабовский и др. // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – №3. – С. 23-29.

23. Ермакова Л.Б. Особенности гемодинамики в артерии пуповины у беременных с сахарным диабетом и у здоровых беременных /Л.Б. Ермакова, С.Н. Лысенко, М.А. Чечнева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – №4. – С. 54-60.

24. Зубкова Н.А. Росто-весовые показатели детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, обусловленным мутациями в гене глюкокиназы / Н.А. Зубкова, Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин и др. // Сахарный диабет. – 2018. – №2. – С. 92-98.

25. Зубкова Н.А. Мутации в генах ядерных факторов гепатоцитов как редкая причина диабета у беременных / Н.А. Зубкова, Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин и др. // Сахарный диабет. – 2019. – №3. – С. 274-280.

26. Зубкова Н.А. Распространенность моногенных форм гестационного сахарного диабета, выявленных по результатам высокопроизводительного параллельного секвенирования / Н.А. Зубкова, Н.А. Макрецкая, Ф.Ф. Бурумкулова и др. // Сахарный диабет: от мониторинга к управлению: материалы II Российской мультидисплинарной конференции с международным участием. – М., 2017. – С. 46-48.

27. Карпова А.Л. Уровень глюкозы в пуповинной крови у доношенных новорожденных / А.Л. Карпова, М.В. Нароган, А.В. Мостовой и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – №2. – С. 54-56.

28. Ларькин Д.М. Оптимизация акушерских и перинатальных исходов у пациенток с гестационным сахарным диабетом: дис. … канд. мед. наук / Д.М.Ларькин. – Челябинск, 2016. – С. 96.

29. Лебедева М.А. Толщина подкожно-жировой клетчатки плода как предиктор макросомии / М.А. Лебедева, И.Г. Гагаева // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2019. – №1. – С. 29-31.

30. Литвиненко И.А. Эффективность прогнозирования диабетической фетопатии у беременных с гестационным сахарным диабетом: дис. … канд. мед. наук / И.А.Литвиненко. – М., 2012. – С. 86.

31. Лысенко С.Н. Особенности формирования диабетической фетопатии: диагностика и оптимизация акушерской тактики: дис. … док. мед. наук / С.Н. Лысенко. – М., 2019. – С. 127.

32. Лысенко С.Н. Ультразвуковые предикторы формирования макросомии при гестационном сахарном диабете / С.Н. Лысенко, М.А. Чечнева, Ф.Ф. Бурумкулова и др. // Сахарный диабет. – 2019. – № 4. – С. 358-366.

33. Малышкина А.И. Особенности гестационного периода и перинатальные исходы у женщин с гестационным сахарным диабетом / А.И. Малышкина, Н.В. Батрак // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т. 19, №1. – С. 27-29.

34. Михалев Е.В. Гормональные, электролитные нарушения и особенности гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом / Е.В. Михалев, О.М. Шанина, Т.В. Саприна // Сахарный диабет. – 2015. – №1. – С. 78-86.

35. Мищенко О.И. Диабетическая фетопатия-патогенез, прогнозирование, перинатальные и неонатальные исходы / О.И. Мищенко, П.М. Крюков, К.Б. Мозес и др. // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2020. – №1. – С. 4-9.

36. Мыльникова Ю.В. Современные аспекты макросомии / Ю.В. Мыльникова, Н.В. Протопопова // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – №1. – С. 86-89.

37. Нейман Е.Г. Особенности неонатального периода у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом / Е.Г. Нейман, Е.П. Шитьковская, Н.А. Ильенкова и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – №4. – С. 75-78.

38. Непсо Ю.Р. Особенности течения беременности и родов у женщин с гестационным сахарным диабетом и дискоординацией родовой деятельности / Ю.Р. Непсо, К.Э. Торосян, Г.А. Пенжоян и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №4. – С. 80-85.

39. Ордынский В.Ф. Сахарный диабет и беременность. Пренатальная ультразвуковая диагностика: руководство для врачей / В.Ф. Ордынский, О.В. Макаров. – М.: Видар-М, 2010. – С. 212.

40. Ордынский В.Ф. Эхографические признаки диабетической фетопатии / В.Ф. Ордынский // Акушерство и гинекология. – 2010. – №5-6. – С. 24-29.

41. Постникова Н.А. Значение доплерометрической оценки кровотока в артериальных сосудах системы мать - плацента - плод у беременных с сахарным диабетом: дис. … канд. мед. наук / Н.А. Постникова. – М., 2005. – С. 134.

42. Палышева О.В. Гестационный сахарный диабет – еще одна маска метаболического синдрома? / О.В. Палышева, Г.А. Катайнаш, О.Б. Луканосвская и др. // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – №3. – С. 32-37.

43. Петрухин, В.А. Диабетическая фетопатия, механизмы развития и профилактика: автореф. дис. ... док. мед. наук / В.А. Петрухин. – М., 1998. – С. 43

44. Рожкова О.В. Возможности ультразвуковой диагностики диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете / О.В. Рожкова, И.Г. Брусенцов // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2020. – №1. – С. 32-37.

45. Солодкова И.В. Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных: клинические рекомендации (проект) / И.В. Солодкова, Л.Н. Мельникова, Н.В. Паршина и др. // Детская медицина Северо-Запада. – 2015. – Т. 6, – №3. – С. 4-10.

46. Тиселько А.В. Прогностическое значение гликемии натощак ≥ 5,1 ммоль/л в оценке углеводного обмена у беременных / А.В. Тиселько, В.В. Потин, Н.В. Боровик и др. // Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий: сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического Конгресса. – М., 2015. – С. 283.

47. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В. Трухачева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 377.

48. Ультразвуковая фетометрия: справочные таблицы и номограммы / под ред. М.В. Медведева. – изд. 9-е, перераб. – М.: Реальное время, 2010. – С. 60.

49. Федорова М.В. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия / М.В. Федорова, В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин. – М.: Медицина; 2001; – С. 288.

50. Харитонова Л.А.Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом / Л.А. Харитонова, О.В. Папышева, Г.А. Катайш и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. –2018. – №3. – С. 26-31.

51. Холин А.М. Подходы к стандартизации фетометрии в России: проект «INTERGROWTH-21» и его внедрение / А.М. Холин, А.И.

Гус, З.С. Ходжаева и др. // Акушерство и гинекология. – 2018. – №9. – С. 170-175.

52. Черепнина А.Л. Крупный плод: современная тактика ведения беременности и родов. Перинатальные исходы: дис. … канд. мед. наук / А.Л. Черепнина.– М., 2006. – С. 126.

53. Якорнова Г.В. Особенности ранней адаптации детей от матерей с гестационным сахарным диабетом / Г.В. Якорнова, Н.В. Башмакова, О.И. Колтунова и др. // Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий: сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического Конгресса. – М., 2015. – С. 287-288.

54. Abell S.K. Inflammatory and other biomarkers: role in pathophysiology and prediction of gestational diabetes mellitus / S.K. Abell, B. De Courten, J.A. Boyle et al. // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – Vol. 16, – №6. – P. 13442-13473.

55. Agarwal M.M. Gestational diabetes mellitus: Screening with fasting plasma glucose / M.M. Agarwal // World J. Diabetes. – 2016. – Vol. 7, – №14. – P. 279-289.

56. Agarwal M.M. Gestational diabetes: differences between the current international diagnostic criteria and implications of switching to IADPSG / M.M. Agarwal, G.S. Dhatt, Y. Othman // J. Diabetes Complications. – 2015. – №29. – P. 544–549.

57. Alunni M.L. First trimester gestational diabetes screening - Change in incidence and pharmacotherapy need / M.L. Alunni, H.A. Roeder, T.R. Moore et al. // Diabetes Res Clin. Pract. – 2015. – №109. – P. 135–140.

58. American diabetes association. management of diabetes in pregnancy // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38, – №1. – P. 177-179.

59. Bao W. Long-term risk of type 2 diabetes mellitus in relation to BMI and weight change among women with a history of gestational diabetes

mellitus: a prospective cohort study / W. Bao, E. Yeung, D.K. Tobias et al. // Diabetologia. – 2015. – Vol. 58, – № 6. – P. 1212-1219.

60. Baz B. Endocrinology of pregnancy: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects / B. Baz, J.P. Riveline, J.F. Gautier // Eur, J, Endocrinol. – 2016. – Vol. 174, – №2. – P. 43-51.

61. Binder A.M. Epigenome-wide and transcriptome-wide analyses reveal gestational diabetes is associated with alterations in the human leukocyte antigen complex / A.M. Binder, J. LaRocca, C. Lesseur et al. // Clin. Epigenetics. – 2015. – Vol. 7, – №1. – P. 79.

62. Boghossian N.S. Outcomes of extremely preterm infants born to insulin-dependent diabetic mothers /N.S. Boghossian, N.I. Hansen, E.F. Bell et al. // Pediatrics. – 2016. – №137. – P. 2015-3424.

63. Chakera A.J. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation / A.J. Chakera , A.M. Steele, A.L. Gloyn et al. // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38, – №7. – P. 1383-1392.

64. Chapla A. Maturity onset diabetes of the young in India – a distinctive mutation pattern identified through targeted next-generation sequencing / A. Chapla, M.D. Mruthyunjaya, H.S. Asha // Clin. Endocrinol. – 2015. – Vol. 82, – №4. – P. 533-542.

65. Chen Q. Metabolomic profiling of women with gestational diabetes mellitus and their offspring: Review of metabolomics studies / Q. Chen, E. Francis, G. Hu et al. // J. Diabetes Complications. – 2018. – Vol. 32, – №5. – P. 512-523.

66. Daly N. Laboratory diagnosis of gestational diabetes mellitus / N. Daly, M.J. Turner // BJOG. – 2016. – Vol.123, – № 9. – P. 1430-1433.

67. Denney J.M. Gestational diabetes: underpinning principles, surveillance, and management / J.M. Denney, K.H. Quinn // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. – 2018. – Vol. 45, – №2. – P. 299-314.

68. Di Biase N. Review of general suggestions on physical activity to prevent and treat gestational and pre-existing diabetes during pregnancy and in postpartum / N. Di Biase, S. Balducci, C. Lencioni et al. // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2019. – Vol. 29, – №2. – P. 115-126.

69. Durán Rodriguez-Hervada A. Diagnostic criteria for gestational diabetes: the debate goes on / A.Durán Rodriguez-Hervada, A.L. Calle Pascual // Endocrinol. Nutr. – 2015. – Vol. 62, – №5. – P. 207-209.

70. Eades C.E. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis / C.E. Eades, D.M.Cameron, J.M. Evans // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2017. – №129. – P. 173-181.

71. Ferrara A. The comparative effectiveness of diabetes prevention strategies to reduce postpartum weight retention in women with gestational diabetes mellitus: the Gestational Diabetes' Effects on Moms (GEM) cluster randomized controlled trial / A. Ferrara, M.M. Hedderson, S.D. Brown // Diabetes care. – 2016. – Vol. 39, №1. – P. 65-74.

72. Garcia-Flores J. Sonographic evaluation of fetal adrenal gland in gestational diabetes: relation to fetal growth and maternal biochemical markers/J. Garcia-Flores, M. Cruceyra, M. Cañamares et al. // J. Ultrasound. Med. – 2017. – Vol. 36, – №5. – P. 999-1007.

73. Garrison A. Screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus / A. Garrison //Am. Fam. Physician. – 2015. – Vol. 91, – №7. – P. 460-467.

74. Gjesing A.P. High prevalence of diabetes-predisposing variants in mody genes among danish women with gestational diabetes mellitus / A.P. Gjesing, G. Rui, J. Lauenborg et al.// J. Endocr. Soc. – 2017. – Vol. 1, – №6. – P. 681-690.

75. Gomes J.S. Identification of trends in scientific publications related to genetic polymorphisms in gestational diabetes mellitus / J.S. Gomes,

L.B. Minasi, A.D. da Cruz ei al. // Genet. Mol. Res. – 2015, – №2. – P. 38-42.

76. Grivell R.M. Antenatal dietary and lifestyle advice for women who are overweight or obese and the effect on fetalgrowth and adiposity: the LIMIT randomised trial / R.M. Grivell, L.N. Yelland, A. Deussen et al. // BJOG. – 2016. – Vol. 123, – №2. – P. 233–243.

77. Group I.D.F.D.A. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF diabetes atlas: estimates for the year 2013 / I.D.F.D.A.Group // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2015. – Vol. 109, – №3. – P. 461-465.

78. Hadlock F.P. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements-A prospective study/ Harrist R.B., Sharman R.S., et al. // Am J Obstet Gynecol. – 1985; 151(3):333-337. https://doi.org/10.1016/0002-9378(85)90298-4

79. Herrera K. The importance of fasting blood glucose in screening for gestational diabetes / K. Herrera, L. Brustman, J. Foroutan et al. // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2015. – №28. – P. 825–828.

80. Hod M. The international federation of gynecology and obstetrics (figo) initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care / M. Hod et al. // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2015. – №131. – P. 173.

81. Immanuel J. Screening and treatment for early-onset gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / J. Immanuel, D. Simmons // Curr Diab. Rep. – 2017. – Vol. 17, – №11. – P. 115.

82. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas. – 8-th. ed. – Brussels: IDF, 2017. – P. 123.

83. Jawad F. Gestational diabetes mellitus in South Asia: Epidemiology / F. Jawad, K. Ejaz // J. Pak. Med. Assoc. – 2016. – Vol. 66, – №1. – P. 5-7.

84. Jovanovič L. Trends in the incidence of diabetes, its clinical sequelae, and associated costs in pregnancy / L. Jovanovič, У. Liang, W. Weng et al. // Diabetes Metabolism Research and Reviews. – 2015. – Vol. 31, – № 7. – P. 707-716.

85. Kansu-Celik H. Fasting and post-prandial plasma glucose screening for gestational diabetes mellitus / H. Kansu-Celik, A.S. Ozgu-Erdinc, B. Kisa-Karakaya et al. // East Mediterr Health J. – 2019. – Vol. 25, – № 4. – P. 282-289.

86. Kautzky-Willer A. Gestational diabetes mellitus / A. Kautzky-Willer, J. Harreiter, D. Bancher-Todesca et al. // Wien Klin. Wochenschr. – 2016. – Vol. 128, – № 2. – P. 103-112.

87. Kautzky-Willer A. Clinical practice recommendations for diabetes in pregnancy / A. Kautzky-Willer, J. Harreiter, Y. Winhofer-Stöckl et al. // Wien Klin. Wochenschr. – 2019. – Vol. 131, – №1. – P. 103-109.

88. Kennelly M.A. Prediction and prevention of Gestational Diabetes: an update of recent literature / M.A. Kennelly, F.M. McAuliffe // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2016. – №202. – P. 92-98.

89. Khan R.M.M. From pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research / R.M.M. Khan, Z.J.Y. Chua, J.C. Tan et al. // Medicina. – 2019. – Vol. 55, – № 9. – P. 546.

90. Kleinberger J.W. The genetic architecture of diabetes in pregnancy: implications for clinical practicen / J.W. Kleinberger, K.A. Maloney, T.I.Pollin // Am. J. Perinatol. – 2016. – Vol. 33, –№13. – P. 1319-1326.

91. Kleinberger J.W. Undiagnosed MODY: time for action / J.W. Kleinberger, T.I. Pollin // Curr. Diab. Rep. – 2015. – Vol. 15, – №12. – P. 110.

92. Koivusalo S.B. Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the finnish gestational diabetes prevention study

(radiel) a randomized controlled trial / S.B. Koivusalo, K. Rönö, M.M. Klemetti et al. // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39, – №1. – P. 24-30.

93. Koning S.H. Gestational Diabetes Mellitus: current knowledge and unmet needs / S.H. Koning, K. Hoogenberg, H.L. Lutgers et al. // J. Diabetes. – 2016. – Vol.8, – №6. – P. 770-781.

94. Lachance C.H. Should the clinical criteria for suspecting glucokinase mutation-related hyperglycemia (mody-2) be revisited during pregnancy? / C.H. Lachance, M. Baillargeon // Can. J. Diabetes. – 2018. – Vol. 42, – №3. – P. 226-228.

95. Lachance C.H. Practical aspects of monogenic diabetes: a clinical point of view / C.H. Lachance // Can. J. Diabetes. – 2016. – Vol. 40, – №5. – P. 368-375.

96. Landon M.B. Mild gestational diabetes mellitus and long-term child health / M.B. Landon, M.M. Rice, M.W. Varner et al. // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38, – №3. – P. 445-452.

97. Lapolla A. The post-HAPO situation with gestational diabetes: the bright and dark sides /A. Lapolla, B.E. Metzger // Acta Diabetol. – 2018. – Vol. 55, – №9. – P. 885-892.

98. Law K.P. The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus: Deductions from a three-part longitudinal metabolomics study in China / K.H. Law, H. Zhang // Clin. Chim. Acta. – 2017. – №468. – P. 60-70.

99. Law G.R. Transient glucose excursions are associated with macrosomia in well controlled diabetic pregnancies: a prospective cohort study using functional data analysis of continuous glucose monitoring data / G.R. Law, T.H. Ellison, R. Temple et al. // Diabetic Medicine. – 2015. – Vol. 32, – №1. – P. 20.

100. Lek M. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans / M. Lek // Nature. – 2016. – Vol. 53, – № 6. – P. 285-291.

101. Lowe L.P. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes / Lowe L.P., Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TR, Trimble ER, Coustan DR, Hadden DR, Hod M, Oats JJ, Persson B; Diabetes Care. –2012. 35(3):574-80. doi: 10.2337/dc11-1687.

102. Lowe W.L. Genetics of gestational diabetes mellitus and maternal metabolism / W.L. Lowe, D.M. Scholtens, V. Sandler et al. // Curr Diab. Rep. – 2016. – Vol.16, –№2. – P. 15.

103. Lynn R. Gestational diabetes: diagnosis, classification, and clinical care / M.D. Mack, G. Paul, M.D. Tomich // Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. – 2017. – №23. – P. 207-217.

104. McIntyre H.D. Issues with the diagnosis and classification of hyperglycemia in early pregnancy / H.D.McIntyre, D.A. Sacks, L.A. Barbour et al. // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39, – №4. – P. 53-54.

105. Meiramova A. Peculiarities of the course of gestation and pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus / A. Meiramova, B. Ainabekova, G.Sadybekova et al. // Acta Endocrinol. –2018. – Vol. 14, – №2. – P. 213-218.

106. Moses R.G. Considerations in the management of gestational diabetes mellitus:you are what your mother ate / R.G. Moses, W.T. Cefalu // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39, – №1. – P. 13-15.

107. Mwanri A.W. Gestational diabetes mellitus in sub-Saharan Africa: systematic review and metaregression on prevalence and risk factors / W. Akwilina, J. Mwanri, K. Kinabo et al. // Tropical. Medicine and International. Health. – 2015. – Vol. 2, – №8. – P. 983-1002.

108. Ozgu-Erdinc A.S. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of C-reactive protein, fasting plasma glucose,

insulin and insulin sensitivity indices /A.S. Ozgu-Erdinc, S.Yilmaz, M.I. Yeral et al. // J. Matern Fetal. Neonatal. Med. – 2015. – №28. – P. 1957–1962.

109. Papageorghion A.T. The INTERGROWTH-21st fetal growth standarts: toward the global intergration of pregnancy and pediatric care / A.T. Papageorghion, S.H. Kennady, L.J. Solomon et al. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. 218, – №2. – P. 630-640.

110. Poulakos P. Comments on gestational diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical practice / P. Poulakos, G. Mintziori, E. Tsirou et al.// Hormones. – 2015. – Vol. 14, – №3. – P. 335-344.

111. Rawn S.M. Pregnancy hyperglycemia in prolactin receptor mutant, but not prolactin mutant, mice and feeding-responsive regulation of placental lactogen genes implies placental control of maternal glucose homeostasis / S.M. Rawn, C. Huang, M. Hughes et al. // Biology of Reproduction. – 2015. – Vol. 115. – P. 132-431.

112. Richards S. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the american college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology / S. Richards, N. Aziz, S. Bale et al. // Genet. Med. – 2015. – Vol. 17, – №5. – P. 405-424.

113. Romero R. Fetal size standards to diagnose a small or a large-for- gestational- age fetus / R. Romero // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2018. – Vol. 67. – P. 605-607.

114. Seung M.C. Simple screening using ultrasonography for prediction of gestational diabetes mellitus / M.C. Seung, S.M. Jun // Diabetes Metab. J. – 2017. – Vol. 41, – №6. – P. 438-439.

115. Sexton H. Impact of new diagnostic criteria for gestational diabetes / H. Sexton, C. Heal, J. Banks et al. // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2018. – Vol. 44, – №3. – P. 425-431.

116. Shah B.R. Perinatal outcomes for untreated women with gestational diabetes by IADPSG criteria: a population-based study / B.R. Shah, F. Sharifi // BJOG. – 2020. – Vol. 127, – №1. – P. 116-122.

117. Shepherd M. Management of sulfonylurea-treated monogenic diabetes in pregnancy: implications of placental glibenclamide transfer / M. Shepherd, A.J. Brook, A.J. Chakera et al.// Diabet. Med. – 2017. – Vol. 34, – №10. – P. 1332-1339.

118. Sommer C. Ethnic differences in BMI, subcutaneous fat, and serum leptin levels during and after pregnancy and risk of gestational diabetes / C. Sommer, A.K. Jenum, C.W. Waage et al. // Eur. J. Endocrinol. – 2015. – Vol. 172, №6. – P. 649-656.

119. Son K.H. Comparison of maternal morbidity and medical costs during pregnancy and delivery between patients with gestational diabetes and patients with pre-existing diabetes / K.H. Son, N.K. Lim, J.W.Lee et al. // Diabetic. Medicine. – 2015. – Vol. 32, – №4. – P. 477-486.

120. Stettler C. Gestational diabetes mellitus / C. Stettler, J. Gross, A. Horsch et al. // Endocr. Dev. Basel. Karger. – 2016. – Vol. 31. – P. 163-178.

121. Stuebe A.M. Maternal genotype and gestational diabetes / A.M. Stuebe, A. Wise, T. Nguyen et al. //Am. J. Perinatol. – 2014. – Vol. 31, – №1. – P. 69-76.

122. Toledano Y. Diabetes in pregnancy / Y. Toledano, E. Hadar, M. Hod // International Textbook of Diabetes Mellitus. – London: Informa Helthcare. –2015. – P. 823-835.

123. Visser G.H.A. Management of diabetes in pregnancy: Antenatal follow-up and decisions concerning timing and mode of delivery / G.H.A.Visser, H.W. de Valk // Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. – 2015. – Vol. 29, –№2. – P. 237-243.

124. Voormolen D.N. Diagnostic criteria and treatment for gestational diabetes mellitus / D.N. Voormolen, S.K. Abell, R. James et al. // Semin. Reprod. Med. – 2016. – Vol. 34, – №2. – P. 102-109.

125. Wang H-Q. The relationship between maternal gestational impaired glucose tolerance and risk of large-for-gestational-age infant: a meta-analysis of 14 studies / H-Q Wang, H-L Lai, Y.Li et al. // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. – 2016. – Vol. 8, – №3. – P. 264-269.

126. Warska A. Current knowledge on theuse of ultrasound measurements of fetal soft tissues forthe assessment of pregnancy development / A.Warska, A. Maliszewska, A.Wnuk et al. // Ultrason. – 2018. – Vol.18, – №72. – P. 50.

127. Wedrychowicz A. Phenotype heterogeneity in glucokinase-maturity-onset diabetes of the young (gck-mody) patients / A. Wedrychowicz, E. Tobor, M. Wilk et al. // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. – 2017. – Vol. 9, – №3. – P. 246-252.

128. Yang S.H. Prediction of gestational diabetes mellitus in pregnant Korean women based on abdominal subcutaneous fat thickness as measured by ultrasonography /S.H. Yang, C. Kim, H.S. An et al. // Diabetes Metab. J. – 2017. – Vol. 41. – P. 486–491.

129. Zheng J. Influence of exercise intervention on gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / J. Zheng, H. Wang, M.J. Ren // Endocrinol. Invest. – 2017. – Vol. 40, – №10. – P. 1027-1033.