

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Алиева Фатима Назимовна

**Роль комплексной оценки состояния фетоплацентарной системы  
в прогнозировании и ранней диагностике плацентарной недостаточности  
у беременных с гестационным сахарным диабетом**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Игнатко Ирина Владимировна

Москва – 2026

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. БЕРЕМЕННОСТЬ, ОСЛОЖНЕННАЯ ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	16
1.1. Углеводный обмен во время беременности: норма и патология.....	16
1.2. Основные этапы формирования фетоплацентарного комплекса и методы его исследования .....	21
1.3. Критерии диагностики задержки роста плода .....	24
1.4. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе плацентарной недостаточности и задержки роста плода.....	26
1.5. Патогенез задержки роста плода при гестационном сахарном диабете .....	28
1.6. Роль гена TCF7L2 в развитии гестационного сахарного диабета .....	31
1.7. Структурно-функциональные изменения плаценты при гестационном сахарном диабете .....	33
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	35
2.1. Дизайн исследования и клиническая характеристика обследованных беременных.....	35
2.2. Методы исследования .....	39
2.2.1. Клинико-статистический анализ .....	39
2.2.2. Лабораторные методы исследования .....	41
2.2.3. Ультразвуковое исследование .....	42
2.2.4. Допплерометрическое исследование .....	46
2.2.5. Кардиотокография плода .....	48
2.3. Оценка течения родов .....	50
2.4. Оценка состояния новорожденных .....	50
2.5. Патогистологическое исследование последа.....	51
2.6. Статистический анализ полученных результатов .....	51

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	53
3.1. Клинико-анамнестическая характеристика обследованных женщин .....	53
3.2. Оценка рисков задержки роста плода и преэклампсии по данным I пренатального скрининга .....	65
3.3. Результаты ультразвуковой фетометрии и доплерометрии.....	66
3.4. Результаты исследований на метилированные производные L-аргинина и полиморфизм генов TCF7L2 и eNOS .....	71
3.5. Анализ исходов беременности и родов.....	79
3.6. Особенности состояния новорожденных.....	82
3.7. Оценка морфологического состояния плаценты.....	84
3.8. Стратификация факторов риска развития задержки роста плода при гестационном сахарном диабете .....	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	90
ВЫВОДЫ .....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного сахарного диабета [21]. Сахарный диабет (СД) во время беременности связан с увеличением осложнений для матери и плода, а также с неблагоприятными отдаленными последствиями для новорожденного. Распространённость СД среди беременных экспоненциально увеличивается с каждым годом, что обуславливает высокую актуальность данной проблемы. Несмотря на совершенствование методов диагностики и контроля гликемии у беременных с СД, осложнения беременности все еще очень распространены, и встречаются с частотой до 80% у женщин, страдающих СД [40, 120, 70, 75]. Частота ГСД во всем мире продолжает неуклонно расти [70, 75]. Это связано с увеличением распространенности избыточного веса и ожирения среди женщин репродуктивного возраста [20, 83, 70].

Гипергликемия во время беременности является значимым фактором риска развития осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода, при этом около 80% всех случаев гипергликемии составляет именно гестационный сахарный диабет, остальную долю составляют манифестный сахарный диабет и диабет, предшествовавший беременности. При СД у матери, в зависимости от сроков формирования изменений у эмбриона и плода, выделяют: диабетическую эмбриопатию, которая проявляется врожденными пороками развития и формируется в период органогенеза (до 12 недель гестации); диабетическую фетопатию – патологическое состояние плода и новорожденного, фиксируемую с 57-го дня концептуального срока (12 и более недель гестационного срока) до начала родов и характеризующую полисистемными изменениями, функционально-метаболическими и эндокринными дисфункциями, вызванными сочетанным

влиянием гликемии матери и формирующимися изменениями в плаценте – фетоплацентарной недостаточности [40, 49, 112, 43].

В научных работах, посвященных проблемам сахарного диабета во время беременности, много внимания уделяется вопросам диабетической фетопатии. Однако до настоящего времени не уточнен генез плацентарной недостаточности и задержки роста плода при ГСД. Ruiz-Martinez S., Delgado J.L., Paules C. была предложена фенотипическая классификация задержки роста плода (ЗРП) в зависимости от вероятности неблагоприятного перинатального исхода. Так, ЗРП в сочетании с другими акушерскими осложнениями значительно увеличивает риск перинатальной смертности, о чем свидетельствует увеличение шансов перинатальной смертности в случаях ЗРП с гестационным диабетом по сравнению со случаями без ГСД (ОШ - 24,40 (95%: ДИ, 1,31-453,91). Такой фенотипический подход позволяет стратифицировать риски не только ЗРП, но и тяжелой перинатальной заболеваемости и летальности [71].

Однако, к признакам плацентарной недостаточности (ПН) можно отнести не только ЗРП, но и маловодие, нарушения маточно-плацентарного, плодово-плацентарного и плодового кровотоков, сомнительный или патологический тип КТГ. Все эти клинично-инструментальные признаки имеют как общую, так и особую, специфическую для акушерских осложнений, патогенетическую основу, связанную с нарушением плацентации или вторичными поражениями фетоплацентарной системы (ФПС).

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) является одним из ведущих патогенетических звеньев развития плацентарной недостаточности, тесно связанной с возникающими иммунологическими нарушениями в ФПС. Определение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в крови беременных способствует прогнозированию развития и исхода ФПН, а также позволяет оценить ее степень тяжести [62, 44].

Актуальность изучения роли эндотелия сосудов в регуляции сосудистого гомеостаза обуславливается результатами проведенных исследований за последние десятилетия. В них описана роль эндотелиальной дисфункции в

развитии преэклампсии и ФПН. Отмечается также участие ЭД и в патогенезе ЗРП [39]. При этом в наше время выявленные признаки ЭД изучаются в качестве раннего маркера осложнений беременности, который предполагает последующее изучение ультразвуковых и доплерографических признаков прогрессирования данных осложнений. В качестве одного из маркеров дисфункции эндотелия, а также потенциального прогностического фактора риска осложнений беременности, связанных с ней, в частности, ЗРП и ФПН, исследователи рассматривают метилированное производное аминокислоты L-аргинина - асимметричный диметиларгинин (ADMA) [56]. Будучи структурным аналогом L-аргинина, ADMA обладает способностью ингибировать синтазу оксида азота (NO), что приводит к уменьшению образования NO в кровеносных сосудах и других тканях [2]. В настоящее время ADMA рассматривается в качестве общепризнанного маркера эндотелиальной дисфункции большинством исследователей. Доказано, что повышенная концентрация ADMA в крови ассоциирована с ЭД [66, 81]. Монометиларгинин (MMA), асимметричный диметиларгинин, симметричный диметиларгинин (SDMA) – метилированные формы аргинина, образующиеся в ходе естественных обменных процессов в клетках. Метилирование аминокислоты аргинина – неотъемлемый этап в таких важных процессах как транскрипция генов, сигнальная трансдукция, репарация ДНК и процессинг РНК. ADMA регулирует уровень синтеза NO, который в свою очередь регулирует тонус кровеносных сосудов и играет ключевую роль в регуляции артериального давления и кровоснабжения органов и тканей. ADMA является уникальным, независимым маркером продукции NO и является экономически эффективным дополнением при оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [126, 34].

К группе факторов риска развития ЭД также относятся гены, участвующие в регуляции сосудистого тонуса. Ген эндотелиальной синтазы NO (eNOS) кодирует одну из трех изоформ синтазы оксида азота – эндотелиальную. Этот фермент в организме регулирует синтез эндотелиального гипотензивного фактора – NO, участвующего в расслаблении гладкомышечной мускулатуры. Аллельные

варианты гена eNOS ассоциированы с низкой плазменной концентрацией оксида азота NO и пониженной сосудистой реактивностью. Полиморфизм G894T в 7-м экзоне этого гена приводит к снижению уровня фермента в крови и, как следствие, снижению устойчивости организма к гипертензивным влияниям со стороны внешней и внутренней среды [36].

В нескольких исследованиях изучались связи между генетическими вариантами и риском развития ГСД. Один из T-клеточных факторов транскрипции, известный как TCF7L2 или TCF4, представляет собой белок, кодирующийся одноименным геном TCF7L2. Интересен тот факт, что однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в этом гене связаны с более высоким риском развития диабета 2 типа и гестационного сахарного диабета [87].

Таким образом, понимание механизмов развития ЭД и нарушений кровообращения в системе «мать-плацента-плод» позволит разработать критерии ранней диагностики и дифференцированного подхода к профилактическому лечению синдрома задержки роста плода, в том числе при ГСД. Одним из наиболее перспективных диагностических методов в этом направлении является комплексное обследование беременных с ГСД, включающее УЗ-эхографию и доплерометрию, маркеры плацентации (бета-ХГЧ и PAPP-A), соотношение 1-sFlt/PLGF, исследование MMA, ADMA, SDMA в крови и их расчетные соотношения:  $(ADMA+SDMA)/MMA$ ,  $ADMA/MMA$ ,  $SDMA/MMA$ ,  $ADMA/SDMA$ , а также полиморфизм гена T-клеточного транскрипционного фактора TCF7L2 и полиморфизм гена eNOS. Данный комплексный подход позволит выработать прогностическую модель ПН при ГСД на основании объективизации данных о состоянии плаценты и маточно-плацентарно-плодового кровотока.

### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении гестационного сахарного диабета, проблема прогнозирования и ранней диагностики плацентарной недостаточности и задержки роста плода при данной патологии

остается далекой от окончательного решения. В современной литературе широко представлены данные о факторах риска ГСД, его влиянии на материнский организм и плод, а также о роли эндотелиальной дисфункции и генетических полиморфизмов (TCF7L2, eNOS) в развитии осложнений беременности. Однако генез ПН и ЗРП при ГСД до настоящего времени остается недостаточно уточненным. Существующие методы диагностики обладают ограниченной прогностической ценностью на ранних сроках, а в клинических рекомендациях отсутствуют четкие критерии стратификации риска развития ЗРП именно у пациенток с ГСД. Не изучена прогностическая значимость дисбаланса метилированных производных аргинина (ADMA, SDMA) и их расчетных соотношений в развитии ЗРП при ГСД, а также отсутствуют интегральные прогностические модели, объединяющие биохимические и генетические маркеры. Таким образом, отсутствие целостной концепции ранней диагностики и прогнозирования плацентарной недостаточности у беременных с ГСД определяет актуальность и необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования:** улучшить исходы беременности у пациенток с гестационным сахарным диабетом путем разработки алгоритма прогнозирования и ранней диагностики плацентарной недостаточности.

#### **Задачи исследования:**

1. Уточнить клинико-anamнестические факторы риска развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода при ГСД;
2. Выявить особенности и характер нарушений роста плода, гемодинамических изменений в системе мать-плацента-плод для прогнозирования ПН и ЗРП при ГСД;
3. Определить значение оценки уровня монометиларгинина, асимметричного диметиларгинина, симметричного диметиларгинина в крови и расчетные

соотношения: (ADMA+SDMA)/MMA, ADMA/MMA, SDMA/MMA, ADMA/SDMA в ранней диагностике ЗРП и ПН у беременных с ГСД;

4. Изучить полиморфизмы гена Т-клеточного транскрипционного фактора TCF7L2 и полиморфизма гена eNOS у беременных с ГСД и признаками ПН;

5. Разработать современные подходы к тактике ведения беременности и родов у пациенток с гестационным сахарным диабетом, основанные на полученных данных.

### **Научная новизна**

В работе впервые представлен сравнительный анализ ГСД на прогрессирование плацента-ассоциированных осложнений беременности. Проведена оценка кровотока в сосудах маточно-плацентарного и плодового-плацентарного комплекса в сочетании с определением уровня асимметричного диметиларгинина как маркера эндотелиальной дисфункции. В ходе исследования выявлены достоверные различия в уровне содержания ADMA у пациенток, во время беременности у которых диагностирован ГСД и у пациенток с нормальным уровнем глюкозы в крови.

Впервые установлено достоверное увеличение концентрации ADMA, а также выявлены структурно-функциональные особенности ремоделирования сосудов, показателей микроциркуляции и установлена их связь с уровнем ингибиторов синтазы NO у пациенток с ГСД. Помимо этого, впервые проведена корреляция между генетическими аспектами возникновения эндотелиальной дисфункции, в частности полиморфизм генов TCF7L2 и eNOS, и рисками осложнений беременности при ГСД.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В процессе исследования установлены референсные значения уровня метилированных производных аминокислоты L-аргинина, а также наличие

полиморфизма генов TCF4 и eNOS в прогнозировании ПН, что позволило выработать прогностическую модель ПН при ГСД с учетом объективизации данных о состоянии плаценты и маточно-плацентарно-плодового кровотока.

Полученные данные могут быть применены в клинической практике при ведении пациенток с ГСД с целью минимизации рисков неблагоприятных исходов беременности.

### **Методология и методы исследования**

Все пациентки, включенные в исследование, обследованы согласно порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (приказ Минздрава России от 20 октября 2020 г. № 1130н) и согласно клиническим рекомендациям по профилю патологии. Обследование включало клинические, инструментальные и комплекс дополнительных лабораторных методов исследования.

Объектом исследования явились беременные с установленным на разных сроках ГСД и беременные с нормально протекающей беременностью. Предметом исследования – полученные результаты обследования данных пациенток.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения компании «Microsoft» пакета «Microsoft Office» и статистических программ StatTech v. 2.6.7 и IBM SPSS Statistics 26.0. Методы статистического анализа были выбраны в соответствии с типом анализируемых данных.

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – выписка из протокола № 25-22 от 08.12.2022 года.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. К факторам риска ПН и ЗРП при ГСД относятся: возраст матери старше 30 лет, избыточная масса тела или ожирение до беременности, патологическая прибавка массы тела за беременность, наличие хронической артериальной гипертензии, отягощенный семейный анамнез по сахарному диабету 2 типа, ГСД в анамнезе при предыдущих беременностях, недостаточный контроль гликемии.
2. Значение уровня метилированных производных аминокислоты L-аргинина, ингибирующих синтазу NO – ADMA и SDMA - достоверно выше у беременных с ГСД и сочетанной плацентарной недостаточностью.
3. Наличие полиморфизма генов T-клеточного транскрипционного фактора TCF4 и полиморфизма гена эндотелиальной синтазы NO (eNOS) у беременных с ГСД достоверно коррелирует с более высоким риском развития задержки роста плода.
4. Разработанная математическая модель расчета риска развития ПН при ГСД позволит спрогнозировать осложнения беременности на ранних сроках и избежать неблагоприятных исходов беременности и родов у беременных с ГСД.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Содержание диссертации соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Отрасль наук: медицинские науки.

Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальности, а именно: пункт 2 - физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины; и пункт 4 - разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов.

## **Клиническая база проведения научного исследования**

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» («ГКБ им. С.С. Юдина»), включающее в себя: родильный дом, перинатальный центр, гинекологические отделения, 16 женских консультаций, центр пренатальной диагностики. Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, находящаяся на базе ГКБ им. С.С. Юдина.

Юридический адрес: 115446, г. Москва, Коломенский проезд, д.4

Фактический адрес: г. Москва, Коломенский проезд, д.4

Контактный телефон: 8 (499) 612-45-66

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Диссертационная работа выполнена с соблюдением этических норм и принципов доказательной медицины. Методология диссертационной работы предусматривала разработку дизайна исследования, определение объема выборки для обеспечения ее репрезентативности, подбор математических и программных средств статистической обработки полученных данных. Для проведения исследовательской работы использованы современные лабораторные и инструментальные методы диагностики.

Основные положения диссертационного исследования были представлены на:

- XVIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (январь 2024г.);

- XXV Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (октябрь, 2024г.)
- XII ежегодной научно-практической конференции молодых исследователей «Персианиновские чтения - 2024» (Москва, май 2024г.);
- III научно-практической конференции Молодежного Совета ГКБ им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы «Молодежь. Медицина. Москва» (октябрь, 2024г.)
- IV научно-практической конференции Молодежного Совета ГКБ им. С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы «Молодежь. Медицина. Москва» (октябрь, 2025 г.)

Результаты и материалы работы доложены и одобрены на заседании кафедры акушерства гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (2026 г., Москва).

### **Личный вклад автора**

Автор активно участвовал в выборе темы диссертационного исследования, в формулировании целей и задач научной работы, а также в разработке плана и дизайна исследования. Автор самостоятельно выполнил литературный обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы.

Вклад автора заключается в самостоятельном проведении клинического исследования, включающего в себя сбор анамнеза обследуемых пациенток, забор, хранение и транспортировка в лабораторию биологического материала для дополнительных лабораторных исследований, интерпретация полученных клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных обследованных пациенток, а также логистическая и статистическая обработка. Также автором были сформулированы выводы, практические рекомендации и

разработан алгоритм индивидуализированного подхода к ведению беременных с ГСД.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 8 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Материалы и результаты диссертации внедрены в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология», читаемой студентам по направлению подготовки по направлению подготовки 31.05.01 «Лечебное дело». Также основные результаты диссертационной работы используются в лечебном процессе отделения патологии беременности, женских консультациях и консультативно-диагностическом отделении перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городской клинической больницы имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 3 глав: обзор литературы (глава 1), материалы и методы исследования (глава 2), результаты собственных исследований (глава 3), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 135 источника, из них 55 - отечественных авторов, 80 источников зарубежных авторов. Работа изложена на 119 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы, иллюстрирована 27 рисунками.

# ГЛАВА 1. БЕРЕМЕННОСТЬ, ОСЛОЖНЕННАЯ ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Углеводный обмен во время беременности: норма и патология

Во второй половине XX века благодаря развитию медицинских технологий и совершенствованию перинатального наблюдения частота потерь плода снизилась почти в 10 раз [131, 46]. Принимая во внимание значительные успехи в развитии перинатальной медицины в последние годы возникла потребность в пересмотре подходов к ведению беременности и разработке новых стратегий антенатальной охраны здоровья плода [23, 51].

Физиологическое течение беременности сопровождается адаптационными изменениями материнского организма, направленными на обеспечение потребностей развивающегося плода, в частности изменяется чувствительность к инсулину [30]. Согласно экспериментальным данным, полученным в исследованиях на животных, адаптация к изменениям углеводного обмена во время беременности обеспечивается за счёт увеличения количества и размеров  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, а также усиления секреции инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы [16, 52, 11, 24]. Однако в современное время у женщин репродуктивного возраста нередко наблюдается сниженная толерантность к глюкозе ещё до наступления беременности [11]. Если в обычных условиях организм мог компенсировать избыток глюкозы, то во время беременности исходно нарушенная толерантность усугубляется, приводя к развитию патологической инсулинорезистентности. Именно этот механизм считается ключевым в формировании гестационного сахарного диабета [14, 24].

Гестационный сахарный диабет — это нарушение углеводного обмена, впервые выявленное во время беременности, характеризующееся гипергликемией и не соответствующее критериям манифестного сахарного диабета [21]. Распространённость ГСД в современное время неуклонно растёт. ГСД

ассоциирован с высоким риском осложнений для матери и плода, включая преэклампсию, макросомию, плацентарную недостаточность, дистоцию плечиков плода, неонатальную гипогликемию. Также ГСД значительно увеличивает риски развития послеродового сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у матери. Кроме того, ГСД связан с повышенным риском детского ожирения и диабета у потомства, а также с нарушениями нейроразвития, включая расстройство аутистического спектра [106]. Согласно данным атласа Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation) 2019 г., беременность у 15,8% (20,4 млн) женщин сопровождалась гипергликемией, в 83,6% из этих случаев был установлен диагноз «гестационный сахарный диабет» [41].

Согласно рекомендациям ВОЗ (1999 г.) и Американской диабетологической ассоциации (2000 г.) выделяют следующие факторы риска ГСД:

- возраст (старше 30 лет);
- избыточная масса тела (ИМТ>25 кг/м<sup>2</sup>) до беременности;
- курение;
- многоплодная беременность;
- отягощенный семейный анамнез по сахарному диабету (СД у родственников I степени родства);
- ГСД в анамнезе в предыдущие беременности;
- принадлежность к этнической группе высокого риска сахарного диабета (например, азиатское или средневосточное происхождение, испанцы, индейцы, афроамериканцы);
- предыдущая беременность, разрешившаяся рождением аномально крупного плода;
- отягощенный гинекологический анамнез, в частности синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [90].

Также в качестве дополнительных факторов риска могут выступать: многоводие во время настоящей беременности или в анамнезе; большая и

неадекватная прибавка массы тела за беременность; преждевременные роды, привычное невынашивание или искусственные аборт в анамнезе; преэклампсия в анамнезе [47].

Для физиологического течения беременности характерно прогрессирующее увеличение инсулинорезистентности. Плацентарные гормоны, такие как плацентарный лактоген и прогестерон снижают чувствительность тканей к инсулину. Чтобы компенсировать эту резистентность,  $\beta$ -клетки поджелудочной железы усиливают секрецию инсулина и увеличиваются в массе. При ГСД происходит нарушение работы  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что приводит к дефициту инсулина и соответственно к гипергликемии. Помимо этого, повышение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6) также усугубляет инсулинорезистентность [129].

Материнское метаболическое здоровье играет критическую роль в регулировании секреции адипокинов, таких как адипонектин и лептин, а также провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин 1 $\beta$  и фактор некроза опухоли  $\alpha$ . Эти молекулы могут проникать через плаценту, влияя на физиологию плода, структуру хроматина и иммунный прайминг, тем самым потенциально способствуя неблагоприятным исходам развития плода (рисунок 1) [106].

Диагностика ГСД основана на определённых критериях постановки диагноза, отличающейся в разных странах. В США для диагностики ГСД чаще всего используют двухэтапный подход, рекомендованный Американской коллегией акушеров и гинекологов, ACOG. В РФ и Европе используется одноэтапный подход согласно рекомендациям Международной ассоциации диабета и беременности (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups -IADPSG) [96].

При двухэтапном подходе первым этапом является проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 50 г глюкозы, в сроки беременности 24-28 недель, не натощак. При пороговом значении через 1 час уровня глюкозы более 135–140 мг/дл (7.5–7.8 ммоль/л) переходят ко 2-му этапу - ПГТТ с 100 г глюкозы (натощак).

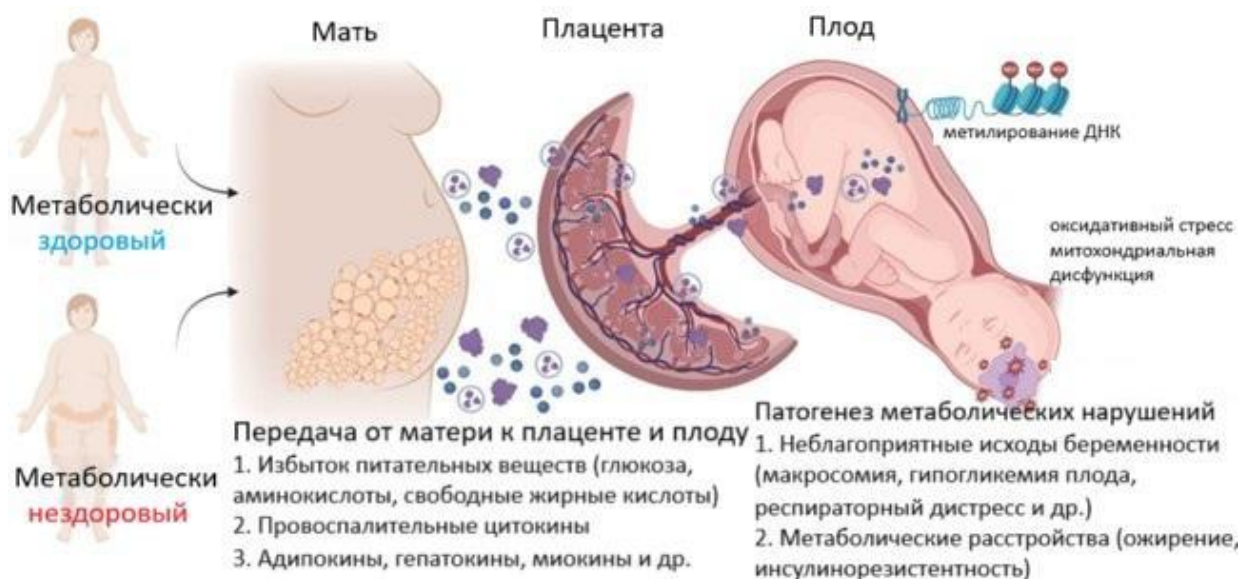


Рисунок 1 - Метаболическое здоровье матери и патофизиология плода: влияние адипокинов и цитокинов на развитие плода

Нормативными уровнями глюкозы при проведении 2 этапа являются:

- Натощак:  $\geq 95$  мг/дл (5,3 ммоль/л)
- Через 1 час:  $\geq 180$  мг/дл (10,0 ммоль/л)
- Через 2 часа:  $\geq 155$  мг/дл (8,6 ммоль/л)
- Через 3 часа:  $\geq 140$  мг/дл (7,8 ммоль/л)

Диагноз ГСД ставится, если  $\geq 2$  значений превышают порог. Ранний скрининг в первом триместре проводится у женщин с высоким риском ГСД (ожирение, отягощённый анамнез по СД) [111].

Согласно клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения РФ рекомендуется устанавливать диагноз ГСД беременным в случае определения глюкозы венозной плазмы натощак  $>5,1$  ммоль/л, но  $<7,0$  ммоль/л с целью предупреждения неблагоприятных исходов беременности. Диагноз ГСД может быть установлен на основании однократного определения гликемии. Данный критерий постановки диагноза ГСД относится ко всему периоду гестации, начиная с 6-7 недели беременности. Диагноз ГСД устанавливается при выявлении глюкозы венозной плазмы натощак  $>5,1$  ммоль/л на любом сроке беременности, в том числе после проведенного ПГТТ, по результатам которого не было выявлено нарушения

углеводного обмена. Рекомендуется проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) в сроках 24-28 недель беременности всем беременным, у которых не было выявлено нарушение углеводного обмена в первой половине беременности или не проводилось обследование на ранних сроках беременности для выявления ГСД. В случае определения уровня глюкозы при проведении ПГТТ натощак  $\geq 5,1$  ммоль/л, через 1 ч  $\geq 10,0$  ммоль/л, через 2 ч  $\geq 8,5$  ммоль/л также устанавливается диагноз ГСД. Не рекомендуется использовать измерение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) для диагностики ГСД [21].

Осложнениями ГСД со стороны матери являются преэклампсия, многоводие, преждевременные роды, травмы в родах; отдаленными последствиями ГСД для матери могут быть развитие метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний, развитие СД 2 типа и повторное ГСД при следующей беременности. Осложнениями ГСД для плода могут быть также травмы в родах ввиду диабетической фетопатии и крупных размеров плода, неонатальная гипогликемия, респираторный дистресс-синдром, плацентарная недостаточность с развитием ЗРП, а также долгосрочные последствия: ожирение, метаболический синдром и нейрогенные нарушения развития у ребёнка [97].

Современные подходы к лечению включают в себя в РФ исключительно диетотерапию с самоконтролем глюкозы и ведением дневника питания либо инсулинотерапию при неэффективности диеты. Целевые значения самоконтроля гликемии при диетотерапии: натощак  $\leq 5,1$  ммоль/л, через 1 час после еды  $\leq 7,0$  ммоль/л.

Метформин — пероральный сахароснижающий препарат, который применяется при ГСД и диабете 2 типа у беременных в некоторых странах. Его использование во время беременности остается дискуссионным, и подходы различаются в зависимости от страны. Долгосрочное влияние метформина на плод до конца не изучено. Метформин разрешен при беременности в Великобритании, Австралии, Канаде и ряде развивающихся стран, но в большинстве государств

(включая США и страны ЕС) терапия ГСД препаратами инсулина остается предпочтительным выбором [90].

Профилактикой ГСД и его осложнений является в первую очередь модификация образа жизни, регулярные занятия спортом как до, так и во время беременности, прегравидарная подготовка, включающая в себя минимизацию факторов риска (снижение веса, отказ от курения, лечение СПКЯ и т.п.), ранняя постановка на учет по беременности и своевременность проведения скрининга.

## **1.2. Основные этапы формирования фетоплацентарного комплекса и методы его исследования**

Фетоплацентарный комплекс (ФПК), или фетоплацентарная система — это функциональная система, объединяющая плод, плаценту и материнский организм. Его формирование — сложный процесс, включающий имплантацию, плацентацию, ангиогенез и иммунологическую адаптацию [42, 45, 12].

Формирование ФПК начинается с миграции оплодотворенной яйцеклетки по маточной трубе и ее превращения в бластоцисту. К 5–6-му дню после оплодотворения бластоциста состоит из трофэктодермы (внешний слой, формирующий плаценту) и внутренней клеточной массы (будущий эмбрион). Ключевыми процессами формирования ФПК являются: экспрессия интегринов ( $\alpha V\beta 3$ ,  $\alpha 4\beta 1$ ) и L-селектина, обеспечивающих адгезию к эндометрию [132]. На 6-10 сутки происходит имплантация - прикрепление бластоцисты к эндометрию путем аппозиции — первичного контакта с эндометрием и адгезии — связывания трофобласта с эндометрием через фибронектин и ламинин и инвазии — проникновения трофобласта в строму матки под контролем матриксных металлопротеиназ [58]. До 12 недели беременности происходит плацентация — формирование плаценты. Ворсины хориона претерпевают преобразование из первичных ворсин — вырост трофобласта, содержащих мезенхиму во вторичные и третичные, формирующие сосудистую сеть [124]. Далее происходит дифференцировка трофобласта на цитотрофобласт — пролиферирующие клетки,

синцитиотрофобласт — многоядерный слой, обеспечивающий обмен веществ и экстраворсинчатый трофобласт — инвазивные клетки, remodelирующие спиральные артерии [113]. Основным механизмом гемодинамических нарушений при плацентарной дисфункции является недостаточная инвазия вневорсинчатого цитотрофобласта в спиралевидные артерии плацентарного ложа [1].

В процессе remodelирования спиральных артерий под действием экстраворсинчатого трофобласта происходит исчезновение мышечного слоя и формирование низкорезистентного кровотока. Дисфункция процессов remodelирования — основная причина преэклампсии и ЗРП [122].

Таким образом, формирование ФПК — многоэтапный процесс, зависящий от успешной имплантации, процессов инвазии трофобласта и полноценного remodelирования спиральных артерий матки. Нарушения на любом этапе могут приводить к осложнениям и неблагоприятным исходам беременности.

ФПК играет ключевую роль в обеспечении нормального течения беременности. На протяжении долгих лет диагностические подходы к данному диагнозу менялись: от чисто клинических до их комбинации с инструментальными. К клиническим методам относят анамнестические факторы риска, измерение высоты стояния дна матки и окружности живота с последующей оценкой предполагаемой массы плода. Так, отставание высоты стояния дна матки на 3 см и более по сравнению с должной величиной для данного срока беременности либо отсутствие динамики увеличения высоты стояния дна матки в течение 2-3 недель указывает на вероятное развитие задержки роста плода [50]. Современные методы исследования ФПК включают комплекс инструментальных, лабораторных и молекулярно-генетических подходов, позволяющих оценить его структурно-функциональное состояние. Ультразвуковое исследование с фетометрией и доплерометрией остается золотым стандартом диагностики, позволяющим оценить маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровоток. Ультразвуковая диагностика ФПН включает измерение нескольких размеров тела плода: бипариетального размера (БПР), длины бедра (ДБ), окружности живота

(ОЖ), предполагаемой массы плода (ПМП), определяемой на основании данных измерения БПР, ДБ и ОЖ [15].

Ультразвуковое доплерометрическое исследование маточно-плацентарно-плодового кровотока, как правило, включает в себя оценку кровотока в маточных артериях, артериях пуповины плода и плодового кровотока с определением индекса резистентности (ИР), пульсационного индекса (ПИ) в них и вычисления соотношений: СДО (систола-диастолическое отношение) и церебро-васкулярное отношение [29]. Так, в одном из исследований определялись церебро-плацентарное соотношение (ЦПС) и церебро-плацентарно-маточное соотношение (ЦПМС). ROC-анализ показал, что использование ЦПМС прогнозирует высокий риск неблагоприятных перинатальных исходов с чувствительностью 60% и специфичностью 82%. Положительная прогностическая ценность ЦПМС составила 91% (для ЦПМС – 83%). У беременных с тяжелой ЗРП (<3-го центиля) положительная прогностическая ценность составила – 97%, наибольшие значения выявлены у пациенток с ранним фенотипом – 100% (с поздним – 93%) [116].

Допплерометрия в АП широко используется в качестве основного показателя для мониторинга состояния плода с задержкой роста [7, 99, 63, 26].

В настоящее время для оценки отклонений в физическом развитии родившегося ребенка используют шкалы INTERGROWTH-21 и центильные таблицы ВОЗ. Центильные значения ВОЗ более чувствительны для выявления плодов, малых для гестационного возраста. Если масса тела или рост менее 10-го перцентиля в сочетании с патологическим кровотоком по данным УЗ-доплерографии, или значения ПМП и/или ОЖ менее 3-го процентиля, у ребенка диагностируется задержка внутриутробного развития. Показатели менее 3-го перцентиля свидетельствуют о тяжелой форме задержки внутриутробного развития [130, 22].

Лабораторные методы исследования включают определение маркеров плацентарной функции, таких как плацентарный лактоген, плацентарный фактор роста (PlGF) и растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1). Соотношение sFlt-1/PlGF является важным предиктором преэклампсии, являющейся фактором

риска ЗРП [117]. Согласно некоторым исследованиям, использование соотношения плацентарного фактора роста PlGF и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 sFlt-1 в сыворотке крови может быть полезным в дифференциальной диагностике плода, малого для гестационного возраста и ЗРП [80].

Кардиотокография плода (КТГ) является ценным методом диагностики гипоксии и критического состояния плода. При подозрении на нарушения плацентарной функции рекомендовано направлять беременную пациентку на КТГ плода с 28 недель беременности [73].

Гистологическое исследование плаценты после родов остается важным методом верификации диагноза, особенно в случаях неблагоприятных перинатальных исходов [110].

### **1.3. Критерии диагностики задержки роста плода**

ЗРП, или fetal growth restriction (FGR), представляет собой патологическое состояние, при котором плод не достигает генетически детерминированного роста из-за нарушения плацентарной функции, материнских, фетальных или внешних факторов. ЗРП ассоциирован с повышенным риском перинатальной заболеваемости и смертности, а также отдалёнными метаболическими и неврологическими осложнениями у ребёнка [17, 74]. Современная диагностика СЗРП базируется на комплексной оценке анамнеза, данных УЗИ, доплерометрии и биохимических маркеров.

Основным методом диагностики ЗРП является ультразвуковая фетометрия, включающая измерение бипариетального размера (БПР), окружности живота (ОЖ), длины бедренной кости (ДБК) и расчет предполагаемой массы плода (ПМП). Критерием ЗРП считается отклонение фетометрических показателей ниже 10-го перцентиля для данного гестационного срока [102]. Однако важно дифференцировать конституционально малый плод (small for gestational age, SGA) от истинного ЗРП, связанного с плацентарной недостаточностью. Для этого

применяют доплерометрию маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока.

Оценка кровотока в маточных артериях, артерии пуповины, средней мозговой артерии (СМА) и венозном протоке позволяет выявить гемодинамические нарушения, характерные для СЗРП. Патологический пульсационный индекс в артерии пуповины (>95-го перцентиля) и аномальный кровоток в венозном протоке (реверсный или нулевой диастолический кровоток) являются прогностическими маркерами тяжёлой плацентарной недостаточности и высокого риска перинатальных осложнений [86].

Прогностическое значение в диагностике ЗРП играют биохимические маркеры, такие как плацентарный фактор роста (PlGF) и растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1). Низкий уровень PlGF и повышенное соотношение sFlt-1/PlGF ассоциированы с плацентарной дисфункцией и могут использоваться для стратификации риска [117].

Согласно рекомендациям FIGO (2021), диагностика ЗРП должна включать:

1. Тщательный сбор анамнеза (преэклампсия, тромбофилии, курение);
2. Серийную ультразвуковую фетометрию с интервалом 2–3 недели;
3. Допплерометрию артерии пуповины и маточных артерий;
4. Биофизический профиль плода.

Диагноз ЗРП не должен основываться на единичном измерении предполагаемой массы плода. Необходим динамический, многопараметрический подход, объединяющий данные анамнеза, серийную ультразвуковую фетометрию и доплерометрию для выявления истинной плацентарной недостаточности и определения оптимальной тактики ведения беременности и сроков родоразрешения.

Биофизический профиль включает ультразвуковой мониторинг движений плода, тонуса и дыхания плода, а также оценку частоты сердечных сокращений плода. По данным систематического обзора [65] беременным с ЗРП оценка функционального состояния плода при помощи биофизического профиля плода не рекомендована ввиду его невысокой прогностической ценности.

В исследовании, посвященном сравнительному анализу диагностических критериев ЗРП, продемонстрированы значимые преимущества новой классификации, основанной на комплексной центильной оценке биометрических параметров в сочетании с доплерометрией маточно-плацентарно-плодового кровотока. Авторы установили, что применение современных критериев позволяет существенно снизить частоту ложноположительной диагностики ЗРП — с 40% до 15%, что имеет важное клиническое значение [85].

#### **1.4. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе плацентарной недостаточности и задержки роста плода**

Плацентарная недостаточность - одно из ключевых осложнений беременности, приводящее к ЗРП, преждевременным родам, а также к антенатальной гибели плода. Важную роль в её развитии играет ЭД - состояние, характеризующееся нарушением регуляции сосудистого тонуса, гемостаза и ангиогенеза.

Эндотелий сосудов играет ключевую роль в поддержании гемодинамики, обеспечении антикоагулянтных и противовоспалительных свойств сосудистой стенки. При ЭД происходит нарушение баланса вазоактивных веществ: снижение синтеза оксида азота (NO) и простаглицина ( $PGI_2$ ) на фоне повышения уровня эндотелина-1 и тромбоксана [48]. Также важное значение играет окислительный стресс: избыточная продукция активных форм кислорода ведёт к повреждению эндотелия и усугублению воспаления [38]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6) и молекул адгезии (VCAM-1, ICAM-1) способствует микротромбозам и ишемии плаценты [31]. Плацента — орган с интенсивной васкуляризацией, и её функция напрямую зависит от состояния эндотелия. При ЭД возникают следующие патологические изменения: нарушение плацентарного ангиогенеза: снижение экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и плацентарного фактора роста (PlGF) приводит к неадекватному ремоделированию спиральных артерий [118]. Повреждённый эндотелий усиливает

экспрессию Fas-лиганда, что активирует апоптоз, ускоряя гибель клеток трофобласта, и нарушает инвазию ворсин хориона [53].

Для ранней диагностики ЭД при беременности могут быть использованы лабораторные методы исследования, а именно биомаркеры, такие как ADMA, эндотелин-1, растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) [19, 69], а также инструментальные методы, в частности доплерометрия маточных артерий с выявлением нарушений кровотока в виде повышения индекса резистентности [127].

По мнению G. J. Burton и соавторов задержка роста плода, связанная с плацентацией, возникает в первую очередь из-за недостаточного ремоделирования маточных спиральных артерий, снабжающих плаценту в ранние сроки беременности. Возникающая при этом гипоперфузия вызывает клеточный стресс в тканях плаценты, что приводит к селективному подавлению синтеза белка и снижению клеточной пролиферации. В более тяжелых случаях эти эффекты усугубляются усилением инфаркта и отложением фибрина. Как следствие, уменьшается объем ворсин и площадь поверхности для обмена между матерью и плодом. Происходит обширная дисрегуляция экспрессии генов, влияющая на плацентарный транспорт, эндокринную, метаболическую и иммунную функции. Вторичные изменения, включающие аномальную дифференцировку гладкомышечных клеток, окружающих фетальные артерии внутри плацентарных стволовых ворсин, коррелируют с отсутствием или изменением конечного диастолического кровотока в пупочной артерии и снижением массы тела при рождении. Многие морфологические изменения, в первую очередь внутриплацентарные сосудистые поражения, можно визуализировать с помощью ультразвукового или магнитно-резонансного сканирования, что позволяет отслеживать их развитие и прогрессирование. Изменения более серьезны в случаях ЗРП, ассоциированного с эндотелиальной дисфункцией, по сравнению с теми, у кого присутствует только ЗРП, что согласуется с большей степенью материнской васкулопатии и более обширными макроскопическими повреждениями плаценты, включая инфаркты, обширное отложение фибрина и микроскопические дефекты

развития ворсин и атероз спиральных артерий. Врожденные аномалии пуповины и формы плаценты - единственные связанные с плацентой состояния, которые не ассоциируются с неправильным развитием маточно-плацентарного кровообращения, и их влияние на рост плода ограничено [67].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция является ключевым звеном патогенеза плацентарной недостаточности, обуславливая нарушения ангиогенеза, микроциркуляции и трофики плода. Современные исследования направлены на поиск ранних маркеров ЭД и персонализированных методов терапии. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов взаимодействия эндотелия и трофобласта может открыть новые возможности для профилактики и лечения ПН и ЗРП.

### **1.5. Патогенез задержки роста плода при гестационном сахарном диабете**

Важным отличием ЗРП от конституционально маленьких плодов или плодов с низкой массой тела (SGA) при рождении заключается в патологическом характере нарушений, приводящих к недостаточному поступлению питательных веществ и кислорода к плоду, что негативно сказывается на его развитии [16, 25]. Влияние ГСД на процессы роста плода отличается сложным многофакторным механизмом. Данное состояние, проявляющееся нарушением толерантности к глюкозе в гестационный период, способно вызывать различные отклонения в развитии плода - от макросомии до задержки внутриутробного развития. Несмотря на выявление множества предрасполагающих факторов, детальные механизмы патогенеза ГСД продолжают изучаться [11, 88, 98].

Доминирующей теорией, объясняющей нарушения развития плода при ГСД, является гипотеза Педерсена. Согласно данной концепции, повышенный уровень глюкозы в крови матери усиливает ее транспорт через плаценту, что вызывает гиперсекрецию инсулина у плода. Избыточная продукция инсулина, обладающего анаболическим действием, приводит к развитию макросомии [37, 101].

Существенную роль в патогенезе ЗРП при ГСД играет материнская микроангиопатия, поражающая мелкие сосуды плаценты [110]. Данное состояние

вызывает ухудшение маточно-плацентарного кровообращения и снижение трофической функции плаценты [134].

Физиологическое ремоделирование спиральных артерий матки является залогом успешной беременности. Оно включает в себя потерю гладкой мускулатуры стенки сосуда до внутренней трети миометрия, что приводит к 5-10-кратным расширению устья сосудов. Нарушение данного процесса приводит к формированию эндотелиальной дисфункции и сопровождается такими осложнениями беременности, как преэклампсия и задержка роста плода [124].

В исследовании Палиевой Н.В. и соавторов (2021) изучались особенности показателей углеводного обмена и системы гемостаза при преэклампсии и синдроме задержки роста плода у женщин с гестационным сахарным диабетом. В ходе исследования у пациенток с гестационным сахарным диабетом были обнаружены существенные различия в показателях углеводного метаболизма и системы свертывания крови в зависимости от наличия преэклампсии или ЗРП. Анализ данных показал, что преэклампсия ассоциирована с выраженной гипергликемией и повышенным содержанием Д-димера, тогда как при ЗРП преобладали повышенные концентрации фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов. Полученные результаты демонстрируют, что изменения биохимических показателей у беременных с гестационным диабетом отражают значительную нагрузку на эндотелиальную систему сосудов. Степень выраженности этих нарушений определяет характер патологических изменений: при локальном поражении фетоплацентарного комплекса развивается задержка роста плода, тогда как системные нарушения проявляются преэклампсией. Особого внимания заслуживают пациентки с декомпенсированной формой ГСД, у которых значительно повышается риск развития тяжелых коагуляционных нарушений, приводящих к серьезным акушерским осложнениям как со стороны матери (преэклампсия), так и плода (задержка внутриутробного развития) [27].

Важное значение в патогенезе ГСД и связанных с ним нарушений роста плода имеют провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) [61]. Интересные данные получены Афоной В.А. и соавторов

(2022), обнаружившими более высокую частоту ЗРП и рождения маловесных детей у беременных с угрозой прерывания во II триместре [5]. Исследователи выявили взаимосвязь между повышением уровня белка, связывающего жирные кислоты (FABP4) в периферической крови и развитием ЗРП при ГСД. Этот белок, участвующий в регуляции липогенеза через подавление фактора транскрипции PPAR- $\gamma$ , экспрессируется преимущественно в адипоцитах и регулируется различными метаболическими факторами [16].

Повышение концентрации FABP4  $\geq 15,19$  нг/мл в сроки 13-21 недель, по данным Афониной В.А. (2024), может служить прогностическим маркером ЗРП у пациенток с ГСД и угрозой прерывания беременности [5]. Важную роль играет также активация мембранного белка TLR-4 насыщенными жирными кислотами, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов, включая TNF- $\alpha$ . Установлена прямая корреляция между уровнем TNF- $\alpha$  и частотой ЗРП [61, 134].

Гипергликемия у матери вызывает окислительный стресс в плацентарной ткани, приводящий к структурно-функциональным изменениям плаценты и усугубляющий ЗРП [115]. Помимо углеводного обмена, значительные изменения наблюдаются в метаболизме аминокислот. Исследования демонстрируют повышение уровня незаменимых аминокислот у матери при одновременном их снижении у плода с ЗРП, что указывает на нарушение их плацентарного транспорта [94, 119].

Многочисленные исследования подтверждают значимую роль сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF - ключевого гликопротеина, регулирующего процессы ангиогенеза и васкулогенеза, в патогенезе различных осложнений гестационного периода, в том числе задержки развития плода. При гестационном сахарном диабете хроническая гипергликемия может индуцировать избыточную продукцию VEGF, что приводит к патологическому формированию плацентарного сосудистого русла и нарушению трансплацентарного переноса кислорода и нутриентов [84]. К тому же, как уже было отмечено ранее, воспалительные цитокины TNF- $\alpha$  и IL-6 приводят к воспалению и эндотелиальной дисфункции сосудов плаценты, что может еще больше усугублять картину ГСД и

способствовать прогрессированию ЗРП [100]. Все это указывает на возможное наличие плацентарной дисфункции у беременных с тяжелым течением ГСД и васкулопатией [16].

Современные исследования также указывают на потенциальную роль кишечной микробиоты в развитии метаболических нарушений у беременных, включая инсулинорезистентность, избыточную прибавку веса, гестационный диабет и связанные с ним осложнения. Интересно, что в меконии были обнаружены бактериальная ДНК и специфические микроорганизмы, что может свидетельствовать о внутриутробном начале колонизации ЖКТ плода материнской микрофлорой [72]. Формирование микробиоценоза кишечника новорожденного играет ключевую роль в поддержании гомеостаза, влияя на регуляцию инсулиновой чувствительности и глюкозного обмена, функционирование пищеварительной системы, метаболические процессы, формирование иммунной системы и нейрокогнитивное развитие. Однако вопрос о влиянии микробиоты на внутриутробный рост плода на данный момент все еще остается недостаточно изученным [37].

### **1.6. Роль гена TCF7L2 в развитии гестационного сахарного диабета**

В последние годы особое внимание исследователей привлекает изучение генетических факторов предрасположенности к ГСД, среди которых ключевую роль играет ген TCF7L2 (Transcription Factor 7-Like 2). Многочисленные исследования демонстрируют, что полиморфизмы данного гена существенно влияют на риск развития ГСД через механизмы регуляции функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и инсулиновой секреции.

Ген TCF7L2 кодирует транскрипционный фактор, являющийся важным компонентом сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенин. Его роль в патогенезе ГСД была подтверждена в фундаментальных исследованиях, показавших, что TCF7L2 регулирует глюкозозависимую секрецию инсулина [109].

Наиболее изученным генетическим вариантом, ассоциированным с ГСД, является полиморфизм rs7903146 гена TCF7L2 [16]. Мета-анализы популяционных исследований показали, что наличие аллеля риска увеличивает вероятность развития ГСД в 1.4-1.6 раза [59].

Механизмы влияния TCF7L2 на развитие ГСД включают несколько патогенетических путей. Во-первых, было показано, что этот ген регулирует экспрессию глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) - ключевого стимулятора секреции инсулина [9]. Во-вторых, изменения экспрессии этого гена в плаценте могут влиять на транспорт глюкозы, создавая дополнительные предпосылки для развития инсулинорезистентности при беременности [3].

Клиническое значение изучения полиморфизмов TCF7L2 заключается в возможности улучшения прогнозирования риска развития ГСД. Как показано в исследовании Kwak S. H. и соавторов (2012), включение генетического тестирования в алгоритмы оценки риска может повысить точность предиктивных моделей [55]. Кроме того, понимание молекулярных механизмов действия TCF7L2 открывает новые перспективы для разработки патогенетической терапии. В частности, коррекция сигнального пути TCF7L2 рассматривается как потенциальное направление профилактики и лечения ГСД [13].

Таким образом, современные данные свидетельствуют о немаловажной роли гена TCF7L2 в патогенезе гестационного сахарного диабета. Дальнейшие исследования в этом направлении должны быть сосредоточены на уточнении молекулярных механизмов влияния различных полиморфизмов данного гена, изучении их взаимодействия с факторами окружающей среды, а также на разработке персонализированных подходов к прогнозированию и профилактике ГСД на основе генетического тестирования. Особый интерес представляют перспективы изучения роли TCF7L2 в плацентарном метаболизме, что может открыть новые возможности для понимания патогенеза осложнений беременности при ГСД.

## 1.7. Структурно-функциональные изменения плаценты при гестационном сахарном диабете

Плацента, являясь ключевым органом, обеспечивающим рост и развитие плода, претерпевает значительные изменения при гестационном сахарном диабете. Нарушения углеводного обмена у матери приводят к дисбалансу гормонов и цитокинов, что негативно сказывается на морфофункциональном состоянии плаценты [95].

В процессе эмбриогенеза плацента формируется из трофобласта, который дифференцируется в первичные ворсины, а затем проходит сложные этапы созревания, включая ангиогенез и образование сосудистых лакун [30, 76]. Эти процессы критически важны для нормального развития плода, однако при ГСД они часто нарушаются.

При диабете наблюдается утолщение базальной мембраны трофобласта и избыточное отложение коллагена IV типа, что ухудшает транспорт кислорода к плоду. Исследования показывают, что гипоксия и гипергликемия стимулируют компенсаторные механизмы, такие как гипертрофия ворсин, увеличение синцитиальных узлов и расширение сосудистого русла. Однако эти изменения носят патологический характер и могут приводить к плацентарной недостаточности [57].

Морфологические особенности плаценты при ГСД варьируют в зависимости от тяжести заболевания. В одних случаях отмечается уменьшение количества терминальных ворсин, в других — их увеличение, особенно при легких формах гипергликемии. Характерными признаками также являются отек стромы, накопление клеток Кащенко-Гофбауэра и повышенное отложение фибриноида. Эти изменения сопровождаются активацией провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$  и интерлейкины, что дополнительно нарушает функцию плаценты [82, 133].

Важную роль в патогенезе играет гиперинсулинемия, которая стимулирует ангиогенез, но одновременно способствует развитию макросомии плода. При этом

компенсаторный синтез проангиогенных факторов (VEGF, eNOS, FGF2) не всегда обеспечивает адекватное кровоснабжение, что может приводить к хронической гипоксии. Особое внимание заслуживают различия в плацентарной морфологии в зависимости от метода лечения ГСД: при инсулинотерапии чаще наблюдается магистральный тип кровообращения, в то время как при диетотерапии — рассеянный [103, 78].

Таким образом, плацента при ГСД подвергается сложным адаптационным изменениям, направленным на компенсацию метаболических нарушений. Однако эти процессы часто оказываются несовершенными, что приводит к осложнениям беременности. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения взаимосвязи между степенью гипергликемии, методами ее коррекции и особенностями плацентарной морфологии.

## ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования и клиническая характеристика обследованных беременных

Работа выполнена за период с сентября 2022 г. по май 2025 г. на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Заведующий кафедрой – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Ирина Владимировна Игнатко. Набор пациентов проводился в отделениях патологии беременности № 1, 2, 3, в консультативно-диагностическом отделении родильного дома и в женской консультации № 10 «Городской клинической больнице имени С. С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» («ГКБ им. С.С. Юдина»). Главный врач ГБУЗ «ГКБ имени С.С. Юдина ДЗМ» - доктор медицинских наук, профессор В.Н. Галкин. Заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи – кандидат медицинских наук Д.Х. Сарахова.

С целью достижения поставленных задач было организовано продольное проспективное исследование, в ходе которого проводился анализ клинико-анамнестических, клинико-лабораторных и клинико-инструментальных показателей, направленный на стратификацию факторов риска и создание метода прогнозирования задержки роста плода при гестационном сахарном диабете.

Изначально в исследование планировалось включить 220 беременных с I триместра, поделенных на основную группу (120 беременных с ГСД при постановке на учет) и контрольную (100 беременных без ГСД). Однако в процессе наблюдения 30 беременных переведены из контрольной группы в основную в связи с получением отклонений в результатах ПГТТ на сроке 24-28 недель и установлении диагноза ГСД.

Итого в исследование включены **220 беременных** с I триместра, из них:

- **150 беременных с ГСД (I группа)**, которые составили основную группу и в дальнейшем в ходе наблюдения были поделены на две подгруппы: **IA – пациентки на диетотерапии** (102 беременные) и **IB – на инсулинотерапии** (48 беременных);
- с нормальной беременностью - **70 пациенток**, которые составили **контрольную группу (II группа)**.

Период наблюдения: с момента постановки на учёт по беременности до родоразрешения.

Для отбора пациенток в исследование использовались следующие критерии включения и исключения:

**Критерии включения в исследование (основная группа):**

- одноплодная самопроизвольно наступившая беременность;
- возраст пациенток от 18 до 40 лет;
- проведенные исследования уровня глюкозы натощак при постановке на учет либо при проведении ПГТТ в регламентированные сроки;
- установленный диагноз ГСД;
- родоразрешение в родильном отделении ГКБ им. С. С. Юдина;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- подписанное информированное согласие на генетическое исследование.

**Критерии включения в исследование (контрольная группа):**

- одноплодная самопроизвольная беременность;
- возраст пациенток от 18 до 40 лет;
- отсутствие отклонений в результатах проведенных исследований уровня глюкозы натощак при постановке на учет и при проведении ПГТТ в регламентированные сроки;
- родоразрешение в родильном отделении ГКБ им. С. С. Юдина;
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- подписанное информированное согласие на забор крови для генетического исследования.

**Критерии исключения (для основной группы):**

- многоплодная беременность;
- врожденные пороки развития плода;
- хромосомные аномалии плода;
- беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий;
- аутоиммунные заболевания беременной;
- среднетяжелая и тяжелая степень хронических экстрагенитальных заболеваний;
- возраст беременной менее 18 и более 40 лет.

**Критерии исключения (для всех групп):**

- сахарный диабет, предшествовавший беременности;
- манифестный сахарный диабет;
- многоплодная беременность;
- острая фаза или обострение хронических инфекционных заболеваний;
- онкологические заболевания;
- аутоиммунные заболевания;
- хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода.

Все пациентки обследованы согласно порядку оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» по приказу 1130н и согласно клиническим рекомендациям по профилю патологии. Обследование включало клинические, инструментальные и комплекс дополнительных лабораторных методов исследования:

- ✓ сбор анамнеза;
- ✓ клинические и клинико-лабораторные методы исследования;
- ✓ ультразвуковое исследование: УЗИ матки и плода, включая фетометрию и доплерометрию с оценкой маточно-плацентарного кровотока (МПК) и плодово-плацентарного кровотока (ППК) с использованием аппарата ультразвуковой диагностики GE Voluson E6;

- ✓ определение в крови уровня метилированных производных аргинина: монометиларгинина (ММА), асимметричного диметиларгинина (ADMA), симметричного диметиларгинина (SDMA) и их расчетные соотношения:  $(ADMA+SDMA)/MMA$ ,  $ADMA/MMA$ ,  $SDMA/MMA$ ,  $ADMA/SDMA$  методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС);
- ✓ определение в крови полиморфизма гена Т-клеточного транскрипционного фактора TCF7L2 (IVS3 C>T) и полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- ✓ морфологическое исследование плаценты после родов с целью верификации диагноза плацентарной недостаточности.

Таким образом, всем пациенткам, включенным в исследование, проводился анализ клинико-anamnestических и клинико-лабораторных данных: наследственность, оценка факторов риска, соматический и акушерско-гинекологический анамнез, анализ течения настоящей беременности, общеклинические методы обследования, функциональная оценка состояния плода, биометрия и доплерометрия по данным УЗ-исследования, КТГ плода. После родоразрешения были проанализированы акушерские и перинатальные исходы беременности и родов.

Статистический анализ выполнялся с применением программных продуктов компании «Microsoft» в составе пакета «Microsoft Office», а также статистических пакетов StatTech v. 2.6.7 и IBM SPSS Statistics 26.0. Выбор конкретного метода статистической обработки осуществлялся с учётом типа анализируемых данных. Проведение исследования было рассмотрено и одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – выписка из протокола № 25-22 от 08.12.2022 года.

На рисунке 2 представлен дизайн исследования.



Рисунок 2 - Дизайн исследования

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1. Клинико-статистический анализ

Для достижения поставленных целей исследования была разработана анкета, позволяющая провести комплексную оценку состояния здоровья исследуемых беременных. Данные анкеты включали следующие параметры:

- возраст пациентки;
- рост, масса тела до наступления беременности с дальнейшим расчетом индекса массы тела (ИМТ);
- наследственный анамнез сахарного диабета;
- соматический анамнез;
- гинекологический анамнез:
  - особенности менструального цикла,
  - перенесенные гинекологические заболевания и операции
- акушерский анамнез:
  - количество беременностей и их исходы
  - наличие осложнений предыдущих беременностей (преэклампсия (ПЭ), ЗРП, преждевременные роды, ГСД, крупный плод и другие)
  - особенности течения предыдущих родов и послеродового периода, метод родоразрешения
  - масса плода при рождении, состояние новорожденного

Расчёт ИМТ производился по формуле Bray (1991): масса тела в килограммах делилась на квадрат роста в метрах. Значения в диапазоне 16–18 расценивались как дефицит массы тела, 18–25 соответствовали нормальной массе тела, 25–30 указывали на избыточную массу тела, показатель 30 и выше свидетельствовал об ожирении.

### 2.2.2. Лабораторные методы исследования

В ходе пренатального скрининга первого триместра с использованием программы Astraia осуществлялся стандартный забор венозной крови для определения биохимических маркёров ( $\beta$ -ХГЧ, РАРР-А) с последующим расчётом индивидуальных рисков хромосомной патологии плода, а также рисков развития акушерских осложнений у матери, включая преэклампсию, задержку роста плода и преждевременные роды.

Дополнительно в рамках проводимого исследования у исследуемых пациенток после получения согласия и подписания информированного добровольного согласие на участие в исследовании и на проведение генетических исследований была взята венозная кровь на определение уровня метилированных производных аргинина: монометиларгинина (ММА), асимметричного диметиларгинина (ADMA), симметричного диметиларгинина (SDMA) и их расчетные соотношения: (ADMA+SDMA)/ММА, ADMA/ММА, SDMA/ММА, ADMA/SDMA) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС). Исследование проводилось в лаборатории ООО "ХромсистемсЛаб", лицензия Л041-01137-77/00368418 от 23.09.2020г. Кровь из вены была взята стерильной иглой в вакуумную пробирку с ЭДТА в строгих асептических условиях. На пробирку с кровью была наклеена этикетка с указанием регистрационного (порядкового) номера пациентки и даты взятия крови. После получения биологического материала каждая пробирка помещалась в центрифугу и подвергалась центрифугированию в течение 10 минут при скорости 3000 оборотов в минуту. Затем отделённая плазма крови переносилась в отдельную пробирку, после чего образцы замораживались при температуре минус 40°C и хранились до момента проведения лабораторного исследования. Также одномоментно был произведен забор крови для определения в крови полиморфизма гена Т-клеточного транскрипционного фактора TCF7L2/TCF4 (IVS3 C>T) и полиморфизма гена синтазы оксида азота eNOS (4b/4a) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Данное исследование проводилось в лаборатории ООО "МедЛаб СПб", лицензия № Л041-01148-78/00350883. Для данного исследования пробирки с полученной цельной венозной кровью без центрифугирования были заморожены до  $-18^{\circ}\text{C}$  до доставки в лабораторию. Транспортировка в обе лаборатории осуществлялась с соблюдением правил транспортировки биологического материала и в сухом льду во избежание разморозки материала.

### **2.2.3. Ультразвуковое исследование**

Ультразвуковое исследование выполнялось в установленные скрининговые сроки согласно действующим клиническим рекомендациям по ведению физиологической беременности; помимо этого, в рамках настоящей работы проводились дополнительные УЗ-обследования. В первом триместре исследование осуществлялось в сроке 11–13,6 недель в рамках первого пренатального скрининга *Astraia* с целью уточнения гестационного срока и исключения ультразвуковых маркеров хромосомной патологии плода. В сроке 18–20,6 недель обследование направлялось на оценку динамики роста и развития плода, исключение поздних пороков развития, а также проведение цервикометрии для определения риска преждевременных родов. В 26–28 недель УЗИ выполнялось с целью фетометрии и первичной оценки маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока. В сроках 32–34 и 37–38 недель исследование проводилось для динамической оценки фетометрических показателей, доплерометрии в динамике, а также для характеристики состояния плаценты.

Расчет базового риска хромосомных патологий у плода основан на наличии факторов риска у матери (поздний репродуктивный возраст и др.), на наличии ультразвуковых маркеров хромосомной патологии (проводится измерение толщины воротникового пространства, костей носа, доплерометрия венозного протока и измерение ЧСС плода) и исходя из уровня биохимических маркеров сыворотки крови -  $\beta$ -ХГЧ (бета-субъединица хорионического гонадотропина человека) и PAPP-A (ассоциированный с беременностью протеин А). Расчет рисков

ПЭ и ЗРП в рамках скрининга основан на данных акушерского и соматического анамнеза матери, доплерометрии маточных артерий и уровня PAPP-A в сыворотке крови. Риск преждевременных родов до 34 недель рассчитывается на основании акушерского анамнеза матери и длины шейки матки на момент проведения УЗ-исследования. Биофизические и биохимические медианы маркеров, использованные для расчетов, скорректированы с учетом ряда материнских характеристик, включая этническую принадлежность, вес, рост, курение, метод зачатия и паритет. Расчет риска выполняется с использованием программного обеспечения FMF и основан на данных, полученных в крупных многоцентровых исследованиях, координируемых Фондом Медицины плода (Fetal Medicine Foundation, FMF). Ультразвуковое скрининговое исследование проводилось специалистом, имеющим лицензию FMF.

Критерием оценки ФПН и ЗРП служило замедление прироста показателей предполагаемой массы плода (ПМП) и/или окружности живота (ОЖ) либо значения ПМП и/или ОЖ <10-го перцентиля в сочетании с патологическими показателями кровотока по данным ультразвуковой доплерографии либо значение ПМП и/или ОЖ <3-го перцентиля [35]. Критерием выраженной задержки роста плода служила предполагаемая масса плода ниже 3-го перцентиля. Расчёт ПМП осуществлялся на основании фетометрических данных с оценкой следующих параметров: бипариетального размера (БПР), окружности груди (ОГ), окружности живота (ОЖ) и длины бедренной кости (ДБ). Плацентарная недостаточность, как правило, сопровождается снижением поступления нутриентов к плоду. Развивающийся в ответ компенсаторный гликогенолиз у плода обуславливает уменьшение размеров его печени и, как следствие, сокращение окружности живота. Именно такой вариант асимметричной задержки роста наиболее характерен для случаев, манифестирующих в третьем триместре беременности. В связи с этим в формулах расчета ПМП наибольшую ценность имеет ОЖ, и уменьшение ОЖ является серьезным прогностическим признаком ЗРП.

В исследовании Hadlock F.P., Harrist R.V. et al. (1984) были разработаны одни из самых часто используемых фетометрических таблиц для оценки роста плода по

данным УЗИ. Эти таблицы, помимо основных фетометрических показателей, включают также нормы предполагаемой массы плода (ПМП), на которые проводилась ориентировка при проведении УЗ-исследования (рисунок 3).

In Utero Fetal Weight Standards at US					
Menstrual Week	Percentiles (g)				
	3rd	10th	50th	90th	97th
10	26	29	35	41	44
11	34	37	45	53	56
12	43	48	58	68	73
13	55	61	73	85	91
14	70	77	93	109	116
15	88	97	117	137	146
16	110	121	146	171	183
17	136	150	181	212	226
18	167	185	223	261	279
19	205	227	273	319	341
20	248	275	331	387	414
21	299	331	399	467	499
22	359	398	478	559	598
23	426	471	568	665	710
24	503	556	670	784	838
25	589	652	785	918	981
26	685	758	913	1,068	1,141
27	791	876	1,055	1,234	1,319
28	908	1,004	1,210	1,416	1,513
29	1,034	1,145	1,379	1,613	1,724
30	1,169	1,294	1,559	1,824	1,949
31	1,313	1,453	1,751	2,049	2,189
32	1,465	1,621	1,953	2,285	2,441
33	1,622	1,794	2,162	2,530	2,703
34	1,783	1,973	2,377	2,781	2,971
35	1,946	2,154	2,595	3,036	3,244
36	2,110	2,335	2,813	3,291	3,516
37	2,271	2,513	3,028	3,543	3,785
38	2,427	2,686	3,236	3,786	4,045
39	2,576	2,851	3,435	4,019	4,294
40	2,714	3,004	3,619	4,234	4,524

Рисунок 3 - Фетометрическая таблица предполагаемой массы плода

При ультразвуковом исследовании также проводилась комплексная оценка фетоплацентарной системы. Исследование включало измерение толщины и размеров плаценты, определение степени ее зрелости, выявление патологических изменений (ишемических очагов, кальцинатов, инфарктов), а также оценку объема и качества околоплодных вод с расчетом индекса амниотической жидкости (ИАЖ).

Степень зрелости плаценты устанавливалась согласно ультразвуковой классификации Р.А. Grannum и соавт. (1979), в основу которой положен анализ эхографических характеристик трёх структурных компонентов: хориальной пластинки, плацентарной паренхимы и базального слоя. В соответствии с данной классификацией различали четыре степени зрелости плаценты. Нулевая степень характеризуется ровными чёткими контурами хориальной пластинки, однородной структурой плацентарной ткани со сниженной эхогенностью и отсутствием

визуализации базального слоя. При первой степени зрелости хориальная пластинка приобретает незначительную волнистость, в плацентарной ткани появляются линейные гиперэхогенные включения. В субхориальной зоне выявляются участки с неоднородной звукопроводимостью, паренхима содержит множественные эхопозитивные включения; подобная картина типична для срока 30–32 недели гестации. Вторая степень зрелости проявляется углублениями на хориальной пластинке с перпендикулярными уплотнениями, не достигающими, однако, базального слоя. Паренхима характеризуется сниженной звукопроводимостью и содержит линейные и точечные гиперэхогенные структуры; вдоль базального слоя формируются линейные эхогенные зоны. Описанные изменения соответствуют сроку 34–36 недель беременности. Третья степень, свойственная доношенной беременности в сроке 38–40 недель, отличается выраженными углублениями хориальной пластинки с уплотнениями, распространяющимися вплоть до базального слоя. В паренхиматозной ткани определяются округлые гиперэхогенные очаги с центральным разрежением, а также образования, формирующие акустическую тень. Базальный слой представлен обширными сливающимися эхопозитивными зонами.

Объем амниотической жидкости оценивался как визуально (по размерам свободных от плода и плаценты участков), так и количественно - путем расчета ИАЖ. Нормальный объем соответствовал размерам свободных карманов 2-8 см. Отклонения диагностировались при значениях менее 2 см (маловодие) или более 8 см (многоводие), при этом выраженное маловодие устанавливалось при размерах карманов менее 1 см.

ИАЖ рассчитывался двумя методами: объективным (измерение максимального вертикального кармана по Chamberlain et al., 1984) и субъективным (суммирование максимальных вертикальных размеров в четырех квадратах полости матки по Phelan et al., 1987). Полученные значения сравнивались с нормативными показателями для соответствующего гестационного срока, начиная с 16 недель. Значительные отклонения ИАЖ, как в сторону уменьшения, так и увеличения, как правило, свидетельствовали о нарушении функции плаценты.

#### 2.2.4. Допплерометрическое исследование

При гипоксии или неудовлетворительной плацентации изменения кривых скорости кровотока предшествуют изменению объема амниотической жидкости и задержке развития плода. Для оценки состояния плода необходимо исследовать плацентарный кровоток и кровоток плода методом доплерографии.

Допплерометрическое исследование маточно-плацентарного кровообращения выполнялось, начиная со 2 пренатального скрининга и далее с 26-28 недель беременности до родоразрешения (рисунок 4). Методика предусматривала сравнительный анализ спектральных характеристик кровотока в маточных артериях (МА), артерии пуповины (АП), средней мозговой артерии (СМА), аорте плода и венозном протоке. Количественная оценка гемодинамических параметров осуществлялась с использованием следующих расчётных показателей по методике L. Pourcelot (1974): индекс резистентности (ИР) вычислялся по формуле  $(C-D)/C$ ; пульсационный индекс (ПИ) рассчитывался как  $(C-D)/CpC$ ; систоло-диастолическое соотношение (СДО) определялось как  $C/D$ , где  $C$  — пиковая систолическая скорость кровотока,  $D$  — конечная диастолическая скорость кровотока,  $CpC$  — средняя скорость кровотока, рассчитываемая автоматически.

Сниженные значения указанных индексов свидетельствуют о пониженном сосудистом сопротивлении в плацентарном русле, тогда как их повышение отражает увеличение сопротивления кровотоку. Интерпретация показателей позволяет оценить степень функциональной состоятельности маточно-плацентарного комплекса.

Согласно гайдлайнам RCOG, 2013г. доплерометрия маточной артерии прогностически значима для диагностики ЗРП плода с 20-24 недели беременности (ПИ более 95 центили и/или наличие нулевого кровотока), доплерометрия пупочной артерии имеет прогностическую ценность на сроке с 26 недель беременности, а нулевой или реверсный кровоток в пупочной артерии является предиктором критического нарушения плодово – плацентарного

кровообращения, на фоне которого в течение 3-7 суток может следовать антенатальная гибель плода. Допплерометрия СМА и венозного протока имеют умеренную прогностическую значимость в прогнозировании неблагоприятных исходов, при этом нарушения кровотока в венозном протоке могут быть использованы для определения времени родоразрешения [128].

Срок беременности (неделя)	Маточные артерии		Пуповинная артерия	
	СДО	ИР	СДО	ИР
До 8	2,53	0,60	0	1
8-11	2,53	0,60	0	1
12-15	2,24	0,55	7,52	0,97
16-19	2,18	0,53	5,07	0,81
20-23	1,96	0,51	3,69	0,72
24-27	1,93	0,48	3,40	0,70
28-31	1,88	0,46	2,77	0,63
32-35	1,88	0,45	2,52	0,58
36-41	1,87	0,45	2,32	0,56

Рисунок 4 - Нормальные значения СДО и ИР в МА и АП (А.Н. Стрижаков, И.В. Игнатко, 1997)

Оценка нарушения маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)», 2024 г.

Для детальной оценки состояния гемодинамики плода применялся подход, основанный на понятии «критическое состояние плода» [12], согласно которому выделяют три последовательные стадии нарушений. На начальной стадии отмечаются изолированные изменения плодово-плацентарного кровотока без критических отклонений, сопровождающиеся компенсаторной перестройкой сердечной гемодинамики плода - увеличением скоростей кровотока через клапаны сердца. Характерными являются признаки начальной централизации

артериального кровотока плода и нарушения венозного кровотока (повышение ПИ венозного протока, без «нулевых» значений А-волны). По мере прогрессирования до второй стадии формируется централизация кровообращения, сопровождающаяся снижением скоростных показателей через сердечные клапаны и появлением патологических изменений кровотока в аорте и/или внутренней сонной артерии; при этом нарушения церебральной гемодинамики носят вторичный характер по отношению к изменениям в пуповинных артериях. Критическая третья стадия отличается глубокой перестройкой внутрисердечной гемодинамики с преобладанием функции левых отделов сердца и выраженной централизацией кровообращения, что закономерно сопровождается тяжёлыми расстройствами плодово-плацентарного кровотока.

### **2.2.5. Кардиотокография плода**

Начиная с 32 недели гестации, когда у плода полностью сформирован миокардиальный рефлекс, проводится оценка сердечной деятельности плода с помощью КТГ. Процедура КТГ проводилась с использованием ультразвукового датчика для регистрации частоты сердечных сокращений плода и тензOMETрического датчика для фиксации сократительной активности матки. Продолжительность одного исследования составляла, как правило, не менее 40 минут, тогда как кратность проведения определялась индивидуально для каждой пациентки.

В ходе КТГ-мониторинга анализировались следующие параметры:

- базальный ритм сердечной деятельности;
- показатели вариабельности сердечного ритма;
- наличие и характеристика акцелераций и децелераций;
- частота двигательной активности плода.

Оценка оксигенации плода проводилась на основании анализа реакций сердечно-сосудистой системы в ответ на спонтанные движения плода и маточные сокращения. Интерпретация результатов кардиотокографии осуществлялась с

применением модифицированной балльной системы оценки, разработанной Fisher (1976) и адаптированной Г.М. Савельевой (1984), а также шкал FIGO (2015) и NICE (2019), согласно Клиническим рекомендациям МЗ РФ «Гипоксия плода, требующая предоставления медицинской помощи матери», 2024 г. (рисунок 5).

Классификация КТГ	Базальная ЧСС	Вариабельность / Акцелерации	Децелерации
Нормальная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 110-160 уд/мин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-25 уд/мин</li> <li>• <math>\geq 2</math> акцелерации/60 мин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие децелераций</li> <li>• Одинаковые по форме ранние децелерации</li> <li>• Вариабельные неосложненные децелерации длительностью <math>&lt; 30</math> сек и амплитудой <math>&lt; 60</math> ударов</li> </ul>
Сомнительная	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100-110 уд/мин</li> <li>• 160-170 уд/мин</li> <li>• <math>&lt; 100</math> уд/мин в течение <math>&lt; 3</math> мин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 5</math> уд/мин <math>&gt; 40</math> мин без акцелераций</li> <li>• <math>&gt; 25</math> уд/мин (сальгаторный тип)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вариабельные неосложненные децелерации длительностью 30-60 сек и/или амплитудой <math>&gt; 60</math> ударов</li> </ul>
комбинация $\geq 2$ сомнительных признаков - КТГ патологическая			
Патологическая	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 150-170 уд/мин и сниженная вариабельность</li> <li>• <math>&gt; 170</math> уд/мин</li> <li>• <math>&lt; 100</math> уд/мин в течение <math>\geq 3</math> мин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt; 5</math> уд/мин в течение <math>&gt; 60</math> мин без акцелераций</li> <li>• Синусоидный тип</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вариабельные осложненные децелерации длительностью <math>&gt; 60</math> сек</li> <li>• Одинаковые по форме поздние децелерации</li> </ul>
Претерминальная	Отсутствие вариабельности ( $< 2$ уд/мин) без акцелераций, независимо от децелераций/ЧСС		

Рисунок 5 – Шкала FIGO (2015) оценки сердечной деятельности плода при беременности

Также аппарат КТГ автоматически рассчитывал показатель STV (short-term variation) — это показатель вариабельности сердечного ритма плода, рассчитываемый как средняя разница между последовательными ударами сердца за короткий промежуток времени (обычно 1/16 минуты). Нормой STV принято считать значение 4-8 мс, пограничным значением 3-4 мс, критическим значением — менее 3 мс. Изолированное снижение STV  $< 3,0$  мс, особенно при сроке более 32 недель является показанием к срочному родоразрешению. Уровень STV 3,0–3,5 мс в сочетании с другими признаками гипоксии (сомнительный/патологический тип КТГ) также требует усиленного внимания и более тщательного обследования.

### 2.3. Оценка течения родов

При родоразрешении фиксировались следующие параметры: гестационный срок на момент родов, продолжительность родового акта и безводного промежутка, применение методов преиндукции, индукции и стимуляции родов, характеристика околоплодных вод, наличие осложнений (аномалии родовой деятельности, клинически узкий таз, признаки гипоксия плода, кровотечение, травмы родовых путей), способ родоразрешения - самопроизвольные роды либо оперативное родоразрешение (кесарево сечение, вакуум-экстракция плода).

### 2.4. Оценка состояния новорожденных

Оценка состояния новорождённых проводилась в первые минуты жизни совместно с неонатологом. В протокол обследования включались антропометрические показатели: масса тела, рост, окружность головы и окружность грудной клетки, а также оценка по шкале Апгар (разработана Virginia Apgar в 1952 году) на 1-й и 5-й минутах жизни по пяти критериям:

- частота сердечных сокращений;
- дыхательная активность;
- мышечный тонус;
- рефлекторная возбудимость;
- цвет кожных покровов.

Каждый параметр оценивается от 0 до 2 баллов, общая сумма варьирует от 0 до 10. Сумма баллов 8–10 свидетельствовала об удовлетворительном состоянии новорождённого; 6–7 баллов соответствовали лёгкой асфиксии; 4–5 баллов указывали на асфиксию умеренной степени, требующую кислородной поддержки; 1–3 балла расценивались как тяжёлая асфиксия, являющаяся показанием к проведению интенсивной терапии. Особого внимания заслуживали новорождённые с оценкой по шкале Апгар не выше 7 баллов на 5-й минуте жизни, что служило основанием для углублённого обследования и динамического

наблюдения. В ряде случаев также оценивались лабораторные данные, в частности показатели кислотно-щелочного состава крови плода и уровень лактата.

### **2.5. Патогистологическое исследование последа**

Морфологическое исследование плацент осуществлялось по методике А.П. Милованова (1999) и предусматривало трёхэтапный анализ. На первом этапе проводилось макроскопическое изучение плаценты с оценкой её размеров, формы и внешних характеристик, определением места прикрепления пуповины и выявлением патологических изменений в виде инфарктов, кальцинатов и кровоизлияний. Для гистологического исследования отбирались 6 фрагментов ткани — по 2 из краевой, парацентральной и центральной зон; отобранный материал фиксировался в 10% нейтральном формалине на протяжении 48 часов, после чего изготавливались гистологические срезы с последующей окраской гематоксилин-эозином.

Микроскопический анализ включал три последовательных этапа. На первом этапе оценивали степень зрелости ворсинчатого дерева. Вторым этапом представлял собой полуколичественный анализ структурных изменений по 3-балльной шкале, включавший оценку фибриноидных отложений, инфарктных зон, сосудистых изменений (ангиоматоза и вазоконстрикции), активности трофобластических элементов, компенсаторных изменений (увеличения числа терминальных ворсин) и степени кальцификации базальной пластинки. На третьем этапе проводили комплексную оценку с учетом соотношения массы плаценты и плода, степени зрелости ворсин, а также выраженности компенсаторных и дистрофических изменений.

### **2.6. Статистический анализ полученных результатов**

Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональном компьютере с применением пакетов StatTech v. 2.6.7 и IBM SPSS

Statistics 26.0, а также статистических функций Microsoft Office Excel. Характер распределения результатов в вариационном ряду оценивался посредством критерия Колмогорова–Смирнова, а также в соответствии с правилом двух и трёх сигм ( $\sigma$ ). При сопоставлении средних значений двух независимых выборок с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента. В случаях, когда сравниваемые группы не подчинялись закону нормального распределения, использовался критерий Манна–Уитни. Для сравнения двух связанных выборок привлекался критерий Вилкоксона, тогда как множественные сравнения осуществлялись с применением критерия Краскела–Уоллиса.

Для сопоставления качественных признаков использовались критерий  $\chi^2$  Пирсона и точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводился путём вычисления коэффициента корреляции Спирмена. Сила корреляционной связи интерпретировалась следующим образом: значения  $r > 0,7$  расценивались как сильная связь,  $r = 0,3 - 0,69$  — как связь средней силы,  $r < 0,3$  — как слабая связь.

Различия в частотах признавались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ , поскольку в этом случае вероятность достоверности различий превышала 95%.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Клинико-anamнестическая характеристика обследованных женщин

В исследование включались пациентки в возрасте от 18 до 40 лет. Средний возраст участниц по всей выборке составил 31,2 года. В основной группе данный показатель достигал 32,1 года, в контрольной — 29,4 года. Между подгруппами на диетотерапии и инсулинотерапии статистически значимых возрастных различий выявлено не было: средний возраст составил 31,1 и 31,6 года соответственно. В целом участницы относились к одной возрастной категории, межгрупповые различия по данному показателю отсутствовали ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1 - Возрастные показатели обследуемых групп

Группа	Основная группа, n=150		Контрольная группа, n=70
	IA, n=102	IB, n=48	
<b>Средний возраст</b>	31,1 лет	31,6 лет	29,4 лет

При отборе участниц учитывалась масса тела на момент постановки на учёт, на основании которой вычислялся ИМТ. Согласно критериям ВОЗ нормальным считается ИМТ в диапазоне 18–24,9 кг/м<sup>2</sup>; значения ниже 18 кг/м<sup>2</sup> расцениваются как дефицит массы тела, 25–29,9 кг/м<sup>2</sup> — как избыточная масса тела, 30 кг/м<sup>2</sup> и выше — как ожирение. В основной группе средний ИМТ составил 28,2 кг/м<sup>2</sup>, в группе контроля — 23,3 кг/м<sup>2</sup>; межгрупповое различие оказалось статистически значимым ( $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о роли повышенного ИМТ в качестве фактора риска развития ГСД. Между подгруппами инсулинотерапии и диетотерапии статистически значимых различий по данному показателю выявлено не было: средние значения составили 28,1 и 28,4 кг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2 - Индекс массы тела обследуемых групп

Группа	Основная группа, n=150		Контрольная группа, n=70
	IA, n=102	IB, n=48	
<b>Средний ИМТ</b>	28,1 кг/м <sup>2</sup>	28,4 кг/м <sup>2</sup>	23,3 кг/м <sup>2</sup>

Таблица 3 - Оценка выраженности НЖО в соответствии с ИМТ

Группа	Основная группа, n=150		Контрольная группа, n=70
	IA, n=102	IB, n=48	
<b>Дефицит массы тела</b>	-	-	1 (1,4%)
<b>Нормальная масса тела</b>	33 (32,4%)	15 (31,3%)	54 (77,1%)
<b>Избыточная масса тела</b>	56 (55%)	26 (54,2%)	11 (15,7%)
<b>Ожирение</b>	13 (12,8%)	7 (14,6%)	4 (5,7%)

В основной группе с ГСД достоверно чаще встречались избыточная масса и ожирение ( $p < 0.001$ ; ОШ = 7.65; 95% ДИ: 4.0–14.6). Нормальная масса тела преобладала в контрольной группе.

На протяжении всего исследования проводился контроль общей прибавки веса (ОПВ) за беременность. Избыточная прибавка веса во время беременности определялась в соответствии с рекомендациями Института медицины США (ИОМ, 2009) и зависела от ИМТ женщины до беременности. В основной группе средняя общая прибавка в весе за беременность составила 18,6 кг, в контрольной — 15,2 кг. Примечательно, что преобладающую долю среди пациенток с избыточной прибавкой массы тела составили женщины на диетотерапии — 63 человека (61,8%), что представляет собой статистически значимое различие ( $p < 0,001$ ).

Таблица 4 - Оценка общей прибавки веса за беременность

Группа	Основная группа, n=150		Контрольная группа, n=70
	IA, n=102	IB, n=48	
Средняя ОПВ	18,6 кг		14,2 кг
Избыточная прибавка веса за беременность	63 (61,8%)	23 (47,9%)	8 (11,4%)

При анализе вредных привычек установлено, что ни в основной, ни в контрольной группе не было пациенток, употреблявших алкоголь в избыточном количестве до беременности или в каком-либо количестве после её наступления. Курение до беременности отмечалось у 15 (10%) участниц основной группы и 4 (5,7%) участниц контрольной группы; вместе с тем после наступления беременности подавляющее большинство из них отказалось от данной привычки — сохранить её не удалось лишь 2 беременным из основной группы. Межгрупповые различия по указанному показателю статистически незначимы ( $p > 0,05$ ).

Оценка характера менструальной функции обследуемых пациенток выявила различия в основной группе и в группе контроля. Так, в основной группе нерегулярный менструальный цикл отмечался у 49 (32,7%) пациенток, в то время как в группе контроля нерегулярный менструальный цикл отмечался только у 8 пациенток (5,3%) ( $p < 0,001$ ; ОШ = 8,6; 95% ДИ: 19.0 - 35.7). Согласно критериям FIGO нерегулярным менструальным циклом считали длительность менструального цикла менее 24 либо более 38 дней, колебания длительности менструального цикла более 7-9 дней. Данное различие, вероятно, связано с наличием у большинства пациенток с ГСД сопутствующего диагноза СПКЯ, проявляющегося нерегулярным циклом, в патогенезе которого лежит инсулинорезистентность. Доказано, что СПКЯ является фактором риска ГСД [79]. Также следует отметить, что у всех пациенток с СПКЯ, включенных в

исследование, данная беременность наступила самостоятельно, без применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Таблица 5 - Оценка менструальной функции

<b>Группа</b>	<b>Основная группа, n=150</b>	<b>Контрольная группа, n=70</b>
<b>Регулярный цикл</b>	101 (67,3%)	62 (88,6%)
<b>Нерегулярный цикл</b>	49 (32,7%)	8 (11,4%)

При последующей оценке гинекологического анамнеза его отягощённость зафиксирована у 129 (86%) пациенток основной группы и 52 (74%) женщин контрольной группы. Среди выявленных гинекологических заболеваний в основной группе наиболее часто встречались нерегулярный менструальный цикл и синдром поликистозных яичников, тогда как в контрольной группе преобладали кисты яичников. Отдельного внимания заслуживает частота ГСД в анамнезе у повторнородящих пациенток основной группы: различия в сравнении с контрольной группой оказались статистически значимыми ( $p < 0,001$ ; ОШ=37,3; 95% ДИ: 4,6–302,1), тогда как по прочим акушерским осложнениям значимых различий выявлено не было. Несмотря на то что частота преэклампсии была выше в основной группе ( $p = 0,052$ ; ОШ=2,82; 95% ДИ: 1,08–7,38), различия по отдельным степеням тяжести статистической значимости не достигли; вместе с тем прослеживается клинически значимая тенденция к нарастанию частоты данного осложнения в основной группе. Структура основных гинекологических патологий отображена в таблице 6, особенности течения предыдущих беременностей – в таблице 7.

Таблица 6 - Структура гинекологической патологии

<b>Группа</b>	<b>Основная группа, n=150</b>	<b>Контрольная группа, n=70</b>	<b>p-value</b>
<b>СПЯ*</b>	43 (28,7%)	2 (2,9%)	<0,001
<b>Нерегулярный цикл без СПЯ</b>	6 (4%)	1 (1,4%)	0,44
<b>Гиперпластические процессы в эндометрии (полипы и др.)</b>	9 (6%)	3 (4,3%)	0,76
<b>Эндометриоз</b>	13 (8,7%)	8 (11,4%)	0,63
<b>Миома матки</b>	18 (12%)	11 (15,7%)	0,54
<b>Заболевания шейки матки</b>	23 (15,3%)	14 (20%)	0,43
<b>Объемные образования яичников</b>	21 (14%)	17 (24,3%)	0,07
<b>Инфекции, передающиеся половым путем</b>	2 (1,3%)	0	1,00
Примечание: «*» отмечены статистически значимые различия			

Таблица 7 - Течение предыдущих беременностей

<b>Повторнородящие</b>	<b>В основной группе, n=50</b>	<b>В контрольной группе, n=22</b>	<b>p-value</b>
<b>ГСД в анамнезе*</b>	32 (64%)	1 (4,5%)	<0,001
<b>Маловесный плод/ЗРП в анамнезе</b>	11 (22%)	3 (13,6%)	0,54
<b>Крупный плод в анамнезе</b>	12 (24%)	2 (9%)	0,21

Продолжение Таблицы 7

<b>Рубец на матке после к/с</b>	10 (20%)	2 (9%)	0,33	
<b>Аборты</b>	14 (28%)	4 (18,2%)	0,42	
<b>Выкидыши</b>	13 (26%)	8 (36,4%)	0,43	
<b>Преждевременные роды</b>	3 (6%)	1 (4,5%)	1,00	
<b>Преэклампсия умеренная</b>	27 (54%)	8 (36,4%)	0,22	0,052
<b>Преэклампсия тяжелая</b>	6 (12%)	1 (4,5%)	0,43	
Примечание: «*» отмечены статистически значимые различия				

Оценка паритета родов показала, что количество первобеременных в 1-й группе составило 73 (48,7%), во 2-й группе 36 (51,4%), что не имело достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

Таблица 8 - Оценка паритета обследуемых групп

<b>Группа</b>	<b>Основная группа, n=150</b>	<b>Контрольная группа, n=70</b>
<b>Первобеременные</b>	73 (48,7%)	36 (51,4%)
<b>Повторнобеременные</b>	77 (51,3%)	34 (48,6%)
<b>Первородящие</b>	100 (66,7%)	48 (68,6%)
<b>Повторнородящие</b>	50 (33,3%)	22 (31,4%)

Среди повторнородящих самостоятельные роды в анамнезе отмечались у 40 (80%) пациенток основной группы, кесарево сечение — у 10 (20%); в контрольной группе оперативное родоразрешение в анамнезе имелось у двух женщин (9%), тогда как остальные (91%) рожали самостоятельно. Таким образом, частота

кесарева сечения в анамнезе оказалась выше в основной группе (20% против 9%), однако межгрупповые различия статистической значимости не достигли ( $p>0,05$ ).

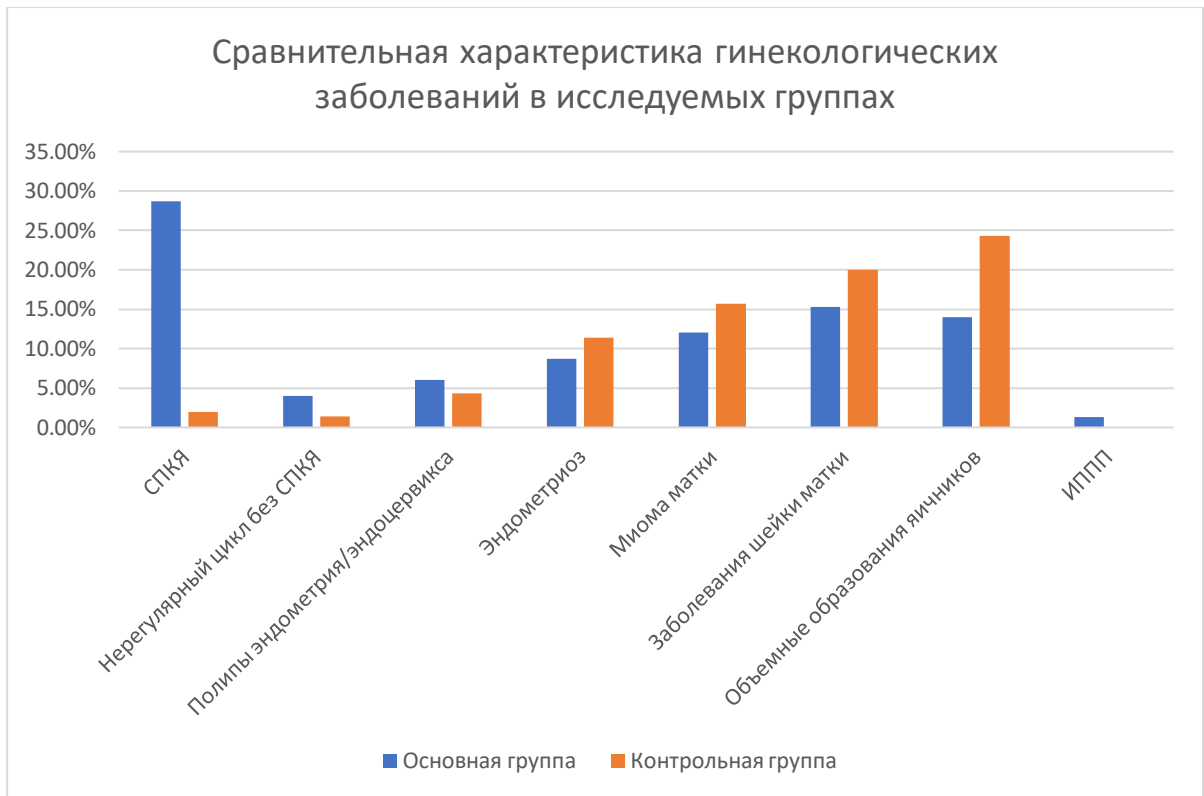
Графически частота и структура гинекологических заболеваний в обеих группах изображена на рисунках 6-8.



**Рисунок 6 - Структура гинекологических заболеваний у женщин с гестационным сахарным диабетом**

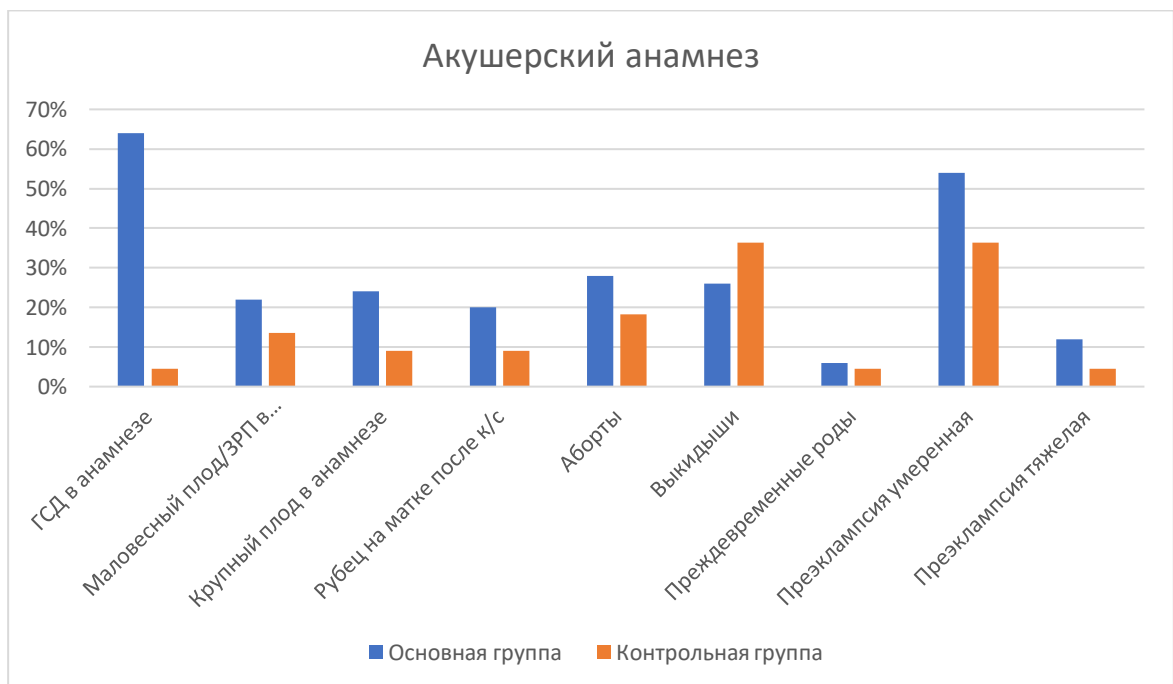


**Рисунок 7 - Структура гинекологических заболеваний у женщин контрольной группы**



**Рисунок 8 - Сравнительная характеристика гинекологических заболеваний в исследуемых группах**

Графически особенности акушерского анамнеза в обеих группах показаны на рисунке 9.



**Рисунок 9 - Особенности акушерского анамнеза обследованных женщин**

Среди экстрагенитальной патологии заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) у беременных в основной группе встречались у 32 пациенток (21,3%) пациенток, в группе контроля – у 4 (5,7%), при этом значительную долю ССЗ в основной группе составляла хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) – у 28 (18,7%) пациенток основной группы против 1 (1,4%) пациентки контрольной группы. Таким образом, ХАГ встречалась достоверно чаще в группе с ГСД ( $p < 0,01$ ; ОШ = 15,8; 95% ДИ: 2,1–120,1). Остальные ССЗ составляли нарушения ритма сердца и пролапс митрального клапана, среди которых по частоте встречаемости в основной и контрольной группе не было выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Сахарный диабет 2 типа (инсулиннезависимый) в семейном анамнезе отмечался у 22 (14,7%) пациенток основной группы и лишь у 3 (4,2%) участниц контрольной группы; сахарный диабет 1 типа (инсулинзависимый) зафиксирован исключительно у 2 пациенток основной группы. Отягощённый семейный анамнез по СД 2 типа достоверно чаще встречался в группе с ГСД ( $p < 0,05$ ; ОШ=3,84; 95% ДИ: 1,1–13,7).

Заболевания эндокринной системы включали болезни щитовидной железы, а именно аутоиммунный тиреоидит (АИТ) с эутиреозом и гипотиреоз в исходе АИТ. Аутоиммунный тиреоидит был диагностирован до беременности у 13 (8,7%) пациенток основной группы и у 11 (15,7%) пациенток контрольной группы ( $p = 0,23$ ), из них 9 (6%) пациенток основной группы и 10 (14,3%) пациенток контрольной группы находились на терапии препаратами L-тироксина ( $p = 0,35$ ). Гипотиреоз во время текущей беременности развился еще у 3 (2%) пациенток основной группы и у 4 (5,7%) пациенток контрольной группы ( $p = 0,45$ ). Статистической связи между частотой заболеваний щитовидной железы и наличием ГСД не было выявлено.

Заболевания органов желудочно-кишечного тракта наблюдались у 14 (9,3%) пациенток основной группы и 4 (5,7%) беременных контрольной группы. Статистически значимых различий между группами не выявлено ( $p = 0,45$ ).

Одна пациентка из основной группы в связи с верифицированной наследственной тромбофилией высокого риска получала антикоагулянтную терапию препаратами низкомолекулярных гепаринов ( $p > 0,05$ ).

Патология органов зрения в виде миопии различной степени выраженности выявлена у 24 (16%) пациенток основной группы и 13 (18,6%) беременных контрольной группы; межгрупповые различия статистически незначимы ( $p = 0,63$ ). Заболевания мочевыводящей системы, включавшие мочекаменную болезнь, пиелонефрит и хронический цистит, отмечались у 11 (7,3%) участниц основной группы и 8 (11,4%) пациенток контрольной группы; значимых различий по частоте данной патологии между группами также выявлено не было ( $p = 0,34$ ).

Варикозное расширение вен нижних конечностей (ВРВНК) зафиксировано у 53 (35,3%) пациенток основной группы и 16 (22,9%) участниц контрольной группы. Различия приближаются к порогу статистической значимости, однако его не достигают ( $p = 0,064$ ). Тем не менее прослеживается отчётливая тенденция к более высокой частоте варикозной болезни в основной группе, что, по всей видимости, обусловлено более значительной долей пациенток с избыточной массой тела в данной группе.

Таблица 9 - Структура экстрагенитальных заболеваний в исследуемых группах

Группа		Основная группа, n=150	Контрольная группа, n=70
ССЗ	ХАГ*	28 (18,7%)	1 (1,4%)
	Нарушения ритма, ПМК	4 (2,7%)	3 (4,3%)
СД в семейном анамнезе	1 типа	2 (1,3%)	0
	2 типа*	22 (14,7%)	3 (4,2%)
Заболевания ЩЖ	АИТ	13 (8,7%)	11 (15,7%)
	Гипотиреоз	12 (8%)	14 (20%)

Продолжение Таблицы 9

<b>Заболевания ЖКТ</b>	14 (9,3%)	4 (5,7%)
<b>Заболевания мочеполовой системы</b>	11 (7,3%)	8 (11,4%)
<b>Миопия</b>	24 (16%)	13 (18,6%)
<b>ВРВНК</b>	53 (35,3%)	16 (22,9%)
<b>Генетическая тромбофилия</b>	1 (0,7%)	0
Примечание: «*» отмечены статистически значимые различия		



Рисунок 10 - Структура экстрагенитальной патологии у беременных с гестационным сахарным диабетом



Рисунок 11 - Структура экстрагенитальной патологии у беременных контрольной группы

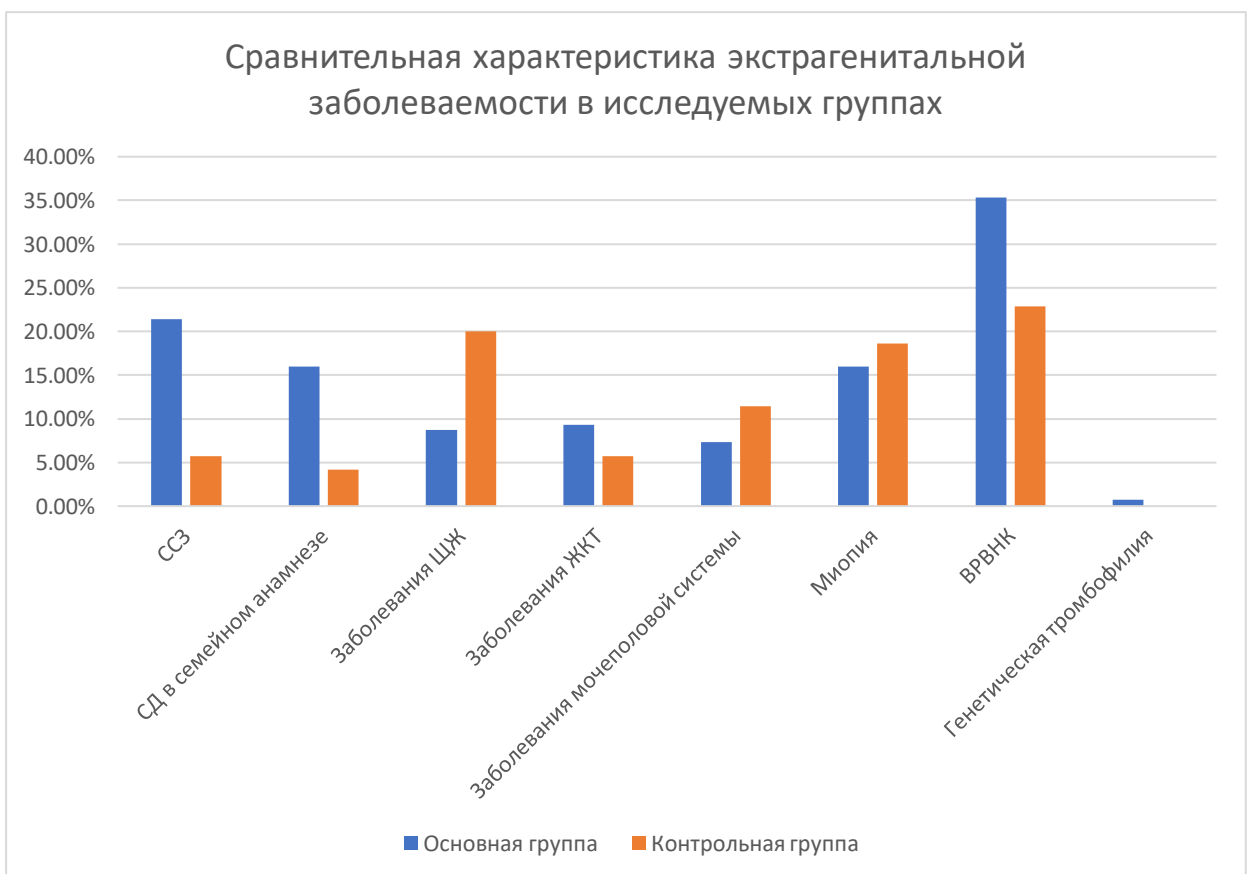


Рисунок 12 - Сравнительная характеристика экстрагенитальной заболеваемости в исследуемых группах

Течение настоящей беременности осложнилось умеренной либо тяжелой преэклампсией у 20 (13,3%) пациенток основной группы и у 2 (2,9%) пациенток контрольной группы. Разница в частоте преэклампсии между группой с ГСД и контрольной группой явилась статистически значимой, в связи с чем можно сделать вывод, что наличие ГСД ассоциировано с достоверно более высоким риском развития преэклампсии.

### **3.2. Оценка рисков задержки роста плода и преэклампсии по данным I пренатального скрининга**

Всем включённым в исследование пациенткам в сроке 11–13,6 недель выполнялся первый пренатальный скрининг Astraia, в состав которого входили ультразвуковое скрининговое исследование и биохимический анализ крови на  $\beta$ -ХГЧ (бета-субъединицу хорионического гонадотропина человека) и PAPP-A (ассоциированный с беременностью протеин А). На основании полученных данных рассчитывались риски хромосомных аномалий плода, а также риски осложнений беременности. В стандартной панели скринингового исследования выдается расчетный риск трисомий 13, 18 и 21 хромосомы (синдром Патау, Эдвардса и Дауна соответственно) и расчетный риск преэклампсии, задержки роста плода и преждевременных родов с интерпретацией результатов расчета (низкий/высокий риск).

Ни у одной из исследуемых пациенток не было выявлено высокого риска хромосомных аномалий по данным I пренатального скрининга.

Высокий риск ЗРП выявлен у 20 (13,3%) пациенток основной группы и 4 (5,7%) пациенток контрольной группы. При статистическом анализе прослеживалась тенденция к более высокому риску ЗРП у пациенток с ГСД (ОШ=2,54), однако статистическая значимость находилась на пограничном уровне ( $p < 0,1$ ). Высокий риск ПЭ зафиксирован у 22 (14,7%) участниц основной группы и 6 (8,6%) пациенток контрольной группы; различия статистически незначимы ( $p = 0,23$ ), вместе с тем у женщин с ГСД вероятность высокого риска ПЭ оказалась

в 1,8 раза выше, чем в группе контроля (ОШ=1,8). Риск преждевременных родов у всех включённых в исследование беременных был расценён как низкий.

Таблица 10 - Оценка рисков ЗРП и ПЭ по данным I пренатального скрининга

<b>Группа</b>	<b>Основная группа, n=150</b>	<b>Контрольная группа, n=70</b>	<b>p-value</b>
<b>Высокий риск ЗРП по данным I пренатального скрининга</b>	20 (13,3%)	4 (5,7%)	<0,1
<b>Высокий риск ПЭ по данным I пренатального скрининга</b>	22 (14,7%)	6 (8,6%)	0,23

Пациенткам с высоким риском ПЭ и ЗРП была рекомендована ацетилсалициловая кислота в дозе 150 мг/сут. в период с 12 до 36 недель беременности. Из 24 пациенток с высоким риском ЗРП на протяжении всей беременности препарат принимали лишь 15 человек (12 из основной группы и 3 из контрольной). Пациентки с высоким риском ПЭ демонстрировали более высокую приверженность терапии: из 28 человек назначенную дозу ацетилсалициловой кислоты соблюдали 26 беременных (21 пациентка из основной группы и 5 из контрольной).

### **3.3. Результаты ультразвуковой фетометрии и доплерометрии**

Ультразвуковое исследование с доплерометрией маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотоков проводилось исследуемым беременным в сроки 28-30 недель, 32-34 недели и 36-38 недель. Оценивались размеры и предполагаемая масса плода (ПМП), их соответствие сроку беременности, результаты сравнивались с эталонным стандартом роста и ПМП с дальнейшим определением

процентиля для данного гестационного возраста. Критерием ЗРП являлось: значение ПМП либо ОЖ менее 10го процентиля в сочетании с нарушениями кровотока, либо изолированное значение ПМП либо ОЖ менее 3го процентиля для данного гестационного возраста. Помимо этого, выполнялась доплерометрия маточных артерий, артерии пуповины, средней мозговой артерии плода, аорты плода и венозного протока. Критериями нарушения кровотока служили: значение ПИ в маточных артериях выше 95-го перцентиля для соответствующего срока гестации (согласно центильным таблицам клинических рекомендаций МЗ РФ «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери», 2024); ПИ в артерии пуповины более 95 процентиля; снижение ПИ СМА плода ниже 5 процентиля после 32 недель гестации; снижение церебро-плацентарного отношения менее 5 процентиля после 32 недель гестации), наличие нулевого/реверсного кровотока в артерии пуповины в диастолу (неблагоприятный прогностический признак), нулевая или реверсная А-волна в венозном протоке плода [22].

При ультразвуковом исследовании в сроке 28–30 недель ЗРП была диагностирована у 3 (2%) пациенток основной группы на диетотерапии и у 1 (0,7%) на инсулинотерапии; при обследовании в сроке 32–34 недели задержка роста плода выявлена у 6 (4%) пациенток основной группы на диетотерапии и у 2 (1,3%) беременных на инсулинотерапии. В контрольной группе по данным УЗ-исследования на данных сроках не было диагностировано ЗРП. На основании этого можно предположить, что пациентки с ГСД имеют значимо более высокий риск ранней ЗРП по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). При проведении УЗ-исследования в сроки 36-38 недель у 27 (18%) пациенток основной группы на диетотерапии и у 7 (4,7%) пациенток основной группы на инсулинотерапии была выявлена ЗРП, в контрольной же группе было выявлено всего 2 (2,9%) случая поздней ЗРП. Статистически значимая разница выявлена при сравнении групп с ГСД на диетотерапии с группой контроля ( $p < 0,0001$ ; ОШ =12,24; 95% ДИ: 2,83-52,93), а также при сравнении группы с ГСД на инсулинотерапии с группой контроля ( $p = 0,006$ ; ОШ 4,86; 95% ДИ: 0,99-23,79). Наблюдается тенденция к более

высокой частоте ЗРП при диетотерапии, но различия не достигают статистической значимости ( $p=0,078$ ). При диетотерапии риск ЗРП численно выше в 2 раза, что может быть связано с более строгим контролем гликемии на фоне инсулинотерапии в сравнении с диетотерапией.

Таблица 11 - Постановка диагноза ЗРП при проведении УЗ-исследования

Группа		ЗРП в 28-30 недель	ЗРП в 32-34 недели	ЗРП в 36-38 недель	Всего	
Основная группа, n=150	диетотерапия, n=102	3 (2%)	6 (4%)	27 (18%)	36 (24%)	46 (30,7%)
	инсулинотерапия, n=48	1 (0,7%)	2 (1,3%)	7 (4,7%)	10 (6,7%)	
Контрольная группа, n=70		0	0	2 (2,9%)	2 (2,9%)	

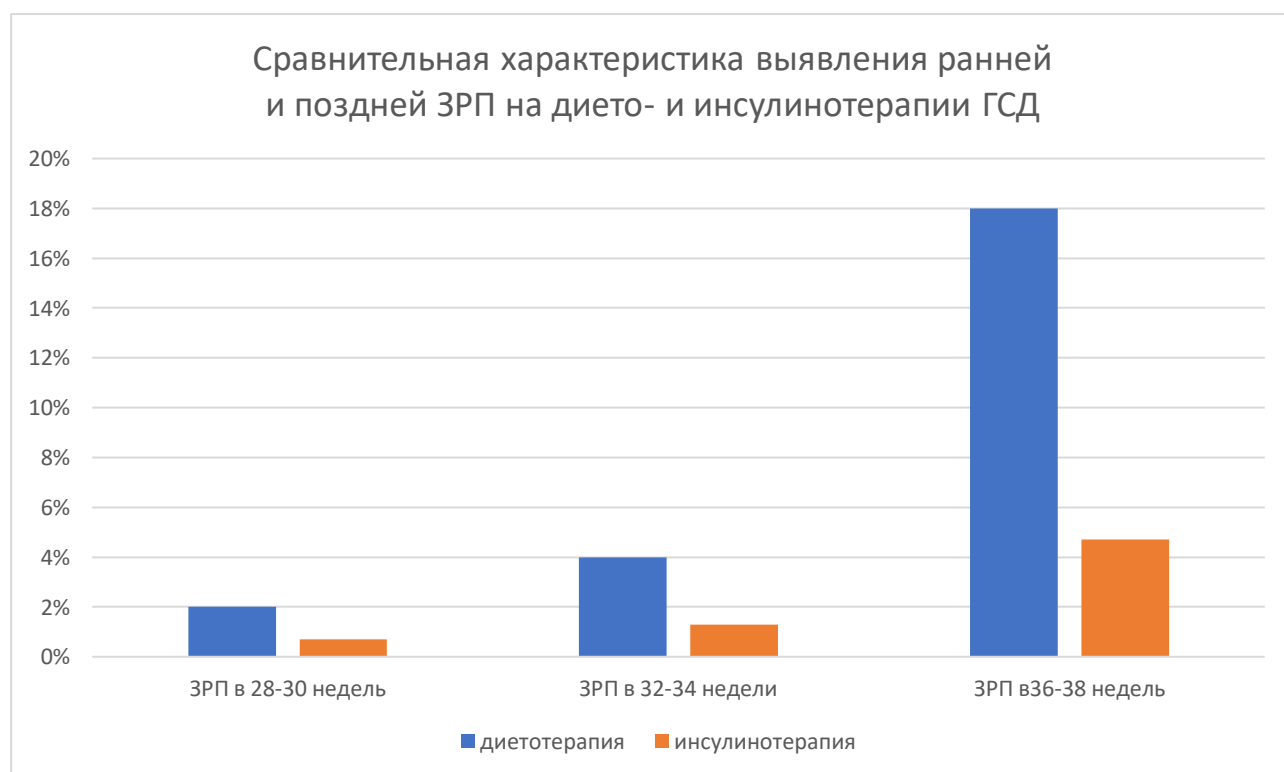


Рисунок 13 - Сравнительная характеристика выявления ранней и и поздней ЗРП на дието- и инсулинотерапии ГСД

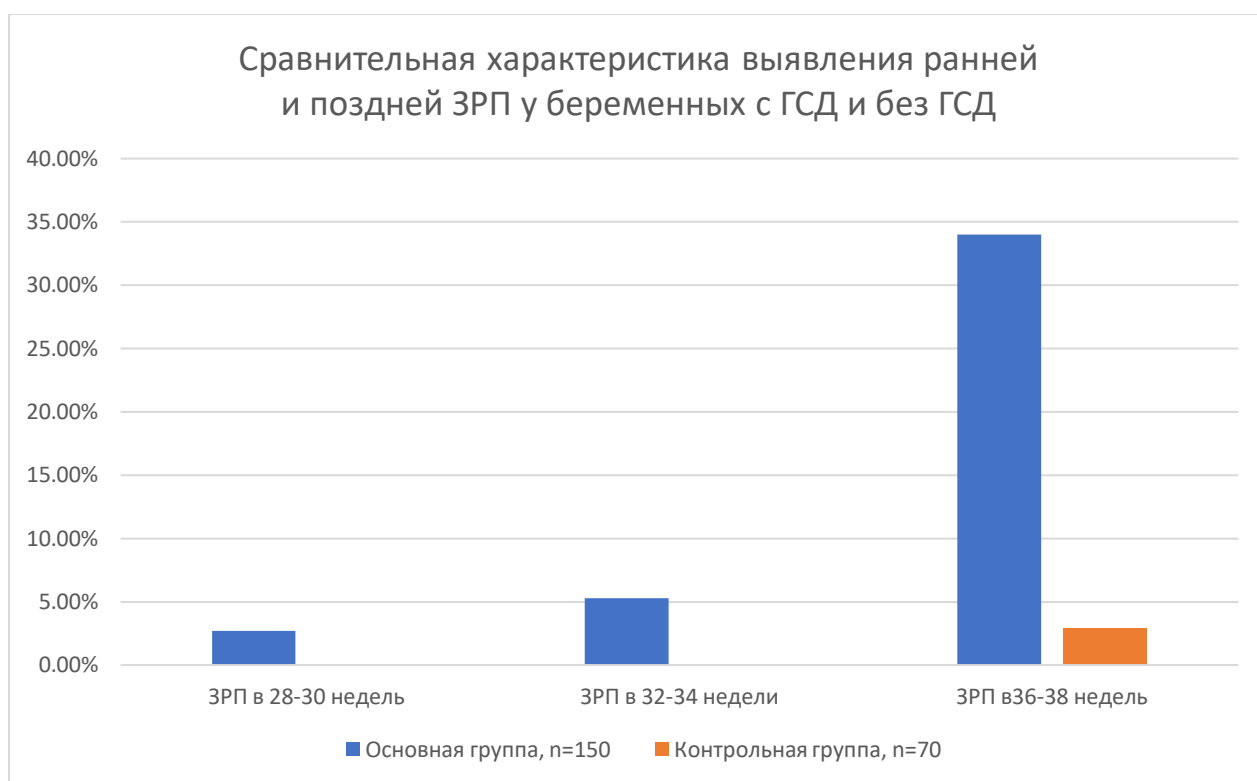


Рисунок 14 - Сравнительная характеристика выявления ранней и поздней ЗРП у беременных с ГСД и без ГСД

По данным ультразвуковой фетометрии у части пациенток была отмечена тенденция к крупному плоду (ПМП и ОЖ более 90 перцентилей для данного гестационного срока). Среди пациенток основной группы, получавших диетотерапию, крупный плод на различных сроках беременности диагностирован у 37 (24,7%) участниц; среди беременных основной группы на инсулинотерапии аналогичный показатель составил 12 (8%). В контрольной группе только у 1 (1,4%) пациентки были выявлены УЗ-критерии макросомии плода. Выявлена значимая ассоциация между ГСД и развитием макросомии плода. Риск рождения крупного плода у пациенток с ГСД значительно выше по сравнению с контрольной группой беременных без нарушений углеводного обмена ( $p < 0.0001$ ; ОШ 33.5; 95% ДИ: 4.5–250.1). Примечательно, что даже на фоне проводимой инсулинотерапии данный риск оставался существенно повышенным (ОШ = 23.0;  $p = 0.0003$ ). При сравнении частоты макросомии между группами пациенток, получавших разные виды терапии, было установлено, что разница между диетотерапией и инсулинотерапией не достигла статистической значимости (ОШ = 1.7;  $p = 0.17$ ).

Хотя в группе диетотерапии наблюдалась тенденция к более высокой частоте макросомии, эта разница не была статистически достоверной, что может быть связано с влиянием исходных метаболических показателей.

Таблица 12 - Диагностика крупного плода при проведении УЗ-исследования

Группа		Макросомия плода	Всего
Основная группа, n=150	диетотерапия, n=102	37 (24,7%)	49 (32,7%)
	инсулинотерапия, n=48	12 (8%)	
Контрольная группа, n=70		1 (1,4%)	



Рисунок 15 - Выявление макросомии плода в зависимости от вида терапии ГСД



Рисунок 16 - Выявление макросомии плода в зависимости от наличия ГСД

### 3.4. Результаты исследований на метилированные производные L-аргинина и полиморфизм генов TCF7L2 и eNOS

В рамках данного исследования в сроки 11-14 недель беременности проводился забор крови у пациенток на определение уровня метилированных производных аминокислоты L-аргинина: MMA, ADMA, SDMA в крови и расчетные соотношения: (ADMA+SDMA)/MMA, ADMA/MMA, SDMA/MMA, ADMA/SDMA. Также исследовались полиморфизмы гена T-клеточного транскрипционного фактора TCF7L2 и полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота eNOS. Сравнивались полученные результаты в основной и контрольной группе пациенток, в основной группе также оценивались результаты исходя из вида терапии ГСД. Дополнительно среди пациенток основной группы сравнивались результаты исходя из развития ЗРП. Таким образом, было получено две дополнительные группы для анализа полученных данных: ГСД с ЗРП и ГСД без ЗРП. Группа беременных с ГСД без ЗРП включала пациенток с крупным плодом.

Уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA) расценивался как нормальный при значениях ниже 123 нг/мл и повышенный при превышении данного порога согласно лабораторным референсным значениям. Повышенный уровень ADMA зафиксирован в основной группе у 78 (52%) пациенток; при этом среди женщин с ГСД и ЗРП данный показатель превышал референс у 36 из 46 (78,3%) человек, тогда как среди пациенток с ГСД без ЗРП — у 42 (40,4%) из 104. В контрольной группе превышение референсных значений ADMA отмечалось у 23 (32,8%) беременных. Межгрупповые различия достигли статистической значимости ( $p < 0,0001$ ). Таким образом, повышение уровня ADMA ассоциировано с развитием ЗРП при ГСД (ОШ=5,7). В подгруппе женщин с ГСД без ЗРП концентрация ADMA приближалась к показателям контрольной группы, а различия между ними оказались статистически незначимыми. При сравнении разницы в повышении ADMA между группами на диетотерапии (49 человек, 48%) и инсулинотерапии (29 человек, 60,4%) было выявлено, что разница в частоте

повышения ADMA между данными группами не достигает статистической значимости ( $p = 0.154$ ).

Таблица 13 - Результаты значения ADMA в крови исследуемых пациенток

Группа		Нормальный уровень ADMA	Повышенный уровень ADMA
Основная группа, n=150	ГСД+ЗРП, n=46	10 (21,7%)	36 (78,3%)
	ГСД без ЗРП, n=104	62 (59,6%)	42 (40,4%)
Контрольная группа, n=70		47 (67,1%)	23 (32,9%)

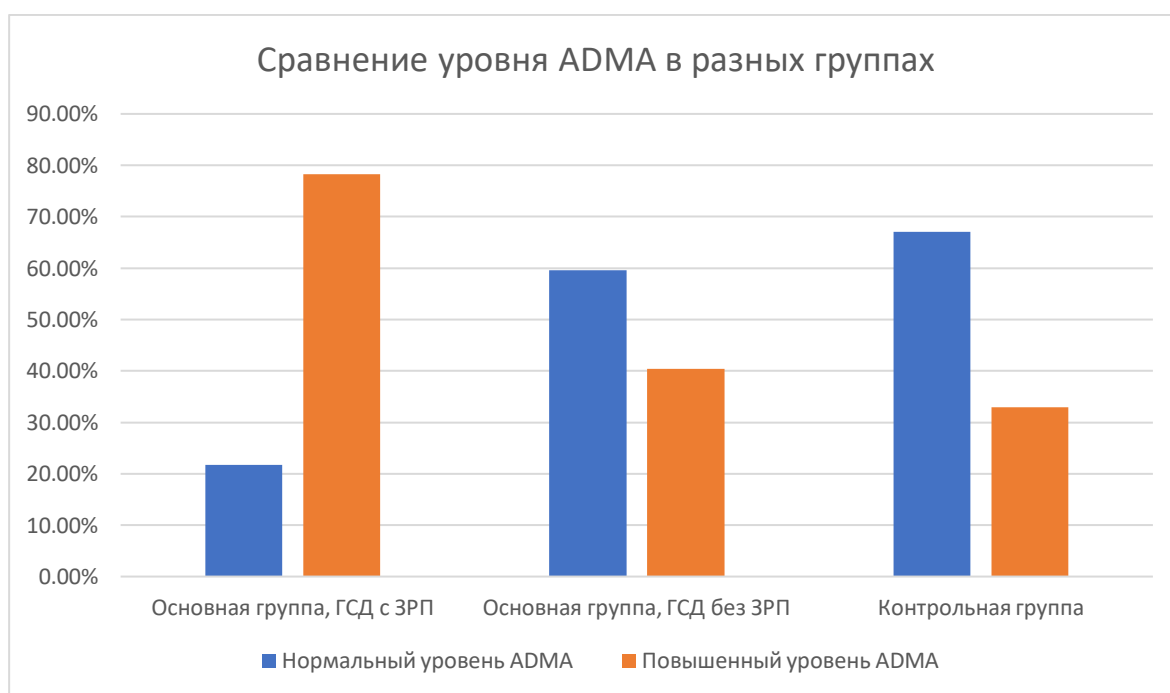


Рисунок 17 – Сравнение уровня ADMA в исследуемых группах

В норме концентрация монометиларгинина – ММА составляет до 94.1 нг/мл. При значениях в диапазоне до 188.2 нг/мл можно говорить о пограничных показателях, которые могут свидетельствовать о начальных проявлениях эндотелиальной дисфункции. Концентрации ММА, превышающие 188.2 нг/мл, расцениваются как патологические и ассоциируются с высоким риском развития сосудистых осложнений. При оценке уровня монометиларгинина в крови обследованных пациенток статистически значимых межгрупповых различий

выявлено не было: в основной группе повышение ММА зафиксировано у 29 (19,3%) беременных с ГСД, из них среди пациенток с ГСД и ЗРП — у 10 (21,7%) человек, с ГСД без ЗРП — у 19 (18,3%) человек; в контрольной группе повышенный уровень ММА отмечался у 16 (22,3%) женщин ( $p=0,45$ ).

Таблица 14 - Результаты значения ММА в крови исследуемых пациенток

Группа		Нормальный уровень ММА	Повышенный уровень ММА
Основная группа, n=150	ГСД+ЗРП, n=46	36 (78,3%)	10 (21,7%)
	ГСД без ЗРП, n=104	85 (81,7%)	19 (18,3%)
Контрольная группа, n=70		54 (77,1%)	16 (22,9%)

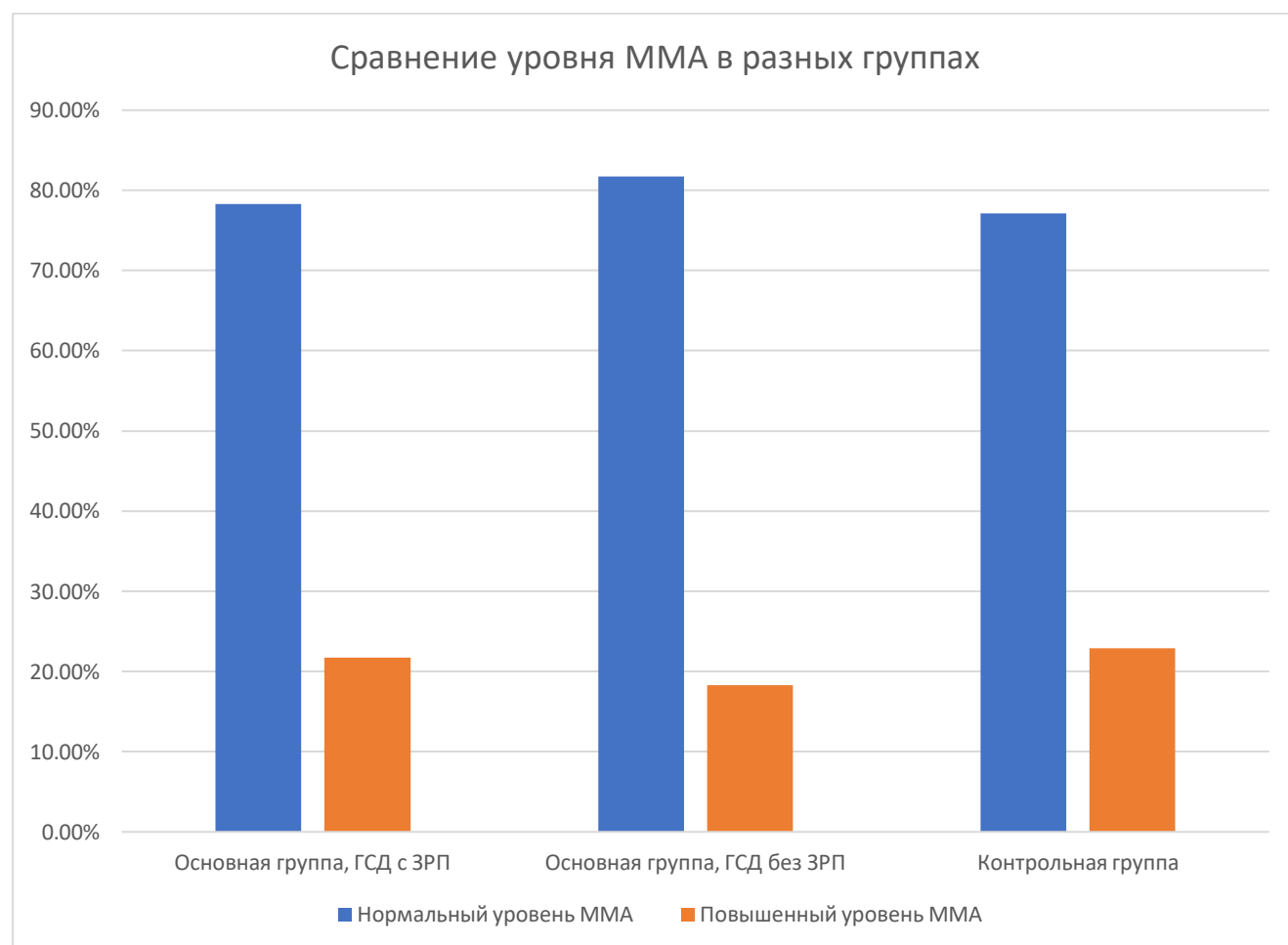


Рисунок 18 - Сравнение уровня ММА в исследуемых группах

При проведении анализа результатов уровня симметричного диметиларгинина – SDMA ориентировались на лабораторные референсы, согласно которым низким уровнем SDMA считалось значение менее 73 нг/мл, промежуточным - 73–135 нг/мл, высоким более 135 нг/мл. Итого, уровень SDMA был повышен у 38 (82,6%) пациенток с ГСД+ЗРП, у 83 (79,8%) пациенток с ГСД без ЗРП и также было отмечено его повышение у 10 (14,3%) пациенток контрольной группы. Также оценивался уровень SDMA в зависимости от вида терапии ГСД в основной группе: значение SDMA оказалось повышенным у пациенток с ГСД на диетотерапии - у 94 (92,2%) человек, у пациенток на ГСД на инсулинотерапии - у 27 (56,3%) беременных. Статистически значимая связь наличия ГСД с повышением SDMA подтверждена: в группе без ГСД доля случаев увеличения данного показателя оказалась существенно меньше ( $p < 0,001$ , ОШ=26,1). Подгруппы с ГСД с ЗРП и без ЗРП демонстрировали сопоставимо высокий уровень SDMA и статистически значимо между собой не различались ( $p > 0,0167$ ). Вместе с тем установлено, что повышение SDMA значительно чаще регистрировалось у пациенток на диетотерапии: различия между подгруппами с ГСД на дието- и инсулинотерапии оказались статистически значимыми ( $p < 0,001$ , ОШ=9,13), что может указывать на менее жёсткий контроль гликемии в сравнении с инсулинотерапией и свидетельствовать о возможной связи SDMA с инсулинорезистентностью.

Таблица 15 - Результаты значения SDMA в крови исследуемых пациенток

Группа		Нормальный уровень SDMA	Повышенный уровень SDMA
<b>Основная группа, n=150</b>	<b>ГСД+ЗРП, n=46</b>	8 (17,4%)	38 (82,6%)
	<b>ГСД без ЗРП, n=104</b>	21 (20,2%)	83 (79,8%)
<b>Контрольная группа, n=70</b>		60 (85,7%)	10 (14,3%)

Таблица 16 - Результаты значения SDMA в крови исследуемых пациенток в зависимости от типа терапии

Группа		Нормальный уровень SDMA	Повышенный уровень SDMA
Основная группа, n=150	ГСД, диетотерапия, n=102	8 (7,8%)	94 (92,2%)
	ГСД, инсулинотерапия, n=48	21 (43,7%)	27 (56,3%)
Контрольная группа, n=70		60 (85,7%)	10 (14,3%)

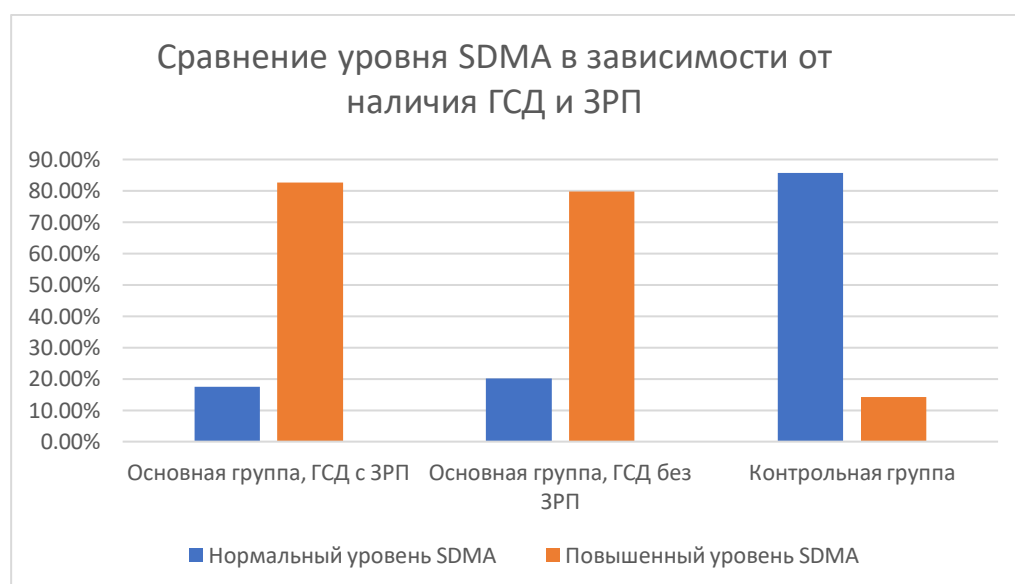


Рисунок 19 - Сравнение уровня SDMA в зависимости от наличия ГСД и ЗРП

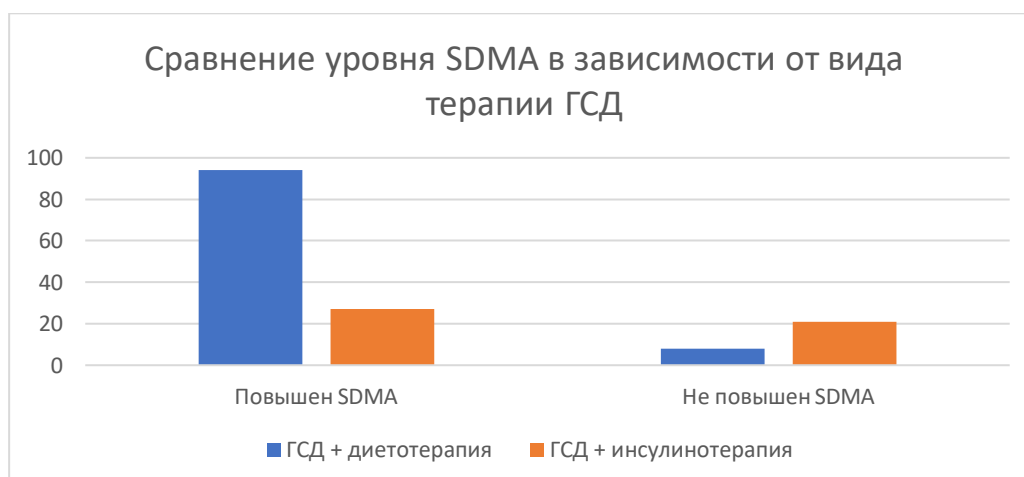


Рисунок 20 - Сравнение уровня SDMA в зависимости от вида терапии ГСД

При анализе расчётных соотношений метилированных производных L-аргинина — (ADMA+SDMA)/MMA, ADMA/MMA, SDMA/MMA и ADMA/SDMA — статистически значимые различия были установлены исключительно для соотношения ADMA/SDMA. С целью определения его диагностической ценности проведён ROC-анализ. При пороговом значении более 1,2 данный показатель продемонстрировал чувствительность 69,6% (32 истинно положительных случая из 46) и специфичность 82,7% (86 истинно отрицательных результатов из 104). Площадь под ROC-кривой составила 0,89 (95% ДИ 0,68–0,84), что свидетельствует о достаточной прогностической способности показателя. Сравнительный анализ с изолированными маркерами показал, что соотношение ADMA/SDMA более 1,2 характеризуется более высокой специфичностью по сравнению с изолированным ADMA (82,7% против 59,6%) при несколько меньшей чувствительности (69,6% против 78,3%). При этом отношение шансов для данного соотношения составило 10,4 ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о его значимой прогностической ценности. Особую клиническую значимость соотношение ADMA/SDMA приобретает при ведении пациенток на инсулинотерапии, у которых наблюдается меньшая частота ложноположительных результатов благодаря более низким уровням SDMA по сравнению с группой диетотерапии. Полученные результаты дают основание рекомендовать пороговое значение ADMA/SDMA более 1,2 в качестве дополнительного прогностического маркера ЗРП при ГСД, представляющего особую практическую ценность в ситуациях, когда данные ультразвукового исследования носят неоднозначный характер.

Таблица 17 - Исходные данные для определения оптимального порога для соотношения ADMA/SDMA

<b>Соотношение ADMA/SDMA</b>	<b>Есть ЗРП</b>	<b>Нет ЗРП</b>
> 1.2	32	18
≤ 1.2	14	86

Таблица 18 - Сравнение чувствительности и специфичности соотношения маркеров ADMA/SDMA с изолированными уровнями маркеров ADMA и SDMA

Параметр	Чувствительность	Специфичность	ОШ	p-value
ADMA >123 нг/мл	78,3%	59,6%	5,7	<0,0001
SDMA >135 нг/мл	82,6%	20,2%	1,2	>0,05
ADMA/SDMA >1.2	69,6%	82,7%	10,4	<0,001

ROC-анализ: соотношение ADMA/SDMA для прогноза ЗРП при ГСД

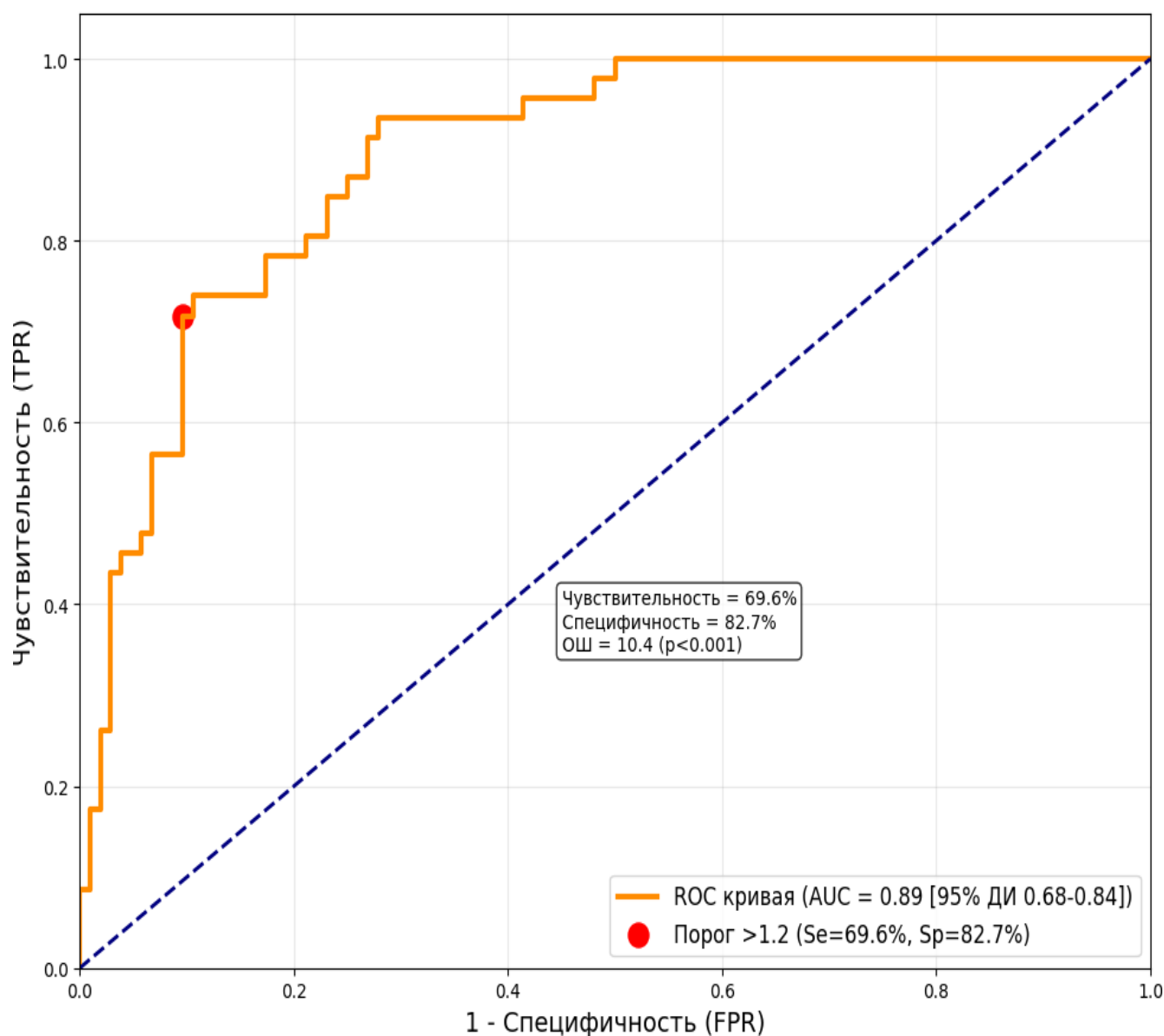


Рисунок 21 – ROC-анализ соотношения ADMA/SDMA для прогноза ЗРП при ГСД

В рамках проводимого исследования также оценивалось наличие полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота eNOS и Т-клеточного транскрипционного фактора TCF7L2. Аллельные варианты гена eNOS могут приводить к снижению уровня активности фермента NO-синтазы и недостатку в организме NO, что может приводить к эндотелиальной дисфункции. Замена нуклеотида цитозина (С) на тимин (Т) в области гена IVS3 TCF7L2 может приводить к нарушению толерантности к глюкозе и к увеличению риска развития гестационного сахарного диабета. Учитывались как гомозиготная, так и гетерозиготная мутация. Полученные результаты представлены в таблице 19 и рисунке 22. Выявлена статистически значимая связь наличия сочетанного полиморфизма eNOS и TCF7L2 с развитием ГСД и ЗРП ( $p < 0.001$ ). Таким образом, комбинация полиморфизмов eNOS+TCF4 может быть предиктором развития ГСД (ОШ = 4,7) и развития ЗРП при ГСД (ОШ = 5,7).

Таблица 19 - Наличие полиморфизма генов eNOS и TCF4 в исследуемых группах

Группа		Наличие полиморфизма eNOS	Наличие полиморфизма TCF7L2	Наличие полиморфизма eNOS+TCF7L2
<b>Основная группа, n=150</b>	<b>ГСД+ЗРП, n=46</b>	29 (63%)	26 (56,5%)	25 (54,3%)
	<b>ГСД без ЗРП, n=104</b>	19 (18,3%)	24 (23%)	18 (17,3%)
<b>Контрольная группа, n=70</b>		5 (7,1%)	3 (4,3%)	3 (4,3%)

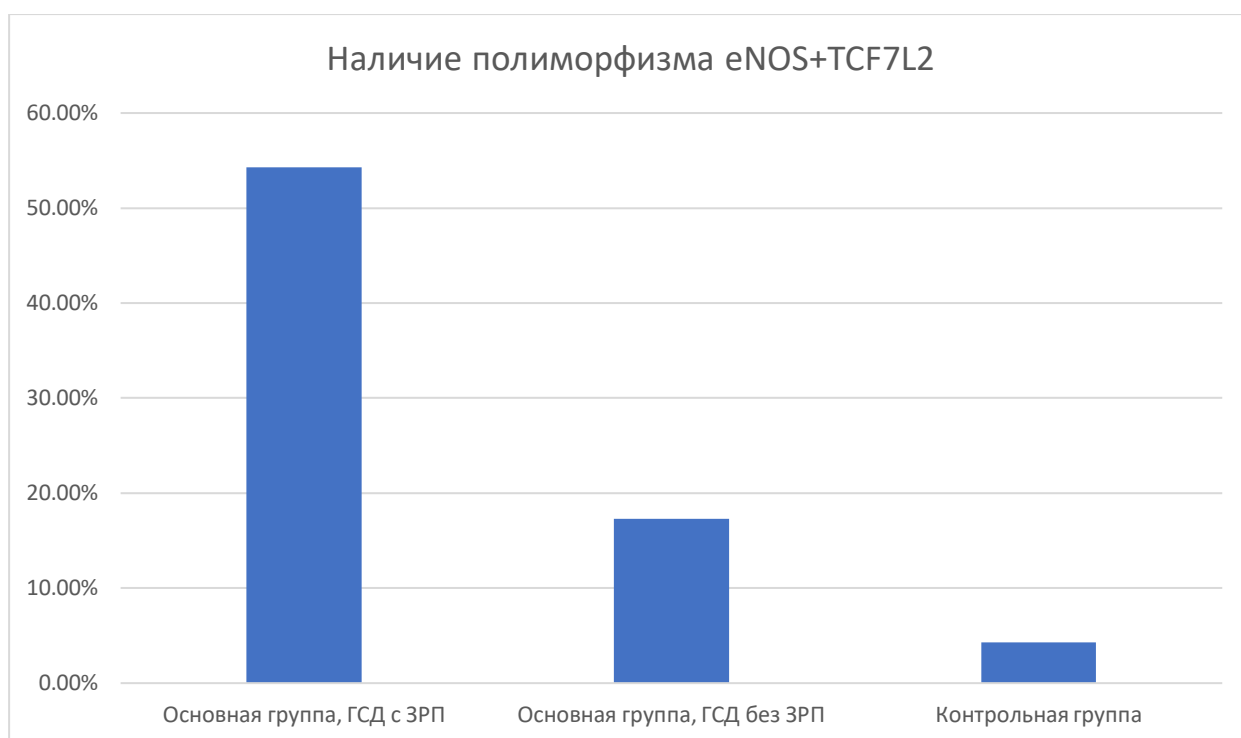


Рисунок 22 - Наличие полиморфизма генов eNOS и TCF4 в исследуемых группах

### 3.5. Анализ исходов беременности и родов

При анализе течения родов установлено, что преждевременное излитие околоплодных вод имело место у 16 (10,7%) женщин основной группы с ГСД и у 8 (11,4%) пациенток контрольной группы. Статистически значимых межгрупповых различий по данному показателю выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При оценке качественных характеристик околоплодных вод установлено, что мекониальный их характер достоверно чаще отмечался у женщин основной группы — у 22 (14,7%) пациенток, тогда как в контрольной группе аналогичный показатель составил лишь 3 (4,3%) случая. Различия между группами оказались достоверны ( $p = 0,021$ ), таким образом ГСД может быть ассоциирован с повышенным риском мекониальных вод в родах ввиду развития гипоксии плода.

Дистоция плечиков как частое осложнение в родах крупным плодом была отмечена только в основной группе – у 6 (4%) пациенток. Все они находились на диетотерапии ГСД. Несмотря на отсутствие статистической значимости ( $p = 0,19$ ), все случаи дистосии были в группе ГСД, так как ГСД ассоциирован с макросомией плода - ключевым фактором риска дистосии.

При сопоставлении продолжительности самопроизвольных родов в обеих группах средняя длительность первого периода оказалась одинаковой и составила 7 часов 40 минут; статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Кесарево сечение было выполнено 42 (28%) пациенткам основной группы. Показаниями к КС явились: ЗРП, нарушение МПК и ППК, преэклампсия, сомнительный или патологический тип КТГ - у 19 пациенток (45,2% от общего числа КС в основной группе), рубец на матке у 7 (16,7%) женщин, крупный плод – у 8 (19%) пациенток. 3 (7,1%) пациенткам КС в плановом порядке было выполнено в связи с офтальмопатологией, 5 (11,9%) пациенток были оперативно родоразрешены в связи со слабостью родовой деятельности. Среди пациенток, у которых показаниями к экстренному КС явилась гипоксия плода, срок родоразрешения был у 2 пациенток на 34-35 неделе, у 3 – на 35-36 неделе гестации. Остальные оперативные роды были проведены в доношенном сроке после 37 недель.

В контрольной группе кесарево сечение выполнено у 13 (18,6%) пациенток. Показаниями к оперативному родоразрешению в данной группе послужили: рубец на матке после предшествующего кесарева сечения — у 2 (15,4%) женщин, офтальмологические показания к плановой операции — у 4 (30,8%), задержка роста плода II степени — у 1 (7,7%), незрелость родовых путей и слабость родовой деятельности — у 4 (30,8%), тяжёлая преэклампсия — у 1 (7,7%), анатомически узкий таз — у 1 (7,7%) пациентки.

Итого, экстренное кесарево сечение в основной группе было проведено у 24 (16%) пациенток, в контрольной группе экстренное оперативное вмешательство было проведено лишь у 4 (5,7%) беременных.

Таким образом, разница в частоте самопроизвольных родов между группой с ГСД и контрольной группой явилась статистически незначимой ( $p = 0,174$ ), также как и разница в частоте планового кесарева сечения ( $p = 1,000$ ). Выявленные различия в частоте экстренного кесарева сечения между основной и контрольной группами оказались статистически значимыми ( $p = 0,033$ ), что позволяет заключить:

у пациенток с ГСД потребность в экстренном оперативном родоразрешении была достоверно выше.

Таблица 20 - Методы родоразрешения в исследуемых группах

Группа	Основная группа, n=150	Контрольная группа, n=70	p-value
Самопроизвольные роды	108 (72%)	57 (81,4%)	0,174
Плановое КС	18 (12%)	9 (12,8%)	1.000
Экстренное КС*	24 (16%)	4 (5,7%)	0.045

Примечание: «\*» отмечены статистически значимые различия



Рисунок 23 - Структура показаний к кесареву сечению в основной группе



Рисунок 24 - Структура показаний к кесареву сечению в контрольной группе

### 3.6. Особенности состояния новорожденных

У всех обследованных женщин родились живые дети. Оценка состояния новорождённых по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни выявила статистически значимые межгрупповые различия на 1-й минуте при отсутствии таковых на 5-й. Лёгкая степень асфиксии (6–7 баллов) на 1-й минуте жизни зафиксирована у 39 (26%) новорождённых от матерей с ГСД и у 8 (11,4%) детей контрольной группы ( $p < 0,05$ ). На 5-й минуте средняя оценка по шкале Апгар в обеих группах оказалась сопоставимой и составила  $8 \pm 1$  балла. Таким образом, тенденция к сниженной оценке по шкале Апгар, наиболее выраженная на 1-й минуте жизни, достоверно чаще отмечалась у детей, рождённых от матерей с гестационным сахарным диабетом.

При анализе структуры соматической патологии новорождённых в раннем неонатальном периоде установлено, что задержка роста плода различной степени выраженности (масса тела при рождении ниже 10-го перцентиля для соответствующего гестационного срока) достоверно чаще диагностировалась у

детей, рождённых от матерей основной группы; аналогичная закономерность прослеживалась и в отношении диабетической фетопатии. Признаки задержки роста и хронической гипоксии выявлены у 47 (31,3%) новорождённых от матерей основной группы, крупный плод зафиксирован у 39 (26%) женщин с ГСД; в контрольной группе ЗРП I степени отмечалась лишь у 3 (4,3%) новорождённых, и только один (1,4%) ребёнок появился на свет с массой тела более 4 кг ( $p < 0,001$ ).

Таблица 21 - Сравнение перинатальных исходов в основной и контрольной группе

Группа	Основная группа	Контрольная группа	p-value	ОШ
<b>ЗРП/признаки гипоксии*</b>	47 (31,3%)	3 (4,3%)	<0,001	10,2
<b>Крупный плод/фетопатия*</b>	39 (26%)	1 (1,4%)	<0,001	24,3

Примечание: «\*» отмечены статистически значимые различия

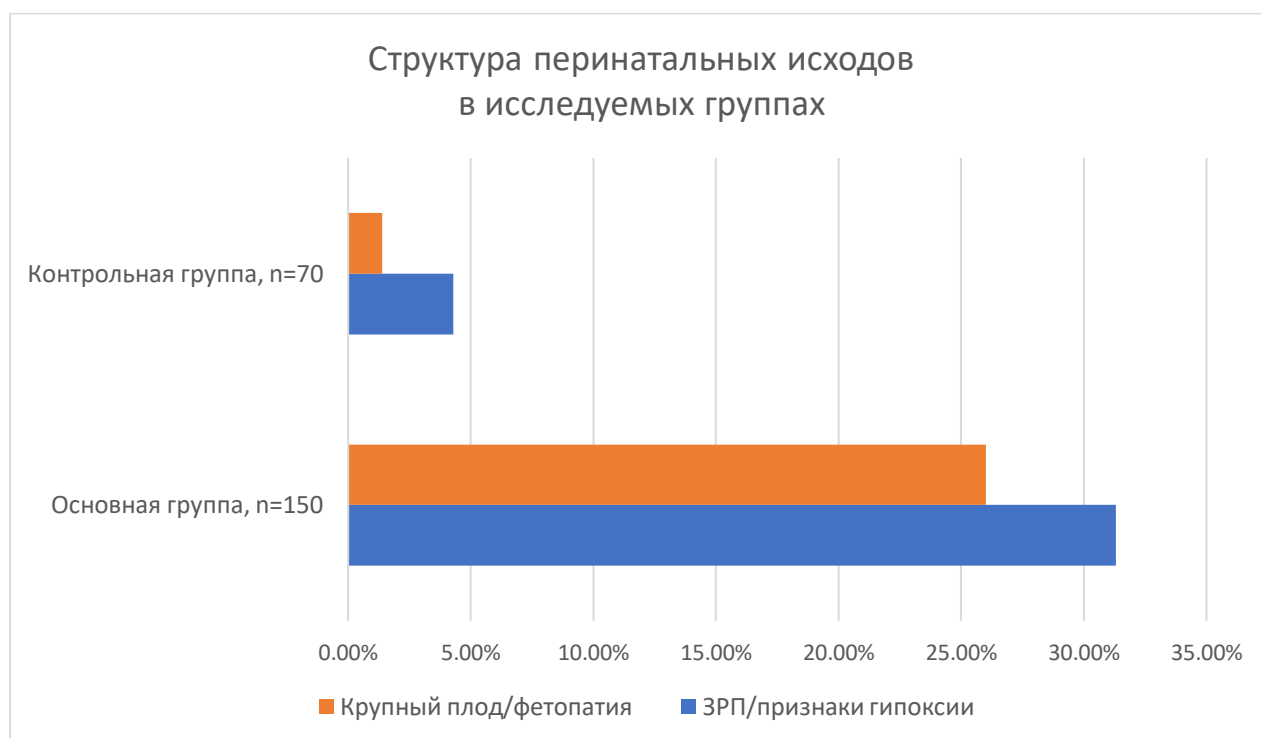


Рисунок 25 - Структура перинатальных исходов в исследуемых группах

### **3.7. Оценка морфологического состояния плаценты**

Последы исследуемых групп были направлены на гистологическое исследование. В рамках гистологического анализа проводилось макроскопическое и микроскопическое исследование. Оценивалось наличие гистологических признаков, патогномоничных для ЗРП, а именно фибриноидный некроз стенок сосудов, тромбоз межворсинчатого пространства, отсутствие нормального ремоделирования спиральных артерий, гипоплазия терминальных ворсин, уменьшение площади обменной поверхности, наличие инфарктов плаценты. Признаки плацентарной недостаточности в той или иной форме гистологически подтверждены у 46 пациенток основной группы с ГСД и ЗРП. При диабетической фетопатии морфологическая картина носила характерный вид и проявлялась плацентомегалией, отёком ворсин и утолщением базальной мембраны. Общим гистологическим признаком у пациенток с ГСД являлось нарушение ремоделирования сосудов, обусловленное эндотелиальной дисфункцией, — данные изменения выявлены у 67 (44,7%) пациенток основной группы; в контрольной группе признаки эндотелиальной дисфункции зафиксированы лишь у 8 (11,4%) женщин без ГСД, а межгрупповые различия оказались статистически значимыми ( $p < 0,001$ ; ОШ=6,26; 95% ДИ: 2,87–13,65).

### **3.8. Стратификация факторов риска развития задержки роста плода при гестационном сахарном диабете**

На основании проведенного статистического анализа с помощью метода логистической регрессии разработана математическая модель прогнозирования задержки роста плода при ГСД с учетом ключевых факторов риска - лабораторных маркеров, обладающих статистической значимостью в отношении развития ЗРП при ГСД.

Предикторы модели:

1. ADMA/SDMA >1.2 (бинарная переменная: 1 если соотношение >1.2; 0 если соотношение ≤1.2)
2. Сочетанный полиморфизм eNOS+TCF7L2 (бинарная переменная: 1 если оба полиморфизма присутствуют; 0 если отсутствуют)

Логистическая регрессионная модель:

$$\text{logit}(p) = -3.15 + 2.38 \times \text{ADMA/SDMA} + 1.91 \times \text{eNOS/TCF7L2}$$

где:

- p - вероятность развития ЗРП
- ADMA/SDMA = 1 если соотношение >1.2, иначе 0
- eNOS/TCF7L2 = 1 если присутствует сочетанный полиморфизм, иначе 0

**Итоговая формула для расчета прогнозирования ЗРП при ГСД:**

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-3.15 + 2.38X_1 + 1.91X_2)}}$$

где:

e - основание натурального логарифма, математическая константа, приблизительно равная 2,718;

$X_1 = 1$ , если соотношение ADMA/SDMA > 1,2; иначе 0;

$X_2 = 1$ , если есть полиморфизм eNOS+TCF7L2; иначе 0.

Коэффициенты и их интерпретация с учетом отношения шансов и статистической значимости указаны в таблице 22.

Таблица 22 - Интерпретация коэффициентов

Предиктор	Коэффициент (β)	p-value	ОШ (95% ДИ)	Клиническая интерпретация
<b>ADMA/SDMA &gt;1.2</b>	2.38	<0.001	10.8 (4.9-23.7)	В 10.8 раз ↑ риск ЗРП

Продолжение Таблицы 22

<b>Предиктор</b>	<b>Коэффициент (β)</b>	<b>p-value</b>	<b>ОШ (95% ДИ)</b>	<b>Клиническая интерпретация</b>
<b>eNOS+TCF7L2</b>	1.91	<0.001	6.8 (3.4-13.4)	В 6.8 раз ↑ риск ЗРП
<b>Константа</b>	-3.15	-	-	Базовый риск при отсутствии факторов

В таблице 23 представлено сравнение чувствительности и специфичности изолированных маркеров с разработанной комбинированной математической моделью.

Таблица 23 - Сравнение с изолированными маркерами

<b>Параметр</b>	<b>AUC</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>
<b>ADMA/SDMA &gt;1.2</b>	0.76	69.6%	82.7%
<b>Полиморфизм генов eNOS и TCF7L2</b>	0.69	54.3%	82.7%
<b>Комбинированная модель</b>	0.89	82.6%	81.7%

На основании данных в выше представленной таблице можно сделать вывод, что комбинирование двух маркеров значительно улучшает прогностическую способность модели по сравнению с использованием каждого маркера в отдельности.

Стратификация риска в зависимости от полученного значения  $p$  представлена в таблице 24.

Таблица 24 - Интерпретация значения  $p$

Количество факторов риска	Вероятность ЗРП ( $p$ )	Рекомендации
0	4.2% и ниже	Низкий риск, стандартное наблюдение
1	18-32%	Усиленный мониторинг состояния плода, УЗИ с доплерометрией не реже 1 раза в 2 недели, коррекция терапии ГСД при необходимости
2	76% и выше	Высокий риск, рекомендовано рассмотреть госпитализацию, УЗИ и КТГ-мониторинг не реже 1 раза в 3 дня, и раннее родоразрешение

По результатам проведенного ROC-анализа модели получены следующие показатели:

- AUC (площадь под кривой): 0.89 (95% ДИ: 0.83-0.94)
- Чувствительность: 82.6% при оптимальном пороге
- Специфичность: 81.7%

На рисунке 26 представлена ROC-кривая для разработанной модели.

ROC-анализ модели прогнозирования ЗРП при ГСД  
 Предикторы: ADMA/SDMA >1.2 + полиморфизм eNOS+TCF7L2

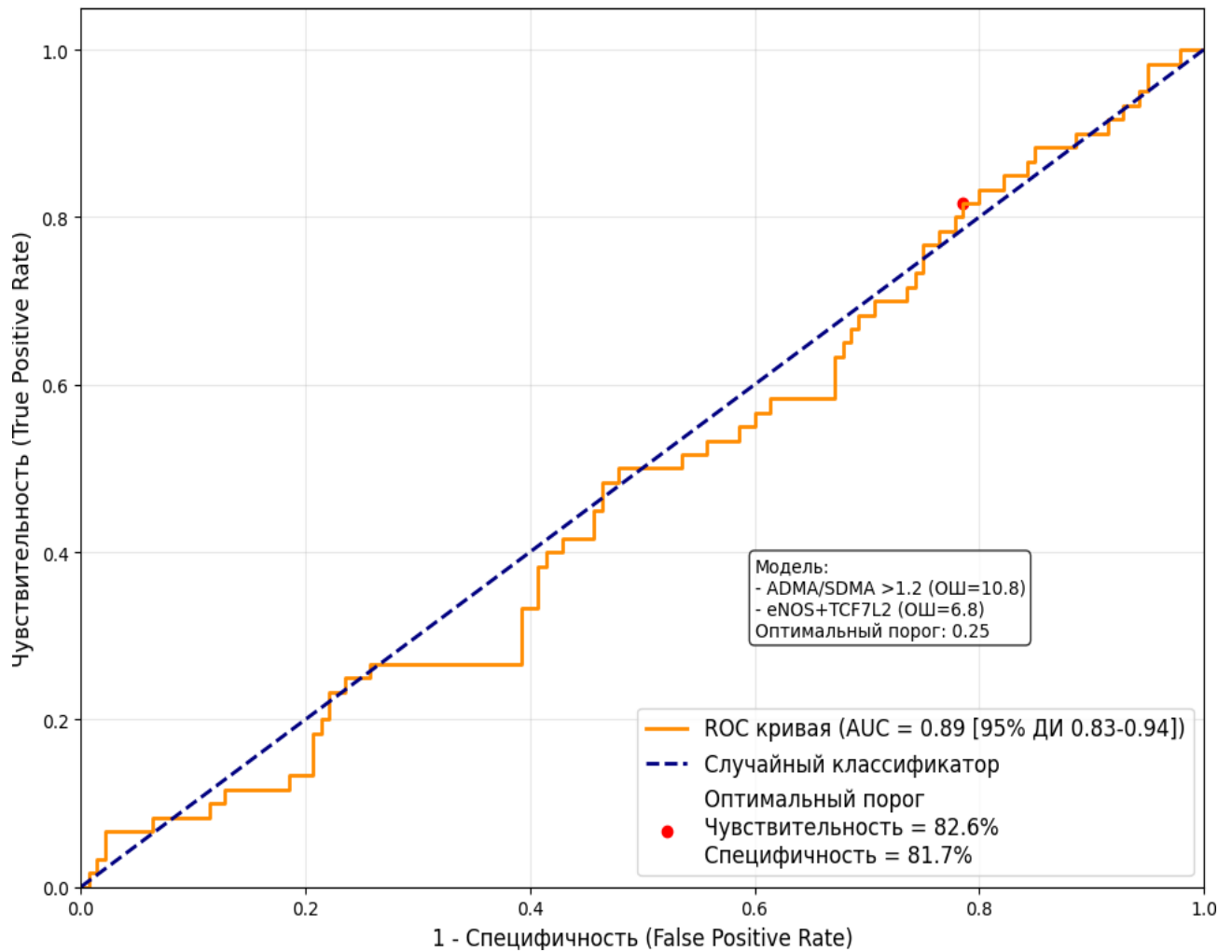


Рисунок 26 - ROC-анализ модели прогнозирования ЗРП при ГСД

Таким образом, проведенное нами исследование и анализ полученных данных позволили сформулировать алгоритм персонафицированного подхода к тактике ведения пациенток с ГСД для минимизации риска ЗРП и неблагоприятных перинатальных исходов (рисунок 27).



Рисунок 27 - Алгоритм персонализированного подхода к тактике ведения пациенток с ГСД

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГСД по-прежнему остаётся одной из актуальных проблем современного акушерства, решение которой предполагает привлечение специалистов различного профиля. Действующие стратегии ведения таких пациенток предусматривают раннюю диагностику, жёсткий контроль гликемии и целенаправленную профилактику отдалённых последствий для матери и ребёнка [4].

Проведенное исследование позволило выявить ряд значимых анамнестических и клинических особенностей, ассоциированных с развитием ГСД, а также подтвердить известные данные о патогенетических связях данного состояния.

В порядке обсуждения полученных результатов необходимо рассмотреть следующие положения:

1. Роль клинико-анамнестических факторов (возраст, исходное ожирение, избыточная прибавка массы тела, СПКЯ, семейный анамнез, повторные беременности и роды), являющихся факторами риска не только ГСД, но и преэклампсии, плацентарной недостаточности и ЗРП;
2. Патогенетические особенности развития ПН и ЗРП при гестационном сахарном диабете, обусловленные эндотелиальной дисфункцией и генетической предрасположенностью повреждения эндотелия;
3. Возможность разработки математических моделей расчета риска ЗРП при ГСД, основанных на биохимических (ADMA, SDMA) и генетических (eNOS, TCF7L2) маркерах, что позволяет добиться снижения тяжелой неонатальной заболеваемости и неонатальных потерь.

В нашем исследовании средний возраст пациенток с ГСД составил 32.1 года, что соответствует данным Metzger В.Е. и соавторов, где возраст более 30 лет был выделен как независимый фактор риска ГСД [96]. Однако в отличие от работы Moon J.H. и Jang H. С., где основной акцент делался на возрастной группе старше 35 лет, наши результаты показали, что даже в возрастной категории 30-35

лет при наличии других факторов (ИМТ $\geq$ 28, полиморфизмы генов) риск ЗРП возрастает в 2.3 раза [111].

Индекс массы тела  $\geq$ 28 кг/м<sup>2</sup> был ассоциирован с ОШ=7.65 (95% ДИ: 4.0-14.6) для развития ГСД, что согласуется с выводами в работе McIntyre H.D. [90].

Избыточная прибавка массы тела (>15 кг) наблюдалась у 61.8% пациенток с ГСД на диетотерапии и 47.9% — на инсулинотерапии. Эти данные существенно превышают показатели, приведенные в IOM Guidelines (2009) для общей популяции (20-30%) [92].

Одним из наиболее значимых находок нашего исследования стало существенное преобладание нерегулярного менструального цикла в анамнезе у пациенток основной группы (32,7% против 5,3% в контроле;  $p < 0,001$ ). Данное нарушение является классическим маркером СПКЯ, патогенез которого неразрывно связан с инсулинорезистентностью. Полученные нами данные полностью согласуются с современными представлениями о том, что СПКЯ является мощным независимым фактором риска развития ГСД [79]. Еще одно исследование, проведенное в 2018 году, также подчеркивает, что женщины с СПКЯ требуют особого внимания в отношении скрининга и профилактики нарушений углеводного обмена во время беременности [121]. Важно отметить, что у всех включенных в исследование пациенток с СПКЯ беременность наступила самостоятельно, что исключает влияние методов вспомогательных репродуктивных технологий как независимого фактора риска ГСД в нашей когорте. Таким образом, наше исследование подтвердило, что нерегулярный менструальный цикл является значимым предиктором ГСД. Это позволяет пересмотреть подходы к скринингу женщин с СПКЯ, дополнив его оценкой генетического профиля.

Кроме того, обращает на себя внимание высокая частота ГСД в анамнезе у повторнوبرеменных пациенток основной группы (ОШ = 37,3; 95% ДИ: 4,6–302,1). Этот результат является ожидаемым в понимании рецидивирующего характера ГСД и подтверждается данными крупных когортных исследований, которые

демонстрируют, что перенесенный в предыдущие ГСД значительно увеличивает риск его развития при последующих беременностях [105].

Анализ экстрагенитальной патологии выявил статистически значимую связь между наличием хронической артериальной гипертензии (ХАГ) и ГСД (18,7% в основной группе против 1,4% в контроле;  $p < 0,01$ ). Эта ассоциация имеет глубокую патофизиологическую основу, поскольку как гипертензия, так и ГСД часто являются компонентами метаболического синдрома и объединены общим механизмом – инсулинорезистентностью. Исследование Catalano и соавторов, проведенное в 2011 году, показало, что матери с ожирением и инсулинорезистентностью до беременности имеют значительно более высокий риск развития как ГСД, так и гипертензивных расстройств во время гестации [68].

Семейный анамнез сахарного диабета 2 типа также достоверно чаще встречался в основной группе (14,7% против 4,2%;  $p < 0,05$ ), что указывает на важность генетической предрасположенности к нарушениям углеводного обмена, которая может манифестировать в условиях метаболического стресса, формирующегося во время беременности [64].

Несмотря на то, что некоторые различия не достигли порога статистической значимости ( $p < 0,05$ ), они заслуживают внимания с клинической точки зрения. В частности, частота преэклампсии в анамнезе демонстрировала тенденцию к увеличению в группе ГСД ( $p = 0,052$ ). Данная тенденция полностью соответствует установленным в литературе данным о том, что ГСД является независимым фактором риска преэклампсии, особенно при наличии сопутствующего ожирения или гипертензии [135].

Аналогичная тенденция наблюдалась для ВРВНК (35,3% против 22,9%;  $p = 0,064$ ). Вероятной причиной этой связи является более высокая распространенность избыточной массы тела и метаболических нарушений у пациенток с ГСД, которые, в свою очередь, являются известными факторами риска венозной патологии.

Важным результатом нашего исследования явилось отсутствие статистически значимой связи между ГСД и патологией щитовидной железы, в

частности, АИТ. Однако при сравнении с результатами исследований, было выявлено, что может наблюдаться связь между субклиническим гипотиреозом и диабетом, диагностированным во время беременности. Так, в одном из исследований доказано, что риск развития гестационного диабета увеличивается с повышением уровня тиреотропина [123]. Известно, что ГСД и АИТ относятся к числу наиболее распространенных эндокринопатий. Оба патологических состояния имеют общий предиктор в виде нарушения углеводного и жирового обмена, ассоциированного с инсулинорезистентностью, существовавшей до беременности, и системным воспалением, провоцирующим оксидативный стресс. Роль этих нарушений в развитии ПЭ у женщин с сочетанием ГСД и гипотиреоза остается предметом научной дискуссии. Вместе с тем, существуют убедительные доказательства, что каждое из этих эндокринных расстройств является независимым фактором риска возникновения ПЭ и ассоциировано с увеличением частоты её тяжёлых форм [20]. Ключевыми патогенетическими звеньями считаются снижение антиоксидантной защиты и хроническое повреждение эндотелия, обусловленное, в том числе, повышенным уровнем тиреотропного гормона [10]. Таким образом, несмотря на общность некоторых иммунных и метаболических механизмов, вопрос о прямой причинно-следственной связи между АИТ и ГСД остается дискуссионным и требует дальнейших проспективных исследований.

Не было выявлено различий в паритете, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, мочевыводящей системы и органов зрения, что позволяет сделать вывод об их меньшем вкладе в риск развития ГСД по сравнению с выявленными значимыми факторами.

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают, что ГСД ассоциирован с определенным клинико-anamnestическим профилем, который включает в себя нарушения менструальной функции (чаще всего как маркер СПКЯ), отягощенный акушерский анамнез (в частности, ГСД при предыдущей беременности), наличие хронической артериальной гипертензии и отягощенный семейный анамнез по СД 2 типа. Выявленные статистические тенденции в

отношении преэклампсии в предыдущую беременность, ВРВНК и гипотиреоза требуют дальнейшего изучения на более крупных выборках. Полученные данные подчеркивают необходимость тщательного сбора анамнеза и прегравидарной подготовки у женщин группы высокого риска для своевременной профилактики и диагностики ГСД.

В течение многих лет активно обсуждался вопрос о том, обусловлены ли неблагоприятные исходы, связанные с ГСД, материнской гипергликемией как таковой или другими факторами риска. Впоследствии крупное многонациональное знаковое исследование «Гипергликемия и неблагоприятные исходы беременности» (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study - HAPO) “четко задокументировало, что материнская гипергликемия независимо увеличивает риск преэклампсии, преждевременных родов, кесарева сечения, рождения крупных для гестационного возраста детей, плечевой дистоции, неонатальной гипогликемии, гипербилирубинемии и госпитализации в отделения интенсивной терапии новорожденных” [97].

Патогенетическая связь между ГСД и преэклампсией является комплексной и во многом обусловлена общими патофизиологическими механизмами, ключевым из которых является эндотелиальная дисфункция. Гипергликемия и инсулинорезистентность, лежащие в основе ГСД, способствуют оксидативному стрессу и системному воспалению, что приводит к нарушению функции эндотелия и дисрегуляции сосудистого тонуса — центральному звену в развитии преэклампсии. Кроме того, оба состояния характеризуются нарушением процессов плацентации на ранних сроках беременности, что в дальнейшем проявляется в виде материнской эндотелиопатии [6].

ГСД и преэклампсия имеют много общих факторов риска, включая поздний репродуктивный возраст, многоплодную беременность, неевропейскую этническую принадлежность и нарушения жирового обмена до беременности. ГСД часто упоминается как фактор риска развития преэклампсии, однако предыдущие исследования, посвященные сочетанию этих двух состояний, часто были недостаточно убедительными или не учитывали общие факторы риска, такие как,

например, ожирение. Для решения этих вопросов было проведено ретроспективное исследование 647 392 беременностей в Немецком реестре качества перинатальной помощи 2006 года, в ходе которого изучалась связь между ГСД и преэклампсией с учетом общих факторов риска. Авторы обнаружили, что вероятность преэклампсии была повышена у женщин с ГСД даже после учета возраста, национальности, статуса занятости, курения, количества родов, многоплодной беременности, веса до беременности и набора веса во время беременности [89]. Эти результаты согласуются с результатами других исследований регистров рождений в Канаде и Швеции, подтверждая, что ГСД является независимым фактором риска преэклампсии.

Также в исследовании Weissgerber и Mudd доказано, что ГСД увеличивает риск преэклампсии, хотя неясно, имеют ли эти два состояния общий патофизиологический путь. Согласно данному исследованию, женщины без диабета, у которых была преэклампсия, с большей вероятностью разовьют диабет 2 типа в более позднем возрасте, однако необходимы дополнительные исследования механизмов патофизиологии и наблюдение за долгосрочными последствиями преэклампсии среди женщин с уже имеющимся и гестационным диабетом [135].

Проведенный анализ данных пренатального скрининга первого триместра выявил важные тенденции, характеризующие течение беременности у пациенток с ГСД. Несмотря на то, что различия не достигли общепринятого порога статистической значимости ( $p < 0,05$ ), выявленные ассоциации имеют клиническую важность и согласуются с известными патофизиологическими механизмами.

Было установлено, что высокий риск ЗРП по результатам комбинированного скрининга в 11-14 недель отмечался у 13,3% пациенток основной группы против 5,7% в группе контроля (ОШ = 2,54;  $p < 0,1$ ). Эта тенденция соответствует данным крупного систематического обзора и мета-анализа, который показал, что ГСД ассоциирован с повышенным риском рождения маловесных к сроку гестации детей, причем этот риск может быть опосредован как самой гипергликемией, так и сопутствующей плацентарной дисфункцией [91].

Ключевым аспектом нашего исследования является достоверно более высокая частота ЗРП в основной группе по сравнению с группой контроля, достигающая к 36-38 неделям 18% у пациенток на диетотерапии и 4,7% на инсулинотерапии против 2,9% в контрольной группе. Данные результаты согласуются с тем, что патогенетической основой этого осложнения является хроническая плацентарная дисфункция, развивающаяся на фоне материнской гипергликемии и эндотелиопатии. Микроангиопатические изменения в плаценте приводят к нарушению ее перфузионной функции и транспорта питательных веществ, что в конечном итоге ограничивает рост плода [77].

Всемирные данные убедительно демонстрируют, что ГСД является независимым фактором риска развития макросомии плода. В нашем исследовании частота диагностики крупного плода в группе ГСД, компенсированного диетой, составила 24,7%, а в группе, потребовавшей инсулинотерапии, — 8%, что значительно превышает показатель контрольной группы (1,4%). Распространенность макросомии плода, диагностируемой при массе тела новорожденного свыше 4000 г достигает 15–45%. Основным патогенетическим звеном, объясняющим повышенную частоту макросомии при ГСД, является усугубление физиологической инсулинорезистентности у матери. Гипергликемия у беременной приводит к увеличению трансплацентарного переноса глюкозы к плоду, что в свою очередь стимулирует компенсаторную гиперсекрецию инсулина  $\beta$ -клетками его поджелудочной железы. Поскольку инсулин является ключевым анаболическим гормоном, это приводит к усиленному отложению жировой ткани и прогрессирующему увеличению массы тела плода, формируя макросомию [104].

Анализ течения родов у пациенток с ГСД выявил ряд важных особенностей, влияющих на акушерскую тактику и перинатальные исходы. Отмечалась достоверно более высокая частота экстренного кесарева сечения (КС) в основной группе (16%) по сравнению с контрольной (5,7%;  $p=0,033$ ). Этот результат согласуется с данными крупных исследований, которые также демонстрируют увеличение частоты оперативного родоразрешения, особенно по экстренным показаниям, у женщин с ГСД [108, 125]. В исследовании НАРО при “анализе

показателей уровня глюкозы как непрерывных переменных каждый из них был значимым предиктором первичного кесарева сечения, причём повышение уровня глюкозы на 1 ммоль/л было связано с увеличением вероятности родоразрешения путём кесарева сечения на 8–11%” [97].

По данным В.А. Петрухина и соавторов, частота КС у беременных с ГСД составляет 28,8-46,6%, при этом основными его причинами служат крупные размеры плода, клинически узкий таз, слабость родовой деятельности, дистоция плечиков и острая гипоксия плода [33]. В нашем исследовании основными показаниями к экстренному КС в группе ГСД явились нарушения состояния плода (задержка роста плода, нарушение маточно-плацентарного кровотока, патологический тип КТГ. Это позволяет предположить, что ведущей причиной повышенной частоты экстренных вмешательств является хроническая фетоплацентарная недостаточность. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование предложенной балльной системы оценки риска позволяет более точно определить оптимальные сроки родоразрешения и минимизировать риск неблагоприятных неонатальных исходов у пациенток с гестационным сахарным диабетом.

Анализ состояния новорожденных, рожденных от матерей с ГСД, выявил ряд значимых отличий по сравнению с контрольной группой, что отражает влияние материнской гипергликемии на фетоплацентарный комплекс и плод. Достоверно более частое наличие легкой асфиксии (оценка по Апгар 6-7 баллов) на 1-й минуте жизни у новорожденных от матерей с ГСД (26% против 11,4% в контроле;  $p < 0,05$ ) согласуется с данными крупных исследований, которые также демонстрируют повышенный риск низких оценок по Апгар на 1-й минуте при ГСД [108, 91]. В последнем исследовании также не было получено четких доказательств различий в вероятности низкой оценки по шкале Апгар на 5й минуте. Важно отметить, что к 5-й минуте жизни оценки по Апгар в обеих группах сравнивались и не имели значимых различий, что может свидетельствовать о хороших компенсаторных возможностях новорожденных и эффективности проводимых реанимационных

мероприятий, однако исходная низкая оценка остается важным маркером перенесенного дистресса.

Целью одного из ретроспективных когортных исследований было изучение связи между ранним началом ГСД и неблагоприятными исходами у новорожденных и детей, сравнив ее с моделью позднего начала ГСД. Различий между ранним и поздним началом ГСД в отношении неблагоприятных исходов для новорожденных не наблюдалось [60].

Наиболее ярко влияние ГСД на плод проявилось в структуре соматической патологии новорожденных. У детей от матерей с ГСД была выявлена поляризация нарушений физического развития: с одной стороны, достоверно чаще диагностировалась ЗРП и признаки хронической гипоксии, а с другой — макросомия. В контрольной группе эти показатели были значительно ниже. Патогенез макросомии хорошо изучен и объясняется фетальной гиперинсулинемией в ответ на материнскую гипергликемию [4]. В то же время, высокая частота ЗРП, выявленная в нашем исследовании, подчеркивает роль сосудистых осложнений ГСД и плацентарной дисфункции, приводящей к хронической фетальной гипоксии и нарушению поступления нутриентов. Например, в одном из исследований было выявлено, что материнская сосудистая мальперфузия является наиболее распространенным поражением плаценты при ГСД и она связана с повышенным риском рождения ребенка с низкой для своего гестационного возраста массой тела, с преждевременными родами и гипертензивными нарушениями беременности [114].

Гистологическое исследование плацент в нашем исследовании предоставило объективное морфологическое подтверждение патофизиологических процессов, лежащих в основе осложнений ГСД. Ключевой и наиболее значимой находкой явилось достоверно более частое выявление нарушений ремоделирования спиральных артерий, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией, в основной группе (44,7% против 11,4% в контроле;  $p < 0,001$ ).

При исследовании плацент беременностей с ФПН выявлялись характерные изменения: увеличение количества незрелых ворсин с рыхлой стромой, нарушение

ветвления ворсинчатого дерева, очаги склерозированных терминальных ворсин, микроциркуляторные нарушения (стазы и кровоизлияния), а также признаки воспалительной инфильтрации в децидуальной ткани. Наиболее частыми морфологическими маркерами ФПН являлись компенсаторные реакции (гиперплазия ворсин, ангиоматоз), дистрофические изменения (фиброз, гиалиноз), сосудистые нарушения (тромбозы, вазоконстрикция) и кальцификация базальной пластинки. Полученные данные согласуются с результатами современных исследований [25, 107], подтверждающих системный характер структурных изменений плаценты при ФПН и их связь с нарушениями адаптационных механизмов.

Согласно исследованию Patrycja Jarmuzek и соавторов изменение развития плаценты и последующая сосудистая дисфункция наблюдаются у 6 из 7 женщин с разной степенью тяжести диабета. Большинство плацент от беременностей с ГСД демонстрируют типичные гистологические изменения, такие как незрелость ворсинок, ворсинчатый фибриноидный некроз, хорангиоз и повышенный ангиогенез. Тип дисфункции зависит от того, на каком сроке беременности произошли нарушения гликемии. Как правило, “если нарушение метаболизма глюкозы диагностируется на ранних сроках беременности, наблюдаются в основном структурные дисфункции. ГСД, выявляемый на поздних сроках беременности, в большей степени влияет на функцию плаценты. Более того, многие исследования предполагают, что диабетические изменения плаценты связаны с воспалением и оксидативным стрессом, которые могут привести к хронической гипоксии плода” [103]. Таким образом, ГСД является гетерогенным состоянием, которое может приводить к диаметрально противоположным нарушениям роста плода в зависимости от преобладающего патогенетического механизма - метаболического или сосудистого - у конкретной пациентки.

Выявленное в ходе настоящего исследования существенное повышение уровня асимметричного диметиларгинина у беременных с ГСД и ЗРП перекликается с результатами работ, посвящённых изучению эндотелиальной дисфункции при осложнённой беременности. В исследовании Aldámiz-Echevarría

L. и Andrade F. продемонстрировано, что ADMA выступает ключевым маркером дисфункции эндотелия, а его повышение коррелирует с нарушением плацентарного кровотока. Полученные нами данные — 78,3% пациенток с ЗРП имели уровень ADMA выше 123 нг/мл — не только подтверждают эти сведения, но и дополняют их новым аспектом: соотношение ADMA/SDMA более 1,2 продемонстрировало более высокую специфичность в качестве предиктора ЗРП по сравнению с изолированным определением ADMA [56].

Этот вывод перекликается с работой Liu X. и соавторов, где авторы доказали, что именно дисбаланс между ADMA и SDMA приводит к подавлению синтеза оксида азота (NO) и вазоконстрикции [81].

Выявленная в нашем исследовании ассоциация полиморфизмов генов eNOS и TCF7L2 с риском ЗРП при ГСД находит подтверждение в ряде современных работ. Например, в исследовании Cuilin Zhang, Wei Bao и соавторов, проведенном в 2013 году, была установлена связь аллельных вариантов TCF7L2 с нарушением толерантности к глюкозе у беременных. В систематический обзор было включено 29 статей, в которых описывались ассоциации 12 однонуклеотидных полиморфизмов из 10 генов. Среди них генетические варианты в гене TCF7L2 показали наиболее сильную ассоциацию с риском ГСД: ОИШ (95% ДИ) составило 1,44 (1,29–1,60,  $p < 0,001$ ). Однако авторы не анализировали влияние этих полиморфизмов на плацентарную функцию [87].

Также связь полиморфизма генов с развитием ГСД изучалась в исследовании Башмаковой Н.В., в рамках которого была проведена оценка ассоциации четырех полиморфных вариантов в генах KCNJ11 (C>T), PPARG (P12A C>G), TCF7L2 (IVS3 C>T) и TCF7L2 (IVS4 G>T) с риском развития ГСД. Статистический анализ выявил достоверные различия в распределении частот вариантных аллелей и генотипов между группой пациенток с ГСД и контрольной группой. Полученные данные свидетельствовали о наличии значимой связи изученных однонуклеотидных полиморфизмов с предрасположенностью к формированию ГСД [9].

Разработанная балльная система может дополнить алгоритмы, предложенные в клинических рекомендациях по ГСД, где акцент делается на контроль гликемии, но отсутствуют критерии стратификации риска ЗРП. Наши данные показывают, что даже при нормальных показателях глюкозы крови на фоне терапии ГСД комбинация ADMA/SDMA  $>1,2$  с полиморфизмом генов требуют усиленного мониторинга.

Критически важным для интерпретации наших результатов является их сравнение с фундаментальным исследованием Burton G.J. и Jauniaux E., опубликованным в *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Авторы этой работы впервые систематически обосновали, что недостаточность ремоделирования спиральных артерий является ключевым патогенетическим механизмом развития ЗРП. В нашем исследовании гистологический анализ плацент подтвердил эту концепцию - нарушения ремоделирования сосудов действительно были выявлены у 44,7% пациенток с ГСД, сопровождавшимся ЗРП [67].

Полученные результаты согласуются с данными международных исследований, посвящённых роли ADMA и генетических факторов в патогенезе ЗРП, вместе с тем предлагая более точные прогностические критерии в виде соотношения ADMA/SDMA более 1,2. Интеграция клинических, биохимических и генетических маркёров в балльную систему оценки позволяет повысить точность диагностики по сравнению с существующими подходами: AUC 0,89 против 0,65–0,75 для изолированных показателей. Полученные данные указывают на целесообразность пересмотра действующих клинических рекомендаций по ведению ГСД с включением в протокол обязательной оценки маркёров эндотелиальной дисфункции.

## ВЫВОДЫ

1. У беременных с гестационным сахарным диабетом возможно развитие задержки роста плода и плацентарной недостаточности, прогнозирование и ранняя диагностика которых могут быть проведены с использованием комплексной оценки данных анамнеза, клинико-лабораторного обследования, ультразвуковой эхографии и доплерометрии, а также оценки биохимических (ADMA, SDMA) и генетических (eNOS, TCF7L2) маркеров, что позволяет добиться снижения тяжелой неонатальной заболеваемости и неонатальных потерь.
2. У беременных с гестационным сахарным диабетом отмечается достоверное повышение асимметричного диметиларгинина (ADMA) выше 123 нг/мл и симметричного диметиларгинина (SDMA) выше 135 нг/мл, что свидетельствует о выраженной эндотелиальной дисфункции и коррелирует с развитием плацентарной недостаточности и задержки роста плода и требует усиленного мониторинга и своевременного родоразрешения.
3. Соотношение ADMA/SDMA  $>1,2$  является значимым прогностическим маркером задержки роста плода при гестационном сахарном диабете, обладая высокой специфичностью (82,7%) и умеренной чувствительностью (69,6%).
4. Наличие сочетанного полиморфизма генов eNOS и TCF7L2 у беременных с гестационным сахарным диабетом увеличивает риск развития задержки роста плода в 6,8 раз, что подтверждает роль генетических факторов в патогенезе осложнений беременности.
5. Раннее выявление риска плацентарной недостаточности и задержки роста плода у беременных с гестационным сахарным диабетом с последующим динамическим наблюдением и усиленным УЗИ-мониторингом позволяет оптимизировать тактику ведения беременности, осложненной гестационным сахарным диабетом, снизить перинатальные риски, в частности может способствовать снижению частоты экстренного кесарева сечения в 2 раза, уменьшению рисков задержки роста плода в 7 раз, и снизить частоту критических состояний новорожденных путем оптимизации сроков родоразрешения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью раннего выявления риска задержки роста плода при ГСД рекомендуется включить определение уровня ADMA, SDMA и их соотношения (ADMA/SDMA) в алгоритм обследования беременных после постановки диагноза ГСД при первичном обследовании уровня глюкозы либо при проведении ПГТТ.

2. Для стратификации риска осложнений беременности следует проводить генетическое тестирование на полиморфизмы генов eNOS и TCF7L2 у беременных с ГСД после установки диагноза.

3. Рекомендуется использовать разработанную математическую модель прогнозирования ЗРП при ГСД для индивидуального планирования тактики ведения беременности и определения сроков родоразрешения. При выявлении умеренного риска (18-32%) рекомендуется усиленный мониторинг состояния плода, УЗИ с доплерометрией не реже 1 раза в 2 недели, коррекция терапии ГСД при необходимости; при выявлении высокого риска (76% и выше) рекомендована плановая госпитализация, УЗ- и КТГ-мониторинг не реже 1 раза в 3 дня, а также рассмотреть более раннее родоразрешение на основании оценки состояния плода.

4. Целесообразно усилить мониторинг состояния плода (УЗИ с доплерометрией, КТГ) у беременных с ГСД и высоким риском ЗРП (ADMA/SDMA >1,2 или наличие полиморфизмов) с частотой не реже 1 раза в 2 недели и рассматривать более раннее родоразрешение (после 34 недель) у пациенток с комбинацией неблагоприятных маркеров (ADMA/SDMA >1,2 + полиморфизм eNOS/TCF7L2) для снижения перинатальных рисков.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ГСД – гестационный сахарный диабет

ЗРП – задержка роста плода

СЗРП – синдром задержки роста плода

SGA – малый для гестационного возраста плод

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ПЭ – преэклампсия

ИР – индекс резистентности

ПИ – пульсационный индекс

СДО – систоло-диастолическое отношение

АП – артерии пуповины

СМА – средняя мозговая артерия

МА – маточные артерии

БПР – бипариетальный размер

ДБ – длина бедра

ОЖ – окружность живота

ИАЖ – индекс амниотической жидкости

ПМП – предполагаемая масса плода

МПК – маточно-плацентарный кровоток

ППК – плодово-плацентарный кровоток

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

ВРВНК – варикозное расширение вен нижних конечностей

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

95% ДИ – 95% доверительный интервал

ОШ – отношение шансов

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Н. В. Ранние этапы становления системы мать-плацента-плод / Н. В. Александрова, О. Р. Баев // *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 8. – С. 4-10.
2. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / Р. Н. Родионов, И. О. Блохин, М. М. Галагудза [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2008. – Т. 14. – № 4. – С. 306-314.
3. Ахметова, Е. С. Патологические и генетические изменения в организме беременной при гестационном сахарном диабете / Е. С. Ахметова // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2017. – Т. 66. – № 5. – С. 27-36.
4. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции при плацентарной недостаточности и задержке роста плода у беременных с гестационным сахарным диабетом / Ф. Н. Алиева, И. В. Игнатко, М. И. Мэлэк [и др.] // *Женское здоровье и репродукция*. – 2025. – № 3 (68). – С. 1-8.
5. Взаимосвязь липидного обмена и инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете / В. А. Афонина, Н. В. Батрак, А. И. Малышкина, Н. Ю. Сотникова // *Акушерство и гинекология*. – 2022. – Т. 7. – С. 13-20.
6. Влияние общих патогенетических механизмов преэклампсии и гестационного сахарного диабета на их клинические проявления и строение плаценты / М. В. Шамаракова, Н. В. Низяева, Г. О. Зайратьянц [и др.] // *Клиническая и экспериментальная морфология*. – 2024. – Т. 13. – № 2. – С. 5-13.
7. Возможности прогнозирования и особенности течения различных фенотипических форм синдрома задержки роста плода / Д. И. Якубова, И. В. Игнатко, А. Д. Меграбян [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2022. – Т. 21. – № 6. – С. 35-42.
8. Генетические аспекты клинической эффективности агонистов глюкагоноподобного пептида 1-го типа / Е. Л. Головина, И. Р. Гришкевич, О. Е. Ваизова [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2023. – Т. 95. – № 3. – С. 274-278.

9. 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.
10. Гестационный сахарный диабет и гипотиреоз: две стороны одной проблемы / М. Л. Леффад, Н. М. Старцева, С. М. Семятов [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2023. – Т. 8. – № 2. – С. 120-128.
11. Гестационный сахарный диабет: скрининг и диагностические критерии в ранние сроки беременности / М. Е. Абрамова, З. С. Ходжаева, К. А. Горина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 5. – С. 25-32.
12. Декомпенсированная плацентарная недостаточность и критическое состояние плода / И. В. Игнатко, М. А. Карданова, Ю. И. Толкач, И. А. Федюнина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14. – № 5. – С. 36-46.
13. Демидова, Т. Ю. Молекулярно-генетические особенности развития сахарного диабета и возможности персонализации терапии / Т. Ю. Демидова, С. Г. Зенина // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23. – № 5. – С. 467-474.
14. Демидова, Т. Ю. Патологические аспекты развития гестационного сахарного диабета / Т. Ю. Демидова, Ф. О. Ушанова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – Т. 3. – № 10-2. – С. 86-91.
15. Дифференциальная диагностика ранней и поздней форм синдрома задержки развития плода / И. В. Игнатко, Ю. В. Денисова, Ю. А. Филиппова, А. О. Дубинин // Уральский медицинский журнал. – 2020. – № 12 (195). – С. 91-97.
16. Задержка роста плода при гестационном сахарном диабете: от патогенеза к тактике ведения / И. В. Игнатко, Ф. Н. Алиева, А. А. Чурганова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2024. – № 8. – С. 14-23.
17. Замалеева, Р. С. Современные представления о лечении, профилактике, диагностике и прогнозировании задержки развития плода / Р. С. Замалеева, Н. А. Черепанова, Е. А. Гафарова // Ремедиум Приволжье. – 2018. – № 2 (162). – С. 18-21.

18. Иакашвили, С. Н. Влияние состояния фетоплацентарного комплекса после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона на подготовку организма к родам: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Иакашвили Софико Нугзаровна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2018. – 161 с.
19. Использование доплерографии глазных артерий в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии / М. И. Мэлэк, И. В. Игнатко, Е. В. Тимохина [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2025. – Т. 19. – № 3. – С. 341-350.
20. Клинико-anamнестические факторы риска развития преэклампсии как осложнения гестационного сахарного диабета / В. Е. Радзинский, В. М. Грабовский, А. А. Епишкина-Минина, М. Б. Хамошина, А. А. Оразмурадов // Доктор.Ру. – 2024. – Т. 23. – № 2. – С. 7-11.
21. Клинические рекомендации. Гестационный сахарный диабет / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2024. – С. 6.
22. Клинические рекомендации. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 2022. – С. 20.
23. Курцер, М. А. Перинатальная смертность и пути ее снижения / М. А. Курцер // Международный медицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 58-60.
24. Матейкович, Е. А. Неблагоприятные исходы беременности и гестационный сахарный диабет: от исследования НАРО к современным данным / Е. А. Матейкович // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 2. – С. 13-20.
25. Морфологические и иммуногистохимические параметры хронической плацентарной недостаточности при преэклампсии / Л. В. Кулида, Е. А. Рокотянская, И. А. Панова [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2020. – Т. 28. – № 4. – С. 449-461.
26. Особенности течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом / З. С. Ходжаева, Н. В. Снеткова, К. Т. Муминова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 7. – С. 47-52.

27. Особенности углеводного обмена и системы гемостаза при преэклампсии и синдроме задержки роста плода у беременных с гестационным сахарным диабетом / Н. В. Палиева, Т. Л. Боташева, Ю. А. Петров [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 2. – С. 69-76.
28. Особенности фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у беременных, перенесших COVID-19 / И. В. Игнатко, А. Д. Меграбян, Т. Е. Кузьмина, Ф. Н. Алиева, М. И. Мэлэк // *Доктор. Ру*. – 2023. – Т. 22. – № 5. – С. 7-13.
29. Отурина, В. С. Задержка развития плода – современные подходы к диагностике / В. С. Отурина // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2010. – Т. 59. – № 5. – С. 89-94.
30. Оценка концентрации sICAM-1 в сыворотке крови беременных и продукции sICAM-1 тканью плаценты / Д. И. Соколов, М. В. Лесничия, Э. А. Аминова [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2009. – Т. 58. – № 1. – С. 44-49.
31. Передеряева, Е. Б. Роль тромбофилии в патогенезе осложнений беременности у женщин с метаболическим синдромом / Е. Б. Передеряева, Т. Б. Пшеничникова, А. Д. Макацария // *Практическая медицина*. – 2013. – № 7 (76). – С. 32-41.
32. Песегова, С. В. Персонализированный подход к тактике ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Песегова Светлана Вячеславовна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2023. – 133 с.
33. Петрухин, В. А. Гестационный сахарный диабет / В. А. Петрухин, Ф. Ф. Бурумкулова // *Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева*. – 2014. – Т. 1. – № 1. – С. 48-51.
34. Подзолков, В. И. Роль асимметричного диметиларгинина в развитии артериальной гипертензии / В. И. Подзолков, Т. А. Сафронова, Д. У. Наткина // *Клиническая медицина*. – 2017. – Т. 95. – № 11. – С. 965-970.

35. Ранняя и поздняя формы задержки роста плода. Факторы риска и осложнения раннего неонатального периода / И. В. Игнатко, И. М. Богомазова, Е. В. Тимохина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2023. – Т. 22. – № 6. – С. 5-12.
36. Роль генетических факторов в формировании индивидуальной предрасположенности к ишемическому инсульту / В. И. Корчагин, К. О. Миронов, О. П. Дрибноходова [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10. – № 1. – С. 65-75.
37. Роль инсулинорезистентности в механизмах адаптации и формировании патологии послеродового и раннего неонатального периодов / И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков, В. Л. Тютюнник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2022. – Т. 2. – С. 28-36.
38. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции / Э. Б. Попыхова, Т. В. Степанова, Д. Д. Лагутина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66. – № 1. – С. 47-55.
39. Сидоренко, В. Н. Предикторы эндотелиальной дисфункции в патогенезе преэклампсии / В. Н. Сидоренко, Л. И. Зенько // Медицинский журнал. – 2020. – № 4. – С. 15-21.
40. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом / Л. А. Харитоновна, О. В. Папышева, Г. А. Катайш, Т. М. Юдина, Д. С. Богомаз // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 3. – С. 26-31.
41. Сравнительный анализ влияния факторов риска на течение и исходы беременности при гестационном сахарном диабете / О. Р. Григорян, Р. К. Михеев, А. Н. Куринова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67. – № 3. – С. 78-86.
42. Сравнительный анализ морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса при сахарном диабете (обзор литературы) / О. Р. Григорян, Ю. С. Абсатарова, Р. К. Михеев, Е. Н. Андреева // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66. – № 2. – С. 85-92.

43. Стратегии лечения гестационного сахарного диабета / О. И. Мищенко, А. А. Марцияш, К. Б. Мозес [и др.] // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2020. – № 2 (81). – С. 61-67.
44. Стрижаков, А. Н. Комплексная оценка степени тяжести хронической плацентарной недостаточности / А. Н. Стрижаков, И. С. Липатов, Ю. В. Тезиков // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 3. – С. 20-25.
45. Стрижаков, А. Н. Фетоплацентарная недостаточность: патогенез, диагностика, лечение / А. Н. Стрижаков, Т. Ф. Тимохина, О. Р. Баев // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2003. – Т. 2. – № 2. – С. 53-63.
46. Стрижаков, А. Н. Этиология и патогенез антенатальной гибели плода / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, Ю. Ю. Попова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2012. – Т. 11. – № 3. – С. 31-40.
47. Структура развития факторов риска, распространенность, диагностика и методы лечения гестационного сахарного диабета (обзор) / И. В. Костенко, И. Е. Рогожина, Г. В. Суханкина, С. А. Рыжкина // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2011. – Т. 7. – № 2. – С. 534-541.
48. Сытых, О. Н. Особенности функционального состояния эндотелия и системы гемостаза в формировании плацентарной недостаточности у пациенток с гестационным сахарным диабетом без инсулинопотребности / О. Н. Сытых, Н. В. Путилова, Т. Б. Третьякова // *Вестник охраны материнства и младенчества*. – 2024. – Т. 1. – № 1. – С. 78-85.
49. Ультразвуковые предикторы формирования макросомии при гестационном сахарном диабете / С. Н. Лысенко, М. А. Чечнева, Ф. Ф. Бурумкулова [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2019. – Т. 22. – № 4. – С. 358-366.
50. Фетоплацентарная недостаточность (патогенез, диагностика, терапия, профилактика): руководство для врачей / В. Ф. Коколина, А. В. Картелишев, О. А. Васильева. – М.: Медпрактика-М, 2006. – С. 224.
51. Физиология и патология плода / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, Л. Д. Белоцерковцева, И. В. Игнатко. – М.: Медицина, 2004. – С. 180-240.

52. Чаплыгина, Е. В. Гестационный сахарный диабет как фактор риска развития неблагоприятных исходов беременности / Е. В. Чаплыгина, Е. Н. Гужвина // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2021. – Т. 5. – С. 215-219.
53. Щербаков, В. И. Апоптоз в трофобласте и его роль при патологии беременности / В. И. Щербаков // Успехи современной биологии. – 2011. – Т. 131. – № 2. – С. 145-158.
54. Якубова, Д. И. Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: критерии диагностики и акушерская тактика: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Якубова Диана Исрафиловна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). – Москва, 2023. – 153 с.
55. A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Korean women / S. H. Kwak, S. H. Kim, Y. M. Cho [et al.] // Diabetes. – 2012. – Vol. 61. – № 2. – P. 531-541.
56. Aldámiz-Echevarría, L. Asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction and renal disease / L. Aldámiz-Echevarría, F. Andrade // International Journal of Molecular Sciences. – 2012. – Vol. 13. – № 9. – P. 11288-11311.
57. Altered perlecan expression in placental development and gestational diabetes mellitus / W. C. Yang, T. H. Su, Y. C. Yang [et al.] // Placenta. – 2005. – Vol. 26. – № 10. – P. 780-788.
58. Aplin, J. Maternal influences on placental development / J. Aplin // Seminars in Cell & Developmental Biology. – 2000. – Vol. 11. – № 2. – P. 115-125.
59. Association analysis of 6,736 UK subjects provides replication and confirms TCF7L2 as a type 2 diabetes susceptibility gene with a substantial effect on individual risk / C. J. Groves, E. Zeggini, J. Minton [et al.] // Diabetes. – 2006. – Vol. 55. – № 9. – P. 2640-2644.
60. Association between the early or late onset of gestational diabetes mellitus with neonatal adverse outcomes: a retrospective cohort study / F. V. D. De Souza Reis, C. I.

- S. Filho, L. Sobrevia [et al.] // *Clinical Diabetes and Endocrinology*. – 2024. – Vol. 10. – № 1. – P. 45.
61. Association of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, and C-reactive protein with the risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study of rural Thais / J. Lainampetch, P. Panprathip, C. Phosat [et al.] // *Journal of Diabetes Research*. – 2019. – Vol. 2019. – № 1.
62. Audette, M. C. Screening for fetal growth restriction and placental insufficiency / M. C. Audette, J. C. Kingdom // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2018. – Vol. 23. – № 2. – P. 119-125.
63. Baschat, A. A. Considering evidence in the management of fetal growth restriction / A. A. Baschat // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2021. – Vol. 57. – № 1. – P. 25-28.
64. Ben-Haroush, A. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes / A. Ben-Haroush, Y. Yogev, M. Hod // *Diabetic Medicine*. – 2004. – Vol. 21. – № 2. – P. 103-113.
65. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies / J. G. Lalor, B. Fawole, Z. Alfirevic, D. Devane // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2008. – № 1.
66. Blackwell, S. The biochemistry, measurement and current clinical significance of asymmetric dimethylarginine / S. Blackwell // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2010. – Vol. 47. – № 1. – P. 17-28.
67. Burton, G. J. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction / G. J. Burton, E. Jauniaux // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 218. – № 2. – P. 745-761.
68. Catalano, P. M. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? / P. M. Catalano, S. Hauguel-De Mouzon // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2011. – Vol. 204. – № 6. – P. 479-487.
69. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia / R. J. Levine, S. E. Maynard, C. Qian [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350. – № 7. – P. 672-683.

70. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2021 / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 44. – № Supplement\_1. – P. 15-33.
71. Clinical phenotypes for risk stratification in small-for-gestational-age fetuses / S. Ruiz-Martinez, J. L. Delgado, C. Paules [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2022. – Vol. 59. – № 4. – P. 490-496.
72. Comparative studies of the gut microbiota in the offspring of mothers with and without gestational diabetes / M. K. W. Crusell, T. H. Hansen, T. Nielsen [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2020. – Vol. 10.
73. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid–base status of growth-restricted fetuses / S. Turan, O. M. Turan, C. Berg [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2007. – Vol. 30. – № 5. – P. 750-756.
74. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure / S. J. Gordijn, I. M. Beune, B. T. A. Thilaganathan [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2016. – Vol. 48. – № 3. – P. 333-339.
75. Continuous glucose monitoring profiles in pregnancies with and without gestational diabetes mellitus / C. Durnwald, R. W. Beck, Z. Li [et al.] // *Diabetes Care*. – 2024. – Vol. 47. – № 8. – P. 1333-1341.
76. Demir, R. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta / R. Demir, Y. Seval, B. Huppertz // *Acta Histochemica*. – 2007. – Vol. 109. – № 4. – P. 257-265.
77. Desoye, G. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy / G. Desoye, C. J. Nolan // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59. – № 6. – P. 1089-1094.
78. Desoye, G. The human placenta in gestational diabetes mellitus: the insulin and cytokine network / G. Desoye, S. Hauguel-de Mouzon // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – № Supplement\_2. – P. 120-126.
79. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline / R. S. Legro, S. A. Arslanian, D. A. Ehrmann [et al.] // *The*

Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013. – Vol. 98. – № 12. – P. 4565-4592.

80. Diagnostic accuracy of placental growth factor and ultrasound parameters to predict the small-for-gestational-age infant in women presenting with reduced symphysis–fundus height / M. Griffin, P. T. Seed, L. Webster [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2015. – Vol. 46. – № 2. – P. 182-190.

81. Effect of asymmetric dimethylarginine (ADMA) on heart failure development / X. Liu, L. Hou, D. Xu [et al.] // *Nitric Oxide*. – 2016. – Vol. 54. – P. 73-81.

82. Effect of impaired glucose tolerance during pregnancy on the expression of VEGF receptors in human placenta / M. Marini, D. Vichi, A. Toscano [et al.] // *Reproduction, Fertility and Development*. – 2008. – Vol. 20. – № 7. – P. 789-801.

83. Excessive maternal weight and diabetes are risk factors for macrosomia: a cross-sectional study of 42,663 pregnancies in Uruguay / J. Pereda, I. Bove, M. M. Pineyro // *Frontiers in Endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 588443.

84. Expressions of VEGF-A and VEGFR-2 in placentae from GDM pregnancies / Q. Meng, L. Shao, X. Luo [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2016. – Vol. 14. – № 1. – P. 61.

85. Fetal growth restriction: current diagnostic criteria, management of pregnancy and labor / M. A. Kurtser, L. G. Sichinava, D. I. Shishkina [et al.] // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. – 2023. – Vol. 22. – № 1. – P. 5-11.

86. Figueras, F. An integrated approach to fetal growth restriction / F. Figueras, E. Gratacos // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2017. – Vol. 38. – P. 48-58.

87. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review / C. Zhang, W. Bao, Y. Rong [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2013. – Vol. 19. – № 4. – P. 376-390.

88. Gestational diabetes and fetal overgrowth: time to rethink screening guidelines / E. Chiefari, P. Quaresima, F. Visconti [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2020. – Vol. 8. – № 7. – P. 561-562.

89. Gestational diabetes and preeclampsia – similar risk factor profiles? / S. Schneider, N. Freerksen, S. Röhrig [et al.] // *Early Human Development*. – 2012. – Vol. 88. – № 3. – P. 179-184.
90. Gestational diabetes mellitus / H. D. McIntyre, P. Catalano, C. Zhang [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2019. – Vol. 5. – № 1. – P. 47.
91. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / W. Ye, C. Luo, J. Huang [et al.] // *BMJ*. – 2022. – Vol. 377.
92. Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health / P. Saravanan, L. A. Magee, A. Banerjee [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2020 / American Diabetes Association – Vol. 8. – № 9. – P. 793-800.
93. Gestational Weight Gain Guideline / Institute of Medicine. – 2009.
94. Glycemic control and fetal growth of women with diabetes mellitus and subsequent hypertensive disorders of pregnancy / M. Morikawa, E. Kato-Hirayama, M. Mayama [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15. – № 3.
95. Growth factor concentrations and their placental mRNA expression are modulated in gestational diabetes mellitus: possible interactions with macrosomia / O. Grissa, A. Yessoufou, I. Mrisak [et al.] // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2010. – Vol. 10. – № 1. – P. 7.
96. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia / B. E. Metzger, L. P. Lowe, A. R. Dyer [et al.] // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126. – № 6. – P. e1545-e1552.
97. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes: the HAPO study cooperative research group / HAPO Study Cooperative Research Group // *Obstetrical & Gynecological Survey*. – 2008. – Vol. 63. – № 10. – P. 615-616.
98. IDF Diabetes Atlas / N. H. Cho, J. E. Shaw, S. Karuranga [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2018. – Vol. 138. – P. 271-281.
99. Impact of adding abdominal circumference to the definition of fetal growth restriction / C. A. Combs, R. Castillo, G. W. Webb, A. del Rosario // *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. – 2021. – Vol. 3. – № 4. – P. 100382.

100. Interleukin (IL)-6: a friend or foe of pregnancy and parturition? Evidence from functional studies in fetal membrane cells / C. Omere, L. Richardson, G. R. Saade [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 891.
101. Intrauterine growth restriction due to gestational diabetes: from pathophysiology to diagnosis and management / Z. Fasoulakis, A. Koutras, P. Antsaklis [et al.] // *Medicina*. – 2023. – Vol. 59. – № 6. – P. 1139.
102. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction / C. C. Lees, T. Stampalija, A. Baschat [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2020. – Vol. 56. – № 2. – P. 298-312.
103. Jarmuzek, P. Placental pathologic changes in gestational diabetes mellitus / P. Jarmuzek, M. Wielgos, D. Bomba-Opon // *Neuroendocrinology Letters*. – 2015. – Vol. 36. – № 2. – P. 101-105.
104. Kc, K. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review / K. Kc, S. Shakya, H. Zhang // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2015. – Vol. 66. – № Suppl. 2. – P. 14-20.
105. Kim, C. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review / C. Kim, D. K. Berger, S. Chamany // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30. – № 5. – P. 1314-1319.
106. Lee, J. Gestational diabetes mellitus: mechanisms underlying maternal and fetal complications / J. Lee, N. K. Lee, J. H. Moon // *Endocrinology and Metabolism*. – 2025. – Vol. 40. – № 1. – P. 10-25.
107. Longtine, M. S. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition / M. S. Longtine, D. M. Nelson // *Seminars in Reproductive Medicine*. – 2011. – Vol. 29. – № 3. – P. 187-196.
108. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by gestational diabetes. A nation-wide study / P. G. Ovesen, D. M. Jensen, P. Damm [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2015. – Vol. 28. – № 14. – P. 1720-1724.

109. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes / V. Lyssenko, R. Lupi, P. Marchetti [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2007. – Vol. 117. – № 8. – P. 2155-2163.
110. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell phenotype switching by trophoblast cells at the maternal-fetal interface / D. Nandy, S. Das, S. Islam, R. Ain // *Placenta*. – 2020. – Vol. 93. – P. 64-73.
111. Moon, J. H. Gestational diabetes mellitus: diagnostic approaches and maternal-offspring complications / J. H. Moon, H. C. Jang // *Diabetes & Metabolism Journal*. – 2022. – Vol. 46. – № 1. – P. 3-14.
112. Perinatal Outcomes in Infants of Mothers with Diabetes in Pregnancy / A. Riskin, O. Itzhaki, D. Bader [et al.] // *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*. – 2020. – Vol. 22. – № 9. – P. 569-575.
113. Pijnenborg, R. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies / R. Pijnenborg, L. Vercruyssen, M. Hanssens // *Placenta*. – 2006. – Vol. 27. – № 9-10. – P. 939-958.
114. Placental maternal vascular malperfusion and adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus / C. M. Scifres, W. T. Parks, M. Feghali [et al.] // *Placenta*. – 2017. – Vol. 49. – P. 10-15.
115. Placental structure in gestational diabetes mellitus / I. Carrasco-Wong, A. Moller, F. R. Giachini [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. – 2020. – Vol. 1866. – № 2.
116. Prediction of the risk of adverse perinatal outcomes in pregnant women with fetal growth restriction / L. G. Sichinava, D. I. Shishkina, L. E. Breusenko [et al.] // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. – 2023. – Vol. 22. – № 2. – P. 7-12.
117. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia / H. Zeisler, E. Llurba, F. Chantraine [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 374. – № 1. – P. 13-22.

118. Predictive value of vascular endothelial growth factor and placenta growth factor for placenta accreta spectrum / A. Faraji, M. Akbarzadeh-Jahromi, S. Bahrami [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2022. – Vol. 42. – № 5. – P. 900-905.
119. Pregnancy environment, and not preconception, leads to fetal growth restriction and congenital abnormalities associated with diabetes / P. J. S. Tsai, Y. Yamauchi, J. M. Riel, M. A. Ward // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 12254.
120. Pregnancy outcome in women with gestational diabetes – A longitudinal study of changes in demography and treatment modalities / U. Moll, S. Olofsson, H. Strevens [et al.] // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. – 2020. – Vol. 99. – № 3. – P. 333-340.
121. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome / H. J. Teede, M. L. Misso, M. F. Costello [et al.] // *Human Reproduction*. – 2018. – Vol. 33. – № 9. – P. 1602-1618.
122. Redman, C. W. G. The six stages of pre-eclampsia / C. W. G. Redman // *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. – 2014. – Vol. 4. – № 3. – P. 246.
123. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes / C. M. Tudela, B. M. Casey, D. D. McIntire, F. G. Cunningham // *Obstetrics & Gynecology*. – 2012. – Vol. 119. – № 5. – P. 983-988.
124. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy / G. J. Burton, A. W. Woods, E. Jauniaux [et al.] // *Placenta*. – 2009. – Vol. 30. – № 6. – P. 473-482.
125. Risk factors and primary indications for cesarean section in women with gestational diabetes mellitus according to Robson classification / A. P. V. De Oliveira, T. A. Zaccara, M. D. C. Bernardi [et al.] // *Clinics*. – 2025. – Vol. 80. – P. 100705.
126. Tain, Y. L. Toxic dimethylarginines: asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA) / Y. L. Tain, C. N. Hsu // *Toxins*. – 2017. – Vol. 9. – № 3. – P. 92.

127. The impact of coexisting gestational diabetes mellitus on the course of preeclampsia / K. Pankiewicz, E. Szczerba, A. Fijałkowska [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – № 21. – P. 6390.
128. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus (Green-top Guideline No. 31) / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. – 2013.
129. The prediction of type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus using lipidomics / M. Lappas, P. A. Mundra, G. Wong [et al.] // *Diabetologia*. – 2015. – Vol. 58. – № 7. – P. 1436-1442.
130. The World Health Organization fetal growth charts: concept, findings, interpretation, and application / T. Kiserud, A. Benachi, K. Hecher [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 218. – № 2. – P. 619-629.
131. Transforming our world: implementing the 2030 agenda through sustainable development goal indicators / B. X. Lee, F. K. Kjaerulf, S. Turner [et al.] // *Journal of Public Health Policy*. – 2016. – Vol. 37. – № Suppl 1. – P. 13-31.
132. Trophoblast organoids as a model for maternal–fetal interactions during human placentation / M. Y. Turco, L. Gardner, R. G. Kay [et al.] // *Nature*. – 2018. – Vol. 564. – № 7735. – P. 263-267.
133. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-receptor expression in placenta of hyperglycemic pregnant women / L. Pietro, S. Daher, M. V. C. Rudge [et al.] // *Placenta*. – 2010. – Vol. 31. – № 9. – P. 770-780.
134. Wei, W. Expression of ADP and TNF- $\alpha$  in patients with gestational diabetes mellitus and its relationship with pregnancy outcomes / W. Wei, X. Zhang // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2020. – Vol. 20. – № 3. – P. 2184-2190.
135. Weissgerber, T. L. Preeclampsia and diabetes / T. L. Weissgerber, L. M. Mudd // *Current Diabetes Reports*. – 2015. – Vol. 15. – № 3. – P. 9.