

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Игнатко Ирина Владимировна

Официальные оппоненты:

Старцева Надежда Михайловна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, профессор кафедры

Капустин Роман Викторович - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», отдел акушерства и перинатологии, заведующий отделом

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени Академика В.И. Краснопольского»

Защита диссертации состоится «14» сентября 2026 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bul., d. 37/1 и на сайте организации <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан «____» _____ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.28
доктор медицинских наук, профессор



Семиков Василий Иванович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного сахарного диабета [Клинические рекомендации «Гестационный сахарный диабет» МЗ РФ, 2024]. 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 [Харитонов Л. А. и соавт., 2018; Moll U. et al., 2020; American Diabetes Association 2021; Durnwald C. et al., 2024]. Частота ГСД во всем мире продолжает неуклонно расти American Diabetes Association 2021; Durnwald C. et al., 2021]. Это связано с увеличением распространенности избыточного веса и ожирения среди женщин репродуктивного возраста [Радзинский В. Е. и соавт., 2024; 2020; Pereda J. et al., 2020; American Diabetes Association 2021].

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 [Харитонов Л. А. и соавт., 2018; Лысенко С. Н. и соавт., 2019; Riskin A. et al., 2020; Мищенко О. И. и соавт., 2020].

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 [Ruiz-Martinez S. и соавт., 2022]. 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 клинко-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 [Audette M. C. и соавт., 2018; Стрижаков А.Н., 2012]. 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 [Сидоренко В. Н. и соавт., 2020]. 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) [Aldámiz-Echevarría L. et al., 2012]. 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 [Родионов Р. Н. и соавт., 2008]. В настоящее время ADMA рассматривается в качестве общепризнанного маркера эндотелиальной дисфункции большинством исследователей. Доказано, что повышенная концентрация ADMA в крови ассоциирована с ЭД [Blackwell S., 2010; Liu X. et al., 2016]. 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 [You-Lin Tain, et al., 2017; Подзолков В. И. и соавт., 2017]. 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 [Корчагин и соавт., 2016].

В нескольких исследованиях изучались связи между генетическими вариантами и риском развития ГСД. Один из Т-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 [Cuilin Zhang et al., 2013].

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 Т-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 на основании комплексного изучения состояния фетоплацентарного комплекса для снижения перинатальной заболеваемости и неблагоприятных перинатальных исходов.

Задачи исследования:

1. Уточнить клинико-анамнестические факторы риска развития ПН и ЗРП 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 влияния гестационного сахарного диабета на прогрессирование плацента-ассоциированных осложнений беременности. Также

проведена оценка кровотока в сосудах маточно-плацентарного и плодового-плацентарного комплексов 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 гестационный сахарный диабет 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 оксида азота 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, в частности взаимосвязь

Теоретическая и практическая значимость работы

В процессе исследования установлено значение уровня метилированных производных аминокислоты L-аргинина, а также наличие полиморфизма генов TCF4 и eNOS в отношении прогнозирования плацентарной недостаточности и выработать прогностическую модель ПН при ГСД на основании 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 Т-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, 2025г.)

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.

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».

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 Т-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.

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.

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), а также заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 135 источников, из них 55 - отечественных авторов, 80 источников зарубежных авторов. Работа изложена на 119 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы, иллюстрирована 27 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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). Набор пациентов проводился в отделениях патологии беременности № 1, 2, 3, в консультативно-диагностическом отделении родильного дома и в женской консультации № 10 Городской клинической больницы имени С.С.Юдина Департамента здравоохранения города Москвы («ГКБ им. С.С. Юдина»).

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.

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 самопроизвольная 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 ГKB 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 ГKB 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 (MMA), 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.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения компании «Microsoft» пакета «Microsoft Office» и статистических программ StatTech v. 2.6.7 и IBM SPSS Statistics 26.0. Метод статистического анализа выбран в соответствии с типом анализируемых данных.

Результаты собственных исследований

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. При проведении ультразвукового исследования в сроки 28-30 недель ЗРП диагностирована у 3(2%) пациенток основной группы на диетотерапии, у одной (0,7%) – на инсулинотерапии; при проведении УЗИ в сроки 32-34 недели ЗРП была диагностирована в основной группе у 6(4%) пациенток 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 1). По данным УЗ-фетометрии у части пациенток была отмечена тенденция к крупному плоду (ПМП и ОЖ более 90 процентиля для данного гестационного срока). Так, среди пациенток основной группы, находящихся на диетотерапии, крупный плод на разных сроках беременности был диагностирован у 37 (24,7%) пациенток; среди беременных основной группы, находящихся на инсулинотерапии – у 12 (8%). В контрольной группе только у 1 (1,4%) пациентки были выявлены УЗ-критерии макросомии плода.

Таблица 1 - 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%)	

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 2).

Таблица 2 - 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%)	

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, согласно лабораторным референсам, оценивался как нормальный при уровне менее 123 нг/мл, повышенным при значении выше 123 нг/мл. Повышенный уровень ADMA был отмечен в основной группе у 78 (52%) пациенток, при этом среди пациенток с ГСД и ЗРП - у 36 из 46 (78,3%) человек, у пациенток с ГСД без ЗРП - у 42 (40,4%) из 104 человек. В контрольной группе ADMA был выше референса у 23 (32,8 %) беременных. Выявлена статистическая значимость ($p < 0.0001$). Таким образом, повышение ADMA ассоциировано с развитием ЗРП при ГСД (ОШ = 5,7). В группе женщин с ГСД без ЗРП уровень ADMA оказался ближе к контрольной группе (различия незначимы). 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 3). В норме концентрация монометиларгинина – MMA 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 MMA, превышающие 188.2 нг/мл, рассматриваются как патологические и ассоциируются с высоким риском развития сосудистых осложнений. При оценке значения монометиларгинина MMA в крови исследуемых пациенток уровень MMA статистически значимо не отличался: в основной группе пациенток у 29 (19,3%) беременных с ГСД было отмечено повышение MMA, при этом среди беременных с ГСД и ЗРП – у 10 (21,7%) человек, с ГСД без ЗРП – у 19 (18,3%) человек; среди пациенток контрольной группы – у 16 (22,3%) женщин было отмечен повышенный уровень MMA ($p = 0,45$) (таблица 4).

При проведении анализа результатов уровня 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. Выявлена статистическая значимость связи наличия ГСД с увеличением SDMA, в то время как группа без ГСД имела значительно меньшую долю повышения SDMA ($p < 0.001$, ОШ = 26,1). Группы с ГСД с ЗРП и без ЗРП имели схожий высокий уровень SDMA, статистически значимо не различались по его уровню ($p > 0.0167$). При этом было выявлено, что SDMA значительно чаще повышался у пациенток на

диетотерапии – выявлены статистически значимые различия между группой с ГСД на дието- и инсулинотерапии ($p < 0,001$, ОШ = 9,13), что может указывать на менее строгий контроль гликемии по сравнению с инсулинотерапией и возможную связь SDMA с инсулинорезистентностью (таблица 5).

Таблица 3 - 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%)

Таблица 4 - Результаты значения MMA в крови исследуемых пациенток

Группа		Нормальный уровень MMA	Повышенный уровень MMA
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%)

Таблица 5- Результаты значения SDMA в крови исследуемых пациенток

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

При проведении анализа результатов расчетных соотношений уровня метилированных производных L-аргинина, а именно (ADMA+SDMA)/MMA, ADMA/MMA, SDMA/MMA, ADMA/SDMA были выявлены статистически значимые различия только в расчетных соотношениях ADMA/SDMA. Для определения диагностической ценности соотношения ADMA/SDMA был проведен ROC-анализ. При пороговом значении $>1,2$ соотношение продемонстрировало чувствительность 69,6% (32 истинно положительных случая из 46) и специфичность 82,7% (86 истинно отрицательных результатов из 104). Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,89 (95% ДИ 0,68-0,84), что указывает на прогностическую способность данного показателя (рисунок 1). Сравнительный анализ с изолированными маркерами показал, что соотношение ADMA/SDMA $>1,2$ обладает более высокой специфичностью (82,7% против 59,6% для изолированного ADMA), хотя и меньшей чувствительностью (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 (таблицы 6, 7). Полученные данные позволяют рекомендовать использование порогового значения $ADMA/SDMA > 1,2$ в качестве дополнительного маркера для прогнозирования ЗРП при ГСД, особенно в случаях, когда результаты ультразвукового исследования неоднозначны. В рамках проводимого исследования также оценивалось наличие полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота eNOS и Т-клеточного транскрипционного фактора TCF7L2. Учитывались как гомозиготная, так и гетерозиготная мутация. Полученные результаты представлены в таблице 8. 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 6 - Исходные данные для определения оптимального порога для соотношения ADMA/SDMA

Соотношение ADMA/SDMA	Есть ЗРП	Нет ЗРП
$> 1,2$	32	18
$\leq 1,2$	14	86

Таблица 7 - 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	$< 0,001$

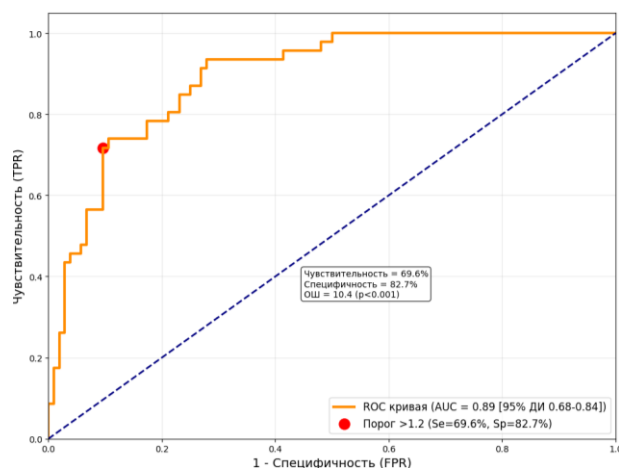


Рисунок 1 – ROC-анализ соотношения ADMA/SDMA для прогноза ЗРП при ГСД

Таблица 8 - Наличие полиморфизма генов eNOS и TCF4 в исследуемых группах

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

Анализ исходов беременности и родов

При оценке качественных особенностей околоплодных вод было отмечено, что у женщин основной группы достоверно чаще отмечался меконияльный характер околоплодных вод – у 22 (14,7%) человек, в сравнении с контрольной группой – у 3 (4,3%) женщин. Различия между группами оказались достоверны ($p = 0.021$), таким образом ГСД может быть ассоциирован с повышенным риском меконияльных вод в родах ввиду развития гипоксии плода. 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 кесаревосечение было проведено у 13 (18,6%) пациенток. Показаниями в этой группе женщин явились рубец на матке после операции кесаревосечения- у 2 (15,4%) пациенток, у 4 (30,8%) женщин были офтальмологические показания к плановому КС, 1 (7,7%) пациентка была прооперирована по поводу задержки роста плода II степени, 4 (30,8%) пациентки были прооперированы по поводу незрелости родовых путей и слабости родовой деятельности, у 1 (7,7%) женщины беременность осложнилась тяжелой преэклампсией, а также у одной (7,7%) пациентки был анатомически узкий таз. 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 ($p = 1.000$). При этом выявленная разница в частоте экстренного кесарева сечения между основной и контрольной группой явилась статистически значимой ($p=0.033$) (таблица 9).

Таблица 9 - 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

*выявлены статистические различия ($p<0,05$)

Особенности состояния новорожденных

У всех обследованных женщин родились живые дети. Результаты оценки состояния новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте показали статистически значимые различия в группах на 1й минуте и отсутствие статистической разницы на 5й минуте. Так, легкая степень асфиксии (6-7 баллов) отмечалась на 1-й минуте жизни у 39 (26%) женщин с ГСД и у 8 (11,4%) женщин без ГСД ($p < 0,05$). На 5й минуте оценка по Апгар в среднем и в основной, и в контрольной группе была примерно одинакова и составляла в среднем 8 ± 1 баллов. Таким образом, тенденция новорожденных к сниженной оценке по шкале Апгар, особенно на 1й минуте, отмечена чаще у детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом. Анализируя частоту соматической патологии у новорожденных исследуемых групп в раннем неонатальном периоде, выявлено, что осложнение в виде задержки роста плода разной степени выраженности (вес при рождении менее 10 перцентилей для соответствующего срока беременности) достоверно чаще диагностировалось у женщин основной группы, также как и диабетическая фетопатия. Тенденция к снижению веса при рождении/наличию признаков хронической гипоксии было выявлено у 47 (31,3%) новорожденных у беременных из основной группы, крупный плод родился у 39 (26%) женщин с ГСД, в то время как в контрольной группе только 3 (4,3%) новорожденных имели ЗРП 1 степени, и один (1,4%) ребенок родился с весом более 4 кг ($p < 0,001$). Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Сравнение перинатальных исходов в основной и контрольной группе

Группа	Основная группа, n=150	Контрольная группа, n=70	p-value	ОШ
ЗРП/признаки гипоксии*	47 (31,3%)	3 (4,3%)	<0,001	10,2
Крупный плод/фетопатия*	39 (26%)	1 (1,4%)	<0,001	24,3

*выявлены статистические различия ($p < 0,05$)

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 11.

Таблица 11 - Интерпретация коэффициентов

Предиктор	Коэффициент (β)	p-value	ОШ (95% ДИ)	Клиническая интерпретация
ADMA/SDMA >1.2	2.38	<0.001	10.8 (4.9-23.7)	В 10.8 раз $\uparrow$ риск ЗРП
eNOS+TCF7L2	1.91	<0.001	6.8 (3.4-13.4)	В 6.8 раз $\uparrow$ риск ЗРП
Константа	-3.15	-	-	Базовый риск при отсутствии факторов

В таблице 12 представлено сравнение чувствительности и специфичности изолированных маркеров с разработанной комбинированной математической моделью.

Таблица 12 - Сравнение с изолированными маркерами

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

Стратификация риска в зависимости от полученного значения p представлена в таблице 13.

Таблица 13 - Интерпретация значения p

К-во 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
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 основании полученных данных разработан алгоритм персонализированного подхода к тактике ведения пациенток с ГСД (рисунок 2)

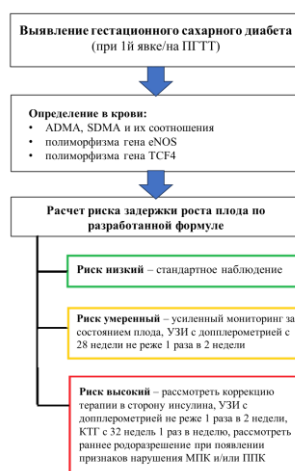


Рисунок 2- Алгоритм персонализированного подхода к тактике ведения пациенток с ГСД

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Алиева Ф.Н.**, Игнатко И.В., Мэлэк М.И., Ниёзова Р.Н., Анохина В.М. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции при плацентарной недостаточности и задержке роста плода у беременных с гестационным сахарным диабетом. **Женское здоровье и репродукция.** 2025. № 3 (68)

2. Игнатко И.В., Меграбян А.Д., Кузьмина Т.Е., **Алиева Ф.Н.**, Мэлэк М.И. Особенности фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у беременных, перенесших COVID-19. **Доктор.Ру.** 2023;22(5):7–13

3. Игнатко И.В., Богомазова И.М., Тимохина Е.В., Белоусова В.С., Завьялов О.В., **Алиева Ф.Н.**, Мэлэк М.И., Романова Е.М., Папко К.С. Ранняя и поздняя формы задержки роста плода. Факторы риска и осложнения раннего неонатального периода. **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** 2023; 22(6): 5–12[Scopus]

4. Игнатко И.В., **Алиева Ф.Н.**, Чурганова А.А., Родионова А.М., Романова Е.М., Усман Из Я., Анохина В.М., Черкашина А.В. Задержка роста плода при гестационном сахарном диабете: от патогенеза к тактике ведения. **Акушерство и гинекология.** 2024; 8: 14-23[Scopus]

5. Мэлэк М.И., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Кузьмина Т.Е., Федюнина И.А., Самойлова Ю.А., **Алиева Ф.Н.**, Григорьян И.С., Подсекаева С.А. Использование доплерографии глазных артерий в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии. **Акушерство, Гинекология и Репродукция.** 2025; 19(3):341-350 [Scopus]

6. **Алиева Ф.Н.**, Игнатко И.В., Мэлэк М.И., Богомазова И.М. «Оценка осложнений беременности при гестационном сахарном диабете и их связь с состоянием фетоплацентарной системы», стр. 4, Материалы форума «XXV Юбилейный Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя»», Москва, 2024 – 220 с. ISBN 978–5–906484–78–9

7. Игнатко И.В., Богомазова И.М., Тимохина Е.В., Белоусова В.С., **Алиева Ф.Н.**, Мэлэк М.И., Романова Е.М., Папко К.С. «Ранняя и поздняя форма задержки роста плода: клиничко-анамнестические факторы риска, осложнения раннего неонатального периода», стр. 58, Материалы конгресса «XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине», М., 2024 – 361 с. ISBN 978–5–906484–74–1

8. Игнатко И.В., Богомазова И.М., Белоусова В.С., Тимохина Е.В., Мэлэк М.И., **Алиева Ф.Н.**, Романова Е.М., Рогова Е.А., Салахутдинова А.Н. «Перинатальная асфиксия: факторы риска и возможности профилактики», стр. 56, Материалы конгресса «XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине», М., 2024 – 361 с.

9. Игнатко И.В., Якубова Д.И., Меграбян А.Д., **Алиева Ф.Н.** «Особенности патогистологического исследования последов при ранней и поздней форме задержки роста плода», стр. 61, Материалы конгресса «XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине», М., 2024 – 361 с. ISBN 978–5-906484–74-1

10. Игнатко И.В., Мэлэк М.И., Богомазова И.М., **Алиева Ф.Н.**, Романова Е.М. «Прогностическая ценность изучения параметров кровотока в глазных артериях у пациенток во время беременности», стр. 124, Материалы конгресса «XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине», М., 2024 – 361 с. ISBN 978–5-906484–74-1

11. Игнатко И.В., **Алиева Ф.Н.**, Богомазова И.М., Мэлэк М.И., Романова Е.М. «Плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода на фоне гестационного сахарного диабета», стр. 189, Материалы конгресса «XVIII Международный конгресс по репродуктивной медицине», М., 2024 – 361 с. ISBN 978–5-906484–74-1

12. Игнатко И.В., Мэлэк М.И., Богомазова И.М., **Алиева Ф.Н.**, Григорьян И.С. «Исследование кровотока в глазных артериях у беременных женщин для целей прогнозирования преэклампсии», стр. 38, Материалы форума «XXV Юбилейный Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя»», Москва, 2024 – 220 с. ISBN 978–5–906484–78–9

13. Мэлэк М.И., Игнатко И.В., Кузьмина Т.Е., Сарахова Д.Х., **Алиева Ф.Н.**, Подсекаева С.А. «Использование доплерографии глазных артерий в прогнозировании и ранней диагностике преэклампсии», стр. 154, Материалы XXXI Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы», Москва, 2025 – 255 с. ISBN 978-5-906484-80-2

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГСД – гестационный сахарный диабет

ЗРП – задержка роста плода

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ИР – индекс резистентности

ПИ – пульсационный индекс

АП – артерии пуповины

СМА – средняя мозговая артерия

МА – маточные артерии

ОЖ – окружность живота

ПМП – предполагаемая масса плода

МПК – маточно-плацентарный кровоток

ППК – плодово-плацентарный кровоток

95% ДИ – 95% доверительный интервал

ОШ – отношение шансов