

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Рябов Алексей Юрьевич

**ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ЖЕНЩИН
С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ**

3.1.4 – Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Л.С. Целкович

Самара – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ И АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ И ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И МЕТОДЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ	12
1.1. Патогенез акушерских осложнений у женщин с ожирением и ГСД.....	13
1.2. Клинические и морфологические изменения фетоплацентарного комплекса у женщин с ожирением и ГСД.....	25
1.3. Возможности профилактики акушерских осложнений у женщин с ожирением и ГСД.....	30
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
2.1. Медико-социальная характеристика женщин выделенных групп.....	38
2.2. Методы исследования функции поджелудочной железы (инсулин, С-пептид, глюкоза, гликированный гемоглобин)	50
2.3. Иммуноферментные методы исследования рецепторов к конечным продуктам гликирования (sRAGE)	51
2.4. Методы ультразвукового исследования	51
2.5. Метод морфологического исследования плаценты.....	52
2.6. Статистическая обработка материала	52
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	54
Глава 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ 1 СТЕ- ПЕНИ ПРИ ГСД	54
3.1. Особенности течения беременности у женщин с избыточной массой тела и ожирением 1 степени при ГСД.....	54
3.2. Сравнительный анализ углеводного обмена и содержания конечных продуктов гликирования у женщин с избыточной массой тела и ожирением 1 степени при ГСД	65

Глава 4. ПРОФИЛАКТИКА АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ 1 СТЕПЕНИ ИЗ ГРУППЫ ВЫСОКОГО РИСКА ПО ГСД.....	73
4.1. Исходы беременности, особенности течения послеродового периода и состояние новорожденных у женщин с избыточной массой тела и ожирением 1 степени при ГСД	73
4.2. Протокол ведения беременности у женщин с избыточной массой тела и ожирением 1 степени из группы высокого риска по развитию ГСД	83
Заключение.....	87
Выводы.....	108
Практические рекомендации.....	111
Перспективы дальнейшей разработки темы исследования	114
Список литературы	115
Список сокращений	140
Приложения.....	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования.

Частота гестационного сахарного диабета (ГСД) с каждым годом увеличивается. По данным В.Е. Радзинского, Т.Л. Боташевой, Г.А. Котайш (2020), в настоящее время у 10–14 % беременных этот диагноз выставляется к 20 неделям гестации. Одним из важнейших факторов, способствующих росту распространения ГСД, несомненно, является эпидемия прегравидарного ожирения. В период беременности исходные нарушения метаболизма у пациенток с избытком массы тела усугубляются гестационными изменениями обмена веществ, в частности с развитием инсулинорезистентности, что приводит к различным осложнениям. Наиболее значимыми из них для матери и ребенка являются такие, как преэклампсия, диабетическая фетопатия, ретинопатия, плацентарная недостаточность, полицетимия новорожденных [А.В. Тиселько и соавт., 2022; Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова, Е.В. Мусина, 2020; Л.А. Харитоновна, О.В. Папышева, Г.А. Катай, Т.М. Юдина, Д.С. Богомаз, 2018; С. Bianchi, G. De Gennaro, M. Romano, L. Battini, M. Aragona, M. Corfini, 2017 и др.]. Отметим, что в течение 5–15 лет после родов у части женщин с ГСД развивается сахарный диабет 2 типа (СД), что вызывает необходимость пожизненного эндокринологического контроля и патогенетической терапии [Е.А. Матейкович, 2021; Э.К. Айламазян, Е.И. Абашова, О.Н. Аржанова, 2014 и др.].

В связи с изложенным определение возможностей прогнозирования и профилактики осложнений ГСД перспективно и актуально.

Степень разработанности темы исследования.

Этиопатогенез гестационного сахарного диабета широко обсуждается как акушерами, так и эндокринологами [International Diabetes Federation, 2019; Я.Л. Навменова, 2016; В.А. Ткачук, А.В. Воротников, 2014 и др.]. Развитие ГДС связывают с генетическими факторами [И.И. Дедов, Ю.В. Тихонович, И.Г. Рыбкина, 2011], с метаболическими нарушениями, проявляющимися в течение всей жизни [А.Т. Kharroubi, Н.М. Darwish, 2015; S.H. Kwak, H.C. Jang, K.S. Park, 2014

и др.]. К факторам риска развития ГСД относят высокий индекс массы тела, курение, хронический стресс, нарушения пищевого поведения и низкую физическую активность [X. Li, W. Zhang, J. Lin, H. Liu, Z. Yang, Y. Teng, 2018; J.A. Lavery, A.M. Friedman, K.M. Keyes, J.D. Wright, C.V. Ananth, 2017 и др.]. Возникновение ГСД в литературе связывают с метаболическими изменениями, происходящими в период беременности, рассценивая гестацию как модель метаболического синдрома у женщин [И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Р.Г. Шмаков, А.Р. Азаматов, Н.В. Мартынов, 2020].

Доказано, что в формировании сосудистых осложнений, особенно значимых в период беременности, определенную роль играют конечные продукты гликирования (КПГ), которые, взаимодействуя с растворимыми рецепторами (sRAGE), определяют токсичное клеточное влияние КПГ [Е.А. Холодова, 2012; С.А. Downs, N.M. Johnson, G. Tsapralis, 2018 и др.].

В некоторых экспериментальных работах указано, что накопление отдельных КПГ в клетках эмбриона является результатом развития СД у матери [E. Haucke, A. Navarrete Santos, A. Simm, C. Henning, M.A. Glomb, J. Gürke, M. Schindler, B. Fischer, 2014].

Несмотря на активное обсуждение общих вопросов патогенеза и профилактики осложнений ГСД, наличие клинических рекомендаций по ведению беременности у женщин с ГСД, частота и степень тяжести осложнений гестационного сахарного диабета ежегодно увеличиваются, а предлагаемые профилактические меры недостаточно эффективны.

Следует также подчеркнуть, что при беременности, которая сопровождается серьезной метаболической перестройкой женского организма, не у каждой женщины развиваются инсулинорезистентность и ГСД.

Особого внимания заслуживают пациентки с умеренным алиментарным ожирением, которое, с одной стороны, может провоцировать дальнейшее развитие или усугубление метаболических расстройств, с другой, может никак не отразиться на течении беременности и послеродового периода.

Таким образом, недостаточно разработанными остаются вопросы, касающиеся прогнозирования развития ГСД у женщин с умеренным алиментарным ожирением, оценки профилактических мер и коррекции инсулинорезистентных состояний у беременных женщин.

Целью исследования является разработка критериев прогнозирования развития ГСД и обоснование мер профилактики его акушерских осложнений у женщин с избыточной массой тела и ожирением 1 степени.

Задачи исследования:

1. Выделить группы сравнения беременных с избыточной массой тела и ожирением 1 степени, распределив их в зависимости от наличия или отсутствия ГСД.

2. Определить содержание инсулина, глюкозы и гликированного гемоглобина у женщин с ГСД в динамике при беременности.

3. Провести сравнительный анализ содержания sRAGE у беременных с избыточной массой тела и ожирением 1 степени в зависимости от наличия ГСД.

4. Установить корреляцию между HOMA-IR и sRAGE у беременных с избыточной массой тела и ожирением 1 степени в зависимости от наличия у них ГСД.

5. Сопоставить уровень sRAGE с морфологическими особенностями плаценты.

6. Оценить исходы родов и состояние плодов у женщин беременных с избыточной массой тела и ожирением 1 степени в зависимости от наличия у них ГСД

7. Сопоставить течение послеродового периода у женщин с избыточной массой тела и ожирением 1 степени с содержанием инсулина, глюкозы, гликированного гемоглобина и sRAGE через 6 месяцев после родов.

8. Предложить стратификацию риска развития ГСД и профилактики его осложнений при беременности и в родах у женщин с избыточной массой тела и ожирением 1 степени.

Научная новизна работы.

В настоящем исследовании впервые рассмотрены особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с избыточной массой тела и ожирением 1 степени при развитии гестационного сахарного диабета.

Определена роль рецепторов конечных продуктов гликирования как маркера гестационных осложнений (формирования плацентарной недостаточности, преэклампсии, сосудистых нарушений) при развитии ГСД у женщин с избыточной массой тела и ожирением 1 степени.

Впервые представлены возможности раннего прогнозирования ГСД и его акушерских осложнений у пациенток с избыточной массой тела и ожирением 1 степени с использованием содержания инсулина и sRAGE.

Проведенные исследования позволяют обосновать введение в схему обследования беременных женщин из группы риска определение содержания инсулина и sRAGE.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Показано значение изменений содержания sRAGE в ранние сроки гестации для прогнозирования развития осложнений беременности у женщин с ГСД. Предложено включить в алгоритм обследования женщин из группы высокого риска по развитию ГСД определение содержания инсулина и sRAGE в первом триместре беременности и/или на этапе ее планирования. Обоснована необходимость коррекции метаболических нарушений и профилактики акушерских осложнений у беременных женщин с ГСД и выявленными изменениями содержания sRAGE.

Методология и методы исследования.

Методология диссертационного исследования основана на изучении и обобщении литературных данных по проблеме прогнозирования и профилактики акушерских осложнений ГСД, их диагностики и коррекции у женщин с избыточной массой тела и ожирением 1 степени при развитии ГСД. В процессе выполнения работы проведены биохимические, иммунологические, гормональные, ультразвуковые и медико-статистические исследования.

Математическая обработка материала диссертации производилась в соответствии с современными методическими рекомендациями по анализу результатов медицинских исследований с применением программного обеспечения Statistica10,0 и стандартных методов медицинской статистики.

Положения, выносимые на защиту:

1. У женщин с избыточной массой тела и 1 степенью ожирения предиктором развития ГСД является повышение уровня sRAGE, которое регистрируется до клинически значимых изменений показателей углеводного обмена (уровней инсулина, С-пептида, глюкозы и гликированного гемоглобина).

2. Осложнения в период беременности у женщин с избыточной массой тела и ожирением 1 степени при развитии ГСД могут быть связаны с изменением содержания sRAGE, повышение уровня которого, помимо негативного влияния на углеводный обмен, приводит к формированию сосудистых нарушений плаценты.

3. В послеродовом периоде у пациенток с избыточной массой тела и ожирением 1 степени нормализация показателей углеводного обмена (содержание инсулина и глюкозы) при ГСД не зависит от содержания sRAGE, уровень которого в динамике остается выше, чем у женщин без ГСД.

Объект и этапы исследования.

На первом этапе исследования был проведен анализ состояния здоровья 214 беременных женщин с избыточной массой тела и ожирением 1 степени, наблюдавшихся в женской консультации и в ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр Династия» в период с января 2018 по декабрь 2022 года. Из них у 93 пациенток был выявлен гестационный сахарный диабет, у 121 женщины ГСД не было.

На втором этапе все женщины динамически наблюдались, обследовались, проводилась фармакологическая коррекция выявляемых нарушений гестационного процесса. При диагностировании ГСД беременную консультировал эндокринолог, назначалась соответствующая терапия. В практическую деятельность медицинских учреждений внедрялся алгоритм ведения беременных с избыточ-

ной массой тела и ожирением 1 степени для профилактики развития осложненной беременности и родов у женщин с риском развития ГСД.

На третьем этапе: в послеродовом периоде оценивалось состояние здоровья женщин и новорожденных, через 6 месяцев после родов проводилось повторное обследование родильниц, определялись изменения углеводного обмена и содержание рецепторов конечных продуктов гликирования.

Внедрение результатов исследования.

Теоретические положения, сформулированные в диссертации, предполагается использовать в учебном процессе на кафедре ультразвуковой диагностики ИПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в лечебно-диагностической работе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной медицинский центр Династия», государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская поликлиника № 3», государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 10».

Личный вклад автора заключается в проведении обследования и лечения 214 беременных с прегравидарным избытком массы тела и ожирением 1 степени, из которых у 93 развился ГСД, а у 121 женщины нарушения углеводного обмена не выявлялись. У всех пациенток были собраны медико-социологические данные по специально разработанной анкете, проведены необходимые для выполнения работы исследования, в том числе лабораторные и ультразвуковые, а также гистологическое исследование плаценты. Все исследования проводились непосредственно автором, либо при его активном участии.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных в процессе исследования научных результатов обусловлена использованием достаточного числа современных методов, применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации констатировала, что все материалы диссертации досто-

верны и получены лично автором, выполнявшим работу на всех этапах исследования.

Связь темы диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ университета.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с инициативным планом НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры ультразвуковой диагностики и новой темой («Формирование репродуктивного здоровья женщин и их детей с позиций новых подходов к факторам риска вне беременности, периода гестации, внутриутробного состояния плода и новорожденного, а также индекса соматического и гинекологического здоровья семьи в целом и их зависимость от технологической нагрузки среды обитания», регистрационный номер 0120080999).

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования, а именно пункту 4 (Разработка и совершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний) паспорта специальности.

Апробация результатов исследования.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на расширенном заседании кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Ученом совете лечебного факультета ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет».

Сообщения по теме диссертации представлены автором на конференциях, посвященных актуальным проблемам гинекологии, репродукции, ультразвуковой и функциональной диагностики: международных научно-практических конференциях «Информационные технологии как основа прогрессивных научных исследований» (г. Пермь, 25 мая 2020 г.), «Теоретические и практические основы научного прогресса в современном обществе» (г. Уфа, 10 октября

2020 г.), всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Аспирантские чтения 2020» (г. Самара, 15 октября 2020 г.), «Аспирантские чтения 2022» (г. Самара, 23 ноября 2022 г.).

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании кафедр ультразвуковой диагностики, акушерства и гинекологии № 1, № 2, ИПО 21 сентября 2023 года.

Публикации по теме диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 9 работ в сборниках материалов областных и региональных научно-практических конференций, из них 5 работ – в научных журналах, входящих в перечень ВАК РФ. Получены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019667032 от 18.12.2019 г. и программы для ЭВМ № 2022681924 от 1.11.2022 г.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, главы с описанием материалов и методов исследования, двух глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, списка литературы, приложений.

Работа изложена на 149 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 11 рисунками. Библиографический список содержит наименования 222 научных работ, из них 106 отечественных источников и 116 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ И АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ И ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И МЕТОДЫ ИХ ПРОФИЛАКТИКИ

В современном мире кардинально меняется образ жизни людей, что связано с научно-техническим прогрессом, достижениями человечества в разных сферах [4, 5, 221]. С одной стороны, активное внедрение новых технологий делает комфортнее жизнь человека, способствует увеличению продолжительности жизни [14, 16]. С другой стороны, меняется пищевой рацион, снижается физическая активность населения, что отражается на течении обменных процессов в организме и состоянии здоровья в целом [197].

По данным официальной статистики, с 2005 по 2020 годы частота гестационного сахарного диабета у женщин Самарской области возросла в 25 раз [84]. Неуклонный рост числа пациенток с ГСД регистрируется во всем цивилизованном мире [4, 16, 164]. Более того, в настоящее время диабет наряду с такой патологией, как ожирение и сердечно-сосудистые заболевания, признан эпидемией века [161].

Несмотря на прогресс в медицинской науке, частота перинатальных и акушерских осложнений у пациенток этой группы не снижается, достигая 80 %, что вызывает серьезную озабоченность и обуславливает необходимость искать новые пути профилактики патологии как у женщин, так и у их новорожденных детей [8, 22, 29, 88, 176].

Отметим, что существуют четкие критерии дифференциальной диагностики гестационного сахарного диабета и манифестного сахарного диабета 2 типа, выявленного в период беременности. Согласно общепризнанному определению «ГСД – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД» [4]. Дифференциальная диагностика этих состояний важна для определения тактики ведения беременности, родов и послеродового периода. В нашей работе мы рассматривали случаи ГСД.

1.1. Патогенез акушерских осложнений у женщин с ожирением и ГСД

Согласно данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation), проводившей исследование, общее число женщин, страдающих гипергликемией, беременность которых завершилась родами, в 2019 г. составило 20,4 млн. или 15,8 % от всех родильниц, при этом у 83,6 % из них диабет был выявлен в период беременности [156, 121].

Кроме того, было показано, что частота развития ГСД связана с возрастом родильниц: если на группу пациенток в возрасте 20–24 лет приходится 11 % случаев выявления гипергликемии, то в группе женщин 45–49 лет регистрируется уже 36 % всех случаев ГСД [26, 122, 137, 157].

Учитывая указанную тенденцию, анализ осложнений беременности, ассоциированных с ГСД, должен проводиться с учетом возраста пациенток и сопутствующей патологии, которая в большей степени проявляется в старших возрастных группах [3, 9, 32, 33, 215].

В клинических рекомендациях для практикующих врачей оптимальными сроками беременности для диагностики гликемической патологии называют 24–28 недель, в то время как формирование фетоплацентарного комплекса, от состояния которого зависит здоровье матери и новорожденного, происходит на начальных этапах гестации. В частности, согласно клиническим рекомендациям 2020 года, основанным на рекомендациях ВОЗ, срок 24–28 недель считается оптимальным для проведения перорального нагрузочного глюкозотолерантного теста (ПНГТ), и указывается, что тестирование может быть проведено вплоть до 32 недели гестации. [58, 175].

Кроме того, имеются работы, показывающие генетическую предрасположенность к ГСД, что предполагает догестационный прогноз развития заболевания [220, 214].

Учитывая тот факт, что беременность представляет собой компенсированный метаболический синдром, при котором связь тех или иных осложнений,

появившихся в этот период, с ГСД должна быть проанализирована [35, 69, 154, 186].

По данным литературы, наиболее частыми осложнениями у пациенток с ГСД являются угроза прерывания беременности, соответственно сформировавшаяся недостаточность плацентарного комплекса и преэклампсия [6, 7, 53]. Большинство исследователей указывает на сочетанную акушерскую патологию у пациенток с ГСД [10, 17, 153].

Е.С. Ахметова и соавт. (2017) проанализировали особенности течения беременности при ГСД. Авторы отмечают, что ГСД существенно увеличивает частоту таких акушерских осложнений, как плацентарная недостаточность (ПН), гипоксия плода, несвоевременное излитие околоплодных вод. Макросомия плода приводит к повышенному травматизму как у матери, так и у новорожденных, провоцирует рождение детей в состоянии асфиксии; нередко развивается такое осложнение, как дистоция плечиков, если роды ведутся через естественные родовые пути.

В работе указано, что наиболее информативным прогностическим критерием развития макросомии, а соответственно акушерских осложнений, связанных с рождением крупного плода, может служить повышение НОМА-IR до значения более 7 [11].

Аналогичные результаты были получены Ф.Ф. Бурумкуловой и соавт. (2014), в исследованиях которых делается акцент на исходах беременностей женщин с ГСД и состоянии их новорожденных. Авторы подчеркивают, что тяжесть неонатального поражения ЦНС новорожденного зависит от уровня гипергликемии матери. При показателях глюкозы 5,4(4,6–6,3) ммоль/л дети рождались в удовлетворительном состоянии, в то время как случаи перинатальной смерти регистрировались у женщин с уровнем глюкозы 6,7 (5,9–7,9) ммоль/л [21].

Продолжая тему патологических изменений плодов у женщин с диабетом, можно отметить работу А.Я. Бабиянц и соавт. (2012), в которой авторы оценивали динамику показателей мозгового кровотока детей первого года жизни, рожденных женщинами с сахарным диабетом. Авторы проводили сравни-

тельный анализ влияния различных форм диабета на состояние детей и сделали вывод: независимо от того, был ли у матери СД 1-го типа или ГСД, у всех детей длительно сохраняются нарушения мозгового кровообращения, причем эти нарушения сохраняются даже у тех детей, у которых неврологические симптомы удалось купировать. Авторами предложены критерии ультразвуковой диагностики указанных нарушений, которые позволяют на доклиническом этапе проводить коррекцию и прогнозировать течение церебральной патологии у указанного контингента детей [12].

И.И. Евсюкова (2020) обобщила современные представления о влиянии метаболических и гормональных изменений у женщин с ГСД на формирование и функционирование фетоплацентарной системы. Автор отмечает, что у женщин с ГСД нарушается циркадный ритм секреции мелатонина, что приводит к десинхронозу метаболических процессов, гиперинсулинемии, гиперлипидемии, гипергликемии, снижению чувствительности тканей к инсулину, развитию оксидативного стресса и, как следствие, митохондриальной и эндотелиальной дисфункции. Все указанные изменения нарушают формирование и функционирование плаценты, в том числе ее основную транспортную функцию. Автором показано, что основой нарушений морфогенеза мозговых структур плода является эпигенетическая модификация генома, обуславливающая программирование ожирения и метаболического синдрома в последующей жизни новорожденного [37].

Наиболее грозными осложнениями считаются диабетическая фетопатия и макросомия плода [81, 100].

При рассмотрении причин возникновения осложнений со стороны плода обращают на себя внимание работы, в которых указывается, что формирование макросомии обусловлено высокими концентрациями в крови женщин с ГСД соматотропного гормона и лептина. В исследовании Р.С. Геворкян и соавт. (2017) предложено считать повышение СТГ и лептина у женщин с гиперинсулинемией предикторами развития макросомии [27].

По мнению D. Ma и соавт. (2020), надежным маркером развития макросомии плода следует считать повышение уровня pGCD59. Было указано, что однократная регистрация повышения pGCD59 у матери с ГСД связана с увеличением на 36 % шансов на рождение крупного для гестационного возраста (LGA) младенца (соотношение шансов для LGA по сравнению с младенцем без LGA: 1,4; 95 % ДИ: 1,1–1,8; значение $p = 0,016$) [167].

Что касается ассоциированной с ГСД акушерской патологии, отметим, что основной удельный вес в ранние сроки гестации имеет невынашивание беременности [74, 89]. По данным литературы, частота угрозы прерывания беременности при ГДС достигает 30 % [173].

В более поздние сроки беременности приобретают первостепенное значение недостаточность фетоплацентарного комплекса и преэклампсия (ПЭ) [78, 213].

Так, по данным, полученным О.А. Беттихер (2019), у женщин с ГСД ключевую роль в развитии ПЭ играет сочетание ИМТ с высокими показателями гипергликемии натощак, что авторы связывают с нарушенным углеводным метаболизмом в печени. В качестве маркера развития ПЭ авторы предлагают использовать соотношение sFlt-1/PlGF. Кроме того, в работе отмечено, что при инсулинотерапии преэклампсия протекает в более мягкой форме и развивается значительно позже по сравнению с течением преэклампсии на фоне отсутствия лечения ГСД [15].

Р.В. Капустин и соавт. (2013) оценивали гемостаз беременных с ГСД, показав связь между уровнем инсулина и измененным сосудистым ответом на синтез эндотелина-1. Авторами указано, что у пациенток с гипергликемией снижена чувствительность к рецепторам эндотелина-1, что стимулирует экспрессию молекул клеточной адгезии VCAM-1, ICAM-1 посредством MAP-киназного пути передачи сигнала инсулина [48].

Указанные акушерские осложнения не случайны, поскольку их развитие обусловлено ассоциированным с ГСД эндотелиозом и поражением сосудов хориона с ранних сроков беременности [70, 83].

Доказано, что физиологическая беременность характеризуется снижением чувствительности к инсулину, рядом авторов она рассматривается как вариант метаболического синдрома [25, 69]. В то же время ГСД развивается далеко не у всех женщин.

Рассматривая причины глюкозотолерантности в период гестации, укажем, что генетически обусловленный запас β -клеток поджелудочной железы компенсаторно увеличивает выработку инсулина в ответ на продукцию плацентарного лактогена, который по своему составу идентичен соматотропину [85, 86, 96]. С этим механизмом связано постепенное увеличение (почти в 3 раза по сравнению с догестационным периодом) секреции инсулина после 20-й недели беременности [97, 163]. В то же время чувствительность тканей к инсулину снижается, что начинает проявляться во 2 триместре беременности. Эти процессы сопровождаются активацией липолиза и кетогенеза. Наиболее выражена инсулинорезистентность по отношению к поперечно-полосатым мышцам и жировой ткани. Одновременно в печени увеличивается продукция эндогенной глюкозы [28]. Все указанные метаболические процессы характерны для нормальной беременности и одинаковы у женщин с нормальной массой тела и алиментарным ожирением при повышении индекса массы тела более $29,9 \text{ кг/м}^2$ [13]. В случае развития ГСД на фоне гиперинсулинемии снижается утилизация глюкозы инсулинзависимыми тканями, существенно увеличивается продукция эндогенной глюкозы в печени [19, 162].

В ряде работ показано, что у пациенток с ГСД возможно снижение секреции инсулина, вызванное нарушением функции β -клеток [34]. В такой ситуации инсулинорезистентность, обусловленная высоким содержанием свободных жирных кислот, не компенсируется гиперинсулинемией из-за нарушения функции β -клеток. Декомпенсированная инсулинорезистентность усугубляет гипергликемию.

По имеющимся сведениям, у пациенток с ГСД помимо инсулинорезистентности и гиперинсулинемии меняется метаболизм белка, в частности происходит снижение уровня апопротеина А-1, который входит в состав липопро-

теинов высокой плотности (ЛПВП) и способствует снижению содержания холестерина в сосудистых стенках [23, 112, 209]. Многими авторами отмечено, что при наличии ГСД меняется качественный состав липопротеинов высокой плотности, повышается уровень триглицеридов и соотношение холестерина/апопротеин А-1 [98, 103, 110, 206].

Нарушается соотношение липопротеинов высокой и низкой плотности. Основой этого дисбаланса также является гиперинсулинемия. Если после приема пищи у здорового человека инсулин угнетает высвобождение свободных жирных кислот (СЖК) из жировых депо, то при наличии инсулинорезистентности в печени увеличивается содержание СЖК и повышается количество крупных липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) [106].

В норме у здорового человека такие крупные липопротеиды высвобождаются только в случае голода или при недостатке поступления жиров с пищей. У больных ГСД нарушается баланс между высвобождением ЛПНП из печени и поступлением их из кишечника, ускоряются процессы окисления и гликозилирования белков липопротеинов низкой плотности [211].

При наступлении беременности в физиологическом варианте инсулинорезистентность позволяет организму матери перейти от окисления углеводов к окислению липидов [46].

Этот механизм физиологической адаптации обеспечивает растущий плод глюкозой и регулируется повышенными материнскими уровнями СЖК, которые, в свою очередь, регулируются повышенными концентрациями липолитических гормонов беременности, в частности адипокинами (лептин, адипонектин, резистин), инсулином и грелином (грелин – гормон роста – инсулиноподобные факторы роста) [50, 54, 119].

В отдельных источниках показано, что гиперинсулинемия в период гестации может стимулировать экспрессию гена лептина [102, 127, 217]. Лептин, в свою очередь, активировывает процессы ангиогенеза и пролиферации, участвуя в регуляции секреции гормона роста плода [24, 56].

В литературе существует и противоположное мнение о том, что инсулинорезистентность тканей – не единственная причина развития ГСД [10, 11]. Существенное значение имеет соотношение инсулиночувствительности тканей и секреции инсулина у беременных. Исследование этого соотношения показало, что только у 20–30 % пациенток имеется нормальная секреция β -клеток поджелудочной железы, в то время как снижение функции поджелудочной железы приводит к повышению в крови содержания глюкозы, свободных жирных кислот, некоторых аминокислот и кетонов [145].

При развитии ГСД по мере увеличения сроков беременности возрастает количество гликированных белков, что приводит к повышению уровня фруктозамина и развитию макросомии плода [27, 146].

Метаболические изменения, описанные выше, сопровождаются изменениями сосудистой стенки и системы гемостаза. В частности, на самых ранних этапах развития ГСД активируются эндотелиальные клетки, взаимодействуя с полиморфно-ядерными лейкоцитами, в условиях окислительного стресса происходит повреждение свободными радикалами мембранных фосфолипидов [15].

Отметим, что метаболический синдром привлек пристальное внимание акушеров в 1968 году, когда В.Н. Серовым был впервые введен термин «послеродовой нейроэндокринный синдром» [3]. В 1988 году G.M. Reaven установил значение инсулинорезистентности в развитии метаболического синдрома. А в 1998 году рабочая группа ВОЗ выделила составляющие компоненты метаболического синдрома, наиболее значимыми являлись такие, как инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, а также сахарный диабет 2-го типа [75, 182].

Помимо инсулинорезистентности у пациенток с ГСД описан дефицит витаминов А, Е и С, который усиливается при декомпенсации заболевания и повышении степени тяжести нарушений углеводного обмена. Кроме того, имеются работы, в которых указывается, что недостаток витамина Д служит фактором риска развития метаболических расстройств [76, 117, 191].

В ряде исследований показано, что у лиц с метаболическим синдромом и сахарным диабетом отмечается выраженный дефицит магния и предельно низкий уровень пиридоксина (витамин В6) [92, 178, 217]. Все перечисленные

изменения способствуют нарушению сердечного ритма, повышению общего и периферического сосудистого сопротивления, что в совокупности с повреждением эндотелия сосудов приводит к усилению тромбообразования, повышению уровня холестерина и образованию атеросклеротических бляшек [5, 104].

В литературе есть указания на то, что у женщин с метаболическим синдромом присутствует мультигенная тромбофилия, обусловленная полиморфизмом «675 4G/5G» гена PAI-1 и высоким удельным весом гомозиготной формы полиморфизма «675 4G/4G» в гене PAI-1 [30, 160, 179].

Что касается гестации, то у женщин с метаболическим синдромом, диагностированным до начала беременности, имеет место генетически обусловленный гипофибринолиз в результате полиморфизма генов PAI-1 «675 4G/5G», ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) I/D, тканевого активатора плазминогена и фибриногена [57, 66, 120].

Рассматривая патогенез преэклампсии, которая является одним из наиболее частых осложнений у пациенток с ГСД, приводящих к материнским и перинатальным потерям, отметим общность механизмов развития гемостатических и сосудистых нарушений [48, 161].

В 2017 году E. Kalafat и B. Thilaganathan представили обзор современных источников о патогенезе эклампсии и отметили, что так называемая поздняя преэклампсия связана исключительно с «материнскими причинами». Они сделали вывод: и ГСД, и преэклампсия специфичны для беременности, «излечиваются» после ее завершения [159].

Рассматривая роль окислительного стресса в развитии как преэклампсии, так и ГСД, укажем, что возникающие клинические проявления можно рассматривать как универсальную ответную реакцию организма [167].

Анализ имеющейся литературы указывает на то, что во время беременности женский организм испытывает существенную нагрузку, в частности нагрузку на сердечно-сосудистую, эндокринную системы и систему гемостаза [49]. Если при ГСД поджелудочная железа матери не справляется с возрастаю-

щей гликемической физиологической нагрузкой, то при преэклампсии на первый план выступает сердечно-сосудистая дисфункция как одно из проявлений кардиоренального синдрома, в то время как гемостатические изменения в обоих случаях неизбежно присоединяются позже [55, 126, 203].

Обобщая имеющиеся данные о рисках развития преэклампсии, основанные на кластерном анализе (PREDO – Прогнозирование и профилактика ПЭ и внутриутробной задержки роста плода, Prediction and Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction), P.M. Villa, P. Marttinen, J. Gillberg и соавт. (2017) указали, что наибольшее значение для развития терминальной преэклампсии имеет сочетание хронической артериальной гипертензии, ожирения, гестационного диабета и раннего начала преэклампсии. Сочетание этих факторов увеличивает смертность от преэклампсии в 4,8 раза. Более того, такой фактор, как индекс массы тела выше 30 кг/м^2 , увеличивает риск развития преэклампсии в 2,1 раза (95 % ДИ 1,1–3,6), а наличие хронической артериальной гипертензии увеличивает риск развития преэклампсии в 5,3 раза (95 % ДИ 2,4–9,8), тяжелой преэклампсии – в 22,2 раза (95 % ДИ 9,9–41,0) и риск развития ранней преэклампсии – в 16,7 раза (95 % ДИ 2,0–57,6) [210].

С точки зрения A. Smyth et al. (2017), которые рассматривают преэклампсию как ответ организма на системное воспаление, вызванное окислительным стрессом и проявляющееся метаболическим синдромом, гиперкоагуляцией, эндотелиальной и клеточной дисфункцией, в настоящее время отсутствуют предикторы преэклампсии на ранней стадии. Авторы указывают, что при отсутствии надежных предикторов преэклампсии выбором является прерывание беременности, что отражается на неонатальной заболеваемости и смертности [203].

Для более точного понимания общности и последовательности развития гестационных осложнений у женщин с ГСД рассмотрим проявления окислительного стресса, который является следствием аутоокисления глюкозы и сопровождается повышением содержания продуктов перекисного окисления ли-

пидов (ПОЛ), окисленных липопротеидов низкой плотности (ОЛНП) и производных арахидоновой кислоты (P2-изопростаны) [131].

Общеизвестно, что свободнорадикальное окисление липидов является неотъемлемой частью таких жизненно важных процессов, как окислительное фосфорилирование в митохондриях, митогенез, проведение нервного импульса, обновление состава липидов биомембран и многих других [5, 68].

ПОЛ являются предшественниками простагландинов и их производных – тромбоксанов и простаглицина. Кроме того, ПОЛ стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов и увеличивают концентрацию эндотелина-1, который является мощным вазопрессором [128].

Активность всех липидозависимых мембранно-связанных ферментов зависит от реакций пероксидации, которые способствуют обновлению липидного состава клеточных мембран.

При повышении образования ПОЛ накапливаются перекиси липидов в ЛПВП, что проявляется цитотоксическим эффектом и ускорением клеточного апоптоза. Образующиеся свободные радикалы участвуют в деструкции многих клеток, в том числе эндотелия сосудов, ткани канальцевых клубочков в почках, гепатоцитов [109, 129].

Как было сказано выше, у пациенток с ГСД повышенное гликирование белков сопровождается накоплением продуктов конечного гликирования – Advanced Glycation End Product (AGE) [101]. Под воздействием AGE меняются свойства коллагена, утолщается базальная мембрана в клубочковом аппарате (мезангиальном матриксе) почек (повышается клубочковая проницаемость) и развивается артериосклероз в артериолах мышечного типа [1, 133, 172, 205].

В свою очередь дисфункция эндотелия сопровождается снижением адгезии эндотелиальных клеток и образования оксида азота. Указанные нарушения внеклеточного матрикса приводят к изменению структуры сосудов, что выражается в снижении эластичности сосудистой стенки [138].

Кроме указанных воздействий AGE принимают непосредственное участие в экспрессии генов, ответственных за синтез белка [139].

В частности, при увеличении содержания AGE повышаются значения мРНК гломерулярного α -1 коллагена IV типа, ламинина В, трансформирующего фактора роста (VEGF) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), что имеет особое значение для прогрессирования опухолевых процессов вне беременности [143, 147, 171].

Что касается беременности, то в исследованиях, проведенных В.С. Пакиным и соавт (2017), была выполнена оценка изменений уровней плацентарного микроРНК у пациенток с тяжелым гестозом на фоне ГСД [79].

Таким образом, у беременных с ГСД гиперинсулинемия, особенно на фоне прегравидарных нарушений липидного обмена, усиливает продукцию эндотелина-1 и повышает адгезию моноцитов к активированным клеткам эндотелия. В свою очередь повышение содержания молекул адгезии (CD54 – sICAM-1 – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа и CD 106 – VCAM-1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) приводит к сосудистому спазму, гипоксии и эндотелиальной дисфункции – патогенетической основе таких гестационных осложнений, как плацентарная недостаточность и преэклампсия [111, 181].

Отметим, что в литературе последних лет предпринимаются попытки оценить корреляцию между содержанием AGE в плазме крови и развитием тех или иных патологий. Однако в основном это касается процессов старения, апоптоза, нейрогенеративных функций и нарушений сердечно-сосудистой системы [90, 116].

В настоящее время более информативной признана оценка содержания рецепторов (sRAGE) в тканях, а не общего содержания отдельных AGE в плазме крови [189, 190]. Первоначально RAGE были охарактеризованы как рецепторы, связывающие AGEs [197]. Однако в исследованиях С.А. Downs, N.M. Johnson, G. Tsaprailis et al. (2018) было показано, что клетки по-разному отвечают на активацию рецептора, при этом клеточный ответ зависит от вида и концентрации лиганда, от присутствия в среде других лигандов, типа клеток и концентрации

RAGE на их поверхности, наличия в клетке молекул, участвующих в передаче сигнала, и от уже активированных в клетке сигнальных путей [138].

Несколько ранее К.Е. Davis, С. Prasad, Р. Vijayagopal et al. (2016) доказали, что образование комплекса AGE – RAGE запускает механизм развития окислительного стресса и воспаления [133]. Авторы указывали: стимуляция RAGE вызывает активацию митоген-активируемого киназного каскада (МАРК), что приводит к высвобождению и активации NF-κB.

В работе Ott С. (2014) также было показано, что AGE-R1 подавляет активацию NF-κB-зависимого сигнального пути и препятствует AGE-индуцированному повышению уровня активных форм кислорода [184].

Выделяют несколько групп sRAGE: семейство AGE-R, включая AGE-R1 (80K-H), AGE-R2 (OST-48), AGE-R3 (галектин-3) и LOX-170. Перечисленные рецепторы участвуют в процессах эндоцитоза и удаления AGEs [91, 116, 150].

Семейство скавенджер-рецепторов макрофагов SR-A; SR-B: CD36, SR-BI, SR-E: LOX-1; FEEL-1; FEEL-2. Эти рецепторы участвуют в процессах эндоцитоза и вызывают внутриклеточную деградацию [222, 223].

Таким образом, исследования sRAGE, возможно, позволят оценить степень тяжести возможных осложнений беременности у женщин с ГСД.

Проводились также попытки поиска генетических маркеров развития ГСД. В частности, в работе В.А. Потапова (2010) были проведены параллели между полиморфными маркерами rs5219 гена KCNJ11, rs1799859 гена ABCC8, rs13266634 гена SLC30A8, rs7903146 и rs12255372 гена TCF7L2, rs7756992, rs9465871, rs7754840 и rs10946398 гена CDKAL1, rs10811661 в области генов CDKN2A/2 B, rs4402960 гена IGF2BP2, rs8050136 гена FTO, rs1111875 в области генов HHEX/IDE, rs1801282 гена PPARG2, rs1501299 гена ADIPOQ, rs2275738 гена ADIPOR1, rs11061971 и rs16928751 гена ADIPOR2 и сахарным диабетом 2 типа. Автором была установлена связь между перечисленными генотипами и метаболическими показателями у больных СД [82].

Что касается клинических и морфологических изменений фетоплацентарного комплекса, сопровождающих развитие ГСД у пациенток с ожи-

рением, то имеющиеся данные об этих процессах представлены в следующей подглаве.

1.2. Клинические и морфологические изменения фетоплацентарного комплекса у женщин с ожирением и ГСД

Как было указано выше, ГСД приводит к эндотелиальной дисфункции, которая клинически проявляется несостоятельностью сосудистого русла.

Для более полного понимания происходящих процессов фетоплацентарный комплекс разделим на составляющие: непосредственно плаценту, которая является полноценным эндокринным органом, и плод, состояние которого также во многом обусловлено состоянием эндокринной системы и гормональным статусом матери.

Что касается плаценты, то, по данным Р.М. Есаян (2012), структура плаценты у женщин с неудовлетворительным контролем гликемии ($HbA1C > 6,0\%$) характеризуется «несоответствием зрелости ворсин сроку гестации, снижением степени васкуляризации ворсин с преобладанием незрелых капилляров с малой суммарной площадью, утолщением синцитио-капиллярных мембран, уменьшением площади межворсинчатого пространства». Автор отмечает, что указанные изменения ворсинчатого дерева плаценты связаны с изменениями экспрессии VEGF и его рецепторов 1, 2 и 3 типов, которые, в свою очередь, приводят к нарушениям процессов плацентарного ангиогенеза [39].

Аналогичные результаты были получены Капустиным Р.В. (2014), который определил, что у женщин с ГСД морфологическая структура плаценты коррелирует с формой применяемой терапии [43, 44, 45].

Автором было установлено, что, несмотря на коррекцию ГСД инсулином, масса и морфология плаценты не соответствовали гестационному сроку. Худшие результаты были получены у пациенток, у которых на фоне ГСД развивалась преэклампсия. Р.В. Капустин указывает, что «...наиболее часто нарушения морфологии плаценты при ГСД проявлялись диссоциированным созре-

ванием ворсин (10–12,5 %), преобладанием склерозированных и промежуточных ворсин (4,29–12,5 %). В группе сравнения при гестозе разные типы незрелости ворсин встречались примерно с одинаковой частотой от 10 до 20 %. Морфологические признаки плацентарной недостаточности (ПН) были установлены при исследовании 55,7 % плацент при ГСД (д) и 57,5 % при ГСД на инсулинотерапии. В группе сравнения при тяжелом гестозе элементы ПН установлены в 63,3 %» [47].

Резюмируя полученные данные о морфологии последов, можно сделать вывод, что у женщин с ГСД имеются нарушения созревания ворсин хориона с преобладанием диссоциированных и гиперплазия промежуточных зрелых ворсин [20, 63]. Наблюдается пролиферация синцитиотрофобласта. Терминальные ворсины и капилляры полнокровны. У женщин с ГСД преобладают промежуточные ворсины хориона, отмечаются склеротические и фиброзные изменения стромы стволовых ворсин, а также спазм и облитерация стволовых ворсинчатых артерий с отложением фиброидных масс в межворсинчатое пространство [123]. У части женщин имеются нарушения развития пупочной артерии, ее склерозирование или облитерация [21].

У женщин с метаболическим синдромом и ожирением, появившимися до беременности, в период гестации наблюдаются выраженные воспалительные изменения в плаценте, которые связывают с кратным увеличением продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β и ФНО- α) [94, 99]. Все указанные изменения отражаются на состоянии развивающегося плода и проявляются хронической гипоксией и диабетической фетопатией, которую связывают со снижением транспорта активных аминокислот [146].

Все перечисленные изменения подтверждают наличие плацентарной недостаточности (ПН). В то же время от особенностей организма конкретной пациентки зависит, насколько компенсирована будет ПН [52, 80].

Что касается иммуногистохимических реакций, отражающих основные функциональные показатели плаценты и характеризующих полноценность структуры эндотелия плацентарных сосудов, то было установлено, что у жен-

щин с ГСД достаточно высокая экспрессия инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в эндотелиальных клетках, базальной мембране синцитиотрофобласта и ворсинках цитотрофобласта [64].

В частности, в работе В.В. Кочеровой и соавт. (2016) указывается, что в ткани плацент женщин с ГСД были выделены тучные клетки, причем их число в 1,5 раза выше, чем у женщин с физиологической беременностью [64].

Помимо морфологических изменений плаценты, связанных с изменением чувствительности к инсулину, в отдельных публикациях рассматривается влияние на плод синтеза белков [51, 134].

При анализе показателей крови было установлено, что в первом триместре гестации у женщин с ГСД уровень гликированного гемоглобина и гликированных белков плазмы (фруктозамина) практически не отличается от аналогичных показателей женщин с физиологической беременностью [73].

Однако со 2 триместра, с момента начала полноценного функционирования плаценты, у женщин с ГСД начинает расти уровень гликированных белков и полученные значения превышают референсные для общей популяции к концу беременности [31].

Заслуживают внимания исследования, показывающие, что гиперинсулинемия способствует увеличению секреции соматотропного гормона (СТГ), который, в свою очередь, стимулирует продукцию ИФР-1, отменяющего гипергликемическое действие СТГ [38].

Что касается макросомии плода, то согласно модифицированной теории J. Pedersen (1954) гипергликемия матери приводит к гиперинсулинемии плода, что обуславливает повышение жировой массы плода [188].

Отметим, что глюкоза проходит через плаценту, в то время как инсулин (материнский или экзогенный) не проходит плацентарный барьер. В результате, когда ко второму триместру беременности поджелудочная железа плода начинает автономно секретировать инсулин (который является анаболическим гормоном) и реагировать на уровень поступающей глюкозы, развивается гиперин-

сулинемия и гипергликемия плода, что соответственно приводит к увеличению запасов жира и белка у плода (макросомия) [77].

Доказано, что механизмы трансплацентарного переноса глюкозы и аминокислот от матери к плоду различаются. Транспорт глюкозы осуществляется за счет разницы градиента концентрации путем облегченной диффузии [176], в то время как при переносе аминокислот плод расходует большую часть гликогена, накопленного в печени матери. В связи с этим в организме матери активируются дополнительные источники энергии – липолиз, сопровождающийся повышением уровня свободных жирных кислот, триглицеридов и кетоновых тел [194].

Отметим, что, несмотря на макросомию, плод находится в состоянии гипоксии, что обуславливает его функциональную незрелость и может служить основой многих патологических состояний.

Проведенные И.М. Грязновой и В.Г. Второвой еще в 1985 году исследования пуповинной крови новорожденных с нормальной и высокой массой тела при рождении выявили повышенное содержание кортизола, иммунореактивного инсулина и достоверно высокий уровень С-пептида. Авторами указано, что в крови матерей содержание соматотропного гормона было одинаковым, в то время как у крупных новорожденных уровень СТГ был статистически значимо выше, чем у детей с нормальной массой тела. Таким образом, авторы полагают, что на формирование макросомии наиболее выраженное влияние оказывают гормоны поджелудочной железы и тесно с ними связанная аденилциклазная система.

Что касается биохимических и гормональных показателей, ассоциированных с ГСД и фетоплацентарным комплексом, то имеются исследования, которые показывают статистически обоснованные корреляционные зависимости между содержанием эндотелина-1 (21-аминокислотный пептид, вазоконстриктор) и регуляторов углеводного обмена – инсулина и ИФР-1 [149]. Отмечается, что нарушение соотношения между указанными показателями у женщин с ГСД способствует развитию цереброваскулярных нарушений у новорожденных.

Аналогичные результаты были получены Н.У. Al-Matubsi и соавт. (2010), которые показали, что гипергликемия стимулирует у плода синтез ИФР-1 и ИФРП 3 (инсулиноподобный фактор роста протеина).

P. Tantbirojn и соавт. (2008) установили, что гипогликемия матери стимулирует выработку у плода глюкокортикоидов и глюкагона [206]. В условиях чередования у беременной гипер- и гипогликемии, при нарушении гликемического контроля или неадекватной коррекции у плода развивается гиперкортицизм.

Помимо перечисленных изменений, касающихся гормональных особенностей фетоплацентарного комплекса, заслуживает внимания участие половых гормонов и гормонов плаценты в формировании ГСД [65].

Имеются сведения о том, что наиболее важный гормон беременности – прогестерон, наибольшая концентрация которого достигается к 34–35 неделе, – обладает сродством к глюко-, минералокортикоидным и андрогенным рецепторам.

Прогестерон, обладая липофильными свойствами, свободно проникает через гематоэнцефалический барьер и взаимодействует с глюкокортикоидными рецепторами гипоталамуса, что, в свою очередь, приводит к повышению АКГТ [61, 115]. Учитывая тот факт, что глюкокортикоиды стимулируют глюконеогенез посредством увеличения содержания ферментов, необходимых для превращения аминокислот в глюкозу в клетках печени, изменение уровня прогестерона влияет на синтез и утилизацию глюкозы [42]. Отмечено, что эстрогены не обладают способностью влиять на глюконеогенез.

Таким образом, подводя итог, отметим, что морфологические изменения плаценты, обусловленные гипергликемией и нарушением чувствительности тканей к инсулину, выражаются в нарушениях строения сосудистого компонента и проявляются плацентарной недостаточностью той или иной степени [40].

Что касается плода, то почти у половины женщин с ГСД развивается диабетическая фетопатия, проявляющаяся рядом клинических симптомов, наиболее распространенным из которых является макросомия.

Другим достаточно частым проявлением гестационной фетопатии является гипогликемия новорожденных, обусловленная напряжением поджелудочной

железы в период гестации и проявляющаяся в первые часы после рождения. Считается, что гипогликемия новорожденных в первые часы жизни увеличивает риск ближайшего и отдаленного поражения центральной нервной и сердечно-сосудистой систем [196].

И, наконец, еще одним проявлением диабетической фетопатии может быть тромбогеморрагический синдром, который патогенетически связан с полицитемией [200].

Перечисленные патологические состояния служат причиной угрожающих жизни осложнений как для беременной, так и для новорожденного, о чем более подробно говорится в следующей подглаве.

1.3. Возможности профилактики акушерских осложнений у женщин с ожирением и ГСД

Ведение женщин с ГСД довольно подробно описано в литературе [2, 18, 60, 62]. В последних клинических рекомендациях дается обоснование мер профилактики диабета, учитывающих питание беременной, представлены особенности проведения глюкозотолерантного теста [72, 113]. Указывается, что содержание глюкозы в венозной крови более 5,1 и менее 7,0 ммоль/л считается признаком ГСД при заборе крови в срок от 24 до 28 недель [105, 148]. Описываются ультразвуковые признаки диабетической фетопатии плода с учетом его размеров относительно гестационного срока, отмечается наличие многоводия, изменение толщины воротникового пространства [108].

Вместе с тем, несмотря на подробные рекомендации, продолжают оставаться актуальными вопросы профилактики акушерских и неонатальных осложнений у женщин с такой патологией.

Как было указано выше, наличие ГСД подразумевает эндотелиальные сосудистые изменения, происходящие в фетоплацентарной системе. Соответственно на ранних этапах гестационного процесса речь идет о нарушениях формирования ворсинчатого дерева и предупреждении развития плацентарной

недостаточности, клиническими проявлениями которой могут быть ранний токсикоз и угроза невынашивания беременности [118, 130, 151].

В современной литературе разделяют осложнения ГСД у матери и плода. Что касается раннего периода беременности, то у матери наиболее часто развиваются гипогликемические состояния, которые обусловлены суточными колебаниями СТГ, кортизола и глюкагона [114, 201]. Достаточно часто развивается ранний токсикоз, проявляющийся утренней рвотой и ортостатическими головокружениями. В этот период гестации особенно важно влияние прогестерона как на формирование плацентарной ткани, так и на глюконеогенез, обусловленный сложной структурой нейрогормональных, генетически опосредованных взаимодействий.

Изменение уровня прогестерона, в свою очередь, влияет на дальнейшее развитие беременности, а назначение экзогенного прогестерона или его аналогов может усугубить нарушения глюконеогенеза [42].

Далее, с началом второго триместра, начинается постепенное функционирование плаценты как отдельного эндокринного органа, появляется плацентарный лактоген, существенно увеличивается содержание эстриола, начинает функционировать поджелудочная железа плода, что приводит к развитию относительной инсулинорезистентности тканей в условиях повышенной потребности в глюкозе [87, 141].

Ближе к 24 неделе при отсутствии коррекции возможно развитие диабетического кетоацидоза. Наиболее частым осложнением беременности в эти сроки является формирование метаболических нарушений плода, который развивается в условиях хронической гипоксии [59, 71].

Далее, к 37 неделе беременности, когда уровень секреции плацентарных гормонов меняется, снижается потребность в инсулине и меняется локализация инсулиновых рецепторов (в ранние сроки беременности экспрессия инсулиновых рецепторов отмечается преимущественно в оболочках синцитиотрофобласта, в то время как к концу беременности – на эндотелии) [134].

После 30 недели с учетом изменений, происходящих в плаценте, возможно развитие эндотелиоза, ассоциированного с ГСД. В этот период беременно-

сти наиболее частым осложнением является преэклампсия. Общность механизмов развития эндотелиоза при ГСД и преэклампсии мы рассматривали ранее.

На этом этапе развития беременности имеющаяся гипергликемия и дислипидемия, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией, окислительным стрессом и повышением активности провоспалительных цитокинов, обуславливают сосудистую патологию, которая сопровождается вазоспазмом и нарушением гемостатических показателей [143, 147].

Впервые эту связь описали Bryson и соавт. (2003), высказавшие предположение о том, что при физиологической беременности на фоне инсулинорезистентности возможно развитие эндотелиальной дисфункции, следствием которой может стать преэклампсия. Дальнейшие исследования подтвердили эти предположения.

Рассматривая изменения, происходящие на фоне ГСД, отметим, что патология не только затрагивает гормонально-метаболические процессы в организме беременной, но и провоцирует каскад иммунологических реакций, в частности увеличение содержания провоспалительных цитокинов, инетрлейкинов, что приводит к развитию окислительного стресса, который, в свою очередь, повреждает эндотелий сосудов и вызывает дисфункцию фетоплацентарного комплекса [136, 193, 198, 212].

В ряде работ указывается влияние на формирование ГСД пола плода. Так, в работе Т.Л. Боташевой и соавт. (2020) приводятся данные о том, что плоды мужского пола «...опосредуют наибольшие изменения уровня пролактина, эндотелина-1, ангиотензина II, адреналина, рецептора конечных продуктов гликозилирования, инсулиноподобного фактора роста-1 и его транспортных белков, способствующих нарушению углеводного обмена и формированию эндотелиальной дисфункции у беременных». Таким образом, «именно пол плода является триггером в развитии ГСД и эндотелиальной дисфункции, являющейся причиной акушерских осложнений», – заключают авторы [20]. Это мнение подтверждается исследованиями R. Retnakaran, C. Kramer, Y. Chang, S. Kew, A. Hanley, P. Connelly (2015) [192].

Что касается влияния ГСД на новорожденных, то проведенные в разное время исследования отечественных [3, 36, 37] и зарубежных [132, 136] клиницистов показали, что диабетические нарушения фетоплацентарного комплекса вызывают дисбаланс гормонального статуса плода, что в сочетании с хронической внутриутробной гипоксией приводит к нарушению дифференцировки органов и тканей плода, а также формированию патологии новорожденных.

Наиболее часто встречаемой патологией является макросомия, удельный вес которой достигает 42 % среди плодов у женщин с ГДС против 14 % в общей популяции [11, 27, 56].

Макросомия подразумевает рождение доношенного ребенка массой более 4000 г или более 90-го перцентиля плода при недоношенной беременности (по таблицам внутриматочного размера). Очевидно, что большие размеры плода подразумевают увеличение частоты оперативного родоразрешения и повышение удельного веса случаев травматизма новорожденных в родах [27]. Помимо механических повреждений (переломов и вывихов ключицы, травм головы и шеи, паралича Эрба) у новорожденных от матерей с ГДС достаточно часто наблюдаются синдром перинатального поражения центральной нервной системы, связанный с внутриутробной асфиксией и изменением адаптационных резервов у таких детей [12]. Исследования динамики мозгового кровотока детей первого года жизни, матери которых страдали ГСД, свидетельствовали о том, что почти треть детей родилась в состоянии асфиксии различной степени тяжести, что сопровождалось церебральной ишемией, отеком головного мозга и внутрижелудочковыми кровоизлияниями [12]. Высокую частоту асфиксий также связывают с незрелостью легочной ткани и развитием дыхательных расстройств новорожденных. В ряде исследований отмечено, что именно дыхательные расстройства являются непосредственной причиной постнатальной смерти, а развитие этих расстройств зависит от степени компенсации диабета у матери. В среднем частота дыхательных расстройств у детей, рожденных от матерей с ГСД, в 5,6 раза выше, чем в общей популяции [93].

Гестационный сахарный диабет матери имеет непосредственное отношение к гиперинсулинемии плода, которая, в свою очередь, обуславливает развитие неонатальной гипогликемии (когда содержание глюкозы в цельной капиллярной крови недоношенного новорожденного составляет менее 1,7 ммоль/л, а у доношенного ребенка – менее 2,2 ммоль/л) [165]. Отметим, что частота гипогликемии у новорожденных с ГСД достигает 60 %, в то время как клинические проявления регистрируются только у 30 % детей. Клиническими проявлениями гипогликемии могут быть гипотония, тахипноэ, апноэ, гипервозбуждение, судорожная готовность, цианоз, гипотермия.

Расстройства гемостаза у новорожденных от матерей с ГСД проявляются гемолитической желтухой, связанной с незрелостью ферментных систем печени, увеличением ОЦК почти на 30 % от нормального объема, электролитной недостаточностью, гипопроотеинемией, обусловленной в основном снижением альбуминовой фракции, метаболическим ацидозом, степень выраженности которого коррелирует со степенью компенсации сахарного диабета у матери [184]. Кроме того, исследования состояния здоровья у новорожденных этой группы нередко указывают на дегидратацию, нарушение функции клеточных мембран, снижение объема плазмы, что клинически проявляется в нестабильности гемодинамики и нарушениях функции сердечно-сосудистой системы, при которых также увеличиваются риски постнатальной смерти.

Особое значение придается осложнениям, развивающимся у женщин с ГСД в родах. Понятно, что решения о сроках и методах родоразрешения таких пациенток связаны с характером течения беременности, состоянием плода и степенью компенсации диабета.

Считается, что, поскольку созревание плодов у женщин с ГСД запаздывает, оптимальны своевременные роды. Однако, учитывая характер течения беременности у женщин с ГСД, нередко в интересах и матери, и плода приходится родоразрешать женщину в более ранние сроки [173].

Существуют общепризнанные показания для оперативного родоразрешения. Показания к плановым оперативным родам обычно формируются по мере

диагностики прогрессирующих или выраженных осложнений беременности или течения диабета, а также с учетом возможной прогрессирующей гипоксии плода. Кроме того, учитывается размер плода, как было указано выше, – нередко наблюдается макросомия плода, несмотря на его физиологическую незрелость [203].

Значение придается таким особенностям ведения родов, как контроль за уровнем гликемии. Как указано в литературе, он должен осуществляться каждые 2 часа [107, 207]. При повышении уровня глюкозы у женщины в родах до значений более 6–7 ммоль/л ряд авторов рекомендует инсулинотерапию: введение пролонгированного инсулина накануне родов с его дополнительным введением в процессе родового акта [95]. Еще одной особенностью является определение уровня гликемии у новорожденного от женщины с ГСД непосредственно после рождения [211]. Далее клиницисты рекомендуют определение уровня глюкозы у младенца каждый раз перед кормлением в течение всего периода нахождения в родильном доме.

Е.С. Ахметовой и соавт. [11], проводившими исследование, направленное на создание математической модели, включающей факторы риска и результаты лабораторных и инструментальных исследований, с помощью которой можно осуществлять прогнозирование диабетической фетопатии, было установлено, что у 87 % беременных с ГСД повышен уровень С-пептида, а у 93 % повышен индекс инсулинорезистентности. Авторами указано, что пороговым значением для прогнозирования диабетической фетопатии с достоверностью 73 % можно считать значение НОМА-IR выше 7. При этом уровень С-пептида, по мнению авторов, прогностической ценностью не обладает.

В заключение отметим, что с 2023 года действует федеральная целевая программа «Борьба с сахарным диабетом». В ней представлены национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом, подробно рассмотрены факторы риска для будущих матерей. Отдельным пунктом выделены противопоказания к вынашиванию беременности, которые учитывают такие параметры, как поздний репродуктивный возраст, сопутствующие заболевания

к моменту наступления беременности, степень выраженности гликемии. Однако все указанные положения относятся в основном к пациенткам с установленным до беременности диагнозом. Укажем, что наиболее сложно диагностируются гипергликемические состояния на ранних этапах беременности, поскольку невозможно с уверенностью дифференцировать физиологическое повышение глюкозы в крови и развитие инсулинорезистентности и ГСД [174].

В настоящее время существует настороженность в отношении ГСД, что предполагает выявление беременных с риском развития сахарного диабета. Среди факторов риска на первом месте стоят наличие сахарного диабета в семейном анамнезе, данные о гипергликемии во время предыдущих беременностей пациентки, повышенное содержание глюкозы в крови по результатам лабораторных анализов. Особое внимание при этом уделяется повторным эпизодам гипергликемии или глюкозурии, развившейся до 20 недель гестации или на ранних этапах беременности [124, 141, 152, 175].

На основании показателей содержания глюкозы в периферической крови и анамнестических данных определяется степень риска развития ГСД: низкая, средняя и высокая. На втором и третьем этапе обследования беременных проводятся уточняющие лабораторные исследования: определение содержания глюкозы натощак и оценка нагрузочных глюкозотолерантных тестов, причем ряд авторов рекомендует не только оценивать уровень глюкозы в периферической крови натощак, но и уточнять содержание гликированного гемоглобина как наиболее точного прогностического показателя ГСД [167, 169]. Существуют исследования, свидетельствующие о возможности использования в качестве метода ранней диагностики ГСД у женщин с высокой степенью риска развития инсулинорезистентности определения уровней циркулирующих микроРНК [168, 218]. Отметим, что в настоящее время вопросы, касающиеся оценки предикторов развития ГСД на ранних сроках беременности, широко обсуждаются, но до сих пор нет единого мнения о проведении тотального раннего скрининга ГСД.

По результатам проведения такого обследования определяется необходимость в фармакологической коррекции гликемии [171].

Обращают на себя внимание сроки проведения дополнительных обследований в зависимости от определенной на первом этапе степени риска развития ГСД: беременным со средней и высокой степенью риска развития диабета глюкозотолерантные тесты рекомендовано проводить в 24–28 недель беременности.

При нормальных биохимических показателях и наличии хотя бы одного фактора риска повторное обследование рекомендуется проводить в 32–34 недели беременности. Женщины с установленным ГСД нуждаются в наблюдении со стороны не только акушера-гинеколога, но и эндокринолога, диабетолога, совместными усилиями которых выстраивается план ведения такой беременности [187]. В послеродовом периоде наблюдение за женщинами с ГСД необходимо продолжать в течение полутора лет с периодическим контролем гликемии [185, 200].

Подводя итог анализа современных литературных источников о диагностике, тактике ведения и реабилитации женщин с нарушениями углеводного обмена, отметим, что в литературе не получили должного освещения вопросы прогнозирования развития ГСД, нет четких представлений об объективных предикторах развития диабета. Вопросам оценки лабораторных предикторов развития ГСД посвящено настоящее диссертационное исследование.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Медико-социальная характеристика женщин выделенных групп

В исследование были включены 214 женщин с избыточной массой тела и ожирением 1 степени. Для оценки влияния гестационного сахарного диабета на развитие осложнений беременности и родов мы выделили 2 группы: 93 беременные женщины с ГСД (код МКБ O24.4), диагностированным на разных сроках беременности (они составили основную группу), и 121 беременная без ГСД (группа сравнения).

Все женщины наблюдались в женских консультациях г. Самары по месту жительства и были родоразрешены в ГБУЗ СО СГБ № 10 в период с 2020 по 2022 год. Отметим, что родоразрешение проводилось в одном медицинском учреждении, чтобы нивелировать влияние различий в подходах к ведению родов и трактовке осложнений гестационного процесса. Наблюдение в женских консультациях за течением беременности осуществлялось по единому стандарту, в рамках действующих приказов и клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ.

После получения добровольного информированного согласия женщинам дополнительно проводилось определение содержания рецепторов к конечным продуктам гликирования (sRAGE) в срок гестации 30–32 недели и через 6 месяцев после родов.

Дизайн исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет».

Критериями включения в группы были: беременность, наступившая самопроизвольно; репродуктивный возраст; ИМТ до беременности 25,0–34,9 кг/м², что соответствует показателям избыточной массы тела и 1 степени ожирения; ранняя явка и постановка на учет по беременности в срок до 12 недель; информированное согласие пациентки на участие в исследовании,

Критериями исключения из групп были: беременность, возникшая в результате использования ВРТ; наличие в анамнезе указаний на нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 1 и 2 типа; ГСД в предыдущую беременность; хронические сопутствующие экстрагенитальные заболевания, диагностированные до наступления беременности и требующие медикаментозной коррекции в период гестации (артериальная гипертензия, патология почек, сердечно-сосудистой системы, заболевания печени и желчевыводящих протоков); наличие хронических интоксикаций (курение, алкоголизм).

Средний возраст женщин основной группы составлял 32,4(3,2) года, группы сравнения – 31,5(3,8) года.

В процессе обследования учитывались факторы риска развития сахарного диабета 2 типа [71] у пациенток выделенных групп, указанные в табл. 1.

Таблица 1 – Распределение женщин сравниваемых групп по факторам риска развития ГСД

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	OR	Ci min-max
	Число женщин в группе (%)			
1	2	3	4	5
Наличие родственников первой степени родства с СД	38 40,8(5,1)	42 34,7(4,3)	1,300	0,744–2,270
Уровень ЛПВП < 35 мг/дл (0,9 ммоль/л) и/или ТГ > 250 мг/дл (2,82 ммоль/л)	47 50,5(5,2)	51 42,1(4,5)	1,402	0,814–2,415
Низкая физическая активность	84 90,3(3,1)	92 76,0(3,9)	2,942	1,316–6,575
Вес матери при рождении выше 4,1 кг или менее 2,7 кг	19 20,4(4,2)	26 21,5(3,7)	0,938	0,482–1,824
Роды крупным плодом в анамнезе	27 29,0(4,7)	21 17,3(3,4)	1,948	1,017–3,730

Окончание таблицы 1

1	2	3	4	5
Значительная прибавка массы тела между беременностями или в ранние сроки беременности	26 27,9(4,7)	22 18,1(3,5)	1,746	0,914–3,335
Глюкозурия на первом пренатальном визите	9 9,7(3,1)	4 3,3(1,6)	3,134	0,934–10,517
Предшествующие необъяснимые перинатальные потери, рождение детей с пороками развития	7 7,5(2,7)	2 1,6(1,1)	4,834	0,982–23,887
Предшествующие преждевременные роды, преэклампсия	22 23,6(4,4)	6 4,9(1,9)	5,939	2,297–15,356
Артериальная гипертензия, индуцированная беременностью, в данную беременность	12 12,9(3,5)	9 7,4(2,4)	1,844	0,742–4,582

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Из перечня были исключены такие факторы риска, как сердечно-сосудистые заболевания, диагностированные ранее нарушения углеводного обмена и артериальная гипертензия до наступления настоящей беременности, поскольку они относились к **критериям исключения** из групп сравнения.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Проводя анализ полученных результатов, укажем, что статистически значимые различия были получены по такому показателю, как низкая физическая активность: в основной группе ее отметили 90,3(3,1) % женщин, в то время как в группе сравнения – 76,0(3,9) % беременных ($p = 0,004$). На рождение крупного плода в анамнезе указали 29,0(4,7) % женщин основной группы и 17,3(3,4) % пациенток из группы сравнения ($p = 0,04$). Кроме того, 7,5(2,7) % пациенток ос-

новой группы и 1,6(1,1) % женщин группы сравнения отметили случившиеся ранее необъяснимые перинатальные потери ($p = 0,04$).

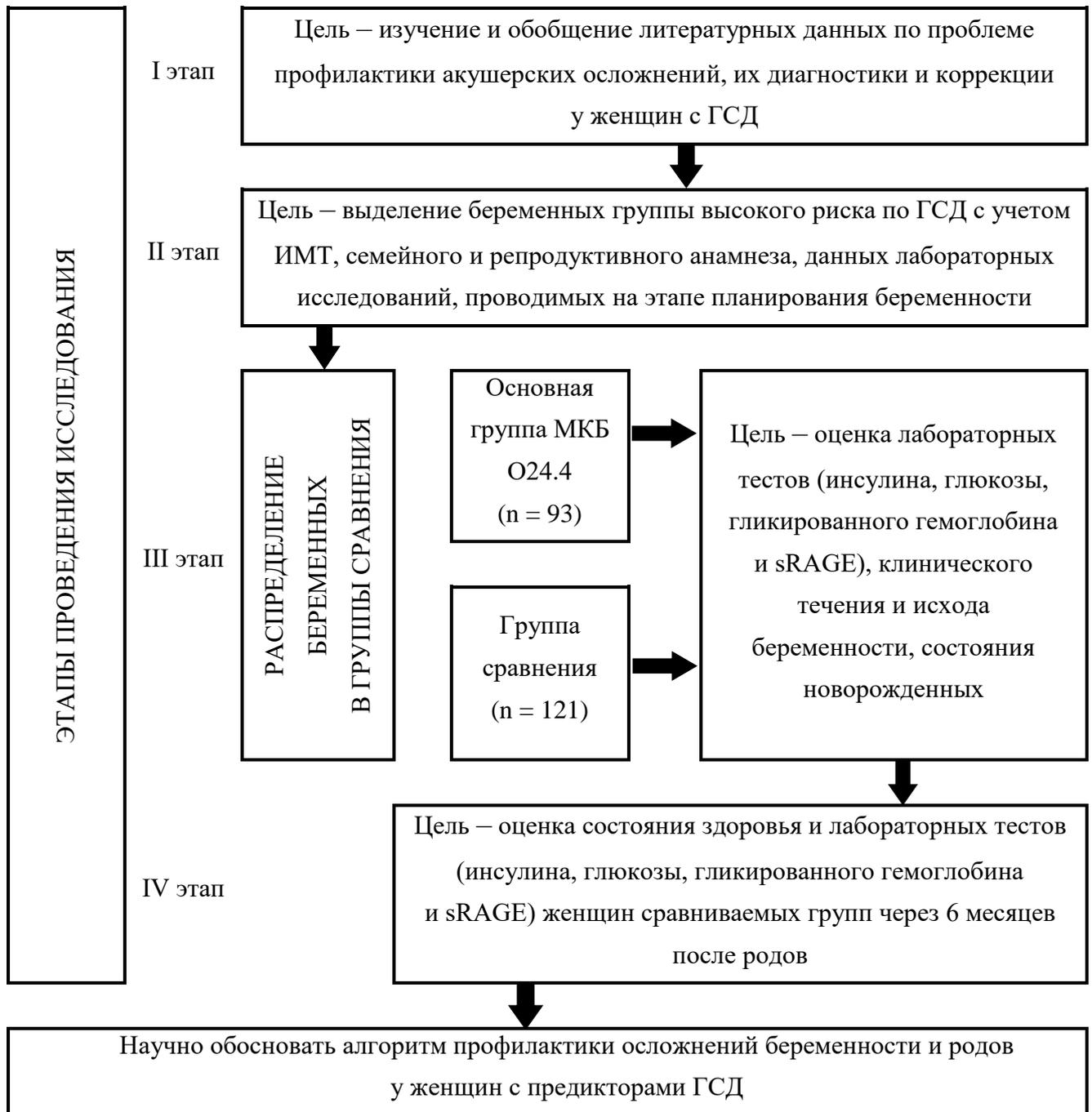


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Статистически достоверная разница была получена по такому показателю, как преэклампсия в предыдущую беременность. В основной группе пациенток с такой патологией было 23,6(4,4) %, в то время как в группе сравнения – только 4,9(1,9) % ($p < 0,001$). Вместе с тем ориентироваться только на этот фак-

тор риска как основу развития ГСД неправомерно, поскольку установить причины развития преэклампсии, указанной в анамнезе обследуемого контингента, не представлялось возможным.

Что касается настоящей беременности, то у 9,7(3,1) % пациенток основной группы при первом визите к врачу была выявлена глюкозурия, в то время как в группе сравнения таких пациенток было 3,3(1,6) % ($p = 0,06$).

По остальным факторам риска статистически значимых различий в группах не отмечалось.

Расчет отношения шансов подтвердил значимость указанных факторов риска в развитии ГСД. Наибольшие шансы развития ГСД были получены по таким факторам, как «Низкая физическая активность», $OR = 2,942$, $CI\ 1,316-6,575$; «Глюкозурия на первом пренатальном визите», $OR = 3,134$, $CI\ 0,934-10,517$; «Предшествующие необъяснимые перинатальные потери, рождение детей с пороками развития», $OR = 4,834$, $CI\ 0,982-23,887$ и «Предшествующая преэклампсия», $OR = 5,939$, $CI\ 2,297-15,356$.

Среди причин, способствующих развитию ГСД и обуславливающих осложненное течение беременности, можно выделить условия трудовой деятельности беременных женщин, сведения о которых приведены в табл. 2.

Таблица 2 – Условия работы женщин сравниваемых групп

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	Число женщин в группе (%)		
Работа в вечерние и ночные смены	10 10,7(3,2)	24 19,3(3,6)	0,07
Посуточная работа (1/2; 1/3)	11 11,8(3,4)	14 11,6(2,9)	0,9
Дневная смена 12 ч с перерывом на обед	27 29,0(4,7)	32 26,4(4,0)	0,6
Офисная работа 8 ч с перерывом на обед	19 20,4(4,2)	22 18,2(3,5)	0,6
Домохозяйки	26 27,9(4,7)	29 23,9(3,9)	0,5

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Помимо указанных условий работы 39 – 41,9(5,1) % женщин основной группы и 42 – 34,7(4,3) % женщин группы сравнения отметили, что их работа связана с большим психоэмоциональным напряжением ($p = 0,28$).

Отметим, что только 27,9(4,7) % женщин основной группы и 23,9(3,9) % беременных группы сравнения были домохозяйками ($p = 0,5$). Остальные женщины работали, причем только у 20,4(4,2) % пациенток основной группы и у 18,2(3,5) % группы сравнения был восьмичасовой рабочий день в офисе с часовым перерывом на обед. Остальные женщины работали в достаточно сложных условиях – 12-часовой рабочий день, посменно, с работой в ночные и вечерние часы. Статистически значимых различий по условиям работы между группами также выявлено не было.

Далее нами был рассмотрен репродуктивный анамнез (табл. 3).

Таблица 3 – Паритет и исходы предыдущих беременностей и родов женщин выделенных групп

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	Число женщин в группе (%)		
Первая беременность	45 48,3(5,2)	64 52,8(4,6)	0,51
Повторная беременность	48 51,6(5,2)	57 47,1(4,6)	0,52
Срочные естественные роды	5 5,4(2,3)	15 12,4(3,0)	0,06
Оперативные роды (кесарево сечение)	22 23,6(4,4)	19 15,7(3,3)	0,15
Выкидыши в ранние сроки	7 7,5(2,7)	2 1,6(1,1)	0,04
Преждевременные роды	3 3,2(1,8)	1 0,8(0,8)	0,22
Роды крупным плодом (более 4000,0 г)	27 29,0(4,7)	21 17,3(3,4)	0,04
Медаборты	10 10,7(3,2)	20 16,5(3,4)	0,21
Эктопическая беременность	1 1,1(1,1)	2 1,7(1,2)	0,71

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Анализируя данные, касающиеся репродуктивного анамнеза, отметим, что доли перво- и повторнородящих в группах не имели статистически значимых различий. В основной группе несколько больше было число предыдущих оперативных родов: 23,6(4,4) % против 15,7(3,3) % в группе сравнения ($p = 0,15$), что не имело статистически достоверной разницы, и случаев самопроизвольного прерывания беременности в ранние сроки – 7,5(2,7) % в основной группе и только 1,6(1,1) % в группе сравнения ($p = 0,04$). В предыдущих родах у женщин с ГСД было больше новорожденных с весом свыше 40000 г – 29,0(4,7) % против 17,3(3,4) % в группе сравнения ($p = 0,04$). По остальным показателям статистически значимых различий получено не было.

Далее нами был проведен анализ перенесенных гинекологических заболеваний женщин сравниваемых групп (табл. 4).

Таблица 4 – **Перенесенные гинекологические заболевания женщин сравниваемых групп**

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	Число женщин в группе (%)		
Миома матки	4 4,3(2,1)	6 4,9(1,9)	0,80
Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем	21 22,5(4,3)	34 28,1(4,1)	0,34
Воспалительные заболевания шейки матки	25 26,9(4,6)	31 25,6(3,9)	0,82
Невоспалительные заболевания шейки матки	30 32,2(4,8)	34 28,1(4,1)	0,52
Хронический аднексит	4 4,3(2,1)	5 4,1(1,8)	0,94
Функциональные кисты яичников	3 3,2(1,8)	4 3,3(1,6)	0,96
Среднее число гинекологических заболеваний в анамнезе M(SD)	104 1,1(0,3)	123 1,0(0,2)	0,78
Не было гинекологических заболеваний	24 25,8(4,6)	35 28,9(4,1)	0,61

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Анализ перенесенной гинекологической патологии свидетельствовал об отсутствии статистически значимых различий между группами. В среднем на каждую беременную основной группы приходилось 1,1(0,3) гинекологического заболевания, в группе сравнения этот показатель составил 1,0 (0,2).

Наиболее часто в обеих группах женщин отмечались невоспалительные заболевания шейки матки, такие как рубцы после разрывов шейки матки, лейкоплакии, гипертрофическое удлинение шейки матки – у 32,2(4,8) % в основной группе и 28,1(4,1) % в группе сравнения ($p = 0,52$), что вполне объяснимо рождением у большинства повторнобеременных пациенток крупного плода (согласно анамнестическим данным). На втором месте были указания на воспалительные заболевания шейки матки – на них указывали 26,9(4,6) % пациенток в основной группе и 25,6(3,9) % в группе сравнения ($p = 0,82$). Далее следовали инфекции, передающиеся преимущественно половым путем, – их перенесли до наступления настоящей беременности 22,5(4,3) % женщин основной группы и 28,1(4,1) % пациенток группы сравнения ($p = 0,34$). Остальные заболевания были единичными. Отметим, что 25,8(4,6) % пациенток основной группы и 28,9(4,1) % группы сравнения вообще отрицали какие-либо перенесенные гинекологические заболевания.

Структура соматической патологии женщин выделенных групп отражена в табл. 5. Учитывая отсутствие медицинского подтверждения диагнозов в анамнезе обследуемых женщин, мы, основываясь на опросе пациенток, объединили заболевания по системам. Исключение составляли только те пациентки, у которых имелась выписка от терапевта об имеющемся хроническом экстрагенитальном заболевании.

Рассматривая структуру перенесенной соматической патологии, отметим, что статистически значимых различий между группами женщин выявлено не было. Обращает на себя внимание достаточно высокий удельный вес железодефицитной анемии в обеих группах – пациенток с таким диагнозом в основной группе было 27,9(4,7) %, в группе сравнения – 23,1(3,8) % ($p = 0,42$). Женщины обеих групп указывали на остеохондроз различных отделов позвоночника –

31,1(4,8) % пациенток основной группы и 25,6(3,9) % группы сравнения ($p = 0,37$). Кроме того, 26,8(4,6) % беременных основной группы и 22,3(3,8) % группы сравнения отмечали заболевания пищеварительной системы ($p = 0,45$).

Таблица 5 – Соматические заболевания, перенесенные женщинами сравниваемых групп

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	Число женщин в группе (%)		
1	2	3	4
Миопия	18 19,4(4,1)	26 21,4(3,7)	0,71
Заболевания дыхательной системы	4 4,3(2,1)	7 5,7(2,1)	0,63
Заболевания системы пищеварения	25 26,8(4,6)	27 22,3(3,8)	0,45
Гипотония	11 11,8(3,4)	15 12,4(3,0)	0,89
Варикозная болезнь нижних конечностей	14 15,1(3,7)	17 14,0(3,2)	0,82
Заболевания нервной системы (остеохондроз позвоночника)	29 31,1(4,8)	31 25,6(3,9)	0,37
Патология щитовидной железы	9 9,6(3,1)	11 9,0(2,6)	0,88
Анемия желездефицитная	26 27,9(4,7)	28 23,1(3,8)	0,42

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Среди других патологий выявлялась варикозная болезнь нижних конечностей – у 15,1(3,7) % пациенток в основной группе и 14,0(3,2) % в группе сравнения ($p = 0,82$), патология щитовидной железы, по поводу которой женщины получали до наступления настоящей беременности медикаментозное лечение, – у 9,6(3,1) % и 9,0(2,6) % соответственно ($p = 0,88$), а также гипотонические состояния – у 11,8(3,4) % и 12,4(3,0) % соответственно ($p = 0,89$). У 19,4(4,1) % женщин основной группы и 21,4(3,7) % женщин группы сравнения была миопия различной степени выраженности.

Далее нами были проанализированы имевшиеся в период беременности гинекологические заболевания, выявленные при взятии пациенток под диспансерное наблюдение (табл. 6).

Таблица 6 – Сопутствующие гинекологические заболевания женщин сравниваемых групп

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	Число женщин в группе (%)		
Миома матки	4 4,3(2,1)	6 4,9(1,9)	0,80
Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем	21 22,6(4,3)	23 19,0(3,6)	0,52
Воспалительные заболевания шейки матки	25 26,9(4,6)	28 23,1(3,8)	0,52
Невоспалительные заболевания шейки матки	30 32,2(4,8)	34 28,1(4,1)	0,52
Среднее число гинекологических заболеваний M(SD)	0,86(0,2)	0,75(0,1)	0,62
Не было сопутствующих гинекологических заболеваний	29 31,1(4,8)	45 37,1(4,4)	0,36

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Беременность наступила при отсутствии гинекологических заболеваний у 31,1(4,8) % женщин основной группы и 37,1(4,4) % пациенток группы сравнения (p = 0,36). Наиболее часто встречающейся патологией в начале настоящей беременности были невоспалительные заболевания шейки матки (чаще всего рубцовая деформация после предыдущих родов, эктропион и гипертрофия шейки матки) – пациенток с такой патологией в основной группе было 32,2(4,8) %, в группе сравнения 28,1(4,1) % (p = 0,52). Далее следовали воспалительные заболевания шейки матки (эндо- и экзоцервициты), отмечавшиеся у 26,9(4,6) % и 23,1(3,8) % женщин соответственно (p = 0,52); наиболее часто их причиной являлись инфекционные заболевания, диагностированные

у 22,6(4,3) % пациенток в основной группе и 19,0(3,6) % в группе сравнения ($p = 0,52$). У 4,3(2,1) % женщин с ГСД и 4,9(1,9) % беременных группы сравнения была выявлена бессимптомная миома матки, которая не влияла на течение гестационного процесса.

Данные о сопутствующей соматической патологии женщин обследуемых групп представлены в табл. 7.

Таблица 7 – Сопутствующие соматические заболевания женщин сравниваемых групп

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	Число женщин в группе (%)		
Миопия средней и высокой степени	5 5,4(2,3)	3 2,5(1,4)	0,28
Гипотония	23 24,7(4,5)	31 25,6(3,9)	0,88
Варикозная болезнь	14 15,1(3,7)	17 14,0(3,2)	0,82
Заболевания нервной системы (остеохондроз позвоночника)	29 31,1(4,8)	31 25,6(3,9)	0,37
Патология щитовидной железы	3 3,2(1,8)	7 5,7(2,1)	0,36
Не было соматической патологии	58 62,4(5,0)	79 59,5(4,5)	0,66

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Рассматривая структуру сопутствующей экстрагенитальной патологии обследуемых женщин, отметим, что наиболее часто выявлялись остеохондроз различных отделов позвоночника – у 31,1(4,8) % в основной группе и 25,6(3,9) % в группе сравнения ($p = 0,37$), гипотония – у 24,7(4,5) % и 25,6(3,9) % соответственно ($p = 0,88$). Мы выделили женщин с миопией средней и высокой степени, поскольку состояние сосудов глазного дна влияло на ведение родов у таких пациенток, – в основной группе их было 5,4(2,3) %, в группе сравнения –

2,5(1,4) % ($p = 0,28$). Отметим, что патология щитовидной железы (преимущественно узловой эутиреоидный зоб) регистрировалась в начале беременности у 3,2(1,8) % женщин основной группы и у 5,7(2,1) % пациенток группы сравнения. У 62,4(5,0) % женщин основной группы и у 59,5(4,5) % женщин группы сравнения на момент обследования не было выявлено никаких соматических патологий.

Далее нами были проанализированы сроки манифестации ГСД и его лабораторного подтверждения (табл. 8).

Таблица 8 – Сроки выявления ГСД у беременных основной группы

Срок беременности	Основная группа (n = 93) Число женщин (%)
До 12 недель	10 (10,7)
13–19 недель	16 (17,2)
20–24 недели	61 (65,6)
Более 25 недель	6 (6,5)

Отметим, что у большинства женщин ГСД был выявлен в 20–24 недели беременности. Только у 6,5 % пациенток диагноз был выставлен после 25 недели гестации. В ранние сроки (до 12 недель) ГСД клинически и лабораторно подтверждался у каждой 10-й женщины.

Что касается коррекции гипергликемии у женщин основной группы, выбор терапии проводился эндокринологом. Инсулинотерапию проходили 54 (58,1 %) пациентки, остальные 39 (41,9 %) беременных регулировали уровень глюкозы с помощью диеты и физической нагрузки. Прием инсулина был отменен сразу в послеродовом периоде.

Таким образом, статистически значимых различий в структуре соматической и гинекологической патологии между группами выявлено не было. В связи с изложенным выделенные группы женщин можно считать репрезентативными.

2.2. Методы исследования функции поджелудочной железы (инсулин, С-пептид, глюкоза, гликированный гемоглобин)

Для определения степени нарушений углеводного обмена использовались следующие методы: иммунохемилюминисцентный анализ (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария) – количественное определение С-пептида (в нг/мл), инсулина (в мкЕд/мл); ионообменная высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария) – определение гликированного гемоглобина (A1c) (в %); ферментативный УФ метод (гексокиназный) (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария) – глюкоза в плазме крови (в ммоль/л), глюкоза в моче (в ммоль/л).

Подготовка к анализу предполагала:

- в течение 12 ч до забора периферической венозной крови воздержание от приема пищи;
- за сутки до забора крови прекращение приема препаратов;
- за 30 мин до забора крови исключение физических и эмоциональных нагрузок.

Забор периферической венозной крови осуществлялся в 8–10 ч утра (в том числе для проведения ПГТ), для оценки глюкозурии забиралась порция утренней мочи.

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТ) включал сахарную нагрузку: после взятия крови натощак женщине предлагалось не более чем за 5 минут выпить раствор, приготовленный из 75 г безводной глюкозы и 250 мл воды, после чего через 2 часа проводился повторный забор венозной крови.

Подготовка к тестированию включала:

- неограниченное питание в течение предшествующих тестированию 3–5 дней (не менее 150 г углеводов в сутки), последняя порция еды (прием пищи накануне тестирования вечером) должна содержать 30–50 г углеводов;

– обычную физическую нагрузку.

Первый забор крови осуществлялся после 12 ч голодания (прием чистой негазированной, не минеральной воды не ограничивался).

По полученным результатам рассчитывался индекс НОМА-IR = инсулин натощак (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5.

Лабораторные исследования осуществлялись в лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 10» и в медицинских лабораториях г. Самары «Моя наука», «Гемотест».

2.3. Иммуноферментные методы исследования рецепторов к конечным продуктам гликирования (sRAGE)

Определение рецепторов конечных продуктов гликозилирования (sRAGE) (в пг/мл) (мультилиганд трансмембранного гликопротеина типа I, принадлежащего к суперсемейству иммуноглобулина (Ig)), осуществлялось количественным методом иммуноферментного анализа (автоматический иммуноанализатор ChemWell® FUSION, США), для проведения анализа использовались кит-наборы Human RAGE Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, США).

Забор периферической венозной крови для исследования проводился в 1-м триместре беременности, в срок 30–32 недели и через 6 месяцев после родов. Всего было проведено 624 определения.

2.4. Методы ультразвукового исследования

Ультразвуковые исследования с целью оценки состояния фетоплацентарного комплекса женщин выделенных групп проводились в динамике беременности на УЗИ-сканере VOLUSON E10 экспертного класса. Полученные результаты автоматически обрабатывались компьютерной приставкой. Ультразвуковые исследования проводились на 12–14, 18–22, 30–32 и 37–38 неделе гестационного процесса и по показаниям как со стороны плода, так и со стороны женщины.

При ультразвуковом исследовании оценивали состояние хориона и плаценты, фетометрические показатели плода, количество околоплодных вод, доплерометрические показатели кровотока в системе мать-плацента-плод. Критериями развития плацентарной недостаточности (ПН) на ранних сроках беременности считали: изменение толщины и структуры хориона (возможно, с наличием субхориальной гематомы), нарушение формы плодного яйца и несоответствие биометрических параметров эмбриона гестационному сроку. На 18–22 неделе ультразвуковыми критериями плацентарной недостаточности считали нарушения кровотока в маточных и пуповинной артериях, асимметрию и снижение кровотока в маточных артериях, несоответствие размеров плода сроку гестации. В срок 30 недель и более к перечисленным выше критериям присоединялись ультразвуковые признаки преждевременного созревания плаценты, мало- и многоводия.

2.5. Метод морфологического исследования плаценты

Для подтверждения акушерских осложнений все последы женщин выделенных групп отправлялись на исследование. Было проведено макроскопическое исследование плаценты, ее взвешивание, оценка целостности плодных оболочек и долек, цвета и размера (длина, ширина, толщина). Оценивалось состояние амниона, цвет, кровенаполнение и особенности хориальной и базальной пластины. Гистологическое исследование плацент проводилось в патологоанатомическом отделении ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 10», куда плаценты направлялись после родов. По результатам морфологического исследования подтверждалось наличие плацентарной недостаточности и ее форма.

2.6. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка полученного материала проводилась при помощи стандартного пакета статистических программ SPSS Statistica 10,0 для Windows (разработчик – компания StatSoft, США).

Перед математической обработкой и трактовкой полученных результатов оценивалась нормальность распределения данных выделенных групп. Полученное распределение в группах было оценено нами как нормальное, в связи с чем было рассчитано среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Все качественные показатели, полученные в процессе обработки данных, в таблицах были представлены как в абсолютных значениях, так и в относительных величинах (процентах).

Оценка степени значимости различий осуществлялась при помощи t -критерия Стьюдента для независимых выборок. Для расчета корреляций по Пирсону использовалась шкала Чеддока, производился расчет параметров парной линейной регрессии, коэффициента детерминации и средней ошибки аппроксимации. Величина уровня значимости p определялась как критическая при значениях $< 0,05$ [67].

Для оценки значимости клинико-anamнестических факторов риска использовалась методика расчета отношения шансов (OR/Ci).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Глава 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ 1 СТЕПЕНИ ПРИ ГСД

Рассматривая лабораторные показатели женщин с ГСД, отметим, что в нашей работе мы акцентировали внимание только на тех, которые имели значение в развитии акушерских осложнений у обследованных пациенток. Обследование всех женщин проводилось своевременно в том объеме, который предусмотрен рамками диспансерного наблюдения, согласно имеющимся клиническим рекомендациям и приказу 1130н от 20.10.2020 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» Министерства здравоохранения РФ.

Женщины с диагностированным ГСД наблюдались не только акушером-гинекологом, но и эндокринологом, назначенная терапия помимо нормализации углеводного обмена была направлена на профилактику и лечение акушерских осложнений. Укажем, что инсулинотерапия была назначена 39 пациенткам с ГСД в индивидуальном порядке, уровень глюкозы крови контролировался женщинами самостоятельно не менее 7 раз в сутки, обязательно перед и через час после приема пищи, а также на ночь. Выбор и титрация дозы инсулина проводилась эндокринологом. Остальным женщинам удавалось регулировать уровень глюкозы посредством соблюдения диеты, физической активности.

3.1. Особенности течения беременности у женщин с избыточной массой тела и ожирением 1 степени при ГСД

Рассматривая течение гестационного процесса у женщин сравниваемых групп, отметим, что наиболее частым осложнением первого триместра была угроза прерывания беременности (подтверждена данными УЗ-исследования),

которая регистрировалась у 35 – 37,6(5,0) % пациенток основной группы, в группе сравнения таких женщин было всего 8 – 6,6(2,3) % ($p < 0,001$). На втором месте по частоте находился ранний токсикоз беременных, который отмечался у 29 – 31,1(4,8) % пациенток основной группы и у 16 – 13,2(3,0) % женщин группы сравнения ($p < 0,001$). Тяжелые проявления раннего токсикоза, такие как чрезмерная рвота, были зарегистрированы только у 2 – 2,1(1,5) % беременных основной группы и у 1 – 0,8(0,8) % женщины из группы сравнения ($p = 0,44$). У остальных женщин ранний токсикоз протекал в легкой форме и проявлялся слюнотечением, небольшой тошнотой и однократной утренней рвотой. Что касается сроков начала наблюдения за данной беременностью, то большинство женщин обеих групп встали на диспансерный учет до 9 недель гестации: в основной группе – 83,9(3,8) %, в группе сравнения – 77,6(3,8) % ($p = 0,24$). Остальные беременные начали наблюдаться в 10–12 недель. Отметим, что помимо угрозы прерывания беременности и раннего токсикоза у большинства пациенток в обеих группах после первого лабораторного обследования был выявлен ряд сопутствующих патологических состояний (табл. 9).

Таблица 9 – Осложнения первого триместра беременности у женщин сравниваемых групп

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	Число женщин в группе (%)		
1	2	3	4
Кровотечение из половых путей	39 41,9(5,1)	7 5,8(2,1)	< 0,001
Анемия легкой степени тяжести	36 38,7(5,1)	9 7,4(2,4)	< 0,001
Анемия средней степени тяжести	2 2,1(1,5)	1 0,8(0,8)	0,44
Кандидозный вульвовагинит	62 66,7(4,9)	23 19,0(3,9)	< 0,001
Инфекции, передающиеся половым путем	17 18,3(4,0)	21 17,4(3,5)	0,86

Окончание таблицы 9

1	2	3	4
Децидуальный полип (шейки матки)	4 4,3(2,1)	1 0,8(0,8)	0,12
Гипотиреоз субклинический	18 19,3(4,1)	6 4,9(1,9)	0,002
Нет осложнений	7 7,5(2,7)	59 48,7(4,6)	< 0,001

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Рассматривая результаты первого обследования женщин, проведенного при постановке на диспансерный учет по беременности, отметим, что физиологическое течение беременности на ранних сроках наблюдалось только у 7,5(2,7) % женщин основной группы и почти у половины – 48,7(4,6) % пациенток группы сравнения ($p < 0,001$). У остальных беременных выявлялись те или иные нарушения. Наиболее часто у женщин диагностировался вульвовагинальный кандидоз – в основной группе таких пациенток было 66,7(4,9) %, в группе сравнения статистически значимо меньше – 19,0(3,9) % ($p < 0,001$). На втором месте находились кровотечения из половых путей. Отметим, что не все кровотечения были связаны с угрозой прерывания беременности: у 4,3(2,1) % пациенток основной группы и 0,8(0,8) % женщин группы сравнения был выявлен децидуальный полип ($p = 0,12$). Достаточно часто в обеих группах встречались заболевания, передающиеся половым путем, – у 18,3(4,0) % пациенток в основной группе и 17,4(3,5) % в группе сравнения ($p = 0,86$). Особого внимания, на наш взгляд, заслуживают такие состояния, как гипотиреоз, выявленный во время настоящей беременности. Заболевание было диагностировано у 19,3(4,1) % женщин основной группы и у 4,9(1,9) % группы сравнения ($p < 0,001$). Еще одной достаточно серьезной патологией, отражающейся на течении гестации, была анемия, преимущественно легкой степени, выявленная у 40,8(5,1) % женщин с ГСД и у 8,2(2,5) % беременных группы сравнения ($p < 0,001$).

Что касается формирования плаценты, то у 37,6(5,0) % пациенток основной группы и только у 4,9(1,9) % женщин группы сравнения имели место уль-

тразвуковые признаки плацентарной недостаточности (ПН) ($p < 0,001$). Отметим, что УЗ-диагностику проводили как при взятии женщины под диспансерное наблюдение (4–9 недель – первая волна инвазии цитотрофобласта), так и при появлении признаков угрозы прерывания беременности по показаниям (рис. 2).

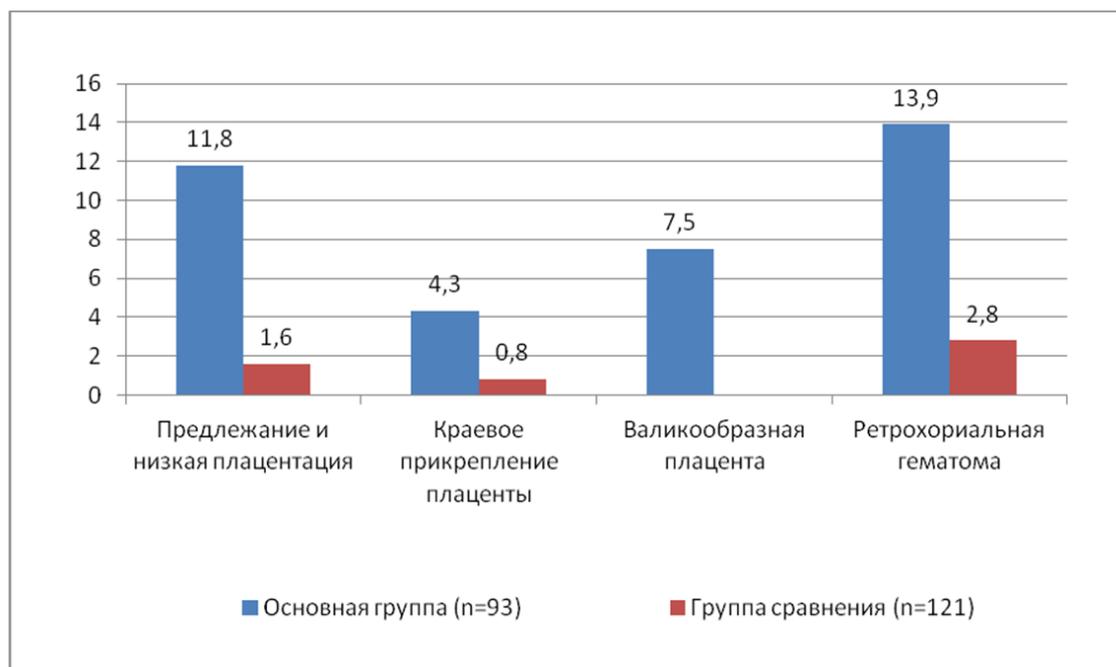


Рисунок 2 – Ультразвуковые маркеры плацентарной недостаточности в 1 триместре беременности у женщин с ГСД (в %)

Отметим, что в этот период гестации у 10 (10,7 %) женщин была манифестация ГСД, которая определялась в ходе лабораторных исследований (наличие гипергликемии) и подтверждалась нагрузочным тестом.

Дальнейшее течение беременности у ряда пациенток имело ряд особенностей (табл. 10).

Анализируя клиническое течение 2-го триместра беременности у женщин выделенных групп, отметим, что число женщин, не имевших осложнений в этот период гестации, статистически значимо увеличилось в обеих группах, что, возможно, связано с адаптацией организма к процессу беременности, а также с коррекцией выявленных нарушений в первом триместре.

Таблица 10 – Осложнения второго триместра беременности у женщин сравниваемых групп

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	Число женщин в группе (%)		
1	2	3	4
Угроза прерывания беременности	39 41,9(5,1)	9 7,4(2,4)	< 0,001
Анемия легкой степени	22 23,6(4,4)	11 9,1(2,6)	0,004
Кандидозный вульвовагинит	28 30,1(4,8)	12 9,9(2,7)	< 0,001
Инфекции мочевыводящих путей	21 22,5(4,3)	4 3,3(1,6)	< 0,001
Вызванная беременностью гипертония	8 8,6(2,9)	–	–
Многоводие	4 4,3(2,1)	–	–
Нет осложнений	35 37,6(5,0)	97 80,1(3,6)	< 0,001

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Без осложнений 2-й триместр протекал у 37,6(5,0) % пациенток основной группы и у 80,1(3,6) % группы сравнения. У женщин с ГСД наиболее часто отмечалось такое осложнение, как угроза прерывания беременности, – у 41,9(5,1) % в основной группе и только у 7,4(2,4) % в группе сравнения ($p < 0,001$); кандидозный вульвовагинит диагностирован у 30,1(4,8) % женщин основной группы и у 9,9(2,7) % беременных группы сравнения ($p < 0,001$). Достаточно часто встречались инфекции мочевыводящих путей – они были выявлены у 22,5(4,3) % пациенток основной группы и у 3,3(1,6) % беременных группы сравнения ($p < 0,001$). В основной группе у 8,6(2,9) % беременных проявилась гипертония, которой не было до беременности и в первом триместре гестации. Кроме того, у 4 пациенток на 27–28 неделе беременности появились ультразву-

ковые признаки многоводия. Отметим, что у 77 (82 %) женщин основной группы в срок 19–26 недель был выставлен диагноз ГСД, проведена консультация эндокринолога и началась рекомендуемая эндокринологом терапия.

Что касается третьего триместра беременности, то осложнения, имевшиеся в этот период гестации, отражены в табл. 11.

Таблица 11 – Осложнения третьего триместра беременности у женщин сравниваемых групп

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	Число женщин в группе (%)		
1	2	3	4
Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии	9 9,7(3,1)	2 1,6(1,2)	0,01
Вызванные беременностью отеки	26 27,9(4,7)	19 15,7(3,3)	0,03
Вызванная беременностью гипертензия, в т. ч.	39 41,9(5,1)	3 2,5(1,4)	< 0,001
Гестационная артериальная гипертензия	21 22,5(4,3)	3 2,5(1,4)	< 0,001
Преэклампсия умеренной степени	16 17,2(3,9)	–	–
Тяжелая преэклампсия	2 2,1(1,5)	–	–
Анемия легкой степени	25 26,9(4,6)	11 9,1(2,6)	0,001
Анемия средней степени тяжести	19 20,4(4,2)	3 2,5(1,4)	< 0,001
Кандидозный вульвовагинит	15 16,1(3,8)	12 9,9(2,7)	0,18
Инфекции мочевыводящих путей	16 17,2(3,9)	4 3,3(1,6)	0,001
Многоводие	34 36,6(5,0)	2 1,6(1,1)	< 0,001

Окончание таблицы 11

1	2	3	4
Маловодие	1 1,1(1,1)	3 2,5(1,4)	0,43
Макросомия плода	69 74,1(4,5)	6 4,9(2,0)	< 0,001
Ретинопатия	7 7,3(2,8)	–	–
Нет осложнений	–	39 32,2(4,2)	–

Примечание: р – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Рассматривая состояние здоровья беременных в третьем триместре, отметим, что у 41,9(5,1) % пациенток основной группы и у 2,4(1,4) % женщин группы сравнения беременность осложнилась преэклампсией различной степени тяжести ($p < 0,001$); кроме того, у 27,9(4,7) % и 15,7(3,3) % женщин соответственно имелись отеки, вызванные беременностью ($p = 0,03$); у 9,7(3,1) % и 1,6(1,2) % с протеинурией ($p = 0,01$). Анемия легкой степени диагностировалась у 26,9(4,6) % женщин основной группы и у 9,1(2,6) % беременных группы сравнения ($p = 0,001$), анемия средней степени тяжести – у 20,4(4,2) % и 2,5(1,4) % соответственно ($p < 0,001$).

У 17,2(3,9) % и 3,3(1,6) % женщин в группах были выявлены инфекции мочевыводящих путей ($p = 0,001$). Кроме того, у 7,3(2,8) % пациенток основной группы была диагностирована ретинопатия, специфическая для ГСД. Что касается фетоплацентарной системы, то у всех пациенток основной группы и у 7 – 5,7(2,1) % женщин группы сравнения имелись ультразвуковые признаки плацентарной недостаточности, к которым мы отнесли нарушение созревания плаценты, утолщение плаценты (более 5 см), нарушение структуры плодных оболочек (мало- или многоводие), а также расширение межворсинчатого пространства плаценты и изменение скорости плацентарного кровотока (ИСК) (рис. 3).

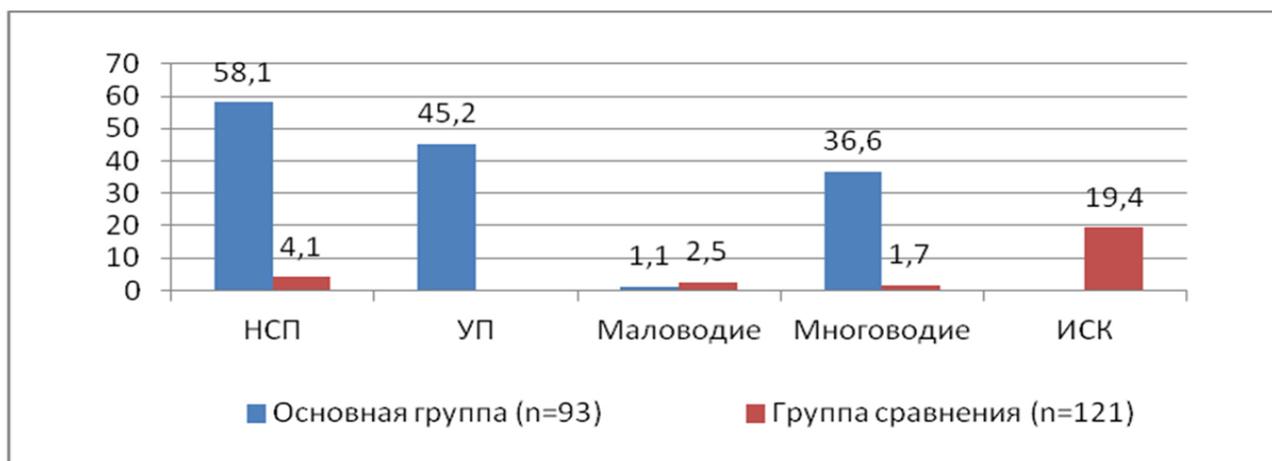


Рисунок 3 – Ультразвуковые маркеры плацентарной недостаточности у женщин сравниваемых групп в третьем триместре беременности (в %)

Заслуживают внимания ультразвуковые признаки формирования диабетической фетопатии плодов. Отметим, что макросомия плодов встречалась и в группе сравнения, однако совокупность маркеров, характеризующих диабетическую фетопатию (ДФ), отмечалась только в основной группе. Критерии определялись нами в соответствии с рекомендациями Российского национального консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [32].

Из 69 плодов макросомия асимметричного типа была у 47 плодов, у остальных, в том числе плодов группы сравнения, имелись признаки симметричной макросомии. Диагноз диабетической фетопатии выставлялся при наличии не менее 4 ультразвуковых маркеров (в том числе учитывалось наличие впервые выявленного многоводия, не связанного с другими причинами).

Укажем, что признаки макросомии плодов регистрировались с 31–32 недели гестации, и поскольку наличие асимметричной макросомии считается неблагоприятным прогностическим признаком для новорожденного и оказывает существенное влияние на сроки и методы родоразрешения, а также назначение инсулинотерапии, эти женщины дополнительно обследовались и получали лечение как у эндокринолога, так и у акушера-гинеколога (рис. 4).



Рисунок 4 – Ультразвуковые маркеры диабетической фетопатии плодов у женщин сравниваемых групп в 31–32 недели беременности (в %)

Выбор сроков и тактики родоразрешения основывался на текущем состоянии здоровья женщины, размерах и состоянии плодов и анамнестических данных. Отметим, что в основной группе 23,6(4,4) % женщины имели рубец на матке после предыдущего родоразрешения путем кесарева сечения, у 3,2(1,8) % были преждевременные роды в анамнезе и только у 5,4(2,3) % женщин предыдущие срочные роды прошли естественным путем. В группе сравнения таких пациенток было 13,2(3,1) %, 0,8(0,8) % и 4,1(1,8) % соответственно. Первородными были 45 – 48,3(5,2) % женщин в основной и 64 – 52,8(4,6) % в группе сравнения. Выбранная тактика родоразрешения отражена в табл. 12.

При выборе тактики родоразрешения мы руководствовались клиническими рекомендациями МЗ РФ по ведению женщин с ГСД (2020) [58, 71]. В основной группе только у 32,3(4,8) % женщин предполагалось естественное родоразрешение, срочные роды, в группе сравнения таких пациенток было большинство 78,5(3,7) % ($p < 0,001$). Остальных женщин планировалось

родоразрешать в плановом порядке с учетом развившихся акушерских осложнений (табл. 13).

Таблица 12 – Тактика родоразрешения женщин выделенных групп

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	Число женщин в группе (%)		
Срочные естественные роды	30 32,3(4,8)	95 78,5(3,7)	< 0,001
Срочное плановое оперативное родоразрешение (кесарево сечение)	47 50,5(5,2)	22 18,1(3,5)	< 0,001
Преждевременное оперативное плановое родоразрешение (в срок 37–38 нед.)	2 2,1(1,5)	–	–
Индукцированные естественные роды	14 15,0(3,7)	–	–

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Таблица 13 – Показания к оперативному родоразрешению женщин с ГСД

Показания	Основная группа (n = 49)	Группа сравнения (n = 22)	p
	Число женщин в группе (%)		
1	2	3	4
Рубец на матке после предыдущего КС в сочетании с макросомией плода и преэклампсией (легкой и умеренной степени, шифр МКБ-Х О14.0)	22 23,6(4,4)	3 2,5(1,4)	< 0,001
Преэклампсия тяжелой степени в сочетании с прогрессирующим многоводием и высоким риском мертворождения (шифр МКБ-Х О14.1)	2 2,1(1,5)	–	–
Ретинопатия	7 7,5(2,7)	–	–

Окончание таблицы 13

1	2	3	4
Нестабильные показатели гликемии, прогрессирующая плацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия плода	18 19,3(4,1)	–	–
Рубец на матке в сочетании с тазовым предлежанием плода	–	8 6,6(2,3)	–
Рубец на матке после предыдущего КС в сочетании с макросомией плода	–	6 4,9(1,9)	–
Рубец на матке после предыдущего КС с многоводием и прогрессирующей гипоксией плода	–	2 1,6(1,2)	–
Срок беременности 41 неделя и более, отсутствие эффекта от подготовки к родам	–	2 1,6(1,2)	–
Прогрессирование хронической гипоксии во время беременности при «незрелой» шейке матки	–	1 0,8(0,8)	–

Примечание: р – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Рассматривая показания к оперативному родоразрешению, отметим, что они были преимущественно сочетанными и различались в сравниваемых группах. Так, 23,6(4,4) % женщин с ГСД имели такие показания, как рубец на матке после предыдущего КС в сочетании с макросомией плода и преэклампсией (легкой или умеренной), в группе сравнения таких женщин было статистически значимо меньше – 2,5(1,4) % ($p < 0,001$). Специфическими для беременных с ГСД были такие показания к оперативным родам, как ретинопатия, диагностированная у 7,5(2,7) % женщин. Нестабильные показатели гликемии, прогрессирующая плацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия плода с высоким риском мертворождения отмечались в основной группе у 19,3(4,1) % пациенток. В группе сравнения показания к оперативным родам были связаны

преимущественно с рубцом на матке после предыдущего кесарева сечения, сочетающимся с тазовым предлежанием относительно крупного плода, – у 6,6(2,3) % пациенток, макросомией плода – у 4,9(1,9) %, многоводием и прогрессирующей гипоксией плода – у 1,6(1,2) %. У 2 женщин показанием к плановому оперативному родоразрешению явилась переношенная беременность при «незрелых» родовых путях, 1 женщина была родоразрешена путем кесарева сечения в связи с прогрессирующей хронической гипоксией плода.

Что касается индуцированных родов, которые были проведены у 15,0(3,7) % женщин с ГСД, то основным показанием к ним явилась выраженность макросомии и нестабильные показатели гликемии, несмотря на использование инсулина в терапии таких пациенток. Отметим, что индуцированные роды проводились у повторнобеременных женщин с «зрелыми» родовыми путями в срок 38–39 недель. Данные об исходе родов и состоянии новорожденных приведены в 4-й главе.

Влияние углеводного обмена на развитие осложнений беременности показано в следующей подглаве.

3.2. Сравнительный анализ углеводного обмена и содержания конечных продуктов гликирования у женщин избыточной массой тела и ожирением 1 степени при ГСД

Влияние углеводного обмена на возникновение акушерских осложнений рассматривалось многими исследователями. Однако окончательных выводов о причинах развития гестационного диабета и путях его предупреждения до настоящего времени не сделано.

Для оценки гликемического профиля и определения тактики ведения беременности, родов и послеродового периода нами было проведено определение

содержания глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина и рецепторов к конечным продуктам гликирования у женщин.

Отметим, что после выставления диагноза ГСД содержание глюкозы в крови контролировалось не менее 7 раз в сутки, уровень глюкозы определялся также при выборе дозировки и формы инсулина эндокринологом.

Результаты определения среднесуточного уровня глюкозы у женщин сравниваемых групп представлены в табл. 14.

Таблица 14 – Результаты суточного мониторинга углеводного обмена женщин сравниваемых групп (определение глюкометром уровня глюкозы в капиллярной крови) в 1 триместре беременности

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	M(SD)		
Глюкоза натощак (ммоль/л)	4,7(0,28)	4,6(0,31)	0,81
Глюкоза через 1 час после еды (ммоль/л)	5,3(0,33)	4,1(0,42)	0,02
HbA1c (%)	5,9(0,21)	6,0(0,42)	0,83

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Рассматривая результаты суточного мониторинга содержания глюкозы в капиллярной крови в первом триместре беременности, отметим, что в обеих группах женщин показатели не выходили за пределы физиологической нормы и не имели достоверных различий. Так, среднее содержание глюкозы натощак у пациенток основной группы составило 4,7(0,28) ммоль/л, группы сравнения – 4,6(0,31) ммоль/л (p = 0,81). Через час после еды в основной группе содержание глюкозы несколько повысилось и составило 5,3(0,33) ммоль/л, в группе сравнения – 4,1(0,42) ммоль/л (p = 0,02). Что касается гликированного гемоглобина, то его значения находились в пределах референсного интервала

и в основной группе составили 5,9(0,21) %, в группе сравнения – 6,0(0,42) % ($p = 0,83$).

Во втором триместре показатели изменились (табл. 15).

Таблица 15 – Результаты суточного мониторинга углеводного обмена женщин сравниваемых групп (определение глюкометром уровня глюкозы в капиллярной крови) во 2 триместре беременности

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	M(SD)		
Глюкоза натощак (ммоль/л)	5,17(0,21)	4,8(0,31)	0,32
Глюкоза через 1 час после еды (ммоль/л)	7,1 (0,27)	4,2(0,12)	< 0,001
HbA1c (%)	6,8(0,18)	6,0(0,29)	0,02

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Отметим, что во втором триместре содержание глюкозы натощак у женщин основной группы в среднем составляло 5,17(0,21) ммоль/л, группы сравнения – 4,8(0,31) ммоль/л, что не имело статистически значимых различий ($p = 0,32$). Однако через час после приема пищи картина радикально менялась. В основной группе уровень глюкозы в среднем составлял 7,1 (0,27) ммоль/л, в то время как в группе сравнения он был статистически значимо ниже – 4,2(0,12) ($p < 0,001$). Показатель гликированного гемоглобина у женщин основной группы был достоверно выше, чем в группе сравнения: 6,8(0,18) % и 6,0(0,29) % соответственно ($p = 0,02$). Показатели содержания глюкозы у пациенток сравниваемых групп в третьем триместре представлены в табл. 16.

В третьем триместре беременности, несмотря на проводимую терапию, среднее содержание глюкозы в капиллярной крови женщин с ГСД было статистически значимо выше, чем у пациенток группы сравнения. Натощак этот по-

казатель составлял 5,7(0,31) ммоль/л в основной группе и 4,5(0,27) ммоль/л в группе сравнения ($p = 0,003$). После гликемической нагрузки содержание глюкозы в крови женщин основной группы достигло 7,0 (0,17) ммоль/л, группы сравнения – 4,6(0,22) ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень гликированного гемоглобина соответствовал содержанию глюкозы в крови – 6,7(0,11) % и 6,0(0,29) % соответственно.

Таблица 16 – Результаты суточного мониторинга углеводного обмена женщин сравниваемых групп (определение глюкометром уровня глюкозы в капиллярной крови) в 3 триместре беременности

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	M(SD)		
Глюкоза натощак (ммоль/л)	5,7(0,31)	4,5(0,27)	0,003
Глюкоза через 1 час после еды (ммоль/л)	7,0 (0,17)	4,6(0,22)	< 0,001
HbA1c (%)	6,7(0,11)	6,0(0,29)	0,02

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Отметим, что, несмотря на схожие исходные параметры женщин сравниваемых групп, такие как возраст, паритет беременности и родов, ИМТ, степень тяжести гестационных осложнений в группах была различной.

В связи с этим нами была предпринята попытка установить возможные связи между продукцией С-пептида как предшественника инсулина и степенью инсулинорезистентности женщин выделенных групп.

Для объективной оценки функции поджелудочной железы обследуемых женщин и влияния ее на беременность нами было проанализировано содержание С-пептида, инсулина и значения индекса НОМА-IR (рис. 5, 6).

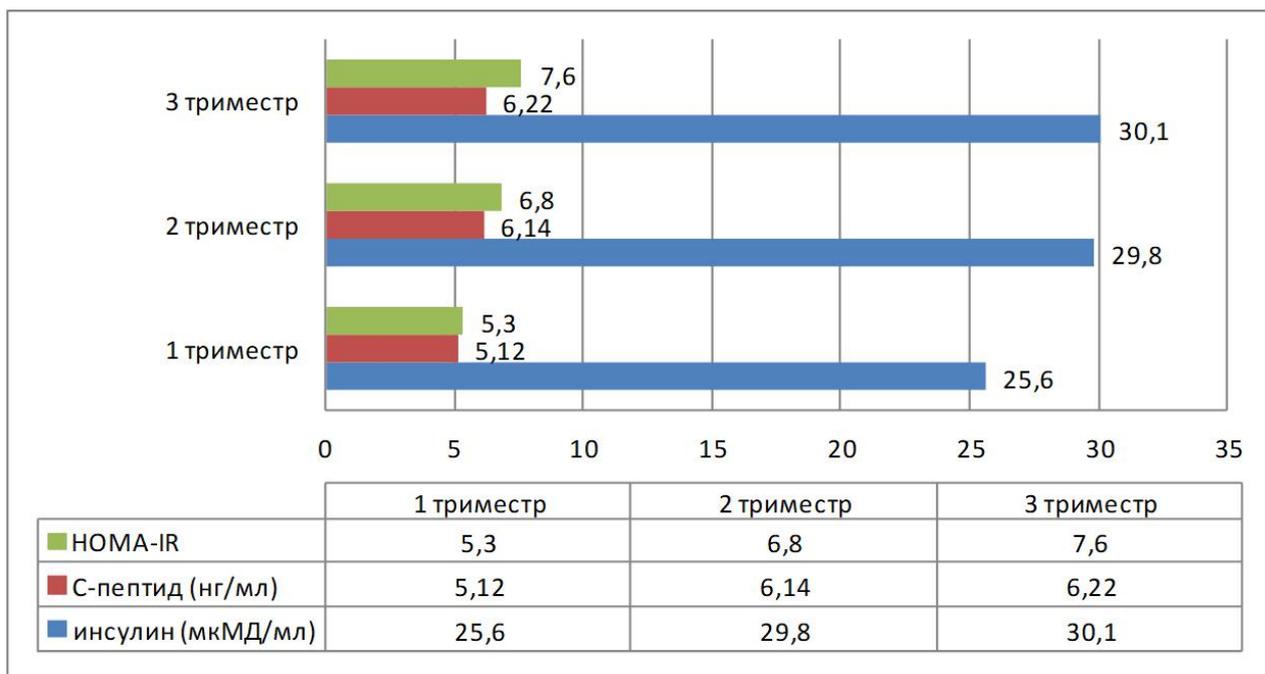


Рисунок 5 – Показатели углеводного обмена женщин основной группы

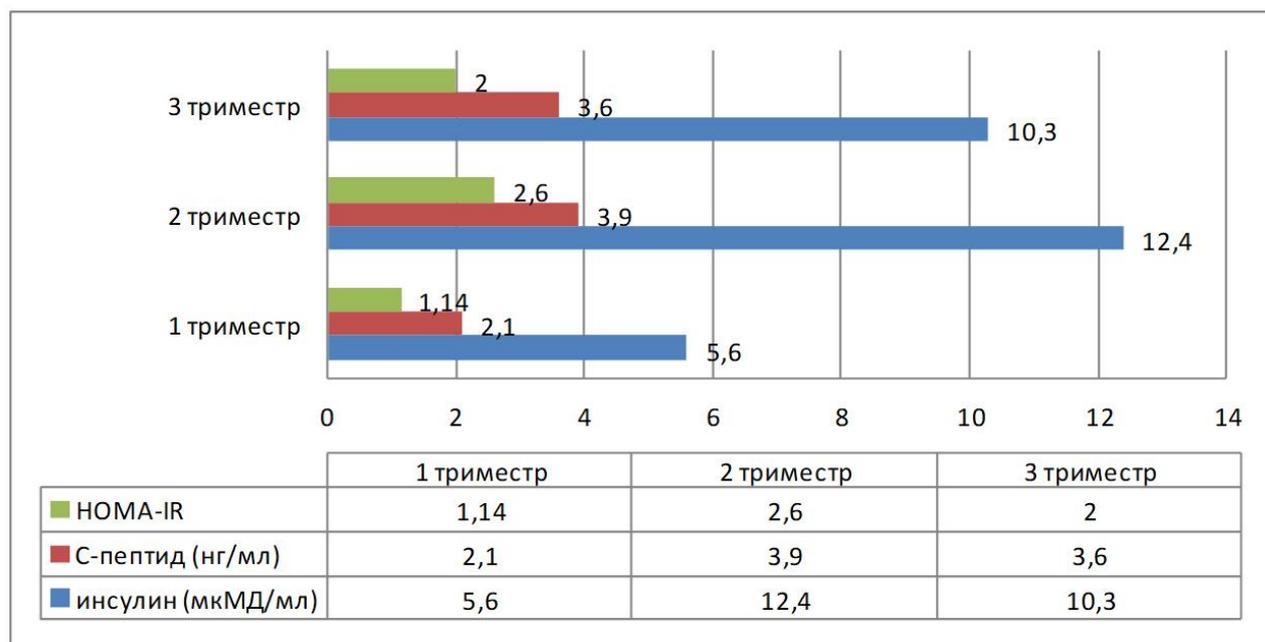


Рисунок 6 – Показатели углеводного обмена женщин группы сравнения

Рассматривая изменения углеводного обмена и содержания С-пептида в сравниваемых группах, отметим, что в основной группе инсулинорезистентность регистрировалась с начала гестационного процесса и проявлялась на протяжении всей беременности, несмотря на получаемое женщинами лечение. В этой группе прослеживалась динамика роста всех рассматриваемых показате-

телей к третьему триместру гестации. У пациенток группы сравнения инсулинорезистентность не отмечалась.

Особенно показателен индекс НОМА-IR, значения которого в основной группе повышались с 5,3 до 7,6, в то время как в группе сравнения они не выходили за пределы референсных значений и колебались от 1,1 до 2,6.

Все рассмотренные показатели подтверждали наличие уже развившегося ГСД, в то время как мы преследовали цель выявить предикторы развития ГСД у женщин со схожими факторами риска. Для этого нами было проведено исследование рецепторов продуктов конечного гликирования (sRAGE), которые оказывают существенное влияние на функцию эндотелия сосудов и, возможно, влияют на формирование хориона в начале гестационного процесса (табл. 17).

Таблица 17 – Среднее содержание sRAGE (пг/мл) в динамике беременности и в послеродовом периоде

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	M(SD)		
В 1 триместре	1107,5(32,8)	985,4(24,9)	0,003
В 30–32 недели	1067,4(43,4)	967,8(22,6)	0,04
Через 6 мес. после родов	1100,7(34,2)	980,3(18,4)	0,002

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Рассматривая результаты определения содержания sRAGE в сравниваемых группах, укажем, что у женщин основной группы его содержание было статистически значимо выше, чем у пациенток группы сравнения, и никак не менялось на протяжении беременности и в послеродовом периоде. Так, в первом триместре в основной группе среднее содержание sRAGE составило 1107,5(32,8) пг/мл, в 30–32 недели – 1067,4(43,4) пг/мл и через 6 месяцев после родов – 1100,7(34,2) пг/мл. В группе сравнения показатели составили 985,4(24,9) пг/мл, 967,8(22,6) пг/мл и 980,3(18,4) пг/мл соответственно

($p = 0,003$, $p = 0,04$ и $p = 0,001$). Вместе с тем обращает на себя внимание достаточно широкий диапазон значений. В основной группе показатели варьировали от 812,4 пг/мл до 1240,1 пг/мл, в группе сравнения – от 605,6 пг/мл до 1010,3 пг/мл, т. е. в основной группе у 16 – 17,2(3,9) % пациенток, а в группе сравнения у 12 – 9,9(2,7) % женщин ($p = 0,12$) значения sRAGE находились в диапазоне 812,4–1010,3 пг/мл и не имели статистически значимых различий.

В связи с изложенным мы проанализировали имевшиеся у этих пациенток гестационные осложнения, чтобы иметь представление о механизме их формирования и роли конечных продуктов гликирования в их происхождении. Полученные результаты отражены на рис. 7.

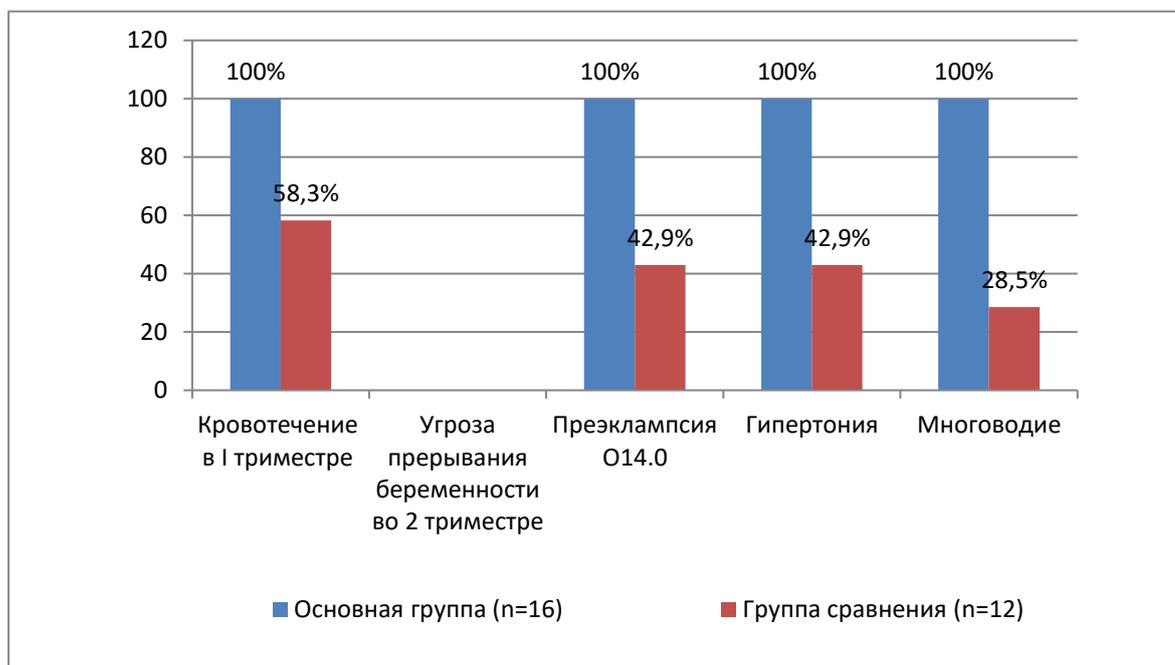


Рисунок 7 – Осложнения гестации у женщин сравниваемых групп в сопоставлении с показателями sRAGE

Анализ осложнений гестационного периода у женщин сравниваемых групп в сопоставлении с показателями содержания продуктов конечного гликирования свидетельствовал о том, что практически все состояния обусловлены сосудистыми нарушениями, которые проявлялись в процессах от формирования хориона до эндотелиоза с развитием гипертензии и преэклампсии. По-

видимому, у пациенток с этими нарушениями имели место какие-то дополнительные изменения вазорегулирующей системы эндотелия.

Отметим, что остальные осложнения гестационного процесса являлись следствием перечисленных сосудистых нарушений или носили инфекционный характер.

Что касается остальных пациенток основной группы (77–82,7 % женщин), то все случаи кровотечений в первом триместре гестации, угрозы прерывания беременности, преэклампсии среднетяжелой и тяжелой степени, ретинопатии регистрировались у пациенток с содержанием sRAGE выше 1010 пг/мл.

Проведенное нами сравнение значений индекса HOMA-IR как основного показателя инсулинорезистентности и содержания sRAGE у женщин основной группы свидетельствовало о том, что коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,100$, связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота связи по Чеддоку слабая. Что касается изменения уровней гликированного гемоглобина и содержания sRAGE, то коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,650$, сила связи по Чеддоку заметная, но статистически незначимая.

Таким образом, исследование содержания рецепторов конечных продуктов гликирования у женщин с ГСД показывает, что среднее содержание sRAGE у таких пациенток статистически значимо выше, чем у пациенток без ГСД, однако корреляционная связь между уровнем инсулинорезистентности, содержанием гликированного гемоглобина и sRAGE отсутствует, что при одинаковых исходных данных у пациенток, имеющих факторы риска развития ГСД, может служить маркером развития ГСД с начала беременности. Сохранение значимых различий содержания sRAGE через 6 месяцев после родов может свидетельствовать о глубоких изменениях сосудистого русла у пациенток с ГСД, предрасполагающих в будущем к развитию метаболически ассоциированных сердечно-сосудистых катастроф, а также к развитию гестационных осложнений при последующих беременностях.

Далее нами были проанализированы исходы беременности и родов у женщин сравниваемых групп.

Глава 4. ПРОФИЛАКТИКА АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ 1 СТЕПЕНИ

4.1. Исходы беременности, особенности течения послеродового периода и состояние новорожденных у женщин с избыточной массой тела и ожирением 1 степени при ГСД

Проведенные исследования течения родового процесса у женщин сравниваемых групп свидетельствовали о том, что способы и сроки родоразрешения в группах имели статистически значимые различия (рис. 8).

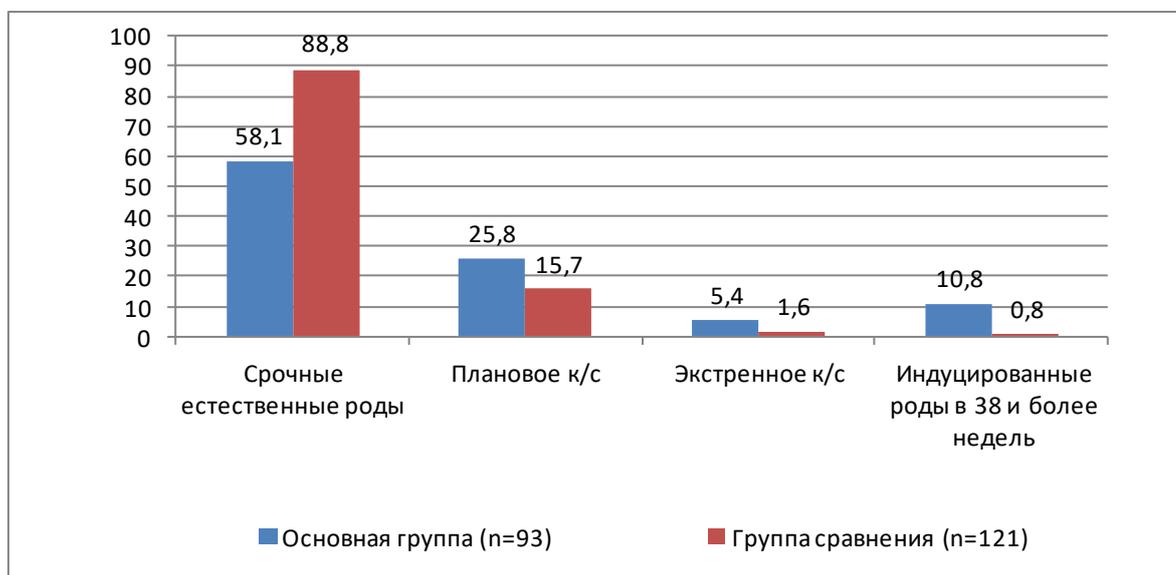


Рисунок 8 – Методы и сроки родоразрешения женщин сравниваемых групп

Рассматривая способы родоразрешения женщин сравниваемых групп, отметим, что в срок через естественные родовые пути были родоразрешены только 54 – 58,1(5,1) % женщины основной группы, в то время как в группе сравнения таких родильниц было 99 – 88,8(3,5) % ($p < 0,001$). Плановое кесарево сечение было проведено 24 – 25,8(4,6) % беременным основной группы и 19 – 15,7(3,3) % группы сравнения ($p = 0,07$). Экстренным кесаревым сечением беременность закончилась у 5 – 5,4(2,4) % женщин основной группы и у 2 – 1,6(1,16) % группы сравнения ($p = 0,15$). У остальных 10 – 10,8(3,2) % пациен-

ток основной группы и у одной – 0,8(0,8) % женщины группы сравнения роды индуцировали в срок 38 и более недель ($p = 0,002$).

Показания к плановому оперативному родоразрешению были в основном сочетанными, они имелись как со стороны матери, так и со стороны плода: несостоятельность рубца на матке от предыдущего кесарева сечения в сочетании с прогрессирующей хронической внутриутробной гипоксией плода; сочетание преэклампсии среднетяжелой и тяжелой степени с прогрессирующей гипоксией плода; крупный плод и тазовое предлежание. Экстренное кесарево сечение проводилось преимущественно во время родов. Основными показаниями были: острая гипоксия плода, клинически узкий таз, упорная слабость родовой деятельности, не поддающаяся коррекции.

Показанием к индуцированным родам у беременных основной группы являлась преэклампсия в сочетании с многоводием и макросомией плода. В группе сравнения показанием было маловодие в сочетании с хронической внутриутробной гипоксией плода. Индуцированные роды проводились исключительно у женщин с «зрелыми» родовыми путями. Все женщины были повторнородящими (табл. 18).

Таблица 18 – Показания к оперативным родам в сравниваемых группах

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	M(SD)		
1	2	3	4
Несостоятельность рубца на матке от предыдущего кесарева сечения в сочетании с прогрессирующей хронической внутриутробной гипоксией плода	17 18,3(4,0)	17 14,0(3,2)	0,40
Преэклампсия среднетяжелой и тяжелой степени с прогрессирующей гипоксией плода	6 6,5(2,6)	3 2,5(1,4)	0,17
Крупный плод и тазовое предлежание	1 1,1(1,1)	–	–

Окончание таблицы 18

1	2	3	4
Острая гипоксия плода, клинически узкий таз	4 4,3(2,1)	1 0,8(0,8)	0,12
Упорная слабость родовой деятельности, не поддающаяся коррекции	1 1,1(1,1)	–	–

Примечание: р – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Роды через естественные пути также имели ряд особенностей (рис. 9).

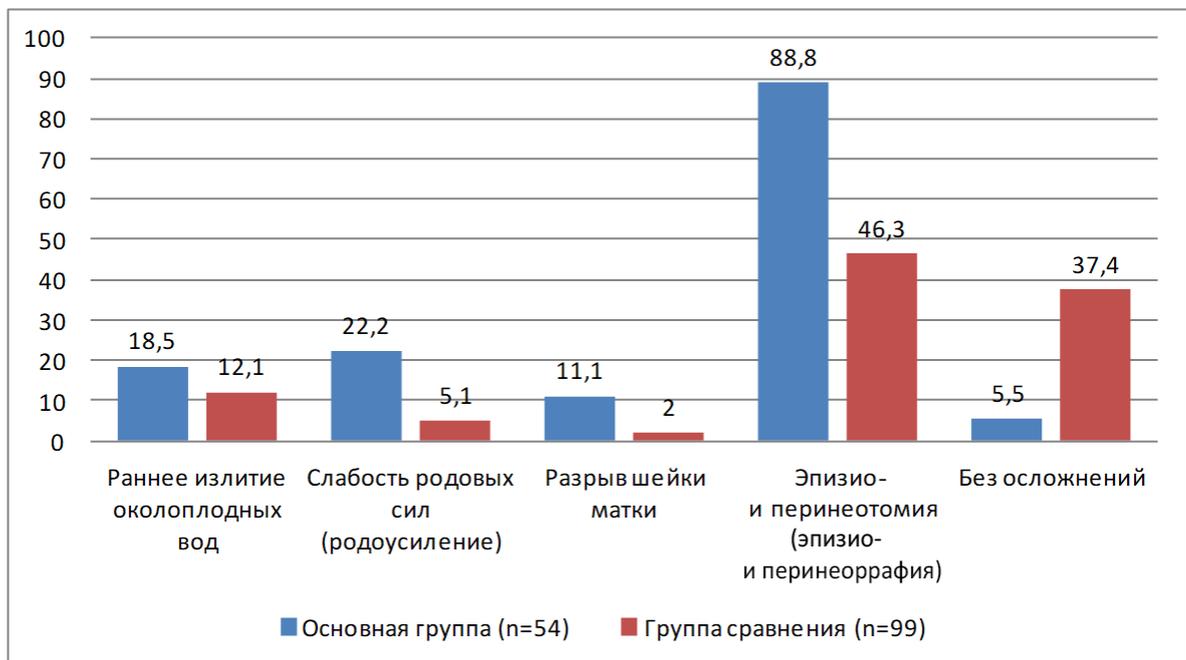


Рисунок 9 – Особенности течения родов через естественные родовые пути у женщин сравниваемых групп

Анализируя родовые осложнения, отметим, что в обеих группах наиболее часто регистрировалась угроза разрыва промежности, что служило показанием для проведения перинео- или эпизиотомии. В основной группе женщины с перинео- и эпизиотомией составляли 88,8(4,3) % от всех рожавших через естественные родовые пути, в группе сравнения – 46,5(5,0) % ($p < 0,001$).

Раннее излитие околоплодных вод регистрировалось у 18,5 (5,3) % женщин основной группы и у 12,1(3,2) % пациенток группы сравнения ($p = 0,30$).

Слабость родовых сил, требующая медикаментозной коррекции, отмечалась у 22,2(5,7) % женщин с ГСД и только у 5,1(2,2) % женщин группы сравнения ($p = 0,005$). Без осложнений роды прошли у 37,4(4,9) % женщин группы сравнения и у 5,0(3,1) % пациенток с ГСД, что статистически значимо реже ($p < 0,001$).

Рассматривая послеродовые особенности женщин с ГСД, укажем, что наиболее частыми осложнениями послеродового периода были: патологическая кровопотеря, наблюдавшаяся у 7 – 7,5(2,7) % пациенток основной группы (в группе сравнения женщин с такой кровопотерей не было), расхождение швов на промежности, отмечавшееся у 4 – 4,3(2,1) % пациенток основной группы и 1 – 0,8(0,8) % группы сравнения ($p = 0,12$), послеродовый эндометрит, выявленный у 2 – 2,1(1,5) % женщин с ГСД (в группе сравнения пациентки с таким диагнозом отсутствовали). Лактостаз на третьи сутки послеродового периода отмечали 27 – 29,0(4,7) % женщин основной группы и 10 – 8,2(2,5) % группы сравнения ($p < 0,001$).

Особое внимание обращали на показатели новорожденных. Как было сказано ранее, в процессе УЗИ у 69 женщин основной группы были выявлены признаки макросомии плодов, в группе сравнения крупные плоды визуализировались у 9 беременных. В табл. 19 указан вес родившихся детей. Отметим, что недоношенных детей в группах не было, самый ранний гестационный срок составил 37 недель.

Новорожденных девочек в основной группе было 44 – 47,3(5,2) %, в группе сравнения – 57 (47,1(4,6) %, число мальчиков составляло 49 – 52,6(5,2) % и 64 – 52,9(4,6) % соответственно.

Оценку физического состояния ребенка и его соответствия гестационному сроку проводили с использованием дифференцированных по полу детей диаграмм INTERGROWTH-21st (Международный консорциум по росту плода и новорожденного). Антропометрические показатели (масса, длина, окружность головы) считали соответствующими гестационному возрасту, если они находились в интервале между 10-м и 90-м перцентилем.

Отметим, что все дети соответствовали гестационному возрасту. В основной группе все дети находились в диапазоне P75-97, в группе сравнения – P25-90.

Таблица 19 – Распределение новорожденных в сравниваемых группах по весу

Вес в граммах	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	M(SD)		
2800–3200	–	9 7,4(2,4)	–
3201–3500	2 2,1(1,5)	65 53,7(4,6)	< 0,001
3501–4000	22 23,6(4,4)	38 31,4(4,2)	0,20
4001–5000	69 74,1(4,6)	9 7,4(2,4)	< 0,001
Средний вес детей в группе	4025,6(220,1)	3420,4(50,2)	0,007

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Рассматривая массу новорожденных, отметим, что в основной группе 74,1(4,6) % детей весили более 4001,0 г, в группе сравнения таких детей было 7,4(2,4) %, с массой 3501,0–4000 г родилось 23,6(4,4) % и 53,7(4,6) % детей соответственно ($p < 0,001$).

Дети с массой 2800–3200,0 г регистрировались только в группе сравнения – у 7,4(2,4) % матерей, в основной группе таких новорожденных не было. Вместе с тем у 24 – 25,8(4,6) % детей основной группы, рожденных в срок 37–38 недель, отмечались признаки физиологической незрелости (адинамия, гипотония, отечный синдром, неонатальная желтуха).

Поскольку практически все пациентки были родоразрешены в одном родильном доме и медицинская помощь матерям и новорожденным оказывалась по одному клиническому протоколу, спектр родовых осложнений можно считать сопоставимым.

Наиболее распространенные осложнения неонатального периода новорожденных сравниваемых групп представлены на рис. 10.

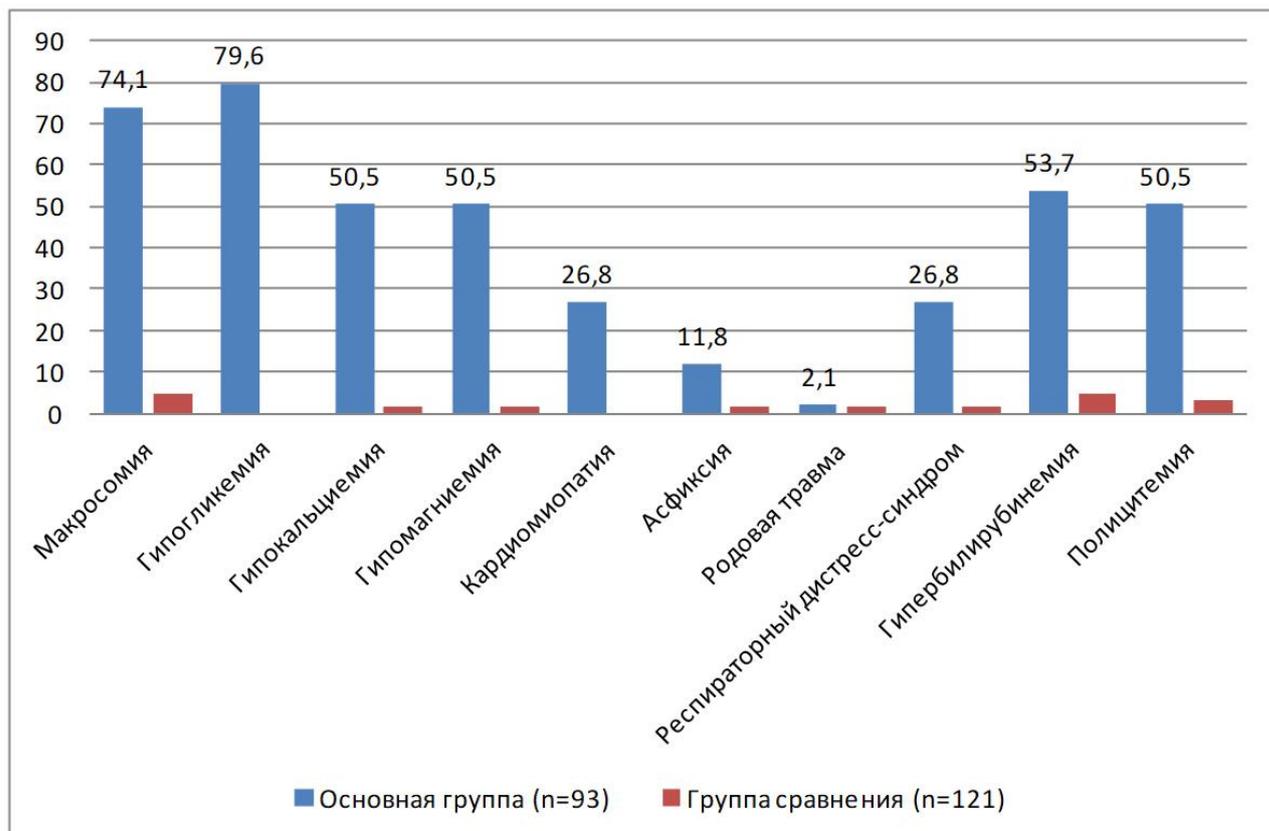


Рисунок 10 – Неонатальные осложнения у детей сравниваемых групп

Большинство нарушений отмечалось у новорожденных основной группы. Такие состояния, как кардиомиопатия и гипогликемия, регистрировались только в основной группе – у 25 – 26,8(4,6) % и 79,6(4,2) % детей соответственно. Что касается гипербилирубинемии, то в основной группе новорожденных с такой патологией было 50 – 53,7(5,2) %, в группе сравнения статистически значимо меньше – 6 – 4,9(2,0) % ($p < 0,001$). Респираторный дистресс регистрировался у 25 – 26,8(4,6) % новорожденных основной группы и только у 2 – 1,6(1,2) % в группе сравнения ($p < 0,001$). Нарушения электролитного обмена диагностировались у 47 – 50,5(5,2) % детей в основной группе и у 2 – 1,6(1,2) % в группе сравнения ($p < 0,001$).

Отметим, что в группу детей с асфиксией мы внесли новорожденных с показателями по шкале Апгар 6 баллов и менее при рождении.

Для объективизации и определения возможностей прогнозирования гестационных осложнений у женщин с ГСД нами была проанализирована гистологическая структура плацент женщин сравниваемых групп, а полученные показатели сопоставлены с содержанием рецепторов продуктов конечного гликирования sRAGE.

Для получения более четкого представления о происходящих процессах мы ранжировали показатели sRAGE, выделив 3 группы: умеренные (в эту группу вошли данные 109 женщин группы сравнения с индивидуальными показателями от 605,6 пг/мл до 810,7 пг/мл), средние (в эту группу вошли показатели 16 пациенток основной группы и 12 пациенток группы сравнения, у которых значения sRAGE варьировали в диапазоне 812,3–1010,3 пг/мл) и высокие (77 женщин основной группы, у которых содержание конечных продуктов гликирования находилось в пределах 1011–1240,1 пг/мл). Морфологическая структура плаценты в зависимости от уровня рецепторов sRAGE у женщин сравниваемых групп представлена в табл. 20.

Таблица 20 – Морфологическая структура плаценты в зависимости от уровня рецепторов sRAGE в сравниваемых группах

Гистологические признаки	I (n = 109) sRAGE 605,6– 810,7 пг/мл	II (n = 28) sRAGE 812,3– 1010,3 пг/мл	III (77) sRAGE 1011– 1240,1 пг/мл	p
1	2	3	4	5
Диссоциированное созревание ворсин хориона	3 2,7(1,6)	16 57,1(9,5)	69 89,6(3,5)	I–II < 0,001 II–III = 0,001 I–III < 0,001
Преобладание склерозированных и промежуточных ворсин	3 2,7(1,6)	16 57,1(9,5)	69 89,6(3,5)	I–II < 0,001 II–III = 0,001 I–III < 0,001
Спазм, склероз и облитерация стволых артерий, сужение межворсинчатого пространства, отложения фибрина	3 2,7(1,6)	16 57,1(9,5)	69 89,6(3,5)	I–II < 0,001 II–III = 0,001 I–III < 0,001

Окончание таблицы 20

1	2	3	4	5
Увеличение синтициальных узлов	3 2,7(1,6)	16 57,1(9,5)	69 89,6(3,5)	I–II < 0,001 II–III < 0,001 I–III < 0,001
Пролиферация цитотрофобласта	4 3,7(1,8)	12 42,8(9,5)	57 74,0(5,0)	I–II < 0,001 II–III 0,004 I–III < 0,001
Гиперемия, полнокровие ворсин	4 3,7(1,8)	12 42,8(9,5)	57 74,0(5,0)	I–II < 0,001 II–III 0,004 I–III < 0,001
Мононуклеарный децидуоз	4 3,7(1,8)	12 42,8(9,5)	57 74,0(5,0)	I–II < 0,001 II–III 0,004 I–III < 0,001
Лейкоцитарный децидуоз	4 3,7(1,8)	12 42,8(9,5)	57 74,0(5,0)	I–II < 0,001 II–III 0,004 I–III < 0,001
Преждевременное созревание ворсин	6 5,5(2,2)	12 42,8(9,5)	57 74,0(5,0)	I–II < 0,001 II–III 0,004 I–III < 0,001

Примечание: p – показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

Рассматривая гистологическую структуру плацент женщин сравниваемых групп, отметим, что наибольшее количество сосудистых нарушений фиксировалось у женщин с высоким содержанием рецепторов к конечным продуктам гликирования. У пациенток с низкими значениями sRAGE число случаев нарушения структуры плаценты не превышало 5,5(2,2) %. Наибольший интерес в диагностическом и прогностическом плане представляла группа со средними значениями sRAGE, в которой у большинства пациенток – 78,5(7,9) % – имелись признаки субкомпенсированной плацентарной недостаточности. Причем эти показатели не зависели от наличия или отсутствия гипергликемических состояний.

Полученные результаты могут объясняться влиянием как развитием более значимых изменений, возникающих в маточно-плацентарном кровотоке при выраженном изменении содержания sRAGE, так и недостаточной степенью компенсированности углеводных нарушений, несмотря на проводимую те-

рапию ГСД и профилактику его осложнений. Возможно, в условиях эксперимента на животных показатели были бы несколько иными.

Отметим, что результаты оценки состояния здоровья женщин через 6 месяцев после родов свидетельствовали о том, что в основной группе у 23 – 24,7(4,5) % пациенток сохранялась артериальная гипертензия, впервые появившаяся в период гестации. Индекс массы тела восстановился у 59 – 63,4(5,0) % пациенток, в то время как 34 – 36,6(5,0) % женщины указывали на прибавку массы тела по сравнению с догестационным периодом в среднем на 6,5(0,5) кг. Достаточно высоким оставался удельный вес женщин с железодефицитной анемией: анемия легкой степени регистрировалась у 21 – 22,5(4,4) % женщины, средней степени тяжести – у 8 – 8,6(2,9) % пациенток, что требовало консультации терапевта.

Установлено, что лактационная аменорея и, соответственно, регулярная лактация была у 37 – 39,8(5,1) % пациенток. Остальные 56 – 60,2(5,1) % женщин закончили кормление в течение 3–4 месяцев, и через 6 месяцев у них восстановился регулярный менструальный цикл.

Далее нами было проанализировано состояние углеводного обмена у женщин с ГСД через 6 недель (согласно актуальным Клиническим рекомендациям от 2020 г.) и 6 месяцев после родов.

Результаты контроля уровня глюкозы, инсулина и С-пептида в послеродовом периоде приведены на рис. 11.

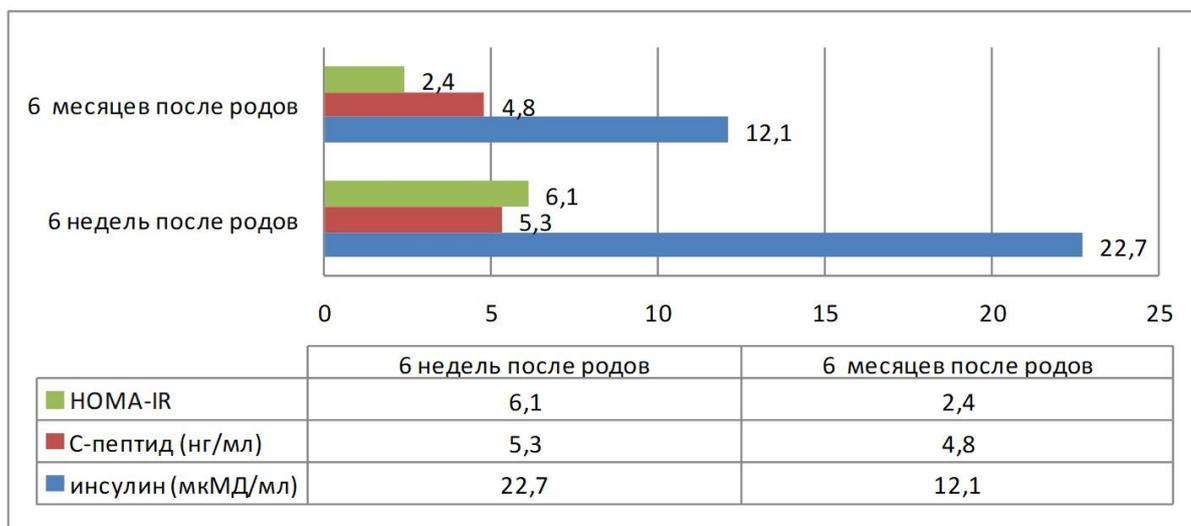


Рисунок 11 – Показатели углеводного обмена у женщин с ГСД через 6 месяцев после родов

Отметим, что практически у всех женщин показатели вернулись в физиологическую норму независимо от наличия лактации; средний уровень инсулина составил 12,1(0,3) мкМД/мл, С-пептида – 4,8(0,1) нг/мл, значение НОМА-IR – 2,4(0,2).

В послеродовом периоде рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению диеты и снижению веса были даны эндокринологом всем женщинам с ГСД. После окончания лактационного периода по показаниям пациентки были переведены на метформин, длительность применения препарата и дозировки определялись эндокринологом. Что касается уровня рецепторов продуктов конечного гликирования, то, как указывалось в 3-й главе, содержание sRAGE у женщин основной группы продолжало оставаться достаточно высоким – 1100,7(34,2) пг/мл, что статистически значимо выше аналогичных показателей пациенток группы сравнения – 980,3(18,4) пг/мл ($p = 0,002$).

Таким образом, анализ течения родов и послеродовых осложнений у женщин с прегравидарными нарушениями липидного обмена показал, что при развитии ГСД у этих пациенток статистически значимо выше по сравнению с женщинами без ГСД частота оперативного родоразрешения, обусловленная осложнениями беременности, связанными с нарушениями функции плаценты, преэклампсией и с особенностями влияния гипергликемии на развивающийся плод (макросомия). Высок удельный вес детей с гипоксией, нарушениями углеводного и электролитного обмена, что требует дополнительного медицинского вмешательства.

Что касается лабораторных показателей, то независимо от уровня гликемии, гиперинсулинемии и получаемой терапии содержание рецепторов конечных продуктов гликирования у пациенток с ГСД выше, чем у женщин без этого диагноза. Тенденция сохраняется даже в послеродовом периоде после нормализации показателей углеводного обмена. Кроме того, в послеродовом периоде у части женщин сохранилась артериальная гипертензия, анемия легкой и средней степени тяжести.

С учетом указанных особенностей нами предложен алгоритм ведения женщин с высоким риском развития ГСД, основные положения которого отражены в следующей подглаве.

4.2. Протокол ведения беременности у женщин с избыточной массой и ожирением 1 степени из группы высокого риска по развитию ГСД

Учитывая ежегодный рост числа женщин с ГСД и множественные осложнения гестационного периода, ухудшение состояния здоровья таких женщин после родов, в 2020 году совместными усилиями Ассоциации эндокринологов России и Российского общества акушеров-гинекологов были приняты клинические рекомендации, регулирующие оказание медицинской помощи этой категории пациентов. Были определены принципы диагностики, терапии и критерии госпитализации женщин в медицинскую организацию.

Полученные нами результаты исследования рецепторов к конечным продуктам гликирования обуславливают необходимость коррекции разработанных рекомендаций с учетом новых сведений о возможных патогенетических механизмах развития эндотелиальных осложнений у женщин с ГСД.

В актуальных на сегодняшний день клинических рекомендациях по ведению женщин с ГСД присутствует комментарий: «Всем женщинам, имеющим факторы риска СД 2 типа, необходимо провести стандартное обследование для выявления прегестационного сахарного диабета на этапе планирования беременности, а также рекомендовать модификацию образа жизни». Вместе с тем стандартное обследование на этапе планирования беременности позволяет выявить только уже имеющиеся нарушения углеводного обмена, но не может считаться предиктором гестационных нарушений.

В связи с изложенным мы предлагаем в группу высокого риска по развитию ГСД среди пациенток с избыточной массой тела и ожирением 1 степени целесообразно включить женщин со следующими факторами риска: низкая фи-

зическая активность, необъяснимые перинатальные потери, преэклампсия и роды крупным плодом в предшествующей беременности (у повторнородящих), существенное изменение веса в интергенетическом интервале и в 1 триместре, а также кровотечение в ранние сроки, глюкозурия и субклинический гипотиреоз, выявленные при первом обследовании беременной.

В этой группе помимо стандартных исследований и рекомендованного для диагностики ГСД теста толерантности к углеводам при первой явке женщины мы предлагаем проводить определение уровня инсулина и индекса НОМА-IR, а также оценку содержания рецепторов продуктов конечного гликирования – sRAGE. Данные обследования целесообразно проводить при постановке беременной на диспансерный учет, если до наступления беременности на этапе планирования не проводилось таких обследований.

При повышенном уровне sRAGE (более 1100 пг/мл) следует с начала беременности проводить профилактику возможных гестационных осложнений, обусловленных развитием эндотелиоза, нарушениями закладки хориона и развитием первичной плацентарной недостаточности.

При отсутствии отклонений в результатах глюкозо-толерантного теста при первом визите беременной к врачу в группе риска необходимо дополнительно проводить контроль уровень глюкозы в течение беременности в связи с возможной более поздней манифестацией ГСД.

Учитывая высокий риск развития ПН и преэклампсии, всем беременным из группы высокого риска по ГСД необходимо ежедневно самостоятельно проводить мониторинг артериального давления 2 раза в сутки на протяжении всей беременности.

В зависимости от индивидуальных особенностей развития беременности можно использовать стандартные методы профилактики плацентарной недостаточности и связанных с ней осложнений, с учетом срока гестации.

Вместе с тем существуют общие принципы ведения беременных из группы высокого риска:

1. Выполнение общережимных требований – соблюдение режима сна, дополнительное белковое питание, снижение эмоционально-психологической нагрузки. Все эти меры направлены на регуляцию периферического сопротивления сосудов и кровообращения в условиях формирования и функционирования маточно-плацентарного кровотока.

2. Обязательный контроль и по показаниям терапия сопутствующей соматической патологии, в том числе гипергликемии. Отметим, что наблюдение необходимо осуществлять коллегиально со смежными профильными специалистами.

3. Профилактика и терапия железодефицитной анемии.

4. Ультразвуковой скрининг на всех сроках гестации (от 11–13 до 34–37 недель) рекомендовано проводить в медицинских организациях, осуществляющих пренатальную диагностику экспертного уровня, в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями (рекомендовано провести калькуляцию риска на основании оценки факторов риска, измерения среднего АД, PI в маточных артериях).

По показаниям при развитии кровотечения в ранние сроки должна проводиться гормональная терапия с целью сохранения беременности и формирования адекватного рецепторного аппарата матки. Используются препараты прогестерона и дидрогестерона, дозировку и длительность применения которых необходимо подбирать индивидуально в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями.

Все указанные меры не могут устранить дегенеративно-функциональные изменения сформировавшейся плаценты, однако могут стабилизировать компенсаторно-приспособительные процессы до оптимального срока формирования жизнеспособного плода.

Отметим, что все мероприятия для профилактики плацентарной недостаточности у женщин с ГСД в случае неадекватного контроля гликемии необхо-

димо проводить на фоне инсулинотерапии, назначенной и контролируемой эндокринологом.

При повышенном уровне sRAGE (более 1100 пг/мл), как длительно сохраняющемся после родов маркере эндотелиальной дисфункции, информировать пациентку о возможном риске развития у нее сосудистых событий и гестационных осложнений при последующих беременностях вне зависимости от наличия или отсутствия у нее ГСД.

Таким образом, проведенное исследование доказывает необходимость оценки содержания рецепторов конечных продуктов гликирования у женщин с прегравидарным избытком массы тела и ожирение 1 степени в группе высокого риска по развитию ГСД. Диагностические мероприятия и профилактические меры в отношении акушерских осложнений у таких пациенток целесообразно принимать с учетом содержания sRAGE, определение которого необходимо включить в клинические рекомендации как для акушеров-гинекологов, так и для эндокринологов, работающих с беременными женщинами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет является серьезной проблемой, осложняющей течение беременности [2, 29]. За последние десять лет частота ГСД в Самарской области увеличилась в 25 раз. Актуальность проблемы обусловлена не только его неблагоприятными перинатальными и акушерскими исходами, но и ассоциацией с последующим развитием метаболического синдрома. СД 2 типа, сосудистых событий. Аналогичная тенденция прослеживается во всем мире, диабет признан одной из самых опасных болезней цивилизации наряду с ожирением и патологией сердечно-сосудистой системы [5, 14, 24]. Изменение образа жизни и рациона питания, отсутствие необходимости выполнять тяжелую физическую работу привели к повышению массы тела и замедлению метаболических процессов в организме современной женщины [210]. Вопросы патогенеза ГСД приобретают особое значение, поскольку осложнения, развивающиеся у женщин в период гестации, отражаются не только на состоянии их здоровья, но и на развитии плода [16, 17, 36, 59].

Различные аспекты ГСД широко обсуждаются как эндокринологами, так и акушерами-гинекологами. Регулярно разрабатываются клинические рекомендации по ведению женщин с ГСД, которые основаны на принципе формирования групп риска по развитию патологии. В них представлены методы диагностики, позволяющие оценить степень нарушения обменных процессов, принципы коррекции углеводного обмена, рассматриваются возможные осложнения, возникающие в перинатальном периоде у детей, рожденных матерями с указанной патологией [22, 37, 58, 71].

Однако клинические рекомендации касаются женщин с уже развившимся диабетом, в то время как вопросы патогенеза и предупреждения гестационных осложнений до регистрации гипергликемии мало освещены в литературных источниках. В современной эндокринологии нет унифицированного подхода даже к диагностике ГСД [156]. Между тем в настоящее время общепризнанно, что физиологическая беременность является вариантом метаболического синдрома,

который сопровождается изменениями гормонального, углеводного, белкового и жирового обмена. Особенно важно это утверждение для женщин с исходными нарушениями липидного обмена, так как именно в этой группе женщин наиболее часто развивается ГСД с соответствующими гестационными осложнениями [25, 69].

В клинических рекомендациях указано, что проведение нагрузочных проб целесообразно на 24–28 неделе гестации [19, 153]. В это время уже полностью сформирована фетоплацентарная система и проводить какие-либо мероприятия по профилактике акушерских осложнений, которые являются следствием нарушений формирования сосудистого компонента плаценты, бессмысленно [6, 158]. Акушерам остается вариант лекарственной поддержки плода и матери. В группах риска ГСД должен устанавливаться по результатам исследования гликемии или проведения глюкозо-толерантного теста при первой явке женщины для постановки на диспансерный учет по беременности. Однако во многих случаях исследование в этот временной интервал не выявляет диабетической гипергликемии, так как манифестация ГСД может происходить позже. Отсутствие дальнейшей стратификации групп риска для проведения дополнительных диагностических манипуляций отсутствует. В результате чего диагноз иногда выставляется с запозданием, только при выявлении диабетической фетопатии по результатам УЗИ.

В значительном числе работ подтверждается предположение, что ГСД и эндотелиоз могут являться патогенетическими звеньями одного процесса [8, 44] и большинство акушерских осложнений обусловлено именно патологией эндотелия сосудов плаценты. В связи с этим предлагаются различные методы профилактики плацентарной недостаточности [11, 186]. В то же время несвоевременно начатая медикаментозная терапия может не оказать должного эффекта [205].

В связи с вышеизложенным наша работа посвящена поиску предикторов развития ГСД, которыми могут считаться рецепторы конечных продуктов гликирования sRAGE, представляющие собой клеточные рецепторы, связывающие

гликированные остатки белков, в частности аминокислот аргинина и лизина [167, 190]. Взаимодействие рецепторов с конечными продуктами гликирования запускает экспрессию провоспалительных генов, что провоцирует усиление оксидативного стресса, который, в свою очередь, влияет на эндотелий сосудов, вызывая его деструкцию [41, 46, 170]. Исследования sRAGE начали проводиться сравнительно недавно, и до настоящего времени роль рецепторов в патогенезе ГСД до конца не установлена [172, 180, 196].

Таким образом, основной целью нашего исследования явилась разработка критериев прогнозирования развития ГСД и обоснование мер профилактики его акушерских осложнений у женщин с избыточной массой тела и ожирением 1 степени .

Для оценки влияния гестационного сахарного диабета на формирование осложнений беременности и родов нами были обследованы 214 женщин с прегравидарным ИМТ 25,0-34,9 кг/м², из которых 93 беременные реализовали ГСД (код МКБ O24.4) на разных сроках гестации. Они составили основную группу. В группу сравнения вошла 121 беременная без ГСД.

Все женщины наблюдались в женских консультациях по месту жительства и были родоразрешены в ГБУЗ СО СГБ № 10 в период с 2020 по 2022 год. Отметим, что родоразрешение проводилось в одном медицинском учреждении, чтобы нивелировать влияние различий в подходах к ведению родов. Наблюдение за течением беременности в женских консультациях осуществлялось по единому стандарту, в рамках действующих приказов и клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ.

Дополнительно проводилось исследование уровня инсулина, С-пептида, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR, исследовалось содержание рецепторов к конечным продуктам гликирования (sRAGE) при постановке женщины на диспансерный учет, в срок гестации 30–32 недели и через 6 месяцев после родов.

Средний возраст женщин основной группы находился в пределах 32,4(3,2) года, группы сравнения – 31,5(3,8) года.

Критериями включения в группы были: беременность, наступившая самопроизвольно; репродуктивный возраст; ИМТ до беременности 25,0–34,9 кг/м², что соответствует показателям избыточной массы тела и 1 степени ожирения; ранняя явка и постановка на учет по беременности в срок до 12 недель; информированное согласие пациентки на участие в исследовании,

Критериями исключения из групп были: беременность, возникшая в результате использования ВРТ; наличие в анамнезе указаний на нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 1 и 2 типа; ГСД в предыдущую беременность; хронические сопутствующие экстрагенитальные заболевания, диагностированные до наступления беременности и требующие медикаментозной коррекции в период гестации (артериальная гипертензия, патология почек, сердечно-сосудистой системы, заболевания печени и желчевыводящих протоков); наличие хронических интоксикаций (курение, алкоголизм).

В процессе обследования учитывались факторы риска развития сахарного диабета 2 типа.

Рассматривая лабораторные показатели женщин с ГСД, отметим, что мы акцентировали внимание только на тех, которые имели значение в развитии акушерских осложнений у обследованных пациенток. Обследование всех женщин проводилось своевременно в том объеме, который предусмотрен рамками диспансерного наблюдения, согласно имеющимся клиническим рекомендациям и приказу 1130н от 20.10.2020 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» Министерства здравоохранения РФ.

Отметим, что женщины с диагностированным ГСД наблюдались не только акушером-гинекологом, но и эндокринологом, а назначенная терапия помимо нормализации углеводного обмена была направлена на профилактику и лечение акушерских осложнений. Инсулинотерапия была назначена 39 пациенткам с ГСД в индивидуальном порядке, уровень глюкозы в крови контролировался женщинами самостоятельно, не менее 7 раз в сутки, обязательно перед и через час после приема пищи, а также на ночь. Выбор и расчет

дозы инсулина проводились эндокринологом в зависимости от ответа организма беременной. Остальным женщинам удавалось регулировать содержание глюкозы путем соблюдения диеты и физической активности.

При изучении медико-биологических, анамнестических данных и особенностей течения ранних сроков данной беременности мы выявили следующие факторы риска развития ГСД у женщин с избыточной массой и ожирением 1 степени. Наибольшие шансы развития ГСД были получены по таким факторам, как «Низкая физическая активность», OR = 2,942, Сi 1,316–6,575; «Глюкозурия на первом пренатальном визите», OR = 3,134, Сi 0,934–10,517; «Предшествующие необъяснимые перинатальные потери, рождение детей с пороками развития», OR = 4,834, Сi 0,982–23,887 и «Предшествующая преэклампсия», OR = 5,939, Сi 2,297–15,356. Кроме того, в основной группе достоверно чаще встечались указания на предшествующие роды крупным плодом без указаний на ГСД, существенное изменение веса в интергенетическом интервале и в 1 триместре, а также кровотечение в ранние сроки, глюкозурия и субклинический гипотиреоз, выявленные при первом обследовании беременной.

Рассматривая течение гестационного процесса у женщин сравниваемых групп, отметим, что наиболее частым осложнением первого триместра была угроза прерывания беременности (подтверждена данными УЗИ), которая регистрировалась у 35 – 37,6(5,0) % пациенток основной группы, в группе сравнения женщин с угрозой прерывания гестации было всего 8 – 6,6(2,3) % ($p < 0,001$). На втором месте по частоте находился ранний токсикоз беременных, который отмечался у 29 – 31,1(4,8) % пациенток основной группы и у 16 – 13,2(3,0) % женщин группы сравнения ($p < 0,001$). На тяжелые проявления раннего токсикоза, такие как рвота с потерей массы тела, указывали только 2 – 2,1(1,5) % беременные из основной группы и 1 – 0,8(0,8) % женщины из группы сравнения ($p = 0,44$). У остальных женщин ранний токсикоз протекал в легкой форме и проявлялся слюнотечением, небольшой тошнотой и однократной утренней рвотой.

Большинство женщин встали на диспансерный учет до 9 недель гестации: из основной группы – 83,9(3,8) %, из группы сравнения – 77,6(3,8) % ($p = 0,24$). Остальные беременные начали наблюдаться в 10–12 недель.

Помимо угрозы прерывания беременности и раннего токсикоза у большинства пациенток в обеих группах после первого лабораторного обследования был выявлен ряд сопутствующих патологий.

Результаты первого обследования женщин при постановке на диспансерный учет по беременности свидетельствуют о том, что начало гестации, не сопровождавшееся нарушениями, было только у 7,5(2,7) % женщин основной группы и почти у половины – 48,7(4,6) % пациенток группы сравнения ($p < 0,001$). У остальных беременных отмечались те или иные нарушения. Наиболее часто выявлялся вульвовагинальный кандидоз – в основной группе пациенток с таким заболеванием было 66,7(4,9) %, в группе сравнения – статистически значимо меньше – 19,0(3,9) % ($p < 0,001$). На втором месте по частоте встречаемости находились кровотечения из половых путей. Отметим, что не все кровотечения были связаны с угрозой прерывания беременности: у 4,3(2,1) % пациенток основной группы и 0,8(0,8) % женщин группы сравнения при осмотре был выявлен децидуальный полип ($p = 0,12$). Довольно часто в обеих группах встречались заболевания, передающиеся половым путем, – они выявлены у 18,3(4,0) % пациенток в основной группе и у 17,4(3,5) % в группе сравнения ($p = 0,86$). Особого внимания заслуживают такие состояния, как гипотиреоз, выявленный во время настоящей беременности. Гипотиреоз был диагностирован у 19,3(4,1) % женщин основной группы и у 4,9(1,9) % группы сравнения ($p < 0,001$). Еще одной патологией, влияющей на течение беременности в целом, была анемия, преимущественно легкой степени, которая определялась у 40,8(5,1) % женщин с ГСД и у 8,2(2,5) % беременных из группы сравнения ($p < 0,001$).

Что касается формирования плаценты, то у 37,6(5,0) % пациенток основной группы и только у 4,9(1,9) % женщин группы сравнения отмечались ультразвуковые признаки формирования плацентарной недостаточности

($p < 0,001$). Отметим, что ультразвуковую диагностику проводили как при взятии женщины под диспансерное наблюдение (4–9 недель – первая волна инвазии цитотрофобласта), так и при появлении признаков угрозы прерывания беременности по показаниям.

В этот период гестации у 10 (10,7 %) женщин проявлялась манифестация ГСД, который определялся лабораторно и подтверждался нагрузочным тестом.

Дальнейшее течение беременности у ряда пациенток также имело ряд особенностей.

Анализируя клиническое течение 2-го триместра беременности у женщин выделенных групп, отметим, что число пациенток, не имевших осложнений в этот период беременности, статистически значимо увеличилось в обеих группах, что, возможно, связано с адаптацией организма к беременности, а также с коррекцией выявленных нарушений в первом триместре. В основной группе без осложнений 2-й триместр протекал у 37,6(5,0) % пациенток, в группе сравнения – у 80,1(3,6) %. У женщин с ГСД наиболее часто отмечались такие осложнения, как угроза прерывания беременности, проявлявшаяся у 41,9(5,1) % пациенток, в группе сравнения она отмечалась только у 7,4(2,4) % ($p < 0,001$). Кандидозный вульвовагинит был диагностирован у 30,1(4,8) % женщин основной группы и у 9,9(2,7) % беременных группы сравнения ($p < 0,001$). Достаточно часто встречались инфекции мочевыводящих путей – они были выявлены у 22,5(4,3) % пациенток основной группы и у 3,3(1,6) % беременных группы сравнения ($p < 0,001$). В основной группе у 8,6(2,9) % беременных дебютировала гипертония, которой не было до беременности и в первом триместре гестации. Кроме того, у 4 пациенток на 27–28 неделе беременности появились ультразвуковые признаки многоводия. У 77 (82 %) женщин основной группы в срок 19–26 недель был диагностирован ГСД, проведена консультация эндокринолога и назначена терапия.

Рассматривая состояние здоровья беременных выделенных групп в третьем триместре, отметим, что у 41,9(5,1) % пациенток основной группы и у 2,4(1,4) % женщин сравниваемой группы беременность осложнилась пре-

эклампсией различной степени тяжести ($p < 0,001$). Кроме того, у 27,9(4,7) % и 15,7(3,3) % женщин выделенных групп имелись отеки, вызванные беременностью ($p = 0,03$); у 9,7(3,1) % и 1,6(1,2) % соответственно с протеинурией ($p = 0,01$). Анемия легкой степени диагностировалась у 26,9(4,6) % женщин основной группы и у 9,1(2,6) % беременных группы сравнения ($p = 0,001$), анемия средней степени тяжести – у 20,4(4,2) % и 2,5(1,4) % соответственно ($p < 0,001$).

У 17,2(3,9) % и 3,3(1,6) % женщин были выявлены инфекции мочевыводящих путей ($p = 0,001$), а у 7,3(2,8) % пациенток основной группы была диагностирована ретинопатия, специфическая для ГСД. Что касается фетоплацентарной системы, то у всех пациенток основной группы и у 7 – 5,7(2,1) % женщин группы сравнения отмечались ультразвуковые признаки плацентарной недостаточности, к которым мы отнесли нарушение созревания плаценты, утолщение плаценты (более 5 см), нарушение структуры плодных оболочек (мало- или многоводие), а также расширение межворсинчатого пространства плаценты и изменение скорости плацентарного кровотока.

Особое внимание обращали на ультразвуковые признаки диабетической фетопатии плодов. Укажем, что макросомия плодов встречалась и в группе сравнения, однако совокупность маркеров, характеризующих диабетическую фетопатию, отмечалась только в основной группе. Критерии определялись нами в соответствии с клиническими рекомендациями «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [32].

Из 69 плодов макросомия асимметричного типа была у 47 плодов, у остальных, в том числе плодов группы сравнения, имелись признаки симметричной макросомии. Диагноз диабетической фетопатии выставлялся при наличии не менее 4 ультразвуковых маркеров (в том числе учитывалось наличие впервые выявленного многоводия, не связанного с другими причинами).

Укажем, что признаки макросомии плодов регистрировались с 31–32 недели гестации, и поскольку наличие ассиметричной макросомии считается неблагоприятным прогностическим признаком для новорожденного и оказывает существенное влияние на сроки и методы родоразрешения, а также назначе-

ние инсулинотерапии, эти женщины дополнительно обследовались и проходили лечение как у эндокринолога, так и у акушера-гинеколога.

Выбор сроков и тактики родоразрешения основывался на текущем состоянии здоровья женщины, размерах и состоянии плодов и анамнестических данных. Отметим, что в основной группе 23,6(4,4) % женщины имели рубец на матке после предыдущего родоразрешения путем кесарева сечения, у 3,2(1,8) % были преждевременные роды в анамнезе и только у 5,4(2,3) % женщин предыдущие срочные роды прошли естественным путем. В группе сравнения таких пациенток было 13,2(3,1) %, 0,8(0,8) % и 4,1(1,8) % соответственно. Первобеременными были 45 – 48,3(5,2) % женщин в основной и 64 – 52,8(4,6) % в группе сравнения.

При выборе тактики родоразрешения мы руководствовались клиническими рекомендациями МЗ РФ по ведению женщин с ГСД (2020).

В основной группе только у 32,3(4,8) % женщин предполагалось естественное родоразрешение, срочные роды, в группе сравнения таких пациенток было большинство 78,5(3,7) % ($p < 0,001$). Остальных женщин планировалось родоразрешать в плановом порядке с учетом развившихся акушерских осложнений.

Показатели к оперативному родоразрешению были преимущественно сочетанными и различались в сравниваемых группах. Так, 23,6(4,4) % женщин с ГСД имели такие показания, как рубец на матке после предыдущего КС в сочетании с макросомией плода и преэклампсией (легкой или умеренной), в группе сравнения таких женщин было статистически значимо меньше – 2,5(1,4) % ($p < 0,001$). Специфическими для беременных с ГСД были такие показания к оперативным родам, как ретинопатия, диагностированная у 7,5(2,7) % женщин. Нестабильные показатели гликемии, прогрессирующая плацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия плода с высоким риском мертворождения отмечались в основной группе у 19,3(4,1) % пациенток.

В группе сравнения показания к оперативным родам были связаны преимущественно с рубцом на матке после предыдущего кесарева сечения, соче-

тающимися с тазовым предлежанием относительно крупного плода, – у 6,6(2,3) % пациенток, макросомией плода – у 4,9(1,9) %, многоводием и прогрессирующей гипоксией плода – у 1,6(1,2) %. У 2 женщин показанием к плановому оперативному родоразрешению явилась переношенная беременность при «незрелых» родовых путях, 1 женщина была родоразрешена путем кесарева сечения в связи с прогрессирующей хронической гипоксией плода.

Что касается индуцированных родов, которые были проведены у 15,0(3,7) % женщин с ГСД, то основным показанием к ним явилась выраженность макросомии и нестабильные показатели гликемии, несмотря на использование инсулина в терапии таких пациенток. Отметим, что индуцированные роды проводились у повторнобеременных женщин с «зрелыми» родовыми путями в срок 38–39 недель.

Для оценки гликемического профиля и определения тактики ведения беременности, родов и послеродового периода нами было проведено исследование содержания глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина и рецепторов к конечным продуктам гликирования.

Рассматривая результаты суточного мониторинга содержания глюкозы в капиллярной крови в первом триместре беременности, отметим, что в обеих группах женщин показатели не выходили за пределы нормы и не имели достоверных различий. Так, среднее содержание глюкозы натощак у пациенток основной группы составило 4,7(0,28) ммоль/л, группы сравнения – 4,6(0,31) ммоль/л ($p = 0,81$). Через час после еды в основной группе содержание глюкозы несколько повысилось и составило 5,3(0,33) ммоль/л, в группе сравнения – 4,1(0,42) ммоль/л ($p = 0,02$). Что касается гликированного гемоглобина, то его значения находились в пределах референсных значений и в основной группе составили 5,9(0,21) %, в группе сравнения – 6,0(0,42) % ($p = 0,83$).

Во втором триместре показатели изменились. В этот период содержание глюкозы натощак у женщин основной группы в среднем составляло 5,17(0,21) ммоль/л, у женщин группы сравнения – 4,8(0,31) ммоль/л, что не имело статистически значимых различий ($p = 0,32$). Однако через час после

нагрузочной пробы картина радикально менялась. В основной группе уровень глюкозы в среднем составлял 7,1(0,27) ммоль/л, в то время как в группе сравнения он был статистически значимо ниже – 4,2(0,12) ($p < 0,001$). Показатель гликированного гемоглобина у пациенток из основной группы был достоверно выше, чем из группы сравнения: 6,8(0,18) % и 6,0(0,29) % соответственно ($p = 0,02$).

В третьем триместре беременности, несмотря на проводимую терапию, среднее содержание глюкозы в капиллярной крови женщин с ГСД было статистически значимо выше, чем у пациенток группы сравнения. Натошак этот показатель составлял 5,7(0,31) ммоль/л в основной группе и 4,5(0,27) ммоль/л в группе сравнения ($p = 0,003$). После приема пищи содержание глюкозы в крови женщин основной группы достигло 7,0(0,17) ммоль/л, группы сравнения – 4,6(0,22) ммоль/л ($p < 0,001$). Уровень гликированного гемоглобина соответствовал содержанию глюкозы в крови – 6,7(0,11) % и 6,0(0,29) % соответственно.

Несмотря на схожие исходные параметры женщин сравниваемых групп, такие как возраст, паритет беременности и родов, ИМТ, степень тяжести гестационных осложнений в группах была различной.

В связи с этим нами была предпринята попытка установить возможные связи между продукцией С-пептида как предшественника инсулина и степенью инсулинорезистентности женщин выделенных групп.

Для объективной оценки функции поджелудочной железы обследуемых женщин и влияния ее на беременность нами было проанализировано содержание С-пептида, инсулина и значения индекса НОМА-IR.

Отметим, что в основной группе инсулинорезистентность регистрировалась с начала гестационного процесса и проявлялась на протяжении всей беременности, несмотря на получаемое женщинами лечение. В этой группе прослеживалась динамика роста всех рассматриваемых показателей к третьему триместру гестации. У пациенток группы сравнения инсулинорезистентность не отмечалась.

Особенно показателен индекс НОМА-IR, значения которого в основной группе повышались с 5,3 до 7,6, в то время как в группе сравнения они не выходили за пределы референсных значений и колебались от 1,1 до 2,6.

Все рассмотренные показатели подтверждали наличие уже развившегося ГСД, в то время как мы преследовали цель выявить предикторы развития ГСД у женщин со схожими факторами риска. Для этого нами было проведено исследование рецепторов продуктов конечного гликирования (sRAGE), которые оказывают существенное влияние на функцию эндотелия сосудов и, возможно, влияют на формирование хориона в начале гестационного процесса.

Рассматривая результаты определения содержания sRAGE в сравниваемых группах, укажем, что у женщин основной группы его содержание было статистически значимо выше, чем у пациенток группы сравнения, и никак не менялось на протяжении беременности и в послеродовом периоде. Так, в первом триместре в основной группе среднее содержание sRAGE составило 1107,5(32,8) пг/мл, в 30–32 недели – 1067,4(43,4) пг/мл и через 6 месяцев после родов – 1100,7(34,2) пг/мл. В группе сравнения показатели составили 985,4(24,9) пг/мл, 967,8(22,6) пг/мл и 980,3(18,4) пг/мл соответственно ($p = 0,003$, $p = 0,04$ и $p = 0,001$).

Вместе с тем обращает на себя внимание достаточно широкий диапазон значений sRAGE. В основной группе показатели варьировали от 812,4 пг/мл до 1240,1 пг/мл, в группе сравнения – от 605,6 пг/мл до 1010,3 пг/мл, т. е. в основной группе у 16 – 17,2(3,9) % пациенток, а в группе сравнения у 12 – 9,9(2,7) % женщин ($p = 0,12$) значения sRAGE находились в диапазоне 812,4–1010,3 пг/мл и не имели статистически значимых различий.

В связи с изложенным мы проанализировали имевшиеся у этих пациенток гестационные осложнения, чтобы иметь представление о механизме их формирования и роли конечных продуктов гликирования в их происхождении.

Анализ осложнений гестационного периода у женщин сравниваемых групп с сопоставимыми показателями содержания продуктов конечного гликирования свидетельствовал о том, что практически все состояния обусловлены

сосудистыми нарушениями в процессах от формирования хориона до эндотелиоза с развитием гипертонии и преэклампсии. По-видимому, у пациенток с этими нарушениями имели место какие-то дополнительные изменения вазорегулирующей системы эндотелия.

Остальные осложнения гестационного процесса являлись следствием переносимых сосудистых нарушений или носили инфекционный характер.

Что касается остальных пациенток основной группы (77–82,7 % женщин), то случаи кровотечений в первом триместре гестации, угрозы прерывания беременности, преэклампсии среднетяжелой и тяжелой степени, ретинопатии регистрировались у беременных с содержанием sRAGE выше 1010 пг/мл.

Проведенное нами сравнение значений индекса HOMA-IR как основного показателя инсулинорезистентности и содержания sRAGE у женщин основной группы свидетельствовало о том, что коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,100$, связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота связи по Чеддоку слабая. Что касается изменения уровней гликированного гемоглобина и содержания sRAGE, то коэффициент корреляции Спирмена $r = 0,650$, сила связи по Чеддоку заметная, но статистически незначимая.

Таким образом, исследование содержания рецепторов конечных продуктов гликирования у женщин с ГСД показывает, что среднее содержание sRAGE у таких пациенток статистически значимо выше, чем у пациенток без ГСД, однако корреляционная связь между уровнем инсулинорезистентности, содержанием гликированного гемоглобина и sRAGE отсутствует, что при одинаковых исходных данных у пациенток, имеющих факторы риска развития ГСД, может служить маркером развития ГСД с начала беременности.

Проведенные исследования течения родового процесса у женщин сравниваемых групп свидетельствовали о том, что способы и сроки родоразрешения в группах имели статистически значимые различия.

В срок через естественные родовые пути были родоразрешены только 54 – 58,1(5,1) % женщины основной группы, в то время как в группе сравнения таких родильниц было 99 – 88,8(3,5) % ($p < 0,001$). Плановое кесарево сечение

было проведено 24 – 25,8(4,6) % беременным основной группы и 19 – 15,7(3,3) % группы сравнения ($p = 0,07$). Экстренным кесаревым сечением беременность закончилась у 5 – 5,4(2,4) % женщин основной группы и у 2 – 1,6(1,16) % группы сравнения ($p = 0,15$). У остальных 10 – 10,8(3,2) % пациенток основной группы и у одной – 0,8(0,8) % женщины группы сравнения роды индуцировали в срок 38 и более недель ($p = 0,002$).

Показания к плановому родоразрешению были в основном сочетанными, они имелись как со стороны матери, так и со стороны плода: несостоятельность рубца на матке от предыдущего кесарева сечения в сочетании с прогрессирующей хронической внутриутробной гипоксией плода; сочетание преэклампсии среднетяжелой или тяжелой степени с прогрессирующей гипоксией плода; крупный плод и тазовое предлежание. Экстренное кесарево сечение проводилось преимущественно во время родов. Основными показаниями были: острая гипоксия плода, клинически узкий таз, упорная слабость родовой деятельности, не поддающаяся коррекции.

Показанием к индуцированным родам у беременных основной группы являлась преэклампсия в сочетании с многоводием и макросомией плода. В группе сравнения показанием было маловодие в сочетании с хронической внутриутробной гипоксией плода. Индуцированные роды проводились исключительно у женщин с «зрелыми» родовыми путями. Все женщины были повторнородящими.

Анализируя родовые осложнения, отметим, что в обеих группах наиболее часто регистрировалась угроза разрыва промежности, что служило показанием для проведения перинео- или эпизиотомии. В основной группе женщины с перинео- и эпизиотомией составляли 88,8(4,3) % от всех рожавших через естественные родовые пути, в группе сравнения – 46,5(5,0) % ($p < 0,001$).

Раннее излитие околоплодных вод регистрировалось у 18,5(5,3) % женщин основной группы и у 12,1(3,2) % пациенток группы сравнения ($p = 0,30$). Слабость родовых сил, требующая медикаментозной коррекции, отмечалась у 22,2(5,7) % женщин с ГСД и только у 5,1(2,2) % женщин группы сравнения

($p = 0,005$). Без осложнений роды прошли у 37,4(4,9) % женщин группы сравнения и у 5,0(3,1) % пациенток с ГСД, что статистически значимо реже ($p < 0,001$).

Наиболее частыми осложнениями послеродового периода были: патологическая кровопотеря, наблюдавшаяся у 7 – 7,5(2,7) % пациенток основной группы (в группе сравнения женщин с такой кровопотерей не было), расхождение швов на промежности, отмечавшееся у 4 – 4,3(2,1) % пациенток основной группы и 1 – 0,8(0,8) % группы сравнения ($p = 0,12$), послеродовый эндометрит, выявленный у 2 – 2,1(1,5) % женщин с ГСД (в группе сравнения пациентки с таким диагнозом отсутствовали). Лактостаз на третьи сутки послеродового периода отмечали 27 – 29,0(4,7) % женщин основной группы и 10 – 8,2(2,5) % группы сравнения ($p < 0,001$).

Особое внимание обращали на показатели новорожденных. Как было сказано ранее, в процессе УЗИ у 69 женщин основной группы были выявлены признаки макросомии плодов, в группе сравнения крупные плоды визуализировались у 9 беременных. Недоношенных детей в группах не было, самый ранний гестационный срок составил 37 недель.

Новорожденных девочек в основной группе было 44 – 47,3(5,2) %, в группе сравнения – 57 (47,1(4,6) %), число мальчиков составляло 49 – 52,6(5,2) % и 64 – 52,9(4,6) % соответственно.

Оценку физического состояния ребенка и его соответствия гестационному сроку проводили с использованием дифференцированных по полу детей диаграмм INTERGROWTH-21st. Антропометрические показатели (масса, длина, окружность головы) считали соответствующими гестационному возрасту, если они находились в интервале между 10-м и 90-м перцентилем.

Все дети соответствовали гестационному возрасту. В основной группе все дети находились в диапазоне P75-97, в группе сравнения – P25-90.

Рассматривая массу новорожденных, отметим, что в основной группе 74,1(4,6) % детей весили более 4001,0 г, в группе сравнения таких детей было 7,4(2,4) %, с массой 3501,0–4000 г родилось 23,6(4,4) % и 53,7(4,6) % детей соответственно ($p < 0,001$).

Дети с массой 2800–3200,0 г регистрировались только в группе сравнения – у 7,4(2,4) % матерей, в основной группе таких новорожденных не было. Вместе с тем у 24 – 25,8(4,6) % детей основной группы, рожденных в срок 37–38 недель, отмечались признаки физиологической незрелости (адинамия, гипотония, отечный синдром, неонатальная желтуха).

Поскольку практически все пациентки были родоразрешены в одном родильном доме и медицинская помощь матерям и новорожденным оказывалась по единым клиническим протоколам, спектр родовых осложнений можно считать сопоставимым.

Большинство нарушений отмечалось у новорожденных основной группы. Такие состояния, как кардиомиопатия и гипогликемия, регистрировались только в основной группе – у 25 – 26,8(4,6) % и 79,6(4,2) % детей соответственно. Что касается гипербилирубинемии, то в основной группе новорожденных с такой патологией было 50 – 53,7(5,2) %, в группе сравнения статистически значимо меньше – 6 – 4,9(2,0) % ($p < 0,001$). Респираторный дистресс регистрировался у 25 – 26,8(4,6) % новорожденных основной группы и только у 2 – 1,6(1,2) % в группе сравнения ($p < 0,001$). Нарушения электролитного обмена диагностировались у 47 – 50,5(5,2) % детей в основной группе и у 2 – 1,6(1,2) % в группе сравнения ($p < 0,001$).

Отметим, что в группу новорожденных с асфиксией мы внесли детей с показателями по шкале Апгар менее 6 баллов при рождении.

Для объективизации и определения возможностей прогнозирования гестационных осложнений у женщин с ГСД нами была проанализирована гистологическая структура плацент женщин сравниваемых групп, а полученные показатели сопоставлены с содержанием рецепторов продуктов конечного гликирования sRAGE.

Для получения более четкого представления о происходящих процессах мы ранжировали показатели sRAGE, выделив 3 группы: умеренные (в эту группу вошли данные 109 женщин группы сравнения с индивидуальными показателями от 605,6 пг/мл до 810,7 пг/мл), средние (в эту группу вошли показате-

ли 16 пациенток основной группы и 12 пациенток группы сравнения, у которых значения sRAGE варьировали в диапазоне 812,3–1010,3 пг/мл) и высокие (77 женщин основной группы, у которых содержание конечных продуктов гликирования находилось в пределах 1011–1240,1 пг/мл).

Рассматривая гистологическую структуру плацент женщин сравниваемых групп, отметим, что наибольшее количество сосудистых нарушений фиксировалось у женщин с высоким содержанием рецепторов к конечным продуктам гликирования. У пациенток с низкими значениями sRAGE число случаев нарушения структуры плаценты не превышало 5,5(2,2) %. Наибольший интерес в диагностическом и прогностическом плане представляла группа с умеренными значениями sRAGE, в которой у большинства пациенток – 78,5(7,9) % – имелись признаки субкомпенсированной плацентарной недостаточности. Причем эти показатели не зависели от наличия или отсутствия гипергликемических состояний.

Полученные результаты могут объясняться влиянием как развитием более значимых изменений, возникающих в маточно-плацентарном кровотоке при выраженном изменении содержания sRAGE, так и недостаточной степенью компенсированности углеводных нарушений, несмотря на проводимую терапию ГСД и профилактику его осложнений. Возможно, в условиях эксперимента на животных показатели были бы несколько иными.

Результаты оценки состояния здоровья женщин через 6 месяцев после родов свидетельствовали о том, что в основной группе у 23 – 24,7(4,5) % пациенток сохранялась артериальная гипертензия, впервые появившаяся в период гестации. Индекс массы тела восстановился у 59 – 63,4(5,0) % пациенток, в то время как 34 – 36,6(5,0) % женщины указывали на прибавку массы тела по сравнению с догестационным периодом в среднем на 6,5(0,5) кг. Достаточно высоким оставался удельный вес женщин с железодефицитной анемией: анемия легкой степени регистрировалась у 21 – 22,5(4,4) % женщины, средней степени тяжести – у 8 – 8,6(2,9) % пациенток, что требовало консультации терапевта.

Далее нами было проанализировано состояние углеводного обмена у женщин с ГСД через 6 недель (согласно актуальным Клиническим рекомендациям от 2020 г.) и 6 месяцев после родов.

Практически у всех женщин показатели вернулись в норму независимо от наличия лактации; средний уровень инсулина составил 12,1(0,3) мкМД/мл, С-пептида – 4,8(0,1) нг/мл, значение IR-НОМА – 2,4(0,2).

В послеродовом периоде рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению диеты и снижению веса были даны эндокринологом всем женщинам с ГСД. После окончания лактационного периода те пациентки, которые для контроля глюкозы использовали инсулин, были переведены на метформин, длительность применения препарата и дозировки определялись эндокринологом. Что касается уровня рецепторов к продуктам конечного гликирования, то, как было указано в 3-й главе, содержание sRAGE у женщин основной группы продолжало оставаться достаточно высоким – 1100,7(34,2) пг/мл, что было статистически значимо выше аналогичных показателей пациенток группы сравнения – 980,3(18,4) пг/мл ($p = 0,002$).

Таким образом, анализ течения родов и послеродовых осложнений у женщин с ГСД показывает, что у этих пациенток статистически значимо выше по сравнению с женщинами без ГСД частота оперативного родоразрешения, обусловленная осложнениями беременности, связанными с нарушениями функции плаценты, преэклампсией и с особенностями влияния гипергликемии на развивающийся плод (макросомия). Высок удельный вес детей с гипоксией, нарушениями углеводного и электролитного обмена, что требует дополнительного медицинского вмешательства.

Что касается лабораторных показателей, то независимо от уровня гликемии, гиперинсулинемии и получаемой терапии содержание рецепторов к конечным продуктам гликирования у пациенток с ГСД выше, чем у женщин без этого диагноза. Тенденция сохраняется даже в послеродовом периоде после нормализации показателей углеводного обмена. Кроме того, в послеродовом

периоде у части женщин сохранилась артериальная гипертензия, анемия легкой и средней степени тяжести.

Учитывая ежегодный рост числа женщин с ГСД и множественные осложнения гестационного периода, ухудшение состояния здоровья таких женщин после родов, в 2020 году совместными усилиями Ассоциации эндокринологов России и Российского общества акушеров-гинекологов были приняты клинические рекомендации, регулирующие оказание медицинской помощи этой категории пациентов. Были определены принципы диагностики, терапии и критерии госпитализации женщин в медицинскую организацию. Полученные нами результаты исследования рецепторов к конечным продуктам гликирования обуславливают необходимость коррекции разработанных рекомендаций с учетом новых сведений о возможных патогенетических механизмах развития эндотелиальных осложнений у женщин с ГСД.

В актуальных на сегодняшний день клинических рекомендациях по ведению женщин с ГСД присутствует комментарий: «Всем женщинам, имеющим факторы риска СД 2 типа, необходимо провести стандартное обследование для выявления прегестационного сахарного диабета на этапе планирования беременности, а также рекомендовать модификацию образа жизни». Вместе с тем стандартное обследование на этапе планирования беременности позволяет выявить только уже имеющиеся нарушения углеводного обмена, результаты такого обследования не могут считаться предиктором гестационных нарушений. С учетом выявленных особенностей ГСД у пациенток с избыточной массой и ожирением 1 степени нами предложен протокол ведения женщин с высоким риском развития ГСД, который может дополнить существующие нормативные документы.

В связи с изложенным мы предлагаем в группу высокого риска по развитию ГСД среди пациенток с избыточной массой тела и ожирением 1 степени целесообразно включить женщин со следующими факторами риска: низкая физическая активность, необъяснимые перинатальные потери, преэклампсия и роды крупным плодом в предшествующей беременности (у повторнородящих),

существенное изменение веса в интергенетическом интервале и в 1 триместре, а также кровотечение в ранние сроки, глюкозурия и субклинический гипотиреоз, выявленные при первом обследовании беременной.

В этой группе помимо стандартных исследований и рекомендованного для диагностики ГСД теста толерантности к углеводам при первой явке женщины мы предлагаем проводить определение уровня инсулина и индекса НОМА-IR, а также оценку содержания рецепторов продуктов конечного гликирования – sRAGE. Данные обследования целесообразно проводить при постановке беременной на диспансерный учет, если до наступления беременности на этапе планирования не проводилось таких обследований. При повышенном уровне sRAGE (более 1100 пг/мл) следует с начала беременности проводить профилактику возможных гестационных осложнений, обусловленных развитием эндотелиоза, нарушениями закладки хориона и развитием первичной плацентарной недостаточности.

При отсутствии отклонений в результатах глюкозо-толерантного теста при первом визите беременной к врачу в группе риска необходимо дополнительно проводить контроль уровень глюкозы в течение беременности в связи с возможной более поздней манифестацией ГСД.

В зависимости от особенностей развития беременности у каждой пациентки можно использовать стандартные методы профилактики гестационных осложнений, с учетом срока гестации.

Вместе с тем существуют общие принципы ведения беременных из группы высокого риска:

1. Выполнение общережимных требований – соблюдение режима сна, дополнительное белковое питание, снижение эмоционально-психологических нагрузок. Все эти меры направлены на регуляцию периферического сопротивления сосудов и кровообращения в условиях формирования и функционирования маточно-плацентарного кровотока.

2. Обязательный контроль и по показаниям терапия сопутствующей соматической патологии, в том числе гипергликемии. Наблюдение необходимо осуществлять коллегиально со смежными профильными специалистами.

4. Профилактика и терапия железодефицитной анемии.

5. Ультразвуковой скрининг на всех сроках гестации (от 11–13 до 34–37 недель) рекомендовано проводить в медицинских организациях, осуществляющих пренатальную диагностику экспертного уровня, в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

По показаниям при развитии кровотечения в ранние сроки должна проводиться гормональная терапия с целью формирования адекватного рецепторного аппарата матки.

Все указанные меры не могут устранить дегенеративно-функциональные изменения сформировавшейся плаценты, однако могут стабилизировать компенсаторно-приспособительные процессы до оптимального срока формирования жизнеспособного плода.

При повышенном уровне sRAGE (более 1100 пг/мл), как длительно сохраняющемся после родов маркере эндотелиальной дисфункции, информировать пациентку о возможном риске развития у нее сосудистых событий и гестационных осложнений при последующих беременностях вне зависимости от наличия или отсутствия у нее ГСД.

Таким образом, проведенное исследование доказывает необходимость оценки содержания рецепторов конечных продуктов гликирования у женщин с прегравидарным избытком массы тела и ожирение 1 степени в группе высокого риска по развитию ГСД. Профилактические меры в отношении акушерских осложнений у таких пациенток целесообразно принимать с учетом содержания sRAGE, определение которого необходимо включить в клинические рекомендации как для акушеров-гинекологов, так и для эндокринологов, работающих с беременными женщинами.

ВЫВОДЫ

1. У беременных с прегравидарным индексом массы тела 25,0-34,9 кг/м² гестационный сахарный диабет развивается в 43,4 % случаев. Наиболее значимые факторы риска его развития: «Низкая физическая активность» (OR = 2,942, Сi 1,316–6,575); «Глюкозурия на первом пренатальном визите» (OR = 3,134, Сi 0,934–10,517); «Предшествующие необъяснимые перинатальные потери, рождение детей с пороками развития» (OR = 4,834, Сi 0,982–23,887) и «Предшествующая преэклампсия» (OR = 5,939, Сi 2,297–15,356). Наиболее частым осложнением в начале беременности являлась угроза ее прерывания (37,6(5,0) % в основной группе и 6,6(2,3) % в группе сравнения, $p < 0,001$). Во 2-м триместре у 37,6(5,0) % пациенток основной группы и только у 4,9(1,9) % женщин группы сравнения отмечались ультразвуковые признаки плацентарной недостаточности ($p < 0,001$). В третьем триместре наиболее значимым осложнением была преэклампсия различной степени тяжести, диагностированная у 41,9(5,1) % пациенток основной группы и у 2,4(1,4) % женщин группы сравнения ($p < 0,001$).
2. При избыточной массе тела и ожирении 1 степени показатели углеводного обмена у пациенток с ГСД, несмотря на проводимую терапию, прогрессивно нарастают. К выявленным в 1 триместре беременности различиям в уровне постпрандиальной гликемии, во II триместре добавляются значимые изменения гликированного гемоглобина, инсулина, индекса НОМА-IR. В III триместре в группах регистрируются отличия всех исследованных показателей углеводного обмена – тощачковой и постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина, инсулина и индекса НОМА-IR: среднее содержание глюкозы натощак составляло 5,7(0,31) ммоль/л в основной группе и 4,5(0,27) ммоль/л в группе сравнения ($p = 0,003$); после гликемической нагрузки содержание глюкозы в крови пациенток основной группы достигло 7,0(0,17) ммоль/л, группы сравнения – 4,6(0,22) ммоль/л ($p < 0,001$); уро-

вень гликированного гемоглобина соответствовал содержанию глюкозы в крови – 6,7(0,11) % и 6,0(0,29) % соответственно ($p=0,02$).

3. Содержание sRAGE у пациенток с избыточной массой тела и ожирением 1 степени в группе с ГСД существенно превышает аналогичный показатель в контрольной группе уже с ранних сроков беременности. В первом триместре среднее содержание sRAGE у женщин с ГСД составило 1107,5(32,8) пг/мл, в 30–32 недели – 1067,4(43,4) пг/мл. В группе сравнения показатели составили 985,4(24,9) пг/мл и 967,8(22,6) пг/мл, соответственно ($p = 0,003$, $p = 0,04$).
4. Сравнение значений индекса HOMA-IR как основного показателя инсулинорезистентности и содержания sRAGE у пациенток с ГСД показало наличие слабой обратной связи (коэффициент корреляции Спирмена $p = 0,100$), Уровень гликированного гемоглобина не связан с содержанием sRAGE (коэффициент корреляции Спирмена $p = 0,650$, сила связи по Чеддоку заметная, но статистически незначимая).
5. Частота развития плацентарных нарушений, диагностированных у пациенток с избыточной массой тела и ожирением 1 степени в период гестации, пропорциональна содержанию sRAGE и не зависит от наличия или отсутствия гипергликемии. Наибольшее число сосудистых нарушений отмечалось у женщин с высоким содержанием sRAGE (1011–1240,1 пг/мл). У 78,5(7,9) % женщин с умеренными значениями sRAGE (812,3–1010,3 пг/мл) имелись признаки субкомпенсированной плацентарной недостаточности. У пациенток с низкими значениями sRAGE (605,6–810,7 пг/мл) число случаев нарушений структуры плаценты не превышало 5,5(2,2) %.
6. ГСД у женщин с избыточной массой тела и ожирением 1 степени статистически значимо увеличивает частоту оперативного родоразрешения в связи с нарушениями функции плаценты, преэклампсией и с особенностями влияния гипергликемии на развивающийся плод (макросомия). В этой группе вы-

сок удельный вес детей с гипоксией, нарушениями углеводного и электролитного обмена, что требует дополнительного медицинского вмешательства.

7. Через 6 месяцев после родов у женщин с ГСД, независимо от наличия лактации, восстанавливается чувствительность тканей к инсулину: среднее содержание инсулина составило 12,1(0,3) мкМД/мл, С-пептида – 4,8(0,1) нг/мл, значение НОМА-IR – 2,4(0,2). Содержание sRAGE, несмотря на нормализацию показателей углеводного обмена, остается повышенным – 1100,7(34,2) пг/мл, что статистически значимо выше аналогичных показателей группы сравнения – 980,3(18,4) пг/мл ($p = 0,002$).
8. Включение определения содержания sRAGE в алгоритм ведения женщин с избыточной массой тела и ожирением 1 степени на этапе начала диспансерного наблюдения по беременности позволяет выделить группы высокого риска развития ГСД для проведения обоснованной профилактики ассоциированных с ним осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При постановке на учет беременных с избыточной массой тела и ожирением 1 степени рекомендовано в группу высокого риска по развитию ГСД включать пациенток со следующими факторами риска:
 - низкая физическая активность,
 - необъяснимые перинатальные потери в анамнезе,
 - преэклампсия предшествующей беременности (у повторнородящих),
 - роды крупным плодом в предшествующей беременности (у повторнородящих),
 - существенное изменение веса в интергенетическом интервале,
 - избыточный прирост массы тела в 1 триместре,
 - кровотечение в ранние сроки беременности,
 - глюкозурия при первом обследовании беременной,
 - субклинический гипотиреоз, выявленный при первом обследовании беременной.
2. В группе беременных с ИМТ 25,0-34,9 кг/м², имеющих один или несколько перечисленных факторов риска развития ГСД, помимо стандартных исследований и рекомендованного для диагностики ГСД теста толерантности к углеводам необходимо при первой явке провести определение уровня инсулина и индекса НОМА-IR, а также оценить содержание рецепторов sRAGE. Данные обследования целесообразно проводить при постановке беременной на диспансерный учет, если до наступления беременности на этапе планирования не проводилось таких обследований.
3. При повышенном уровне sRAGE (более 1100 пг/мл) у пациенток с ИМТ 25,0-34,9 кг/м² следует с начала беременности проводить профилактику возможных гестационных осложнений, обусловленных развитием эндотелиоза, нарушениями закладки хориона и развитием первичной плацентар-

ной недостаточности. Все мероприятия для профилактики плацентарной недостаточности у женщин с ГСД в случае неадекватного контроля гликемии необходимо проводить на фоне инсулинотерапии, назначенной и контролируемой эндокринологом.

4. Информировать пациентку о том, что все указанные меры не могут устранить дегенеративно-функциональные изменения сформировавшейся плаценты, однако могут стабилизировать компенсаторно-приспособительные процессы до оптимального срока формирования жизнеспособного плода.
5. При повышенном уровне sRAGE (более 1100 пг/мл), как маркере длительно сохраняющейся после родов эндотелиальной дисфункции, информировать пациентку о возможном риске развития у нее сосудистых событий и гестационных осложнений при последующих беременностях вне зависимости от наличия или отсутствия у нее ГСД.

Протокол ведения беременности женщин с избыточной массой и ожирением 1 степени из группы высокого риска по развитию ГСД

Всем пациенткам с ИМТ 25,0-34,9 кг/м² и выявленными факторами риска ГСД:

- a) При отсутствии отклонений в результатах глюкозо-толерантного теста при первом визите беременной к врачу необходимо дополнительно проводить контроль уровня глюкозы в течение беременности в связи с возможной более поздней манифестацией ГСД.
- b) Учитывая высокий риск развития плацентарной недостаточности и преэклампсии, необходимо ежедневно самостоятельно проводить мониторинг артериального давления 2 раза в сутки на протяжении всей беременности.
- c) Выполнение общережимных требований – соблюдение режима сна, дополнительное белковое питание, снижение эмоционально-психологической нагрузки.

- d) Обязательный контроль и по показаниям терапия сопутствующей соматической патологии, в том числе гипергликемии, коллегиально со смежными профильными специалистами.
- e) Профилактика и лечение железодефицитной анемии.
- f) Ультразвуковой скрининг на всех сроках гестации (от 11–13 до 34–37 недель) в медицинских организациях, осуществляющих пренатальную диагностику экспертного уровня, в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.
- g) При развитии кровотечения в ранние сроки показана гормональная терапия с целью сохранения беременности и формирования адекватного рецепторного аппарата матки. Используются препараты прогестерона и дидрогестерона, дозировку и длительность применения которых необходимо подбирать индивидуально в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы патогенеза гестационного сахарного диабета и осложнений беременности при ГСД. Исследование рецепторов конечных продуктов гликирования и участия КПП в развитии сосудистой патологии плаценты может стать сферой научных интересов эндокринологов, акушеров-гинекологов и терапевтов. Возможно дальнейшее продолжение работы по исследованию клеточных механизмов регуляции углеводного обмена в период гестации и послеродовой период, определению новых предикторов развития гестационного сахарного диабета у женщин на этапе прегравидарной подготовки и в ранние сроки беременности.

Перспективна разработка методов коррекции возможных акушерских осложнений, ассоциированных с изменением содержания рецепторов sRAGE. Кроме того, сохраняет актуальность определение новых схем фармакологической поддержки в рамках проведения превентивных мероприятий при подготовке к беременности и в период гестации у пациенток с избыточной массой и ожирением 1 ст.

Учитывая длительно сохраняющиеся в послеродовом периоде изменения содержания sRAGE, перспективным может быть дальнейшее использование результатов данного исследования в прогнозировании неблагоприятных исходов при последующих беременностях, а также сосудистых событий в отдаленном периоде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашова, Е.И. Роль конечных продуктов гликирования в репродукции / Е.И. Абашова, А.И. Ярмолинская, О.Л. Булгакова // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25(4). – С. 13–20.
2. Абрамова, М.Е. 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.
3. Айламазян, Э.К. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей / Э.К. Айламазян, Е.И. Абашова, О.Н. Аржанова // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 432 с.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (10–й выпуск, дополненный) // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24(1S). – С. 1–148.
5. Аметов, А.С. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции / А.С. Аметов, О.Л. Соловьева // Русский медицинский журнал. – 2011. – Вып. 27. – С. 1694–1699.
6. Андреева, Е.В. Состояние фетоплацентарной системы при гестационном сахарном диабете / Е.В. Андреева, Ю.Э. Доброхотова, М.В. Юшина [и др.] // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – Москва, 2008. – С. 11.
7. Аржанова, О.Н. Акушерские и патоморфологические особенности течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом / О.Н. Аржанова, И.М. Кветной, В.О. Полякова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60. – № 3. – С. 44–48.
8. Аржанова, О.Н. Особенности течения беременности и родов при сахарном диабете в современных условиях / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. 55. – № 1. – С. 12–16.

9. Аржанова, О.Н. Риск развития гестационного сахарного диабета у пациенток после использования вспомогательных репродуктивных технологий / О.Н. Аржанова, А.В. Рулева, Ю.М. Пайкачева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68(2). – С. 17–22.
10. 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.
11. Ахметова, Е.С. Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии / Е.С. Ахметова, Н.В. Ларева, В.А. Мудров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66 (4). – С. 14–24.
12. Бабиянц, А.Я. Динамика показателей мозгового кровотока детей первого года жизни, рожденных женщинами с сахарным диабетом / А.Я. Бабиянц, А.А. Афонин // Педиатрия. – 2012. – Т. 91(1). – С. 31–34.
13. Балаболкин, М.И. Инсулинорезистентность и ее значение в патогенезе нарушений углеводного обмена и сахарного диабета типа 2 / М.И. Балаболкин // Сахарный диабет. – 2002. – Т. 5(1). – С. 12–20.
14. Бардымова, Т.П. Ожирение и гестационный сахарный диабет / Т.П. Бардымова, М.В. Березина, О.Г. Михалева // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 9–15.
15. Беттихер, О.А. Характеристика преэклампсии у беременных с гестационным диабетом / О.А. Беттихер, И.Е. Зазерская, П.В. Попова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68(5). – С. 19–36.
16. Болотская, Л.Л. 6-й Международный симпозиум «Диабет и беременность», 23–26 марта 2011 г., Зальцбург, Австрия / Л.Л. Болотская, Р.М. Есян, О.В. Олейнин // Сахарный диабет. – 2011. – Т. 14(2). – С. 131–132.
17. Бондарь, И.А. Изменения гемостаза у беременных с нарушениями углеводного обмена / И.А. Бондарь, А.С. Малышева // Сахарный диабет. – 2013. – № 2. – С. 77–81.

18. Боровик, Н.В. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом 2-го типа / Н.В. Боровик, О.Б. Главнова, А.В. Тиселько, С.В. Сусллова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66(4). – С. 25–31.
19. Боровик, Н.В. Результаты использования новых критериев диагностики и лечения гестационного сахарного диабета / Н.В. Боровик, А.В. Тиселько, О.Н. Аржанова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64(4). – С. 21–25.
20. Боташева, Т.Л. Пол плода в формировании гестационного сахарного диабета и эндотелиальной дисфункции / Т.Л. Боташева, Н.В. Палиева, А.В. Хлопонина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 9. – С. 56–64.
21. Бурумкулова, Ф.Ф. Акушерские и перинатальные осложнения при гестационном сахарном диабете // Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин, Р.С. Тишенина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60(3). – С. 69–73.
22. Бурумкулова, Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра / Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин // Терапевтический архив. – 2014. – № 10. – С. 109–115.
23. Бурумкулова, Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет: эндокринологические и акушерские аспекты / Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин // Врач. – 2012. – № 9. – С. 2–5.
24. Бурумкулова, Ф.Ф. Ожирение и патологическая прибавка массы тела в патогенезе акушерских осложнений при гестационном сахарном диабете / Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин, В.М. Гурьева // Акушерство и гинекология. – 2012. – Спецвыпуск. – С. 36–42.
25. Ганчар, Е.П. Метаболический синдром и беременность / Е.П. Ганчар, М.В. Кажина // Охрана материнства и детства. – 2013. – № 1. – С. 68–72.
26. Гвоздев, А.А. Факторы риска и прогнозирования гестационного сахарного диабета / А.А. Гвоздев, А.А. Королькова // Вестник РГМУ. – 2014. – № 2. – С. 8.

27. Геворкян, Р.С. Уровень гормонов метаболического баланса в крови беременных при макросомии плода / Р.С. Геворкян, А.Н. Рымашевский, А.Е. Волков, М.Л. Бабаева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26049>
28. Гордюнина, С.В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы) / С.В. Гордюнина // Проблемы эндокринологии. – 2013. – Т. 59(5). – С. 61–66.
29. Грязнова, И.М. Сахарный диабет и беременность / И.М. Грязнова, В.Г. Второва. – Москва: Медицина, 1985. – 207 с.
30. Дедов, И.И. MODY тип 2: клинические и молекулярно-генетические характеристики 13 случаев заболевания. Первое описание MODY в России / И.И. Дедов, Н.А. Зубкова, Н.Ю. Арбатская // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55. – № 3. – С. 3–7.
31. Дедов, И.И. Молекулярно-генетическая верификация и лечение неонатального сахарного диабета, обусловленного дефектами АТФ-зависимых калиевых каналов: результаты наблюдения 9 больных и первое описание мутаций гена AVCC8 в России / И.И. Дедов, Ю.В. Тихонович, И.Г. Рыбкина // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57. – № 2. – С. 3–8.
32. Дедов, И.И. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / И.И. Дедов, В.И. Краснопольский, Г.Т. Сухих // Сахарный диабет. – 2012. – Т. 15(4). – С. 4–10.
33. Дедов, И.И. Сахарный диабет и репродуктивная система / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – Москва, 2016. – 176 с.
34. Демидова, Т.Ю. Патофизиологические аспекты развития гестационного сахарного диабета / Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова // Медицинское обозрение. – 2019. – № 10(II). – С. 86–91.
35. Додхоева, М.Ф. Гестационный сахарный диабет: современный взгляд на актуальную проблему / М.Ф. Додхоева, Д.А. Пирматова // Вестник Авиценны. – 2018. – Т. 20(4). – С. 455–461.

36. Евсюкова, И.И. Влияние ожирения и сахарного диабета матери на развитие мозга ребенка (механизмы и профилактика) / И.И. Евсюкова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69(3). – С. 33–38.
37. Евсюкова, И.И. Молекулярные механизмы функционирования системы «мать – плацента – плод» при ожирении и гестационном сахарном диабете / И.И. Евсюкова // Молекулярная медицина. – 2020. – Т. 18(1). – С. 11–15.
38. Евсюкова, И.И. Сахарный диабет: беременные и новорожденные / И.И. Евсюкова, Н.Г. Кошелева. – М: Медицина, 2009. – 272 с.
39. Есаян, Р.М. Исходы беременности и родов и морфология плаценты у женщин с сахарным диабетом 1 типа на различных режимах инсулинотерапии: автореф. дис. ... канд. мед наук / Р.М. Есаян. – Москва, 2012. – 25 с.
40. Жорова, В.Е. Гестационный сахарный диабет: патогенез, особенности диагностики и лечения / И.Е. Жорова, Ж.С. Манасова // Здоровье и образование. – 2015. – Т. 17(4). – С. 354–360.
41. Заводник, И.Б. Сахарный диабет: метаболические эффекты и окислительный стресс / И.Б. Заводник, И.К. Дремза, Е.А. Лапшина, В.Т. Чещевик // Биологические мембраны. – 2011. – Т. 28(2). – С. 83–94.
42. Капустин, Р. В. Экзогенный прогестерон как фактор развития гестационного сахарного диабета / Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова, О.Н. Беспалова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19(1). – С. 38–45.
43. Капустин, Р.В. Беременность и роды у пациентки с продолжительностью сахарного диабета 1–го типа 40 лет и антифосфолипидным синдромом / Р.В. Капустин, Н.В. Боровик, Е.В. Мусина [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67(6). – С. 93–99.
44. Капустин, Р.В. Возможности прогнозирования и профилактики преэклампсии у беременных с сахарным диабетом / Р.В. Капустин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67(3). – С. 20–29.
45. Капустин, Р.В. Морфологическое строение плаценты при различных типах сахарного диабета / Р.В. Капустин, Е.В. Коптеева, Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70(2). – С. 13–26.

46. Капустин, Р.В. Оксидативный стресс у беременных с сахарным диабетом / Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова, А.В. Тиселько // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20(6). – С. 461–471.
47. Капустин, Р.В. Особенности течения беременности и функциональной морфологии плаценты при гестационном сахарном диабете: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р.В. Капустин. – Санкт-Петербург, 2014. – 25 с.
48. Капустин, Р.В. Оценка концентрации эндотелина-1 и SICAM-1 в плазме крови у беременных с гестационным сахарным диабетом / Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова, Д.И. Соколов // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5. – С. 36–41.
49. Капустин, Р.В. Оценка системы гемостаза у беременных с гестационным сахарным диабетом / Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова, Т.Н. Шляхтенко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62(2). – С. 101–109.
50. Капустин, Р.В. Патологическая прибавка веса как фактор развития гестационного сахарного диабета: систематический обзор и мета-анализ / Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова, О.Н. Беспалова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 5. – С. 12–19.
51. Капустин, Р.В. Патофизиология плаценты и плода при сахарном диабете / Р.В. Капустин, А.Р. Онопричук, О.Н. Аржанова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67(6). – С. 79–92.
52. Капустин, Р.В. Предикторы преэклампсии у беременных с сахарным диабетом / Р.В. Капустин, Е.М. Цыбук // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 12. – С. 54–61.
53. Капустин, Р.В. Преждевременные роды у женщин с сахарным диабетом / Р.В. Капустин, Е.Н. Алексеенкова, О.Н. Аржанова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69(1). – С. 17–26.
54. Капустин, Р.В. Субклиническое воспаление как фактор развития инсулинорезистентности во время беременности / Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17(1). – С. 27–36.

55. Капустин, Р.В. Экспрессия сосудистотропных сигнальных молекул в ткани плацент при гестационном сахарном диабете / Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова, В.О. Полякова // Молекулярная медицина. – 2012. – № 5. – С. 45–49.
56. Карасева, Е.В. Гестационный сахарный диабет и макросомия / Е.В. Карасева, Е.А. Гузий // Health and Education Millennium. – 2018. – Т. 20 (3). – С. 57–60.
57. Кирсанова, Т.В. Имитаторы тяжелой преэклампсии HELLP-синдрома: различные виды тромботической микроангиопатии, ассоциированной с беременностью / Т.В. Кирсанова, М.А. Виноградова, Т.А. Федорова // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 12. – С. 5–14.
58. Клинические рекомендации. Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение. – Москва, 2020. – 53 с.
59. Колесникова, М.Б. Антенатальное развитие и течение адаптационного периода новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом / М.Б. Колесникова, А.В. Килина // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 8(2). – С. 111–114.
60. Комаров, Е.К. Роль диетотерапии и метформина в профилактике развития гестационного сахарного диабета и его осложнений у женщин с предиабетом / Е.К. Комаров, Т.А. Плужникова, Е.В. Никологорская, Е.А. Алябьева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67(4). – С. 13–18.
61. Комаров, Е.К. Роль инсулинорезистентности в патогенезе гиперандрогемии у женщин с нарушением репродуктивной функции / Е.К. Комаров, Е.Л. Михнина, Л.И. Великанова // Проблемы репродукции. – 2005. – Т. 11(5). – С. 25–30.
62. Комаров, Е.К. Роль метформина в прегравидарной подготовке пациенток с предиабетом и с нарушенной толерантностью к глюкозе / Е.К. Комаров, Т.А. Плужникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64(3). – С. 18–25.

63. Косякова, О.В. Особенности морфологического строения плаценты при гестационном сахарном диабете / О.В. Косякова, Е.О. Назарова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV (Спецвыпуск). – С. 16–17.
64. Кочерова, В.В. Соматотропный гормон и инсулиноподобные факторы роста в патогенезе задержки роста плода / В.В. Кочерова, В.А. Щербак // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 5–8.
65. Краснопольский, В.И. Гестационный диабет: новый взгляд на старую проблему / В.И. Краснопольский, В.А. Петрухин, Ф.Ф. Бурумкулова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 2. – С. 3–6.
66. Кураева, Т.Л. Генетика моногенных форм сахарного диабета / Т.Л. Кураева, Л.И. Зильберман, Е.В. Титович, В.А. Петеркова // Сахарный диабет. – 2011. – Т. 14(1). – С. 20–27.
67. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. / Т.А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. – Москва.: Практическая медицина, 2016. – 480 с.
68. Леонова, Т.С. Влияние конечных продуктов глубокого гликирования на клеточные процессы / Т.С. Леонова, М.В. Вихнина, Т.В. Гришина [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – Т. 12 (78). – Ч. 1. – С. 185–194.
69. Липатов, И.С. Беременность – естественная модель метаболического синдрома: результаты динамического исследования физиологической гестации / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Р.Г. Шмаков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 9. – С. 88–96.
70. Липатов, И.С. Общность клинических проявлений преэклампсии и метаболического синдрома: поиск обоснования / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, А.Р. Азаматов, Р.Г. Шмаков // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 3. – С. 81–89.
71. Логинова, Е.В. Современный взгляд на сроки и методы родоразрешения у беременных с гестационным сахарным диабетом / Е.В. Логинова, А.О. Торосян, Н.Г. Жилинкова [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8(3). – С. 95–100.

72. Макарова, Е.Л. Роль комплексной программы прегравидарной подготовки женщин с ожирением в профилактике гестационных осложнений / Е.Л. Макарова, А.А. Олина, Н.А. Терехина // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 4. – С. 182–188.
73. Масель, А.С. Эволюция представлений о гестационном сахарном диабете (обзор) / А.С. Масель, Э.М. Сабирова, Е.В. Каприор, И.Л. Никитина // *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. – 2018. – № 3. – С. 85–91.
74. 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.
75. Международная федерация диабета (IDF): консенсус по критериям метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм*. – 2005. – № 3. – С. 47–49.
76. Мишарина, Е.В. Потенциальная роль витамина D в профилактике и лечении сахарного диабета первого типа / Е.В. Мишарина, М.И. Ярмолинская, Е.И. Абашова // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2021. – Т. 70(2). – С. 91–105.
77. Мищенко, О.И. Диабетическая фетопатия – патогенез, прогнозирование, перинатальные и неонатальные исходы / О.И. Мищенко, П.М. Крюков, К.Б. Мозес [и др.] // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2020. – № 1 (80). – С. 4–9.
78. Навменова, Я.Л. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет / Я.Л. Навменова. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2016. – 28 с.
79. Пакин, В.С. Оценка уровня микроРНК в плаценте при тяжелом гестозе на фоне гестационного сахарного диабета / В.С. Пакин, Е.С. Вашукова, Р.В. Капустин [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2017. – Т. 66(3). – С. 110–115.
80. Палиева, Н.В. 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.

81. Петрухин, В.А. Гестационный сахарный диабет / В.А. Петрухин, Ф.Ф. Бурмукулова // Архив акушерства и гинекологии. – 2014. – № 1. – С. 48–51.
82. Потапов, В.А. Поиск генетических маркеров, определяющих предрасположенность к сахарному диабету типа 2: автореф. дис. ... канд. биол. наук / В.А. Потапов. – Москва, 2010. Доступно по: <http://www.dissercat.com>
83. Радзинский, В.Е. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики / В.Е. Радзинский, Т.Л. Боташева, Г.А. Котайш // Перспективы. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 528 с.
84. Российский статистический ежегодник. 2020. – https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/KrPEshqr/year_2020.pdf
85. Саприна, Т.В. Панкреатические и экстрапанкреатические эффекты инкретинов и перспективы изучения энтероинсулярной гормональной системы у беременных женщин при гестационном нарушении углеводного обмена / Т.В. Саприна, Е.С. Тимохина, Н.Н. Мусина // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – № 3. – С. 132–147.
86. Саприна, Т.В. Состояние энтеропанкреатической гормональной системы при гестационном сахарном диабете / Т.В. Саприна, Е.С. Тимохина, О.К. Гончаревич // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – № 2. – С. 150–157.
87. Себко, Т.В. Генетические маркеры инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете / Т.В. Себко, Ю.Э. Доброхотова, Т.А. Иванова // Сахарный диабет. – 2009. – № 4. – С. 38–41.
88. Сидорова, И.С. Результаты конфиденциального аудита материнской смертности от преэклампсии и эклампсии в России в 2017–2018 гг. / И.С. Сидорова, Н.А. Никитина, Е.В. Гусева // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 1. – С. 119–127.
89. Смирнова, А.В. Клинико-иммунологические факторы риска очень ранних преждевременных родов / А.В. Смирнова, Н.Ю. Борзова, Н.Ю. Сотникова, А.И. Малышкина // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26(2). – С. 113–119.

90. Смирнова, А.В. Особенности содержания растворимой формы рецептора для конечных продуктов гликозилирования при очень ранних угрожающих преждевременных родах / А.В. Смирнова, Н.Ю. Борзова, Н.Ю. Сотникова, А.И. Малышкина // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 10. – С. 35–39.
91. Смирнова, А.В. Роль рецептора для конечных продуктов гликирования (RAGE) и его лигандов в репродукции человека / А.В. Смирнова, Н.Ю. Борзова, А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 7. – С. 20–26.
92. Сухих, Г.Т. Переход на новый уровень ведения гипертензивных и метаболических осложнений при беременности: современные критерии диагностики гестационного сахарного диабета / Г.Т. Сухих, В.И. Краснопольский, Н.К. Рунихина // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 3. – С. 5–9.
93. Тамазян, Г.В. Профилактика осложнений сахарного диабета во время беременности у матери и новорожденного / Г.В. Тамазян // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2009. – Т. LVIII (6). – С. 81–85.
94. Тимохина, Е.С. Гестационный сахарный диабет – новый взгляд на старую проблему / Е.С. Тимохина, Т.В. Саприна, Ю.А. Кабирова, И.Н. Ворожцова // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2011. – № 3. – С. 3–9.
95. Тиселько, А.В. Особенности течения манифестного сахарного диабета при беременности / А.В. Тиселько, М.К. Цыганова, М.И. Ярмолинская, Т.А. Зинина // *Медицинский вестник юга России*. – 2022. – Т. 13(1). – С. 80–87.
96. Ткачук, В.А. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину / В.А. Ткачук, А.В. Воротников // *Сахарный диабет*. – 2014. – № 2. – С. 29–40.
97. Траль, Т.Г. Молекулярно-морфологические особенности формирования хронической плацентарной недостаточности, обусловленной разными типами сахарного диабета / Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова, Е.В. Мусина // *Сахарный диабет*. – 2020. – Т. 23(2). – С. 185–191.

98. Тюрина, Н.А. Состояние про- и антикоагулянтных систем у беременных с гестационным сахарным диабетом / Н.А. Тюрина, С.В. Абрамова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – № 5. – Ч. 3. – С. 28–29.
99. Харитоновна, Л.А. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом / Л.А. Харитоновна, О.В. Папышева, Г.А. Катай [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63(3). – С. 26–31.
100. Ходжаева, З.С. 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.
101. Холодова, Е.А. Уровень гликированных белков у женщин с гестационным сахарным диабетом / Е.А. Холодова // ARS MEDICA. – 2012. – Т. 70. – № 15. – С. 106–109.
102. Чабанова, Н.Б. Особенности жирового обмена у беременных в зависимости от срока гестации, массы тела и характера жировоголожения / Н.Б. Чабанова, Т.Н. Василькова // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. – С. 27.
103. Шапошникова, Е.В. Особенности течения беременности и родоразрешение у пациенток с нарушениями углеводного обмена / Е.В. Шапошникова, М.И. Базина, М.М. Менцик // Мать и дитя. – 2020. – Т. 3(3). – С. 163–168.
104. Юсупова, З.С. Современные представления о преэклампсии – патогенез, диагностика, прогнозирование / З.С. Юсупова, В.А. Новикова, А.С. Оленев // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16(6). – 45–41.
105. Янкина, С.В. Особенности течения и исходы беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом / С.В. Янкина, Н.В. Шатрова, С.В. Берстнева, Д.Н. Павлов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2018. – Т. 26(1). – С. 96–105.

106. Ярмолинская, М.И. Экспериментальные модели сахарного диабета 1-го типа / М.И. Ярмолинская, Н.Ю. Андреева, Е.И. Абашова, Е.В. Мишарина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68(2). – С. 109–118.
107. Abebe, K.Z. Comparison of two screening strategies for gestational diabetes (GDM2) trial: design and rationale / K.Z. Abebe, C. Scifres, H.N. Simhan et al. // Contemp. Clin. Trials. – 2017. – Т. 62. – Pp. 43–49.
108. ACOG practice bulletin No. 201: Pregestational diabetes mellitus // Obstet Gynecol. – 2018. – Т. 132(6). – Pp. 228–248.
109. Ahmad, I.M. Oxidative stress in early pregnancy and the risk of preeclampsia / I.M. Ahmad, M.C. Zimmerman, T.A. Moore // Pregnancy Hypertens. – 2019. – Т. 18. – Pp. 99–102.
110. Alamolhoda, S.H. Association between C-reactive protein and gestational diabetes: a prospective study / S.H. Alamolhoda, M. Yazdkhasti, M. Namdari et al. // J. Obstet. Gynaecol. – 2020. – Т. 40(3). – Pp. 349–353.
111. Alexander, K.L. Differential receptor for advanced glycation end products expression in preeclamptic, intrauterine growth restricted, and gestational diabetic placentas / K. L. Alexander, C.A. Mejia, C. Jordan et al. // Am. J. Reprod. Immunol. – 2016. – Т. 75(2). – Pp. 172–180.
112. Al-Matubsi, H.Y. Activities of cyclooxygenases, and levels of prostaglandins E2 and F2alpha, in fetopathy associated with experimental diabetic gestation / H.Y Al-Matubsi, M.D. Salim, A.S. El-Sharaky et al. // Diabetes Metab. – 2010. – Т. 36(1). – Pp. 43–50.
113. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes – 2020 / Diabetes Care. – 2020. – Т. 43(1). – Pp. 14–31.
114. Amylidi, S. First-trimester glycosylated hemoglobin in women at high risk for gestational diabetes / S. Amylidi, B. Mosimann, C. Stettler et al. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2016. – Т. 95(1). – Pp. 93–97.

115. Angueira, A.R. New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches / A.R. Angueira, A.E. Ludvik, T.E. Reddy // *Diabetes*. – 2015. – T. 64(2). – Pp. 327–334.
116. Antoniotti, G.S. Obesity associated advanced glycation end products within the human uterine cavity adversely impact endometrial function and embryo implantation competence / G.S. Antoniotti, M. Coughlan, L.A. Salamonsen, J. Evans // *Hum. Reprod.* – 2018. – T. 33(4). – Pp. 654–665.
117. Arora, C. Role of vitamin D in modulating gestational diabetes / C. Arora // *Biopolymers and Cell*. – 2011. – T. 27(2). – Pp. 85–92.
118. Associazione Medici Diabetologi – Società Italiana di Diabetologia. Standard italiani per la cura del diabete mellito. 27 April 2018.
119. Bao, W. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review / W. Bao, A. Baecker, Y. Song // *Metabolism*. – 2015. – № 64. – Pp. 756–764.
120. Beard, R.W. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London / R.W. Beard, L. Regan, S. Robinson // *Int. J Obes Relat. Metab Disord.* – 2001. – T. 25(8). – Pp. 1175–1182.
121. Bener, A. Prevalence of gestational diabetes and associated maternal and neonatal complications in a fast-developing community: global comparisons / A. Bener, N.M. Saleh, A. Al-Hamaq // *Int J Womens Health*. – 2011. – № 3. – Pp. 367–373.
122. Ben-Haroush, A. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes / A. Ben-Haroush, Y. Yogev, M. Hod // *Diabet Med*. – 2004. – T. 21(2). – Pp. 103–130.
123. Berger, H. Diabetes in pregnancy / H. Berger, R. Gagnon, M. Sermer et al. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* – 2016. – T. 38(7). – Pp. 667–679.
124. Bianchi, C. Italian national guidelines for the screening of gestational diabetes: time for a critical appraisal? / C. Bianchi, G. De Gennaro, M. Romano et al. // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2017. – T. 27(8). – Pp. 717–22.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2017.06.010>

125. Brown, J. Insulin for the treatment of women with gestational diabetes / J. Brown, L. Grzeskowiak, K. Williamson et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – № 11. – CD012037. – <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012037.pub2>
126. Bryson, C. L. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension / C.L. Bryson // *Am. J. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 158. – Pp. 1148–1153.
127. Chen, D. Peripartum serum leptin and soluble leptin receptor levels in women with gestational diabetes / D. Chen, G. Xia, P. Xu, M. Dong // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2010. – No. 89 – Pp. 1595–1599.
128. Chen, W. Accumulation of advanced glycation end products involved in inflammation and contributing to severe preeclampsia, in maternal blood, umbilical blood and placental tissues / W. Chen, Y. Zhang, C. Yue, Y. Ye et al. // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2017. – T. 82(4). – Pp. 388–397.
129. Chen, X. Individual free fatty acids have unique associations with inflammatory biomarkers, insulin resistance and insulin secretion in healthy and gestational diabetic pregnant women / X. Chen, T.P. Stein, R.A. Steer, T.O. Scholl // *BMJ Open Diabetes Res. Care.* – 2019. – T. 7(1). – P. 632.
130. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics ACOG practice bulletin no 190: gestational diabetes mellitus / *Obstet. Gynecol.* – 2018. – T. 131(2). – Pp. 49–64.
131. Cuffe, J.S. Biomarkers of oxidative stress in pregnancy complications / J.S. Cuffe, Z.C. Xu, A.V. Perkins // *Biomark. Med.* – 2017. – T. 11(3). – Pp. 295–306.
132. Damm, P. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark / P. Damm, A. Houshmand-Oeregaard, L. Kelstrup // *Diabetologia.* – 2016. – T. 59(7). – Pp. 1396–1399.
133. Davis, K.E. Advanced Glycation End Products, Inflammation, and Chronic Metabolic Diseases: Links in a Chain? / K.E. Davis, C. Prasad, P. Vijayagopal et al. // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* – 2016. – Pp. 1–32.

134. Dereke, J. Pregnancy-associated plasma protein-A2 levels are increased in early-pregnancy gestational diabetes: a novel biomarker for early risk estimation / J. Dereke, C. Nilsson, H. Strevens et al. // *Diabet. Med.* – 2020. – T. 37(1). – Pp. 131–137.
135. Desoye, G. Insulin receptors in syncytiotrophoblast and fetal endothelium of human placenta: immunohistochemical evidence for developmental changes in distribution pattern / G. Desoye // *Histochemistry.* – 1994. – Vol. 101. – Pp. 277–285.
136. Domokos, G. Hyperglycemia-induced endothelial dysfunction / G. Domokos // *Endothelial dysfunction – old concepts and new challenge.* – 2018. – Pp. 179–210.
137. Dos Santos, P.A. Gestational diabetes in the population served by Brazilian Public Health Care. Prevalence and risk factors / P.A. Dos Santos, J.M. Madi, E.R. da Silva et al. // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2020. – T. 42(1). – Pp. 12–18.
138. Downs, C.A. RAGE-induced changes in the proteome of alveolar epithelial cells / C.A. Downs, N.M. Johnson, G. Tsaprailis // *Journal of Proteomics.* – 2018. – № 177. – Pp. 11–20.
139. Du, X. Association between retinol-binding protein 4 concentrations and gestational diabetes mellitus (A1GDM and A2GDM) in different pregnancy and postpartum periods / X. Du, Y. Dong, L. Xiao et al. // *Ann Transl. Med.* – 2019. – T. 7(18). – P. 479.
140. Echeverria, C. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders / C. Echeverria, F. Eltit, J.F. Santibanez et al. // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* – 2020. – T. 1866(2). – Pp. 165–414.
141. Egan, A.M. Perspectives on diagnostic strategies for hyperglycaemia in pregnancy – dealing with the barriers and challenges: Europe / A.M. Egan, M. Hod, T. Mahmood, F.P. Dunne // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2018. – № 145. – Pp. 67–72.
142. Fehér, T. A comparative study of steroid concentrations in human adipose tissue and the peripheral circulation / T. Fehér, L. Bodrogi // *Clin. Chim. Acta.* – 1982. – T. 126(2). – Pp. 135–141.

143. Fong, A. Use of hemoglobin A1c as an early predictor of gestational diabetes mellitus / A. Fong, A.E. Serra, L. Gabby et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2014. – T. 211(6). – P. 641.
144. Gabbay-Benziv, R. Gestational diabetes as one of the “great obstetrical syndromes” – the maternal, placental, and fetal dialog / R. Gabbay-Benziv, A.A. Baschat // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2015. – T. 29(2). – Pp. 150–155.
145. Gauster, M. The placenta and gestational diabetes mellitus / M. Gauster, G. Desoye, M. Tötsch, U. Hiden // *Curr. Diab. Rep.* – 2012. – T. 12(1). – Pp. 16–23.
146. Guarino, E. Circulating microRNAs as biomarkers of gestational diabetes mellitus: Updates and perspectives / E. Guarino, C. Delli Poggi, G.E. Grieco et al. // *Int. J. Endocrinol.* – 2018. – P. 638.
147. Guo, W. Analysis of the correlation of gestational diabetes mellitus and peripheral ferritin with iron levels in early pregnancy / W. Guo, H. Wang, Q. Liu et al. // *Minerva Endocrinol.* – 2019. – T. 44(1). – Pp. 91–96.
148. Harreiter, J. IADPSG and WHO 2013 gestational diabetes mellitus criteria identify obese women with marked insulin resistance in early pregnancy / J. Harreiter, D. Simmons, G. Desoye et al. // *Diabetes Care.* – 2016. – T. 39(7). – Pp. 90–92.
149. Hassiakos, D. Increased Maternal Serum Interleukin-6 Concentrations at 11 to 14 Weeks of Gestation in Low Risk Pregnancies Complicated with Gestational Diabetes Mellitus: Development of a Prediction Model / D. Hassiakos, M. Eleftheriades, I. Papastefanou // *Horm. Metab. Res.* – 2016. – T. 48. – Pp. 35–41.
150. Haucke, E. Accumulation of advanced glycation end products in the rabbit blastocyst under maternal diabetes / E. Haucke, A. Navarrete Santos, A. Simm et al. // *Reproduction.* – 2014. – T. 148(2). – Pp. 169–178.

151. Hedderson, M.M. Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth / M.M. Hedderson, A. Ferrara, D.A. Sacks // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – T. 102. – Pp. 850–856.
152. Hildén, K. Gestational diabetes and adiposity are independent risk factors for perinatal outcomes: a population based cohort study in Sweden / K. Hildén, U. Hanson, M. Persson et al. // *Diabet. Med.* – 2019. – T. 36(2). – Pp. 151–157.
153. Hod, M. Textbook of diabetes and pregnancy / M. Hod, L.D. Jovanovic, G.C. Di Renzo. – London: CRC Press, 2016.
154. Huopio, H. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes / H. Huopio, H. Cederberg // *Eur. J Endocrinol.* – 2013. – T. 169(3). – Pp. 291–297.
155. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. – Brussels: International Diabetes Federation, 2019. Доступ по ссылке: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
156. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th ed. – Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019.
157. Izci Balsarak, B. Obstructive sleep apnea is associated with newly-diagnosed gestational diabetes mellitus / B. Izci Balsarak, G.W. Pien, B. Prasad et al. // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2020. – T. 17(6). – Pp. 754–761.
158. Kalafat, E. Cardiovascular origins of preeclampsia / E. Kalafat, B. Thilaganathan // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2017. – № 29 (6). – Pp. 383–389.
159. Kang, S. Association of the rs7903146 polymorphism in transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis / S. Kang, Z. Xie, D. Zhang // *Gynecol. Endocrinol.* – 2013. – T. 29(10). – Pp. 873–877.
160. Kapustin, R.V. Are the first-trimester levels of PAPP-A and fb-hCG predictors for obstetrical complications in diabetic pregnancy? / R.V. Kapustin, T.K. Kascheeva, E.N. Alekseenkova, E.V. Shelaeva // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2020. – March 30. – Pp. 1–7.

161. Kharroubi, A.T. Diabetes mellitus: The epidemic of the century / A.T. Kharroubi, H.M. Darwish // *World J. Diabet.* – 2015. – T. 6(6). – Pp. 850–867.
162. Kouhkan, A. Predictive factors of gestational diabetes in pregnancies following assisted reproductive technology: a nested case-control study / A. Kouhkan, M.E. Khamseh, A. Moini et al. // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2018. – T. 298(1). – Pp. 199–206.
163. Kwak, S.H. Finding genetic risk factors of gestational diabetes / S.H. Kwak, H.C. Jang, K.S. Park // *Genomics Inform.* – 2012. – T. 10(4). – Pp. 239–243.
164. Lavery, J.A. Gestational diabetes in the United States: temporal changes in prevalence rates between 1979 and 2010 / J.A. Lavery, A.M. Friedman, K.M. Keyes et al. // *BJOG.* – 2017. – T. 124(5). – Pp. 804–813.
165. Lawlor, D.A. Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort / D.A. Lawlor, A. Fraser, R.S. Lindsay // *Diabetologia.* – 2010. – T. 53(1). – Pp. 89–97.
166. Li, X. Risk factors for adverse maternal and perinatal outcomes in women with preeclampsia: analysis of 1396 cases / X. Li, W. Zhang, J. Lin et al. // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2018. – T. 20(6). – Pp. 1049–1057.
167. Ma, D. Plasma glycosylated CD59 predicts early gestational diabetes and large for gestational age newborns / D. Ma, M.A. Luque-Fernandez, D. Bogdanet et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2020. – T. 105(4). – Pp. 1033–1040.
168. Mahmood, T. Paris consensus on gestational diabetes mellitus screening 2018 / T. Mahmood // *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* – 2018. – № 227. – Pp. 75–76.
169. Mane, L. Is fasting plasma glucose in early pregnancy a better predictor of adverse obstetric outcomes than glycosylated haemoglobin? / L. Mane, J.A. Flores-Le Roux, J. Pedro-Botet et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2019. – T. 234. – Pp. 79–84.

170. Mao, Q. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 Pro12Ala (rs1801282) polymorphism and breast cancer susceptibility: a metaanalysis / Q. Mao, H. Guo, L. Gao // *Mol. Med. Rep.* – 2013. – T. 8(6). – Pp. 1773–1778.
171. Martis, R. Treatments for women with gestational diabetes mellitus: an overview of Cochrane systematic reviews / R. Martis, C.A. Crowther, E. Shepherd et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – № 8. – P. 12327.
172. Matsui, T. RAGE-Aptamer Blocks the Development and Progression of Experimental Diabetic Nephropathy / T. Matsui, Y. Higashimoto, Y. Nishino et al. // *Diabetes.* – 2017. – T. 66(6). – Pp. 1683–1695.
173. Mc Guane, J.T. Obesity, gestational diabetes and macrosomia are associated with increasing rates of early-term induction of labour at The Canberra Hospital / J.T. Mc Guane, L. Grlj, M.J. Peek, N.Z. Aust // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2019. – T. 59(2). – Pp. 215–220.
174. McIntyre, H.D. Issues with the diagnosis and classification of hyperglycemia in early pregnancy / H.D. McIntyre, D.A. Sacks, L.A. Barbour et al. // *Diabetes Care.* – 2016. – T. 39(1). – Pp. 53–54.
175. Meek, C.L. Random plasmagluucose in early pregnancy is a better predictor of gestational diabetes diagnosis than maternal obesity / C.L. Meek, H.R. Murphy, D. Simmons // *Diabetologia.* – 2016. – T. 59(3). – Pp. 445–452.
176. Meiramova, A. Peculiarities of the course of gestation and pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus / A. Meiramova, B. Ainabekova, G. Sadybekova et al. // *Acta Endocrinol (Buchar).* – 2018. – T. 14(2). – Pp. 213–218.
177. Miller, N.E. Impact of gestational diabetes diagnosis on concurrent depression in pregnancy / N.E. Miller, C.L. Meek, H.R. Murphy, D. Simmons // *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* – 2020. – No. 7. – Pp. 1–4.
178. Monteiro, L.J. Oral extracellular vesicles in early pregnancy can identify patients at risk of developing gestational diabetes mellitus / L.J. Monteiro, I.D. Varas-Godoy, M. Monckeberg et al. // *PLoS One.* – 2019. – T. 14(6). – Pp. 218–616.

179. Nadkarni, P. Regulation of Glucose Homeostasis by GLP-1 / P. Nadkarni, O.G. Chepurny, G.G. Holz // *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. – 2014. – № 121. – Pp. 23–65.
180. Naruse, K.I. Peripheral RAGE (receptor for advanced glycationendproducts)-ligands in normal pregnancy and preeclampsia: novel markers of inflammatory response / K.I. Naruse, T. Sado, T. Noguchi et al. // *J. Reprod. Immunol.* – 2012. – T. 93(2). – Pp. 69–74.
181. Nolan, C.J. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift / C.J. Nolan, M. Prentki // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2019. – T. 16(2). – Pp. 118–127.
182. Ökdemir, D. The role of irisin, insulin and leptin in maternal and fetal interaction / D. Ökdemir, N. Hatipoğlu, S. Kurtoğlu et al. // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* – 2018. – T. 10(4). – Pp. 307–315.
183. Ott, C. Role of advanced glycation end products in cellular signaling / C. Ott, K. Jacobs, E. Haucke et al. // *Redox Biology*. – 2014. – № 2. – Pp. 411–429.
184. Ottanelli, S. Hypertension and preeclampsia in pregnancy complicated by diabetes. Gestational diabetes. A Decade after the HAPO Study / S. Ottanelli, A. Napoli, S. Clemenza et al. // *Front. Diabetes*. – 2020. – № 28. – Pp. 171–182.
185. Pacini, G. Incretin Effect in Women with Former Gestational Diabetes within a Short Period after Delivery / G. Pacini, A. Tura, Y. Winhofer, A. Kautzky-Willer // *Int. J. Endocrinol.* – 2012. – № 1. – P. 4.
186. Pastorino, S. Associations between maternal physical activity in early and late pregnancy and offspring birth size: remote federated individual level meta-analysis from eight cohort studies / S. Pastorino, T. Bishop, S.R. Crozier et al. // *BJOG*. – 2019. – T. 126(4). – Pp. 459–470.
187. Peaceman, A.M. Lifestyle interventions limit gestational weight gain in women with overweight or obesity: LIFE-moms prospective meta-analysis / A.M. Peaceman, R.G. Clifton, S. Phelan // *Obesity (Silver Spring)*. – 2018. – T. 26(9). – Pp. 1396–1404.

188. Pedersen, J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers / J. Pedersen // *Acta Endocrinol (Copenh)*. – 1954. – T. 16. – Pp. 330–342.
189. Pertynska-Marczewska, M. The possible impact of advanced glycation end products on pregnancy outcome in women with diabetes mellitus type 1 / M. Pertynska-Marczewska, K. Cypryk // *Minerva Endocrinol.* – 2017. – T. 42(3). – Pp. 271–279.
190. Quintanilla-García, C.V. Changes in circulating levels of carboxymethyllysine, soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE), and inflammation markers in women during normal pregnancy / C.V. Quintanilla-García, J. Uribarri, M.E. Fajardo-Araujo et al. // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2019. – T. 32(24). – Pp. 4102–4107.
191. Rak, K. Immunomodulatory effect of vitamin D and its potential role in the prevention and treatment of type 1 diabetes mellitus-A narrative review / K. Rak, M. Bronkowska // *Molecules*. – 2018. – T. 24(1). – P. 53.
192. Retnakaran, R. Fetal sex and maternal risk of gestational diabetes mellitus: The impact of having a boy / R. Retnakaran, C. Kramer, Y. Chang et al. // *Diabetes Care*. – 2015. – T. 38(5). – Pp. 844–851.
193. Reyes-Lopez, R. Metabolic, hormonal characteristics and genetic variants of TCF7L2 associated with development of gestational diabetes mellitus in Mexican women / R. Reyes-Lopez, E. Perez-Luque, J.M. Malacara // *Diab. Metabol. Res. Rev.* – 2014. – T. 30(8). – Pp. 701–706.
194. Saad, M.I. Maternal diabetes impairs oxidative and inflammatory response in murine placenta / M.I. Saad, T.M. Abdelkhalek, M.M. Saleh et al. // *Springer Plus*. – 2016. – № 5. – P. 532.
195. Sacks, D.A. The use of pharmacotherapy in pregnancies with suspected diabetic fetopathy / D.A. Sacks // *J. Matern Fetal Neonatal Med.* – 2012. – T. 25(1). – Pp. 45–49.
196. Saha, A. A.B. RAGE signaling contributes to neuroinflammation in infantile neuronal ceroid lipofuscinosis / A. Saha, S.J. Kim, Z. Zhang et al. // *FEBS Lett.* – 2008. – T. 582(27). – Pp. 3823–3831.

197. Saklayen, M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome / M.G. Saklayen // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2018. – T. 20(2). – P. 12.
198. Salomon, C. Gestational diabetes mellitus is associated with changes in the concentration and bioactivity of placenta-derived exosomes in maternal circulation across gestation / C. Salomon, K. Scholz-Romero, S. Sarker et al. // *Diabetes.* – 2016. – T. 65(3). – Pp. 598–609.
199. Schimmel, M.S. Neonatal polycythemia: is partial exchange transfusion justified? / M.S. Schimmel, R. Bromiker, R.F. Soll // *Clin. Perinatol.* – 2004. – T. 31(3). – Pp. 545–553.
200. Scholtens, D.M. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): maternal glycemia and childhood glucose metabolism / D.M. Scholtens, A. Kuang, L.P. Lowe et al. // *Diabetes Care.* – 2019. – T. 42(3). – Pp. 381–932.
201. Sitruk-Ware, R. Pharmacological profile of progestins / R. Sitruk-Ware // *Maturitas.* – 2008. – No. 61. – Pp. 151–157.
202. Smyth, A. Preeclampsia: a Cardiorenal Syndrome in Pregnancy / A. Smyth, C. Ronco, V.D. Garovic // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2017. – T. 19 (2). – P. 15.
203. Sovio, U. Accelerated fetal growth prior to diagnosis of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study of nulliparous women / U. Sovio, H.R. Murphy, G.C. Smith // *Diabetes Care.* – 2016. – T. 39(6). – Pp. 982–987.
204. Sparvero, L.J. RAGE (receptor for advanced glycation end products), RAGE ligands, and their role in cancer and inflammation / L.G. Sparvero, D. Asafu-Adjei, R. Kang et al. // *J. Transl. Med.* – 2009. – № 7. – P. 17.
205. Starikov, R.S. Correlation of placental pathology and perinatal outcomes with Hemoglobin A1c in early pregnancy in gravidas with pregestational diabetes mellitus / R.S. Starikov, K. Inman, P. Has // *Placenta.* – 2017. – № 52. – Pp. 94–99.
206. Tantbirojn, P. Diabetic fetopathy associated with bilateral adrenal hyperplasia and ambiguous genitalia: a case report / P. Tantbirojn, M. Taweewisit, S. Sritippayawan, B. Uerpairojkit // *J. Med. Case Reports.* – 2008. – № 2. – P. 251.

207. Tieu, J. Screening for gestational diabetes mellitus based on different risk profiles and settings for improving maternal and infant health / J. Tieu, A.J. McPhee, C.A. Crowther et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – № 8. – P. 7222.
208. Vestgaard, M. Prediction of preeclampsia in type 1 diabetes in early pregnancy by clinical predictors: a systematic review / M. Vestgaard, M.C. Sommer, L. Ringholm et al. // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2018. – T. 31(14). – Pp. 1933–1939.
209. Villa, P.M. Cluster analysis to estimate the risk of preeclampsia in the high-risk Prediction and Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction (PREDO) study / P.M. Villa, P. Marttinen, J. Gillberg // *PLoS One.* – 2017. – № 12 (3).
210. Wang, C. The predictive effects of early pregnancy lipid profiles and fasting glucose on the risk of gestational diabetes mellitus stratified by body mass index / C. Wang, W. Zhu, Y. Wei et al. // *J. Diabetes Res.* – 2016.
211. Webber, J. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period (NG3) / J. Webber, M. Charlton, N. Johns // *Br. J. Diabetes.* – 2015. – T. 15(3). – Pp. 107–111.
212. Wooding, F.B. Localisation of glucose transport in the ruminant placenta: implications for sequential use of transporter isoforms / F.B. Wooding, A.L. Fowden, A.W. Bell // *Placenta.* – 2005. – T. 26(8–9). – Pp. 626–640.
213. World Health Organization. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division: executive summary. WHO; 2019.
214. Wu, L. Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a metaanalysis and subgroup analysis / L. Wu, L. Cui, W.H. Tam // *Sci. Rep.* – 2016. – № 6. – Pp. 305–339.
215. Xiao, Y. Age at menarche and risks of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective studies / Y. Xiao, R. Chen, M. Chen et al. // *Oncotarget.* – 2017. – T. 9(24). – Pp. 17133–17140.

216. Xu, J. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / J. Xu, Y.H. Zhao, Y.P. Chen // *Sci. World J.* – 2014. – P. 926932.
217. Yang, S.J. Serum Magnesium Level Is Associated with Type 2 Diabetes in Women with a History of Gestational Diabetes Mellitus: The Korea National Diabetes Program Study / S.J. Yang, S.Y. Hwang, S.H. Baik // *J. Korean Med. Scie.* – 2014. – T. 29(1). – Pp. 84–89.
218. Yoffe, L. Early diagnosis of gestational diabetes mellitus using circulating microRNAs / L. Yoffe, A. Polsky, A. Gilam et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2019. – T. 181(5). – Pp. 565–577.
219. Zhang, C. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review / C. Zhang, W. Bao, Y. Rong // *Hum. Reprod Update.* – 2013. – № 19. – Pp. 376–390.
220. Zhang, H. Ambient air pollution and gestational diabetes mellitus: A review of evidence from biological mechanisms to population epidemiology / H. Zhang, Q. Wang, S. He et al. // *Sci. Total Environ.* – 2020. – № 719. – Pp. 137–349.
221. Zhu, W. Advanced glycation end products induce a prothrombotic phenotype in mice via interaction with platelet CD36 / W. Zhu, W. Li, R. L. Silverstein // *Blood.* – 2012. – № 119. – Pp. 6136–6144.
222. Zhu, Y. Profiling maternal plasma microRNA expression in early pregnancy to predict gestational diabetes mellitus / Y. Zhu, F. Tian, H. Li et al. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2015. – T. 130(1). – Pp. 49–53.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AGE	– advanced glycation end products
HOMA-IR	– Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
LGA	– Land Grid Array
PGCD59	– plasma glycated CD59
PIGF	– placental growth factor
sRAGE	– receptor for advanced glycation end products
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГСД	– гестационный сахарный диабет
ИМТ	– индекс массы тела
КПГ	– конечные продукты гликирования
ЛОНП	– липопротеины очень низкой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
мРНК	– микрорибонуклеиновая кислота
ОЛНП	– окислительные липопротеиды очень низкой плотности
ОЛНП	– окисленные липопротеиды очень низкой плотности
ПНГТ	– пероральный нагрузочный глюкозотолерантный тест
ПЭ	– преэклампсия
СД	– сахарный диабет
СЖК	– свободные жирные кислоты
СТГ	– соматотропный гормон
ЦНС	– центральная нервная система

ПРИЛОЖЕНИЯ

АНКЕТА

обследования беременных с ГСД

Ф.И.О. (№ карты)		
Возраст	20–25	
	26–30	
	31–35	
	35 и старше	
Образование	Среднее	
	Среднее специальное	
	Высшее	
Социальное положение	Домашние хозяйки	
	Служащие	
	Рабочие	
	Частные предприниматели	
Особенности физического развития	Вес	
	Рост	
	ИМТ	
Факторы риска развития ГСД		
Наличие родственников первой степени родства с СД		
Уровень ЛПВП < 35 мг/дл (0,9 ммоль/л) и/или ТГ > 250 мг/дл (2,82 ммоль/л)		
Низкая физическая активность		
Вес матери при рождении более 4,1 кг или менее 2,7 кг		
Значительная прибавка массы тела между беременностями или в ранние сроки беременности		
Роды крупным плодом в анамнезе		
Глюкозурия на первом пренатальном визите		
Предшествующие необъяснимые перинатальные потери, рождение детей с пороками развития		
Предшествующие преждевременные роды, преэклампсия		
Артериальная гипертензия, индуцированная гестацией, в данную беременность		
Брак зарегистрирован		
Брак не зарегистрирован		
Вне брака		
Особенности трудовой деятельности		
	Работа в вечерние и ночные смены	
	Посуточная работа (1/2; 1/3)	
	Дневная смена 12 ч с перерывом на обед	

Продолжение таблицы

	Офисная работа 8 ч с перерывом на обед	
	Домохозяйки	
Паритет и исходы беременности		
	Первая беременность	
	Повторная беременность	
	Срочные естественные роды	
	Оперативные роды (кесарево сечение)	
	Выкидыши в ранние сроки	
	Преждевременные роды	
	Роды крупным плодом (более 4000,0 г)	
	Медаборты	
	Эктопическая беременность	
Паритет родов	1-е роды	
	2-е роды	
	3-е роды	
	Более 3 родов	
Соматическая патология в анамнезе	Код МКБ-10	Название по МКБ-10
Ожирение		
I ст.		
II ст.		

Заболевания дыхательной системы		
Заболевания системы пищеварения		
Заболевания сердечно-сосудистой системы		
Заболевания нервной системы		
Заболевания почек и мочевыделительной системы		
Эндокринопатии		
Гинекологические заболевания в анамнезе		
Миома матки		
Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем		
Воспалительные заболевания шейки матки		
Невоспалительные заболевания шейки матки		
Хронический аднексит		
Функциональные кисты яичников		
Среднее число гинекологических заболеваний в анамнезе M(SD)		
Не было гинекологических заболеваний		
Возраст менархе	До 10 лет	
	11–15 лет	
Продолжительность и характер десквамационной фазы	До 3-х дней	
	4–5 дней	

Продолжение таблицы

	Более 5 дней	
	Скудные	
	Умеренные	
	Обильные	
	Болезненные	
	Безболезненные	
Длительность менструального цикла	21–24 дня	
	25–31 день	
	32–35 дней	
	Овуляторные кровотечения	
	Ановуляторные кровотечения	
Сопутствующие гинекологические заболевания	Миома матки	
	Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем	
	Воспалительные заболевания шейки матки	
	Невоспалительные заболевания шейки матки	
	Среднее число гинекологических заболеваний M(SD)	
	Не было сопутствующих гинекологических заболеваний	
Сопутствующие соматические заболевания	Код МКБ-10	Название по МКБ-10
Миопия средней и высокой степени		
Гипотония		
Варикозная болезнь		
Заболевания нервной системы (остеохондроз позвоночника)		
Патология щитовидной железы		
Не было соматической патологии		
Сроки выявления ГСД		
До 12 недель		
13–19 недель		
20–24 недели		
Более 25 недель		
Осложнения первого триместра беременности	Код МКБ-10	Название по МКБ-10
Кровотечение из половых путей		
Анемия легкой степени тяжести		
Анемия средней степени тяжести		
Кандидозный вульвовагинит		
Инфекции, передающиеся половым путем		

Продолжение таблицы

Децидуальный полип (шейки матки)		
Гипотиреоз субклинический		
Нет осложнений		
Осложнения второго триместра беременности	Код МКБ-10	Название по МКБ-10
Угроза прерывания беременности		
Анемия легкой степени		
Кандидозный вульвовагинит		
Инфекции мочевыводящих путей		
Вызванная беременностью гипертония		
Многоводие		
Нет осложнений		
Осложнения третьего триместра беременности	Код МКБ-10	Название по МКБ-10
Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии		
Вызванные беременностью отеки		
Преэклампсия легкой степени		
Преэклампсия умеренной степени		
Тяжелая преэклампсия		
Анемия легкой степени		
Анемия средней степени тяжести		
Кандидозный вульвовагинит		
Инфекции мочевыводящих путей		
Вызванная беременностью гипертония		
Многоводие		
Маловодие		
Макросомия плода		
Ретинопатия		
Нет осложнений		
Тактика родоразрешения		
Срочные естественные роды		
Срочное плановое оперативное родоразрешение (кесарево сечение)		
Преждевременное оперативное плановое родоразрешение (в срок 37–38 нед.)		
Индукцированные естественные роды		
Показания к оперативному родоразрешению		
Рубец на матке после предыдущего КС в сочетании с макросомией плода и преэклампсией (легкой или умеренной)		

Продолжение таблицы

Преэклампсия тяжелой степени в сочетании с прогрессирующим многоводием и высоким риском мертворождения		
Нестабильные показатели гликемии, прогрессирующая плацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия плода		
Рубец на матке в сочетании с тазовым предлежанием плода		
Рубец на матке после предыдущего КС в сочетании с макросомией плода		
Рубец на матке после предыдущего КС с многоводием и прогрессирующей гипоксией плода		
Беременность сроком 41 неделя и более при отсутствии эффекта от подготовки к родам		
Прогрессирование хронической гипоксии во время беременности при «незрелой» шейке матки		
Результаты суточного мониторингования углеводного обмена в 1 триместре		
Глюкоза натощак (ммоль/л)		
Глюкоза через 1 час после еды (ммоль/л)		
НbA1c (%)		
Результаты суточного мониторингования углеводного обмена во 2 триместре		
Глюкоза натощак (ммоль/л)		
Глюкоза через 1 час после еды (ммоль/л)		
НbA1c (%)		
Результаты суточного мониторингования углеводного обмена в 3 триместре		
Глюкоза натощак (ммоль/л)		
Глюкоза через 1 час после еды (ммоль/л)		
НbA1c (%)		
Среднее содержание sRAGE (пг/мл)		
В 1 триместре		
В 30–32 недели		
Через 6 мес. после родов		
Показания к оперативным родам		
Несостоятельность рубца на матке от предыдущего кесарева сечения в сочетании с прогрессирующей хронической внутриутробной гипоксией плода		

Окончание таблицы

Преэклампсия среднетяжелой или тяжелой степени с прогрессирующей гипоксией плода		
Крупный плод в сочетании с тазовым предлежанием		
Острая гипоксия плода, клинически узкий таз		
Упорная слабость родовой деятельности, не поддающаяся коррекции		
Вес новорожденного		
2800–3200		
3201–3500		
3501–4000		
4001–5000		
Структура плаценты		
Диссоциированное созревание ворсин хориона		
Преобладание склерозированных и промежуточных ворсин		
Спазм, склероз и облитерация стволых артерий, сужение межворсинчатого пространства, отложения фибрина		
Увеличение синтициальных узлов		
Пролиферация цитотрофобласта		
Гиперемия, полнокровие ворсин		
Мононуклеарный децидуоз		
Лейкоцитарный децидуоз		
Преждевременное созревание ворсин		
Субкомпенсация ПН		