

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

На правах рукописи

Грабовский Василий Михайлович

**ПРОГРАММИРОВАННЫЕ РОДЫ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ
ДИАБЕТЕ, СОЧЕТАННОМ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ
И НАРУШЕНИЕМ ЖИРОВОГО ОБМЕНА**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Радзинский Виктор Евсеевич

Москва — 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Гестационный сахарный диабет как глобальная проблема современности	12
1.1.2 Факторы риска и коморбидные состояния при гестационном сахарном диабете.....	18
1.1.3 Скрининг и диагностика гестационного сахарного диабета	24
1.2 Современный взгляд на преэклампсию как коморбидное состояние при гестационном сахарном диабете.....	30
1.2.1 Патогенетические параллели развития преэклампсии и гестационного сахарного диабета.....	33
1.2.2 Потенциальные молекулярные биомаркеры преэклампсии при гестационном сахарном диабете.....	36
1.3 Акушерские и перинатальные осложнения при гестационном сахарном диабете и преэклампсии	37
1.4 Методы и сроки родоразрешения при гестационном сахарном диабете в сочетании с преэклампсией.....	40
ГЛАВА 2. ПРОГРАММА, КОНТИНГЕНТ, АТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1 Общеклиническое исследование	53
2.2 Лабораторные методы исследования	55
2.3 Инструментальные методы исследования.....	56
2.4 Статистическая обработка полученных результатов	57
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН.....	61
3.1 Медико-социальная характеристика женщин	61
3.1.1 Общие клинико-anamnestические особенности	61
3.2 Гинекологический анамнез	66

3.3 Репродуктивный анамнез	72
3.4 Экстрагенитальная заболеваемость.....	75
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ БЕРЕМЕННОСТИ	83
4.1 Материнские особенности гестации и родоразрешения.....	83
4.2 Исход гестации и родоразрешения для новорожденного	101
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	114
5.1 Клинические показатели	114
5.2 Ультразвуковые показатели	117
5.3 Функциональные методы	118
5.4 Лабораторные показатели	120
5.4.1 Особенности гликемии	120
5.4.2 Особенности маркеров ПЭ	122
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ПРОГРАММИРОВАННЫХ РОДОВ ПРИ СОЧЕТАННОМ С ПЭ ГСД И НЖО	134
6.1 Факторы риска родоразрешения путем кесарева сечения	134
6.2 Факторы риска исхода для плода	136
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	147
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	159
Выводы	160
Практические рекомендации.....	162
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	164
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	165
Приложение 1	186
Приложение 2	189
Приложение 3	193

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Здоровье матери и ребенка остается приоритетной целью устойчивого развития мира на период до 2030 г. [18]. Среди немалого перечня акушерских осложнений выделяется гестационный сахарный диабет (ГСД), который несет угрозу здоровью матери и ребенка, сравнимую по последствиям с такими неинфекционными болезнями, как сердечно-сосудистые, эндокринные, неврологические, онкологические и др. [66, 124, 143]. По данным FIGO (2023), ГСД осложняет примерно 13,4% (около 17,0 млн) беременностей в мире, создавая предпосылки к повышению впоследствии риска развития у матери метаболического синдрома, а у ее ребенка – риска ожирения в детстве, раннего старта сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра и др.).

Степень разработанности темы. По современным представлениям, кардиометаболические риски ГСД сопоставимы с таковыми при преэклампсии и гипертензивных состояниях при беременности [42]. Однако их патогенетические детерминанты различаются и последствия неравнозначны. Патогенез ГСД и преэклампсии как «большого акушерского синдрома» объединяют окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, активация механизмов воспаления, ишемия плаценты и стресс синцитиотрофобласта [178]. ГСД признан самостоятельным фактором риска преэклампсии [117]. Если ее манифестацию при ГСД определяют ИМТ женщины до беременности и уровень гликемии [187], то гипергликемии, инсулинорезистентности, гиперпродукции антител к рецепторам инсулина принадлежит ключевая роль в формировании эндотелиальной дисфункции и нарушений микроциркуляции в период гестации [33].

Мощным триггером развития преэклампсии на фоне ГСД служит предшествующее беременности ожирение [28, 80]. Сочетание ГСД и преэклампсии многократно повышает вероятность аномалий роста плода, затрудненных родов и мертворождения [84, 160]. Программированные роды служат мерой пресечения нарастания рисков для матери и плода во время гестации [26], и последние десятилетия демонстрируют устойчивый тренд роста их частоты. Лидерство

структуры причин индукции родов стабильно принадлежит переносной беременности, гипертензивным расстройствам при беременности и ГСД [181].

Вместе с тем программированные роды в условиях нарушенных углеводного и жирового обменов матери, вкуче с присоединившейся ПЭ, ожидаемо усугубляют риски для плода/новорожденного. Прогрессирующая же макросомия плода – ответ на гипергликемию матери, компенсаторную гиперинсулинемию, следствие активации анаболических процессов – пополняет перечень показаний к программированному родоразрешению.

К сожалению, до настоящего времени все еще недостаточно изучены связи между материнскими и плодовыми факторами, определяющими вероятность исхода программированных родов при сочетании преэклампсии, ГСД и нарушений жирового обмена (НЖО) у женщин. Сохраняют интерес изменчивость прогресса при ГСД в сочетании с ПЭ, конкурентная необходимость программирования родов, отличия исхода беременности для плода и матери в условиях вмешивающихся факторов риска. Данная неопределенность и определила выбор темы и обусловила цель настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить раннюю диагностику, выбор срока программированных родов и прогнозирование их исхода при гестационном сахарном диабете, сочетанном с преэклампсией и нарушением жирового обмена.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Выявить клиничко-анамнестические факторы риска развития преэклампсии у женщин с гестационным сахарным диабетом.

2. Установить особенности медико-социальной характеристики беременных с нарушением жирового обмена и гестационным сахарным диабетом при сочетании с преэклампсией и без нее.

3. Выявить отличительные характеристики беременных с гестационным сахарным диабетом при его сочетании с преэклампсией, оценить их прогностическую значимость.

4. Определить влияние нарушения жирового обмена беременных при гестационном сахарном диабете на перинатальный риск и развитие преэклампсии.

5. Установить особенности программированного родоразрешения пациенток с гестационным сахарным диабетом в сочетании с преэклампсией в зависимости от наличия у них нарушения жирового обмена.

6. Разработать алгоритм дифференцированного выбора метода и мониторингования риска исходов программированных родов для матери и новорожденного при гестационном сахарном диабете, сочетанном с преэклампсией и нарушением жирового обмена.

Научная новизна. На основании полученных данных расширены представления о патогенезе осложнения ГСД преэклампсией при наличии у матери НЖО и без него. Дополнены сведения о кардиометаболических рисках ГСД, их усугублении при присоединении преэклампсии, в том числе на фоне хронической артериальной гипертензии (ХАГ). Разграничена сопряженность наличия/отсутствия НЖО с материнскими и плодовыми рисками при ГСД, сочетанном с преэклампсией, либо без неё. Опровергнут стереотип о нормальном жировом обмене как гаранте неосложненной беременности при ГСД. Получены приоритетные данные о роли гликемии как предиктора риска и маркера преэклампсии при ГСД.

Впервые описан показатель $sFlt-1/PlGF > 201$ как маркер ГСД, сочетанного с преэклампсией и НЖО ($p=0,04$). Впервые представлена сильная отрицательная корреляция ($r=-0,87$, $p=0,02$) между показателем $sFlt-1/PlGF$ и СрДАД после пре-/индукции родов. Опровергнута гипотеза о диабетической фетопатии (ДФ) как характерном признаке ГСД, сочетанном с преэклампсией или нет. Показана исключительная роль НЖО в формировании макросомии плода, независимо от сочетания ГСД с преэклампсией. Получены доказательства, что интегральное влияние ГСД и преэклампсии создает угрозу развития малого для гестационного возраста плода (МГВ). Выявлена сопряженность респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденного с осложненным преэклампсией ГСД ($p=0,03$) и с ГСД без преэклампсии ($p=0,01$).

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс высокоинформативных методов исследования и аналитики, что позволило осуществить обучение нейронных сетей. Определены предикторы и

разработаны модели математического прогноза (алгоритмы дискриминантной функции и нейронных сетей) оптимального выбора метода программированных родов, риска тяжелого исхода для новорожденного [необходимость перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденного (ОРИТН) после программированного родоразрешения.

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате настоящего исследования продемонстрирована сопряженность метода пре-/индукции родов, наличия у матери НЖО и его сочетания с ГСД и преэклампсией, подтвержденная нейросетевым алгоритмом (точность обучения выше 90%). Обозначены клинические, лабораторные, ультразвуковые критерии ГСД, осложненного преэклампсией при нарушенном и нормальном жировом обмене.

Показано, что исход программированных родов у женщин с ГСД преимущественно определяют материнские детерминанты ($p < 0,05$): сочетание с преэклампсией и НЖО, среднее систолическое (СрСАД) и диастолическое (СрДАД) артериальное давление (СрАД) после пре-/индукции родов, гликемия натощак после пре-/индукции родов, метод пре-/индукции родов, продолжительность I и II периодов родового акта, что позволяет обосновать возможность индивидуального прогнозирования.

Обозначен интервал времени, безопасный для родоразрешения плодом с оценкой по Апгар ≥ 8 баллов после пре-/индукции родов при сочетании ГСД и преэклампсии (не более 12 ч). Доказано, что соотношение $sFlt-1/PlGF > 80$ служит предиктором РДС новорожденного от матери с преэклампсией ($p = 0,04$), несмотря на доношенную беременность. Показано, что программированные роды женщин с ГСД и НЖО взаимосвязаны с более высокой оценкой по данным КТГ плода (STV) до пре-/индукции родов и после нее при преэклампсии в сравнении с ее отсутствием. Подтверждена тесная причинно-следственная связь между состоянием новорожденного (оценкой по Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни) и материнскими факторами: биологической готовностью к родам [зрелость шейки матки (ШМ) по Бишоп] и соответствующим ей методом пре-/индукции родов; гликемией перед пре/индукцией родов; гемодинамической реактивностью в ответ на пре/индукцию родов (СрСАД после нее).

Практическому здравоохранению предложены рутинно воспроизводимые модели математического прогноза риска исхода программированных (пре-/индукция) родов в когорте беременных с ГСД, сочетанном с преэклампсией и НЖО, для матери (завершение родов кесаревым сечением) и новорожденного (перевод в ОРИТН).

Методология и методы исследования. Выполнено когортное проспективное клинико-аналитическое одноцентровое научное исследование с использованием следующих методов: эпидемиологического, клинико-лабораторного, морфологического, экспертных оценок, математико-статистического (дискриминантный анализ, бинарная логистическая регрессия (logit model), обучение нейронных сетей и др.), применяемых в медицинских исследованиях.

Положения, выносимые на защиту:

1. Осложнение гестационного сахарного диабета преэклампсией, особенно при нарушении жирового обмена, компрометирует адаптационные резервы и регуляторный потенциал матери и плода. Разграничение клинико-анамнестических, гестационных, интранатальных, плодовых и неонатальных факторов риска при нарушенном или нормальном жировом обмене матери позволяет выделить среди беременных контингенты риска осложнения гестационного сахарного диабета преэклампсией и необходимости программирования родов.

2. Сочетанный с преэклампсией гестационный сахарный диабет требует более раннего программированного родоразрешения. Нарушение жирового обмена усугубляет перинатальный риск, но обладает более высоким потенциалом готовности организма к родам ($p=0,04$) при отсутствии зависимости от метода пре-/индукции родов. Нормальный жировой обмен ассоциирован с меньшей потребностью преиндукции родов катетером Фолея, в том числе с последующей амниотомией на фоне преэклампсии ($p < 0,001$).

3. Развитие гестационного сахарного диабета в условиях нарушений жирового обмена, последующее осложнение ее преэклампсией, уровень биологической готовности к родам (степень зрелости шейки матки),

программирование (пре/индукция) родов, степень компенсации углеводного обмена, гемодинамические характеристики матери в ответ на пре/индукцию родов (СрСАД после нее), комплексная оценка состояния плода на этапе маршрутизации и в динамике родоразрешения, сгруппированные в математических Моделях 1, 2 и 3, позволяют обучить автоматизированные нейросети и достоверно прогнозировать вероятность неблагоприятного исхода программированных родов для матери (100%), плода и новорожденного (92,86%).

Степень достоверности и апробация результатов. Статистический анализ массива полученных данных выполняли при помощи пакета программ Statistica 12.0. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Сравнение двух вариационных рядов количественных показателей при нормальном распределении основывали на t-критерии Стьюдента, при отличном от нормального распределении – на U-критерии Манна-Уитни. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей, сравнение последних при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Значения $p < 0,05$ считали достоверными.

Различие частот двух исходов оценивали с помощью критерия χ^2 , при количестве наблюдений < 10 – с поправкой Йейтса. Для анализа сопряженности исходов с изучаемым фактором воздействия использовали отношение шансов (ОШ) и его 95%-й доверительный интервал (ДИ). Бинарную классификацию исхода (переменные отклика 0 или 1), пороговое (cut-off) значение предиктора (x) основывали на результатах логистической регрессии.

Нелинейную связь между изучаемым категориальным фактором и предиктором выявляли с помощью обучения автоматизированных нейронных сетей [(Automated Neural Networks (SANN)] двух архитектур – многослойного плоского персептрона (MLP) и радиальной базисной функции (RBF). Значимой считали частоту правильных ответов более 80%. Оценку информативности входных данных (предикторов) на этапе синтеза нейронных сетей основывали на показателе их

чувствительности. Отбирали переменные, без которых анализ терял информативность, и те, исключение которых не наносило ущерб результату.

Пороговые значения предикторов определяли при помощи модуля «Скоринговая карта» (Scorecard) → «Оценка качества построенной модели, корректировка модели» (Evaluation and Calibration) → Выбор точек отсечения (Cut-off Point Selection). Качество упорядочивания объектов двух классов оценивали площадью под ROC-кривой (AUC ROC). Значимой считали $AUC\ ROC \geq 0,8$.

Оценку различий двух и более групп на основании одного или множества признаков (предикторов) выполняли при помощи дискриминантного анализа. Автоматически рассчитывали компоненты уравнения функции классификации – коэффициенты регрессии (k) и константу. Более вероятными считали исход с наибольшим значением функции классификации. Как значимую принимали долю правильных ответов более 80%.

Оценивали коэффициенты корреляции (r) – линейной (Пирсона) и ранговой (Спирмена), а также ее значимость (p). Силу корреляционной связи между переменными считали очень слабой при r от 0 до 0,3, слабой – от 0,3 до 0,5, средней – от 0,5 до 0,7, высокой – от 0,7 до 0,9, очень высокой – от 0,9 до 1. Визуализацию связей подкрепляли контурными графиками (Contour plots), созданными путем адаптации функции 3D-поверхности к 3D-диаграмме рассеяния, эффективными для выявления сложных (интерактивных), нелинейных и немонотонных взаимосвязей между переменными.

Диссертация выполнена в рамках приоритетного направления научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН.

Апробация состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН 16 октября 2023 года, протокол №4.

Автор лично выкопировал и проанализировал массив данных 204 амбулаторных карт и историй родов беременных с ГСД и преэклампсией, лично прокурировал и/или родоразрешил 175 женщин (85,8%). Участие в обобщении, анализе и внедрении результатов работы в практику – 100%. Все научные положения и выводы автором также сформулированы лично.

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 6 - в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и РУДН, 1 – в издании, входящем в базу Scopus.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Гестационный сахарный диабет как глобальная проблема современности

Улучшение материнского здоровья и снижение детской смертности – две из восьми целей тысячелетия, утвержденные Организацией Объединенных Наций (ООН), для реализации в период с 2000 по 2015 год – позволили снизить материнскую смертность на 45%, а детскую – на 53%; но несмотря на значительные успехи целевые показатели к отчетному периоду достигнуты не были [18]. Здоровье матери и ребенка остается приоритетной целью устойчивого развития мира на период до 2030 года, которая снова была декларирована Генеральной Ассамблеей ООН в 2015 году [16]. Первостепенное значение имеют обеспечение здорового образа жизни и содействие благополучию для всех в любом возрасте; всеобщий доступ к услугам по охране сексуального и репродуктивного здоровья; снижение материнской смертности до менее 70 случаев на 100 000 живорождений, неонатальной – не более 12 случаев на 1000 живорождений [16].

Международная федерация акушерства и гинекологии (The International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO) определила в качестве новой области, заслуживающей особого внимания мирового медицинского сообщества, неинфекционные материнские заболевания, которые представляют угрозу здоровью матери и ребенка [88]. Гипергликемия – одно из самых распространенных состояний, с которым женщины сталкиваются во время беременности. Впервые выявленная гипергликемия в период беременности, но не соответствующая критериям «манифестного» сахарного диабета (СД), классифицируется как гестационный сахарный диабет (ГСД) [27].

Диабет является одним из наиболее колоссальных по масштабам распространенности заболеваний во всем мире и признается социально значимой болезнью XXI века. За последние 20 лет число взрослого населения, страдающего диабетом, увеличилось более чем в три раза, что, по оценкам Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), на 2019 год составило

463 миллиона человек, вопреки аналогичному показателю, ожидаемому только к 2025 году [109]. Новый глобальный прогноз IDF предсказывает к 2030 году 578 миллионов людей с диабетом, а к 2045 году - 700 миллионов [109]. По тем же оценкам у 20,4 миллионов женщин беременность проходит в условиях гипергликемии, причиной которой в 83,6% случаев является ГСД. Дополнительный вклад в структуру гипергликемии во время беременности вносят СД, диагностированный до беременности, и «манифестный» сахарный диабет (Таблица 1) [109].

Таблица 1 – Глобальная оценка частоты гипергликемии во время беременности (адаптировано; IDF, 2019 г.) [109]

Количество живорождений у женщин 20–49 лет	129,5 млн
Гипергликемия во время беременности	
Глобальная распространенность	15,8%
Число живорожденных, внутриутробно подвергнутых гипергликемии (от матерей с верифицированной гипергликемией)	20,4 млн
Доля случаев ГСД	83,6%
Доля случаев других видов диабета, впервые обнаруженных во время беременности	8,5%
Доля случаев диабета, обнаруженного до беременности	7,9%

Половина (50,1%) всех случаев гипергликемии во время беременности (10,2 млн) приходится на возраст до 30 лет, что связано с наибольшей фертильностью в данный период. С увеличением возраста беременных растет и частота выявления гипергликемии, а самая высокая распространенность ГСД (37%) наблюдается у женщин в возрасте 45–49 лет (Рисунок 1) [109].

Опережающее все прогнозы быстрорастущее количество распространенности диабета во всем мире обусловлено сложным взаимодействием социально-экономических, демографических, экологических, генетических и эпигенетических факторов. Этот непрекращающийся рост в значительной степени связан с увеличением заболеваемости СД 2 типа и ассоциированными с ним модифицируемыми факторами риска, наиболее значимыми из которых являются гиподинамия, представляющаяся расплатой за урбанизацию, и ожирение,

признанное «эпидемией XXI века» [15]. Ожидается, что эта тенденция будет сохраняться в ближайшие 10–15 лет [2, 15, 109].

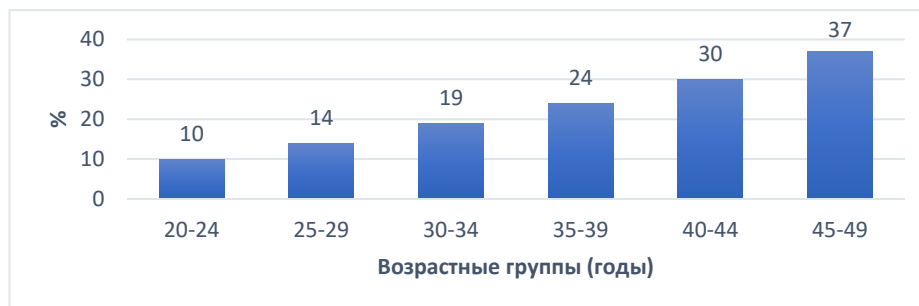


Рисунок 1 – Распространенность гипергликемии во время беременности в зависимости от возраста (адаптировано; IDF, 2019 г.) [109]

Результаты многоцентрового исследования, посвященного изучению гипергликемии и неблагоприятных исходов беременности (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes – HAPO), продемонстрировали взаимосвязь между уровнем гликемии у матери и повышенным риском как материнских, так и перинатальных осложнений [27]. Было выявлено, что гипергликемия увеличивает риск преэклампсии (ПЭ), преждевременных родов (ПВР), кесарева сечения (КС), макросомии, дистоции плечиков, неонатальной гипербилирубинемии и госпитализации в отделения реанимации новорожденных. Кроме того, увеличение риска осложнений коррелировало с уровнем гликемии [27].

После этого масштабного исследования ГСД стал предметом более пристального внимания мирового сообщества, что связано не только с высоким риском реализации ранних материнских и перинатальных осложнений, но и существенной социальной значимостью поздних. В метаанализе 2020 года было указано почти десятикратное увеличение риска СД 2 типа у женщин с ГСД в анамнезе [161]. По данным другого метаанализа, общая заболеваемость СД 2 типа после ГСД составила 26,2 на 1000 человеко-лет, а прирост за год наблюдения – 9,6 [113]. Таким образом, современные исследования с высокой степенью доказательности демонстрируют не только неуклонный лавинообразный рост ГСД, но и высокую распространенность и «омоложение» СД 2 типа, закономерно возникающего впоследствии [15]. Расчетный риск возникновения СД 2 типа после

перенесенного ГСД при продолжительности наблюдения до 10 лет составляет 19,72%, до 20 – 29,36%, до 30 – 39%, до 40 – 48,64% и до 50 – 58,27% [113]. Отсюда следует, что ГСД является одним из ведущих факторов риска СД 2 типа и его можно обоснованно рассматривать как форму предиабета, аналогичную нарушениям толерантности к глюкозе у небеременных.

В то время как связь между гипергликемией во время беременности и последующим риском развития СД 2 типа известна уже около 50 лет, гораздо более недавним достижением стало выявление аналогичной связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [129]. Примечательно, что ряд исследований, проведенных в последние годы показал, что несмотря на относительную молодость, женщины с ГСД имеют повышенный риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений в период от нескольких лет до нескольких десятилетий после родов [107, 129, 163]. Интересно, что некоторые исследования продемонстрировали возникновение ССЗ у женщин с ГСД только в том случае, если у них развивался СД 2 типа [63], тогда как другие, напротив, сообщали о повышенном сердечно-сосудистом риске даже при отсутствии СД [164]. По данным метаанализа 2018 года относительный риск развития ССЗ у женщин с ГСД в анамнезе составляет 2,09 [114]. Метаанализ, опубликованный годом позже, внес ясность в дискуссионный вопрос о риске возникновения ССЗ у женщин с ГСД без прогрессирования в СД 2 типа и продемонстрировал его увеличение в 1,56 раз. Также были получены аналогичные результаты о почти двукратном повышении риска ССЗ и его увеличении в 2,3 раза в первые десять лет после родов [125]. Таким образом, современные данные свидетельствуют о том, что женщины с ГСД составляют группу риска по ССЗ даже без прогрессирования в СД 2 типа, а их манифестация возможна в более молодом возрасте чем в популяции небеременных.

Наряду с диабетом, очень часто гипергликемическим состояниям сопутствует ожирение – наиболее частое проявление НЖО. Во всем мире наблюдается тенденция к увеличению индекса массы тела (ИМТ) как у взрослых, так и у детей, причем с 1975 года по сегодняшний день частота ожирения утроилась [71]. Ожирение представляется одним из ведущих факторов риска преждевременной смерти от ССЗ, СД 2 типа и онкологических заболеваний [90].

Как ожирение, так и избыточный вес до беременности (ИМТ ≥ 25 кг/м²), являются наиболее значимыми факторами риска ГСД и в совокупности эти состояния независимо связаны с развитием большинства осложнений беременности и отдаленных неблагоприятных кардиометаболических последствий [104, 65]. Кроме того, колоссальное значение имеет и прибавка веса во время беременности, увеличение которой также связано с неблагоприятными исходами беременности [85, 102]. Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ) считает, что основное влияние на акушерские и перинатальные исходы оказывает именно прибавка массы тела во время беременности, а не ИМТ до беременности [10].

По последним оценкам IDF, до 15,8% живорожденных внутриутробно подвержены гипергликемии. Помимо возникновения осложнений во время беременности и родов, включая макросомию, дистоцию плечиков, дети от матерей с ГСД подвергаются осложнениям и в более позднем возрасте [142]. Исследования на животных, моделирующих ГСД, показали, что их потомство имеет повышенный риск гипергликемии, диабета, ожирения, ССЗ и структурных изменений гипоталамуса; но эти состояния предотвратимы путем нормализации глюкозы в крови матери [121, 45]. Такие же неблагоприятные исходы аналогичны и при клинических наблюдениях за детьми из разных популяций, рожденных от матерей с ГСД [175, 132, 64]. Продолжение глобального исследования НАРО, посвященное оценке влияния материнского ГСД на метаболизм глюкозы в детском возрасте заключило, что ожирение матери является одним из ведущих факторов риска ожирения у детей, наряду с ГСД, который составляет независимый риск последнего даже после коррекции ИМТ матери, а также в 2 раза увеличивает риск нарушения толерантности к глюкозе [108].

Механизмы, связанные с повышенным риском ожирения и гипергликемии у детей, рожденных от матерей с ГСД, изучены недостаточно. Согласно гипотезе Pedersen J. (1961), глюкоза свободно проникает через плаценту. В условиях гипергликемии за счет ее ускоренного захвата плодом увеличивается синтез инсулина в поджелудочной железе плода, что вызывает отложение избыточной жировой ткани и лежит в основе формирования диабетической фетопатии [147]. По

данным метаанализа (2021), рано начатое лечение ГСД, снижало частоту ожирения новорожденных по сравнению с его отсутствием [97, 140].

Таким образом, в связи как с текущим, так и прогнозируемым увеличением распространенности ожирения и СД 2 типа проблема ГСД остается крайне актуальной и нерешенной, как минимум в вопросах диагностики, лечения и методов родоразрешения. Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что примерно 45% случаев ГСД можно было бы предотвратить путем воздействия на модифицируемые факторы риска за счет поддержания здорового образа жизни, правильного ежедневного рациона и нормализации ИМТ до беременности [144, 111]. Вопреки тому, что разработанные методы профилактики ГСД действительно улучшают материнские и перинатальные исходы, их внедрение в широкие массы остается весьма недостижимой перспективой по целому ряду причин. Из этого следует, что ГСД является частью порочного круга: диабет во время беременности порождает диабет у детей, которые вырастают, реализуют репродуктивную функцию и вновь порождают диабет в следующем поколении (Рисунок 2).

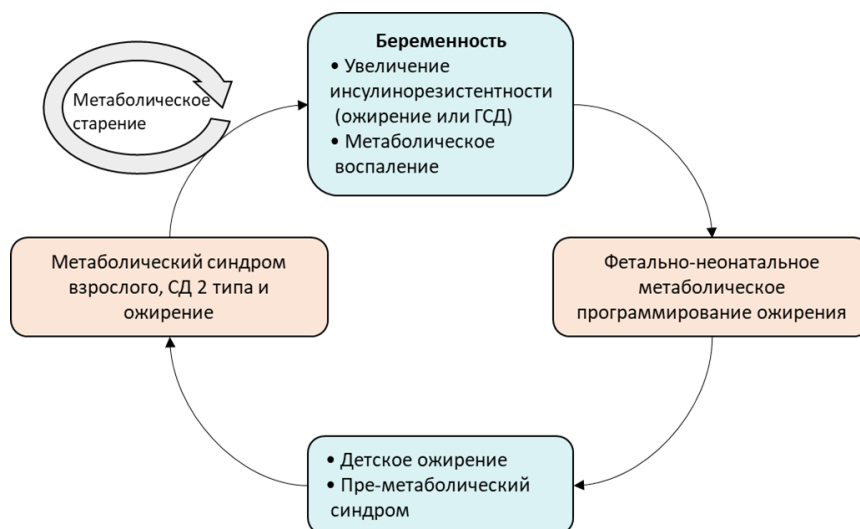


Рисунок 2 – Порочный круг ГСД (адаптировано) [95]

Как видно на Рисунке 2, наличие ГСД приводит к внутриутробному программированию ожирения ребёнка, реализующегося в детское ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, а во взрослом возрасте - к развитию метаболического синдрома, ГСД и СД 2 типа, передающихся следующим поколениям.

Несмотря на то, что на сегодняшний день о ГСД известно многое, проблемы между теорией и практикой продолжают сохраняться. В условиях современного общества особенно важно глобальное внимание к здоровью матери с ГСД и ее ребенку на протяжении всей жизни, а не только в период беременности, что требует новых подходов, расширения знаний и приверженности к этой проблеме всех – от пациенток до политиков.

1.1.2 Факторы риска и коморбидные состояния при гестационном сахарном диабете

Учитывая, что в большинстве случаев ГСД не имеет специфической клинической картины, характерной для дебюта СД, выявление и модификация факторов риска являются решающими направлениями в профилактике гипергликемических состояний и связанных с ними осложнений.

Важно отметить, что сама по себе беременность является самостоятельным фактором риска развития гипергликемии в связи с физиологическими изменениями, которые происходят в организме женщины [27]. ГСД же характеризуется неспособностью β -клеток поджелудочной железы адекватно реагировать на повышенную потребность в инсулине при беременности [55, 91].

Интересно отметить, что при использовании одинаковых диагностических критериев наблюдается значительная вариабельность распространённости ГСД в разных странах, что связано с генетическими факторами, поэтому принадлежность женщины к определенной расе может способствовать увеличению риска развития ГСД [49]. Согласно исследованию Jaffe A. et al. (2020), значения среднего индекса массы тела и показатели патологического ожирения характерно для эфиопских женщин, а самые высокие – арабским. Распространенность прегестационного диабета значительно выше среди эфиопских (2,7%) и арабских (4,1%) женщин, чем

среди неэфиопских еврейских женщин (1,6%), как и показатели скрининга ГСД – относительно высокими (85,5%, 87,2% и 83 %, соответственно). Доля беременностей, осложненных ГСД, значимо выше среди эфиопских женщин (4,3%), но существенно не различается между арабскими (2,9%) и неэфиопскими еврейскими женщинами (2,2%). ГСД демонстрирует связь с эфиопским происхождением (ОШ 2,55; 95% ДИ 1,60–4,08) с поправкой на возраст, ИМТ, уровень триглицеридов в плазме и паритет. По данным многофакторного анализа, арабская этническая принадлежность значимо не связана с риском ГСД [101]. Популяционное исследование Read Stephanie H. et. al (2021) представило специфические сведения о более высоком риске ГСД у женщин из Южной Азии и Китая, чей ИМТ ниже в сравнении с общей популяцией. Скорректированный ОР ГСД был выше среди женщин южноазиатской национальности (1,81 [95% ДИ 1,64, 1,99]) и китайской этнической принадлежности (1,66 [95% ДИ 1,53, 1,80]) [69, 112]. Возможно, данный факт обусловлен не только генетическими закономерностями, но и вероятностью эпигенетических модификаций, происходящих в условиях урбанизации и неправильного образа жизни. Таким образом, причины, лежащие в основе этнических различий, многофакторны, а женщины, принадлежащие к небелой расе, имеют повышенный риск развития ГСД.

По данным IDF с увеличением возраста беременных происходит увеличение частоты выявления гипергликемии, а самая высокая распространенность ГСД (37%) наблюдается у женщин в возрасте 45–49 лет [109]. Возраст матери рассматривают самостоятельным фактором риска ГСД [74], приравнивают по рискам ГСД к ожирению [112]. По данным метаанализа (2020), риск ГСД линейно увеличивается с увеличением возрастных групп. ОШ и 95% ДИ для женщин в возрасте <20 лет по сравнению с 25–29 годами, 30–34 годами, 35–39 годами и ≥ 40 лет составили 0,60 (95% ДИ = 0,50–0,72), 1,69 (95% ДИ = 1,49)–1,93, 2,73 (95% ДИ = 2,28–3,27), 3,54 (95% ДИ = 2,88–4,34) и 4,86 (95% ДИ = 3,78–6,24) соответственно. На каждый год увеличения возраста матери с 18 лет риск ГСД для населения в целом, азиатов и европеоидов увеличивается на 7,90%, 12,74% и 6,52% соответственно. Анализ подгрупп показал, что начиная с 25 лет у азиатских

женщин существует значительно более высокий риск развития ГСД, чем у европеоидных женщин [131].

Таким образом, факторами риска развития ГСД, на которые невозможно повлиять, иначе называемые не модифицируемыми, является этническая принадлежность к небелой расе, отягощенная наследственность по СД, ГСД в анамнезе и старший репродуктивный возраст.

Известно, что избыточный вес или ожирение до беременности являются наиболее весомыми факторами риска ГСД, а ожирение приобретает большую значимость, чем этническая принадлежность [159]. Чрезмерная прибавка в весе во время беременности является предиктором как ГСД, если он еще не был диагностирован, так и тяжелых гестационных осложнений [156]. Фактические данные показывают, что курение увеличивает риск предиабета и диабета среди населения в целом. Было обнаружено, что среди людей с диабетом курение увеличивает риск смертности от всех причин и усугубляет хронические диабетические осложнения и ухудшает гликемический контроль. В совместном заявлении о позиции Франкоязычного общества по табакокурению (Société Francophone de Tabacologie) и Франкоязычного общества диабета (Société Francophone du Diabète) обобщаются имеющиеся данные о связи между курением и диабетом, а также о влиянии курения и отказа от курения среди лиц с 1-м, 2-м типом и гестационным сахарным диабетом. Он также предоставляет научно обоснованную информацию о фармакологических и поведенческих стратегиях прекращения курения у этих пациентов [172]. Курение партнера так же рассматривается как угроза для развития ГСД [165]. Независимо от наличия ожирения и степени физической активности повышают риск развития ГСД употребление сахаросодержащих напитков, картофеля, жареной пищи, животных жиров, сладостей, продуктов из рафинированного зерна [41, 46, 157]. Кроме того, низкий уровень витаминов D и C в плазме на ранних сроках беременности также повышают риск развития ГСД [185]. Согласно метаанализу рандомизированных контролируемых исследований, посвященному изучению возможностей профилактики и лечения ГСД с помощью пищевых добавок, заключено, что применение витамина D в качестве первичной профилактики ГСД оправдано [77].

Также потенциальную пользу приносит сбалансированный и разумный режим питания, характеризующийся употреблением свежих фруктов, зеленых листовых овощей, птицы, рыбы, клетчатки, орехов и молочных продуктов [76, 1]. Из этого следует, что ГСД является предотвратимым заболеванием, особенно зависимым от образа жизни, прежде всего, до беременности и на этапе прекоцепции.

Ожирение и ГСД увеличивают риск преэклампсии, кесарева сечения, и до 50% женщин в более позднем возрасте столкнутся с СД 2 типа [150, 127, 146]. Кроме того, по данным метаанализа, ожирение матери, независимо от других факторов, способствует формированию врожденных пороков развития у плода [62]. По данным Grieger J. A. et al. (2018) более чем у половины женщин с метаболическим синдромом, установленном в ранние сроки беременности, развивались гестационные осложнения, и только у трети женщин, не страдающих им [104]. Несмотря на то, что увеличение ИМТ повышает вероятность развития ГСД, наличие метаболического синдрома эту вероятность усугубляет еще больше, а общие патофизиологические аспекты позволяют их считать коморбидными состояниями по отношению к ГСД.

Внутрипеченочный холестаз показал тесную связь с ГСД [скорректированное отношение шансов (aOR), 1,406; 95% ДИ, 1,179–1,677; $P < 0,001$] и преэклампсии (aOR 2,241; 95% ДИ 1,678–2,992; $P < 0,001$) [120]. Первыми описали данную значимую связь между внутрипеченочным холестазом во время беременности, ГСД и ПЭ E. Wikström Shemer et al. в 2013 году [119]. До настоящего времени публикуются аналогичные исследования, подтверждающие данную связь [120, 59]. Также у женщин с ГСД было отмечено увеличение частоты выявления жирового гепатоза печени [180].

Рассмотрение анемии как коморбидного состояния при ГСД спорно ввиду неоднозначности описанных в литературе данных. Так, по результатам отечественного исследования, анемия часто сопутствует ГСД, а уровни гемоглобина и ферритина сыворотки крови, наряду с другими маркерами, предлагаются в качестве инструментов прогнозирования риска развития ГСД [3]. Напротив, корейскими учеными не было обнаружено никакой связи между анемией и ГСД [158], а китайские исследователи нашли обратную взаимосвязь: чем

выше уровень гемоглобина, тем выше уровень глюкозы в крови после приема пищи и выше риск ГСД [106]. Таким образом, ассоциация анемии с ГСД противоречива и требует дальнейших исследований.

Наряду с ГСД нарушения функции щитовидной железы также являются распространенными эндокринными расстройствами во время беременности и нередко оба этих заболевания встречаются у одной женщины. Развитие дисфункции щитовидной железы на фоне ГСД может быть связано с инсулинорезистентностью и изменениями углеводного обмена. Существуют сведения о том, что высокие уровни трийодтиронина могут быть индикатором риска ГСД, начинающегося на ранних сроках беременности [43]. Yanachkova V. E. et al. (2021). ретроспективно обнаружили увеличение частоты ГСД у женщин с высоким уровнем ТТГ и антитериоидными аутоантителами на ранних сроках беременности [186]. Несмотря на эутиреоидный статус до беременности при наличии аутоантител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, увеличивающаяся функциональная нагрузка на щитовидную железу во время беременности способствует срыву адаптационных механизмов и развитию гипотиреоза. Так, согласно метаанализу субклинический гипотиреоз с положительными антитериоидными аутоантителами действительно ассоциирован с повышенным риском ГСД [138]. Таким образом, нарушения функции щитовидной железы следует рассматривать как коморбидное состояние при ГСД.

Согласно некоторым исследованиям, ГСД считается фактором риска хронической почечной недостаточности [86], но частой ассоциации этих заболеваний в период беременности не отмечено. С другой стороны, существует больше сведений о риске развития хронической болезни почек после родов у женщин с ГСД в анамнезе. Hare M.J.L. et al. (2023) обнаружили, что риск развития хронической болезни почек (ХБП) или терминальной стадии болезни почек (ТХПН) после беременности, осложненной ГСД или ранее существовавшим диабетом выше среди женщин-аборигенов северной территории (Северная Каролина), Австралия. Так, по сравнению с женщинами без диабета во время беременности, женщины с ГСД имели повышенный риск развития ХБП (9,2% против 2,2%, скорректированный ОР 5,2 [95% ДИ 3,9, 7,1] и ТХПН (2,4% против

0,4%, скорректированный ОР 10,8 [166] % ДИ 5,6, 20,8]). Среди женщин с ранее существовавшим диабетом во время беременности у 29,1% развилась ХБП (скорректированный ОР 10,9 [95% ДИ 7,7, 15,4]) и у 9,9% развилась ТХБП (скорректированный ОР 28,0 [95% ДИ 13,4, 58,6]) [166]. По результатам исследования Rawal S. et al. (2018) (через 9-16 лет после родов у женщин с ГСД в анамнезе чаще отмечался повышенный уровень скорости клубочковой фильтрации, что указывает на раннее развитие почечного повреждения; однако явное повреждение почек развивалось только у тех, у кого впоследствии был обнаружен СД 2 типа [98].

В последнее время за счет увеличения базы знаний о микробиоме изучение состава микрофлоры отдельных локусов при различных заболеваниях становится все более актуальным. Микробиом кишечника связан с патогенезом ГСД. Ряд исследований показал, что микробиом кишечника изменяется у женщин с ГСД после постановки диагноза ГСД [139, 54, 99, 105]. Хотя есть противники данной точки зрения, которые не обнаружили различий в разнообразии микробиома кишечника между женщинами, у которых разовьется и не разовьется ГСД [93].

Дефицит витамина D является коморбидным состоянием при ГСД так же, как и фактором риска его возникновения. До настоящего времени взгляд на связь витамина D и ГСД был неоднозначен из-за противоречивости научных данных, но последний метаанализ, посвященный этой проблеме, продемонстрировал действительно высокую частоту дефицита витамина D при ГСД [170].

Акушерские коморбидные состояния при ГСД будут рассмотрены в последующих разделах более подробно. Особое внимание будет уделено ПЭ как наиболее часто встречающемуся осложнению беременности, протекающей на фоне гипергликемии.

В заключение важно отметить предотвратимость большинства рисков развития ГСД и ассоциированных с ним соматических коморбидных состояний путем надлежащих профилактических мер и лечебных вмешательств. Однако большинство женщин с ГСД поздно узнают о своем диагнозе, не понимают важность предиктивных мер и не проходят должное обследование, а именно ранняя диагностика является залогом успеха последующего лечения.

1.1.3 Скрининг и диагностика гестационного сахарного диабета

Прогнозирование, скрининг и своевременная диагностика ГСД являются важными стратегиями управления этим заболеванием, открывая возможности предотвращения неблагоприятных последствий, наносящих ущерб здоровью нации [182]. К сожалению, в настоящее время не достигнуто единого мнения в вопросах скрининга, диагностики и стратегий лечения ГСД несмотря на то, что данное заболевание уже ни один год рассматривается ведущими национальными и международными диабетическими и акушерскими организациями. Сегодня существует около 30 различных рекомендаций по скринингу и диагностике ГСД, но отсутствие единого консенсуса создает проблемы в достоверной оценке масштабов этого заболевания, осложнений и эффективности лечения.

В 2010 году Международная ассоциация исследовательских групп по диабету и беременности (IADPSG) определила новые диагностические критерии ГСД, которые были основаны на всемирно известном исследовании HAPO [118]. В 2013 году с некоторыми поправками данные критерии приняла Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ). Согласно ВОЗ, диагноз ГСД устанавливается пероральным глюкозо-толерантным тестом (ПГТТ) с 75 г глюкозы при уровне глюкозы венозной плазмы (ГВП) натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, через час после теста ≥ 10 ммоль/л, через два часа – $\geq 8,5$ ммоль/л. Особенностью новых критериев стало снижение порогового значения ГВП натощак до 5,1 ммоль/л в связи с чем увеличилась частота выявления ГСД, что вызвало обеспокоенность мирового сообщества и по ряду причин единогласно национальными консенсусами данные критерии приняты не были. На сегодняшний день существует разные критерии и подходы к диагностике ГСД, которые отличаются пороговыми значениями ГВП, рекомендуемым сроком беременности для выполнения ПГТТ, а также методами проведения и показаниями к скринингу.

Диагностические критерии ГСД в разных странах отличаются, но к настоящему времени разница в пороговых значениях глюкозы становится менее выраженной чем это было раньше. Наблюдается общемировая тенденция перехода к применению критериев, предложенных IADPSG и ВОЗ, что особенно заметно по

последним рекомендациям ACOG и ADA, долго придерживающихся иной точки зрения. Несмотря на то, что пороговые значения глюкозы отличаются не столь сильно, противоречия между национальными профессиональными сообществами сохраняются по другим причинам.

Разногласия по поводу скрининга ГСД в первую очередь связаны с показаниями. Так, в ряде рекомендаций придерживаются позиции проведения скрининга ГСД только группам высокого риска, в других – всем беременным без исключений. Интересны результаты одного исследования, в котором было показано, что у женщин, прошедших скрининг на основании оценки степени риска, ГСД был выявлен в 1,45% наблюдений в то время, как частота ГСД увеличилась до 2,7% в той же когорте обследованных без выделения групп риска [183]. Приведенные данные демонстрируют заведомо ложный путь скрининга только у групп высокого риска и по этой причине некоторые специалисты поддерживают мнение о необходимости тотального скрининга. В Российской Федерации (РФ) придерживаются последнему подходу и согласно новому Приказу Министерства Здравоохранения РФ №1130н, скрининг при профилактических осмотрах здоровых женщин считается выполненным при охвате 80% и более женского населения, что напрямую указывает на его тотальность, заложенную в самом определении.

Также существуют разногласия относительно сроков беременности, на которых скрининг является более эффективным. Известно, что при физиологически протекающей беременности ГВП имеет тенденцию к снижению. В связи с этим. Bhattacharya S. M et al. (2004) продемонстрировали, что уровень ГВП натощак неверно использовать в качестве эффективного скринингового теста для прогнозирования ГСД [67]. Но по мере накопления знаний большинство исследований показали, что как до зачатия, так и в первом триместре беременности ГВП натощак обладает высокой прогностической значимостью [89, 153]. Наряду с ГВП идентифицированы такие предикторы развития ГСД, предложенные для определения в первом триместре беременности, как С-реактивный белок (СРБ), тканевый активатор плазминогена (tPA), TNF- α , лептин, адипонектин, плацентарный белок, эндоглин и многие другие [153, 154, 48, 122]; но широкого применения в клинической практике они не нашли.

IADPSG рекомендует проводить скрининг ГСД в первом триместре с помощью ПГТТ с 75 г глюкозы беременным, относящимся к высокой группе риска развития этого заболевания [118]. Напротив, ADA предлагает проводить скрининг при первом посещении беременной женщиной врача, также имеющий высокий риск ГСД, с помощью определения гликированного гемоглобина (HbA1c) и ГВП натощак и вне зависимости от времени суток и приема пищи [56]. Согласно отечественным клиническим рекомендациям по ГСД, определение ГВП натощак проводится при первом обращении беременной к врачу любой специальности (акушеру-гинекологу, терапевту, врачу общей практики) на сроке с 6-7 до 24 недель беременности для исключения нарушений углеводного обмена [27]. Но стоит отметить, что в настоящее время на международном уровне универсальный скрининг ГСД в первом триместре беременности глобально не обоснован и не рекомендован в связи с отсутствием убедительных рандомизированных клинических исследований (РКИ), оценивающих потенциальную пользу раннего выявления ГСД и эффективность последующего лечения [51].

В Таблице 3 представлены подходы к скринингу ГСД ведущих национальных сообществ. Как видно из данных, в ней представленных, национальные медицинские сообщества преимущественно нацелены на исключение риска манифестного СД 2 типа, более опасного для гестации, подвергая скринингу исключительно беременных высокого риска. Согласно данным национального института здоровья (НИН), скрининг и лечение ГСД до 24 недель беременности не дает дополнительных преимуществ [169].

Таблица 3 – Подходы к скринингу ГСД в первом триместре беременности на основании ключевых национальных гайдлайнов

Критерии	Группы риска ГСД	Методы скрининга
IADPSG (2010)	Только высокий риск	ПГТТ с 75 г глюкозы
ВОЗ (2013) СМА (2014) FIGO (2018) RCOG (2015)	-	Скрининг не рекомендован
РОАГ, РОЭ (2020)	Все	ГВП натощак
ACOG (2018)	Только высокий риск	ПГТТ с 50 г глюкозы ПГТТ с 75 г глюкозы HbA1c

ADA (2020)	Только высокий риск	ГВП натощак ГВП вне зависимости от времени суток и приема пищи HbA1c
CDA (2018)	Только высокий риск	ГВП натощак ПГТТ с 50 г глюкозы ПГТТ с 75 г глюкозы HbA1c

Примечание: IADPSG – Международная ассоциация исследовательских групп по диабету и беременности; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; СМА – Китайская медицинская ассоциация; FIGO – Международная федерация акушерства и гинекологии; RCOG – Королевская коллегия акушеров-гинекологов (Великобритания), РОАГ – Российское общество акушеров-гинекологов; РОЭ – Российское общество эндокринологов; АСОГ – Американская коллегия акушеров-гинекологов; ADA – Американская диабетическая ассоциация; CDA – Канадская диабетическая ассоциация

Отсюда большинство мировых гайдлайнов рекомендуют проводить скрининг и диагностику ГСД на 24–28 неделях беременности (Таблица 4). Основным методом диагностики нарушений углеводного обмена во время беременности является ПГТТ, но как видно из Таблицы 4, технологии этого скрининга отличаются в разных странах. На сегодняшний день большинство национальных рекомендаций придерживаются одноступенчатого подхода к выполнению ПГТТ, предложенного IADPSG в 2010 году, который заключается в измерении ГВП натощак после предварительного 8-ми часового ночного голодания и через 1 и 2 часа после ПГТТ с 75 г глюкозы. Но в мировой практике сохраняется использование двухступенчатого подхода к ПГТТ с применением диагностических критериев. Carpenter M. W и Coustan D. R. в 1982 году [72].

Таблица 4 – Международные рекомендации по диагностике и скринингу ГСД на 24–28 неделях беременности

Критерии	Методы скрининга	Пороговые значения, ммоль/л	Методы диагностики	Пороговые значения, ммоль/л
IADPSG (2010)	-	-	ПГТТ с 75 г глюкозы	ГВП натощак $\geq 5,1$ ГВП через 1 час ≥ 10 ГВП через 2 часа $\geq 8,5$
ВОЗ (2013) СМА (2014) FIGO (2018)	ПГТТ с 75 г глюкозы на любом сроке гестации	ГВП натощак $\geq 5,1$ ГВП через 1 ч ≥ 10 ГВП через 2 ч $\geq 8,5$	ПГТТ с 75 г глюкозы на любом сроке гестации	ГВП натощак $\geq 5,1$ ГВП через 1 час ≥ 10 ГВП через 2 часа $\geq 8,5$
RCOG (2015)	-	-	ПГТТ с 75 г глюкозы	ГВП натощак $\geq 5,6$ ГВП через 2 часа $\geq 7,8$

Критерии	Методы скрининга	Пороговые значения, ммоль/л	Методы диагностики	Пороговые значения, ммоль/л
РОАГ, РОЭ (2020)	ПГТТ с 75 г глюкозы женщинам без ранее выявленного ГСД в первом триместре	ГВП натощак $\geq 5,1$ ГВП через 1 ч ≥ 10 ГВП через 2 ч $\geq 8,5$	ПГТТ с 75 г глюкозы	ГВП натощак $\geq 5,1$ ГВП через 1 час ≥ 10 ГВП через 2 часа $\geq 8,5$
ACOG (2018)	ПГТТ с 50 г глюкозы	ГВП $\geq 7,2/7,5/7,8$	ПГТТ с 100 г глюкозы	ГВП натощак $\geq 5,3$ ГВП через 1 час ≥ 10 ГВП через 2 часа $\geq 8,6$ ГВП через 3 часа $\geq 7,8$
ADA (2020)	-	-	ПГТТ с 75 г глюкозы или ПГТТ с 50+100 г глюкозы	ГВП натощак $\geq 5,1$ ГВП через 1 час ≥ 10 ГВП через 2 часа $\geq 8,5$ ГВП натощак $\geq 5,3$ ГВП через 1 час ≥ 10 ГВП через 2 часа $\geq 8,6$ ГВП через 3 часа $\geq 7,8$
CDA (2018)	ПГТТ с 50 г глюкозы	ГВП $\geq 7,8$	ПГТТ с 75 г глюкозы	ГВП натощак $\geq 5,3$ ГВП через 1 час $\geq 10,6$ ГВП через 2 часа ≥ 9

Первая ступень данного подхода подразумевает ПГТТ с 50 г глюкозы без предварительного 8-часового голодания с измерением ГВП через час после теста. При значении ГВП меньше порогового (обычно 7,2, 7,5 или 7,8 ммоль/л) женщина считается отрицательной по ГСД, и дальнейшее тестирование не требуется. Если уровень глюкозы больше, то для подтверждения диагноза ГСД необходим уже диагностический тест (второй шаг), который заключается в измерении ГВП натощак после 8-ми часового голодания и спустя 1, 2 и 3 часа после ПГТТ с 100 г глюкозы. Полученные результаты сравниваются с пороговыми значениями и при отклонении 2-х и более значений диагноз ГСД подтверждается [30]. Сегодня двухступенчатый подход к проведению ПГТТ широко поддерживается ACOG, ADA и NIH, несмотря на ряд очевидных недостатков (Таблица 5).

Таблица 5 — Преимущества и недостатки одноступенчатого и двухступенчатого подходов к выполнению ПГТТ (адаптировано) [129]

	Одноступенчатый подход	Двухступенчатый подход
Методика выполнения	Измерение ГВП натощак после предварительного голодания и через 1 и 2 часа после ПГТТ с 75 г глюкозы. При отклонении 1 значения устанавливается ГСД.	1. Скрининговый ПГТТ с 50 г глюкозы без предварительного голодания с измерением ГВП через час после теста; при отклонении ГВП от пороговых значений – диагностический тест. 2. ПГТТ с 100 г глюкозы после предварительного голодания с измерением ГВП натощак и через 1, 2 и 3 часа после теста. При отклонении 2-х значений устанавливается ГСД
Преимущества	Тест прост в исполнении	Меньше ложноположительных результатов
	ГСД легче и быстрее диагностируется	75 % женщин избегают последующего ПГТТ с 100г глюкозы
	Меньше пропусков последующих действий	Не преувеличивает частоту диагностики ГСД
Недостатки	Плохая воспроизводимость	Больше пропущенных диагнозов
	Тест выполняется всем беременным женщинам	Задержка в начале лечения даже у тех, кто положителен по тесту
	-	Необходимость двух визитов для тестирования
	-	Удорожание метода

Среди исследовательских групп двухступенчатый подход подразумевает неизбежную задержку в диагностике ГСД, что откладывает лечение. Порядка 10–23% беременных вообще не приходят на второе тестирование [141]. Еще один недостаток - отсутствие четких рекомендаций относительно последнего приема пищи перед первой ступенью метода. Показано, что голодание более 6,5 часов увеличивает количество ненужных ПГТТ с 100 г глюкозы почти в 3 раза [79].

Установлено, что, используя одноступенчатый подход к ПГТТ, увеличивается число случаев выявления этого заболевания. Споры ведутся о том, позволяет ли такой подход выявлять действительно упущенные случаи ГСД или является результатом гипердиагностики. Основным препятствием для глобального принятия критериев IADPSG служит слабая ассоциация неблагоприятных исходов беременности и родов, а также, как сообщается, не столь высокая распространенность осложнений [53].

Таким образом, глобальное увеличение распространенности ГСД во всем мире связывают с использованием критериев IADPSG, что подтверждено

результатами недавнего систематического обзора и метаанализа [115]. Однако вполне очевидно, что не только внедрение новых критериев диагностики ГСД повлияло на увеличение заболеваемости, но и ряд социально-экономических, демографических, экологических и эпигенетических факторов. Учитывая имеющуюся возможность, но реальную сложность масштабной модификации факторов риска ГСД в клинической практике, снижение диагностических пороговых значений глюкозы является единственным и оправданным способом профилактики нарушений углеводного обмена во время беременности. В заключение необходимо отметить, что, несмотря на многочисленное количество исследований, руководств и конференций, ГСД остается сложной и спорной проблемой общественного здравоохранения и только принятие единых, простых и понятных диагностических критериев поможет разрешить многие споры и, возможно, иначе рассматривать эту проблему.

1.2 Современный взгляд на преэклампсию как коморбидное состояние при гестационном сахарном диабете

ПЭ определяется как полисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся артериальной гипертензией в сочетании с протеинурией ($\geq 0,3$ г/л в суточной моче), нередко отеками и проявлениями полиорганной дисфункции [4]. ПЭ встречается у 3–8% беременных женщин и входит в пятерку наиболее частых причин материнской заболеваемости и смертности [21]. ГСД рассматривается как отдельный независимый фактор риска развития ПЭ, а данные литературы свидетельствуют о более высокой частоте ПЭ при ГСД [37], но истинные механизмы этой взаимосвязи остаются неизвестными. Большинство исследований подтверждают, что ГСД независимо связан с возникновением ПЭ при одноплодной беременности, является основным фактором риска рецидивирующей и новой послеродовой ПЭ при отсутствии ее в анамнезе [187].

Ввиду увеличения частоты гипергликемических и гипертензивных состояний во время беременности, обрушившейся на весь мир пандемии ожирения, неудовлетворенности в результатах и реальной эффективности профилактических

мероприятий и лечении, а также немногочисленности и неоднозначности научных данных, в последние годы повышенное внимание исследователей стало привлекать изучение патогенеза и клинических особенностей течения ПЭ при ГСД. Актуальность изучения ассоциации ГСД с ПЭ в первую очередь обусловлена социально-медицинской значимостью обоих заболеваний, общими факторами риска и развитием таких отдаленных неблагоприятных осложнений как сердечно-сосудистые и метаболические.

К основным факторам риска, общим как для ГСД, так и для ПЭ относят ожирение матери, чрезмерную прибавку в весе во время беременности, старший репродуктивный возраст, семейный анамнез, этническую принадлежность к небелой расе, наличие ГСД или ПЭ в предыдущих беременностях. Многие признают именно ожирение связующим звеном этих заболеваний. Кроме того, в литературе отмечен ряд сходных механизмов развития как ГСД, так и ПЭ и некоторые авторы рассматривают ГСД как триггер ПЭ [187].

Предполагается, что дисфункция эндотелия сосудов играет ключевую и связующую роль в патогенезе ГСД, ассоциированного с ПЭ. Известно, что стойкая эндотелиальная дисфункция у таких пациенток после родов может привести к развитию кардиометаболических заболеваний [128], включающих в себя весь спектр состояний, которые развиваются на фоне инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, висцерального ожирения, снижения концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышения концентрации триглицеридов. Эти метаболические факторы проявляются в виде неблагоприятных клинических исходов таких, как ССЗ и СД 2 типа, являющихся основными причинами смерти во всем мире и ведущими факторами, вызывающими озабоченность систем здравоохранения в отношении здоровья матерей. Несмотря на то, что как ГСД, так и ПЭ исчезают после родов, эти гестационные осложнения сами по себе являются факторами риска ССЗ, а их возникновение возможно связано с изначальной предрасположенностью беременной женщины к развитию долгосрочных хронических осложнений, которые клинически могут и не обнаруживаться в течение многих лет после беременности [104].

Одной из вероятных теорий корреляции послеродовых ССЗ с ГСД и ПЭ является стойкость эндотелиальной дисфункции. Так, ПЭ возникает в результате неадекватной инвазии цитотрофобласта в спиральные маточные артерии и как следствие возникает недостаточная плацентация, которая вызывает снижение кровотока из-за нарушения ремоделирования спиральных артерий. Вместе с тем компенсаторно происходит увеличение кровяного давления, активация провоспалительных сигнальных путей, что приводит к выбросу цитокинов, которые вызывают эндотелиальную дисфункцию. При ГСД также отмечаются сосудистые изменения, а именно дисфункция эндотелия, в генезе которой ведущее место отводят инсулинорезистентности [92].

В зависимости от времени манифестации выделяют раннюю (до 34 недель) и позднюю ПЭ, что обосновывается разными патогенетическими предпосылками к данному заболеванию. Ранняя, чаще тяжелая, ПЭ связана с аномальной плацентацией, дисбалансом про- и антиангиогенных маркеров и недостаточной перфузией плаценты, ассоциирована с высокой перинатальной и материнской заболеваемостью и смертностью. Поздняя ПЭ, чаще умеренная, как правило, сопряжена с метаболическим синдромом матери и не сопровождается плацентарными нарушениями [34]. В связи с этим особый интерес представляет изучение наличия или отсутствия связи ранней и/или поздней ПЭ с ГСД.

Таким образом, современный взгляд на ПЭ при ГСД достаточно противоречив. При анализе литературных данных мы обнаружили больше патогенетической взаимосвязи между этими заболеваниями, нежели реальных клинических особенностей. Данное несоответствие вероятно связано с дизайном исследований последних лет, включающих изучение влияния компенсированного ГСД на течение ПЭ. Но все же если на основании перечисленных выше связей считать ПЭ и ГСД отражением различных компонентов метаболического синдрома во время беременности, а ПЭ как коморбидное состояние при ГСД, изучение клинических особенностей ассоциации этих социально-значимых заболеваний представляется крайне актуальной темой, которой посвящена данная диссертационная работа.

1.2.1 Патогенетические параллели развития преэклампсии и гестационного сахарного диабета

Постулируется, что плацентарная недостаточность (ПН) и нарушение обменных процессов в жировой ткани играют ключевую роль в патофизиологии как ПЭ, так и ГСД. Неконтролируемая метаболическая дисфункция является активатором сигнальных каскадов, происходящих из плаценты и жировой ткани, и вносит вклад в системный воспалительный ответ с последующим развитием эндотелиальной дисфункции. Возникающее в результате некомпенсированных ГСД и ПЭ системное повреждение лежит в основе как ранних, так и поздних осложнений для матери и плода.

В процессе плацентации решающую роль играют ангиогенные факторы, которые поддерживают нормальный сосудистый гомеостаз, имея разнонаправленное действие и находясь в балансе друг с другом. К проангиогенным относят фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и плацентарный фактор роста (PlGF), к антиангиогенным – растворимую fms-подобную тирозинкиназу 1 (sFlt-1). Повышение антиангиогенных факторов склоняет чашу весов к развитию системной эндотелиальной дисфункции [136, 82, 83, 145].

sFlt-1 считается критически важным этиологическим фактором в патогенезе ПЭ. Избыток циркулирующего антиангиогенного протеина sFlt-1 при ПЭ связывает проангиогенные белки PlGF и VEGF (Рисунок 3), снижая выработку NO и повышая концентрацию эндотелина-1, что приводит к нарушению имплантации и плацентации, а также к повреждению эндотелиальных клеток с формированием эндотелиальной дисфункции [174, 179].

Данные литературы об ангиогенных факторах при ГСД немногочисленны и противоречивы. Известно о повышенном уровне PlGF и VEGF, большой массе и разветвленности сосудистой сети плацент при ГСД по сравнению с пациентками без нарушений углеводного обмена. Тем не менее, некоторые исследователи отмечают, что большинство развившихся терминальных ворсин при ГСД незрелые. Однако степень контроля гликемии в данных исследованиях не учитывается. Одни авторы отмечали повышенные уровни всех факторов (и проангиогенных, и

антиангиогенных) при ГСД по сравнению с физиологической беременностью [1], другие отмечали, что уровни sFlt-1 не отличаются от контрольной группы [60]. Особенно интересно итальянское исследование, опубликованное в 2021 году, посвященное изучению экспрессии генов и белков sFlt-1 и PlGF в плаценте и сыворотке крови матери. Беременные пациентки были разделены на 4 группы: женщины только с ГСД, женщины только с ПЭ, женщины с ГСД+ПЭ и женщины с нормально протекающей беременностью. Экспрессия гена PlGF в плаценте была значительно снижена во всех группах при сравнении с контролем. Уровни белка PlGF были значительно увеличены в плазме крови при ГСД и ГСД+ПЭ при сравнении с женщинами с ПЭ и контрольной группой. При сравнении с другими группами экспрессия гена sFlt-1 в плаценте была значительно увеличена при ПЭ, тогда как экспрессия белка sFlt1 в плазме крови была значительно снижена в группе ГСД+ПЭ. Наконец, более высокое соотношение sFlt1/PlGF в материнской крови у женщин с ПЭ на фоне ГСД связано с началом ПЭ, хотя и характеризуется менее тяжелой эндотелиальной дисфункцией с точки зрения ангиогенных биомаркеров [148]. Но авторы отмечают, что более выраженное смещение ангиогенного профиля в сторону антиангиогенного фактора было зарегистрировано в группе женщин с изолированной ПЭ.

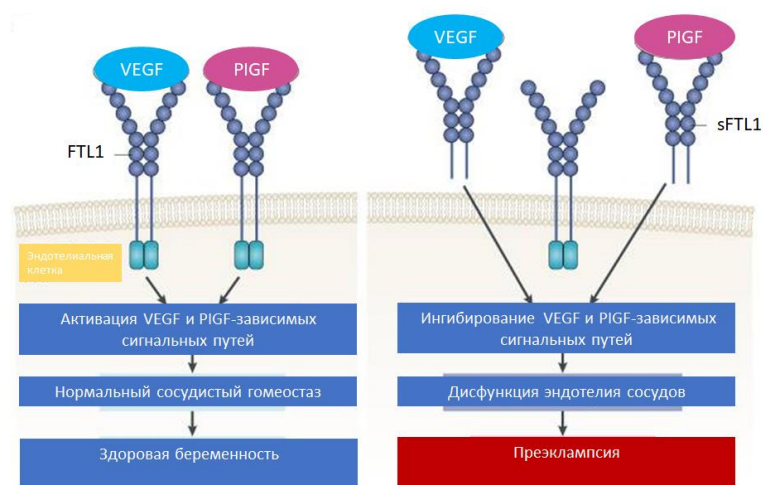


Рисунок 3 – Баланс ангиогенных и антиангиогенных факторов при нормальной беременности и ПЭ

В мировом акушерском сообществе именно ожирение признано ведущим патогенетическим фактором патологического течения беременности и родов [156]. Известно, что ожирение является фактором риска и ПЭ и ГСД, в связи с чем многие считают его звеном, объединяющим эти заболевания [104, 179, 110]. Кроме того, ожирение увеличивает риск развития СД 2 типа и ССЗ заболеваний в будущем, также как ПЭ и ГСД [47]. В связи с этим по аналогии с триадой рисков повышенной гинекологической заболеваемости, ассоциированной с метаболическими нарушениями, включающих ожирение, артериальной гипертензией и СД, на основании патогенетического параллелизма правомерно выделить аналогичную триаду беременности: ожирение, ПЭ и ГСД.

В последнее десятилетие значительно расширилось наше понимание роли ожирения в реализации атеросклероза и других повреждений сосудов за счет вызываемых им воспалительных процессов. В литературе отмечено, что при беременности, протекающей на фоне ожирения и ГСД, в плаценте усиливаются воспалительные процессы, окислительный стресс, происходят нарушения метаболизма липидов и гормонов [70]. Все это негативно влияет на функцию плаценты и потенцирует развитие ПЭ и аномального роста плода [80].

При инсулинорезистентности, часто сопутствующей ожирению, происходят нарушения липидного профиля и увеличивается образование свободных жирных кислот (СЖК), что вызывает еще большую резистентность к инсулину как в мышцах, так и в печени. Дислипидемия, вызванная инсулинорезистентностью, постулируется как значительный фактор риска ССЗ, поскольку она характеризуется повышением уровня циркулирующих триглицеридов и СЖК на фоне снижения уровней ЛПВП [61]. На модели культуры клеток *in vitro* было продемонстрировано, что насыщенные СЖК вызывают липоапоптоз трофобластов плаценты [168]. Было показано, что поглощение жирных кислот плацентой при материнском ожирении является результатом усиления этерификации липидов за счет увеличения синтеза ферментов, участвующих в β -окислении жирных кислот [171]. Ввиду того, что перекисное окисление липидов происходит в митохондриях, этот путь является объяснением реализации эндотелиальной дисфункции на фоне ожирения при ГСД и ПЭ за счет

митохондриальных нарушений, детерминирующих увеличение продукции АФК и усиление передачи провоспалительных сигналов иммунными клетками. Таким образом, реализуется обратная отрицательная связь, при которой инсулинорезистентность и метаболические клеточные нарушения способствуют увеличению продукции АФК, пагубно влияющих на eNOS и NO, а повреждение сосудов, возникающие в результате нарушенного липидного профиля и отложения липидов в их стенке на фоне окислительного стресса, вызывают еще большую воспалительную реакцию, сопровождающуюся высвобождением хемоаттрактантов и цитокинов, что еще больше увеличивает инсулинорезистентность и эндотелиальную дисфункцию [136].

1.2.2 Потенциальные молекулярные биомаркеры преэклампсии при гестационном сахарном диабете

Для улучшения и упрощения диагностики ГСД и ПЭ на сегодняшний день предложено множество биомаркеров, пока широко не вошедших в клиническую практику. Особый интерес представляет поиск такого маркера, на основании которого можно было бы прогнозировать их развитие еще до клинической манифестации с целью своевременных профилактических и лечебных мероприятий. Кроме того, в свете данного обзора, еще больший интерес представляет поиск маркеров ПЭ, развивающейся на фоне ГСД. Стоит отметить, что в литературе количество публикаций по данной теме малочисленно, поэтому мы выделили ряд маркеров, оценивающих патогенетические параллели между ПЭ и ГСД, экспрессия которых подтверждена при обоих заболеваниях.

Согласно современным исследованиям, количество тромбоцитов в плазме крови не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для диагностики ПЭ ввиду физиологических изменений гемостаза во время беременности. Однако при прогрессировании ПЭ в большинстве наблюдений имеет место тромбоцитопения, нарастающая параллельно тяжести ПЭ [6, 78]. Отсюда следует, что профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты у беременных с высоким риском развития ПЭ представляется оправданным за счет потенциального патогенетического воздействия на функцию тромбоцитов [167]. В

двух последних систематических обзорах и метаанализах (2018, 2019 г. г.) было продемонстрировано, что у женщин с ПЭ MPV был значительно больше чем у женщин без ПЭ [135, 149]. Таким образом, доступный в клинической практике и легко определяемый средний объем тромбоцитов, представляется наиболее простым и многообещающим биомаркером для ранней диагностики и прогнозирования развития ПЭ.

Универсального биомаркера развития ПЭ на фоне ГСД не обнаружено, что представляет особый интерес ввиду патогенетической ассоциации этих заболеваний. Доступный в любом медицинском учреждении клинический анализ крови, выполняемый автоматизировано с расчетом всех гематологических параметров, является еще не исчерпанным резервом для исследований, а в свете данного обзора количественные и морфометрические показатели, как и гематологические индексы требуют уточнения при ПЭ, развивающейся на фоне ГСД, в качестве возможного прогностического инструмента.

1.3 Акушерские и перинатальные осложнения при гестационном сахарном диабете и преэклампсии

ГСД является крайне важной и актуальной проблемой современной диабетологии в связи с потенциальной угрозой возникновения акушерских и перинатальных осложнений, особенно при его суб- и декомпенсированных формах. При отсутствии лечения ГСД частота нарушений развития плода резко возрастает, что приводит к высокой перинатальной смертности. Согласно результатам 13-летнего итальянского когортного исследования ПЭ является одним из наиболее частых осложнений ГСД [100]. В свою очередь ПЭ входит в пятерку причин материнской смертности в мире. При тяжелом течении ПЭ оказывает полисистемное действие на организм беременной, нарушая работу почек, печени, головного мозга, свертывающей системы крови, а также фетоплацентарного комплекса, что вызывает гипоксию и неблагоприятно сказывается на состоянии плода, чаще всего вызывая ЗРП (Таблица 6).

Таблица 6 – Осложнения ПЭ (адаптировано) [162]

Органы и системы	Осложнения
Сердечно-сосудистая система	Тяжелая системная АГ, отек легких, Тромбоэмболия легочных артерий, микроциркуляторные нарушения
Почки	Олигурия, острая почечная недостаточность
Свертывающая система крови	Гемолиз, тромбоцитопения, ДВС-синдром
Нервная система	Эклампсия, отек головного мозга, синдром задней обратимой энцефалопатии
Глаза	Амауроз (потеря/ослабление зрения), кровоизлияние в сетчатку, отек диска зрительного нерва
Печень	Дисфункция, ишемия, гематома, разрыв капсулы
Плацента	Ишемия, тромбоз, отслойка плаценты, гипоперфузия плода

Встречаются исследования, которые демонстрируют отсутствие тотальной связи ГСД с возникающими осложнениями [73]. Гипергликемия матери является факторов, повышенного риска ПЭ, ПВР, большой массы плода для гестационного возраста [134], задержку роста плода [75], может влиять на неокортикальный нейрогенез [133]. Абсолютный риск этих осложнений у беременных с ГСД, диагностированным с использованием критериев IADPSG, варьируется от 1,8% для дистонии плечиков до 16,6% для неонатального ожирения (Таблица 7).

Таблица 7 – Результаты исследования НАРО и НАРО-FUS (адаптировано) [108, 95]

Осложнения	ГСД, %	Не ГСД, %	Статистическая значимость, p
ПЭ	9,1	4,5	p <0,001
ПВР (<37 недель)	9,4	6,4	p <0,001
Первичное КС	24,4	16,8	p <0,001
Дистония плечиков или родовая травма плода	1,8	1,3	p <0,01
Масса тела при рождении выше 90 перцентилья	16,2	8,3	p <0,001
Процентное содержание жира в организме новорожденного выше 90 перцентилья	16,6	8,5	p <0,001
Уровень С-пептида пуповинной крови выше 90 перцентилья	17,5	6,7	p <0,001
Неонатальная гипогликемия	2,7	1,9	p <0,001
Поступления в реанимацию новорожденных	9,1	7,8	p <0,01
Отдаленные осложнения			
Диабет у матери	10,7	1,6	p <0,001
Нарушение толерантности к глюкозе у матери	41,5	18,4	p <0,001
Избыточный вес или ожирение у ребенка	39,5	28,6	p <0,001
Ожирение у ребенка	19,1	9,9	p <0,001
Процентное содержание жира в организме новорожденного больше, чем 85 перцентилья	21,7	13,9	p <0,001
Нарушение толерантности к глюкозе у детей	10,6	5,0	p <0,001
Диабет у ребенка	0,3	0,2	p >0,05

Таким образом, все осложнения, перечисленные в Таблице 7, за исключением развития СД у детей, действительно имеют прямую зависимость с ГСД.

По данным российских исследователей, у беременных с ГСД высока частота таких акушерских осложнений как поздняя ПЭ, ПН, многоводие, преждевременный разрыв плодных оболочек, макросомия, диабетическая фетопатия, дистоция плечиков и аномалии родовой деятельности [19]. Интересно исследование немецких ученых, опубликованное в 2021 году, о влиянии гипергликемии на миоэлектрическую активность матки. Было показано, что миоэлектрическая активность человека реагирует на кратковременное воздействие (48 часов) высоких концентраций глюкозы за счет регуляции экспрессии определенных микро-РНК и их нижележащих мишеней, что может теоретически объяснить развитие аномалий родовой деятельности у пациенток с некомпенсированным ГСД [116].

Несмотря на заключение НАРО, связь ГСД с известными осложнениями ставится под сомнение. Вероятно, это напрямую связано со степенью компенсации ГСД. Landon M.V. et al. (2009) продемонстрировали, что адекватное лечение ГСД, заключающееся в соблюдении диеты, мониторинговании уровня глюкозы в крови и при необходимости инсулинотерапии, на 67% снижает частоту акушерских и перинатальных осложнений (Таблица 8) [44].

Таблица 8 – Осложнения и исходы ГСД в зависимости от лечения (адаптировано) [123]

Параметр	Женщины с ГСД, получающие лечение	Женщины с ГСД, не получающие лечение	Относительный риск (ОР)	Статистическая значимость, p
Неонатальные исходы	n = 485	n = 473	-	-
Вес при рождении, г	3302±502,4	3408±589,4	-	p <0,001
Вес при рождении более 4000 г	28/477 (5,9)	65/454 (14,3)	0,41 (0,26–0,66)	p <0,001
Большой для гестационного возраста вес, n (%)	34/477 (7,1)	66/454 (14,5)	0,49 (0,32–0,76)	p <0,001
Жировая масса, г	427,0±197,9	464,3±222,3	-	p=0,003
Материнские осложнения	n = 476	n = 455	-	-
КС, n (%)	128 (26,9)	154 (33,8)	0,79 (0,64–0,99)	p=0,02

Параметр	Женщины с ГСД, получающие лечение	Женщины с ГСД, не получающие лечение	Относительный риск (ОР)	Статистическая значимость, p
Дистоция плечиков, n (%)	7 (1,5)	18 (4,0)	0,37 (0,14–0,97)	p=0,02
ПЭ, n (%)	12 (2,5)	25 (5,5)	0,46 (0,22–0,97)	p=0,02
ПЭ или гестационная гипертензия, n (%)	41 (8,6)	62 (13,6)	0,63 (0,42–0,96)	p=0,01
Прибавка в весе, кг	2,8±4,5	5,0±3,3	-	p <0,001

Как видно из Таблицы 8, женщины, получающие адекватное лечение ГСД, реже имеют такие неблагоприятные последствия гипергликемии как макросомия, увеличение веса и жировой массы, несоответствующих гестационному возрасту плода, дистоции плечиков, КС, ПЭ и гестационной гипертензии, а также прибавке в весе во время беременности. В систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в 2021 году, также было подтверждено положительное влияние лечения ГСД на снижение частоты ПЭ, макросомии, КС и дистоции плечиков [177].

Таким образом, наблюдающееся снижение частоты осложнений, напрямую связанных с ГСД, как в реальной клинической практике, так и по данным медицинской литературы, объясняется своевременностью лечебных и профилактических мероприятий, но все-таки не достигает 100% эффективности. В связи с этим, особенно при сочетании ГСД с ПЭ, требуются новые подходы к улучшению исходов беременности и родов, где особенно внимание стоит уделять методам и срокам родоразрешения как потенциальным способам снижения материнских и перинатальных осложнений.

1.4 Методы и сроки родоразрешения при гестационном сахарном диабете в сочетании с преэклампсией

На сегодняшний день не существует единого алгоритма относительно выбора методов и сроков родоразрешения беременных с ГСД в сочетании с ПЭ. Учитывая вышеописанные связи этих заболеваний и взаимо-отягощающие неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы, разработка алгоритма ведения таких пациенток представляется крайне актуальной задачей.

В РФ алгоритм действий врача определяют клинические рекомендации по соответствующим нозологиям. Согласно проекту клинических рекомендаций «Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение» (2020 г.) определены сроки и методы родоразрешения пациенток с ГСД [27]. Так, в зависимости от осложнений у женщин с ГСД необходимо определить тактику родоразрешения на сроке 36 недель беременности с целью оптимизации маршрутизации пациентки. При отсутствии осложнений рекомендуется госпитализировать женщину в акушерский стационар 2-го или 3-го уровней и родоразрешать не позднее 41-й недели беременности. При наличии осложнений необходимо госпитализировать беременную с ГСД не позднее 38 недель беременности в акушерский стационар 3-го уровня и родоразрешать не позднее 39 недель беременности с целью профилактики материнских и перинатальных осложнений. Методы как досрочного, так и планового родоразрешения определяются по общепринятым в акушерстве показаниям. Преиндукция и индукция родов, КС при ГСД также проводятся согласно общепринятым акушерским показаниям и действующим протоколам. Но при наличии диабетической фетопатии при весе плода более 4200 г и при отсутствии неосложненных самопроизвольных родов крупным плодом в анамнезе для профилактики родового травматизма матери и плода в связи с риском дистоции плечиков необходимо плановое КС. Также отмечается важность мониторинга уровня глюкозы в родах у пациенток с ГСД, находящихся на инсулинотерапии.

В рекомендациях АСОГ (2019 г.) сроки родоразрешения женщин с ГСД несколько отличаются [50]. Так, при неосложненном ГСД, компенсированном диетотерапией, оптимальными сроками родоразрешения считают от 39 до 41 недели беременности, а при неосложненном ГСД, компенсированном инсулинотерапией – от 39 до 40 недель беременности. При осложненном течении ГСД рекомендуемых сроков родоразрешения не указано, исходя из принципа индивидуального подхода.

Современные методики программированных родов явились достойной альтернативой кесарева сечения, что позволило персонифицировать родоразрешение при ГСД [26].

В отношении ПЭ в РФ действуют клинические рекомендации «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2021 г.) [4]. Тактика ведения женщин с ПЭ прежде всего зависит от степени тяжести состояния беременной и гестационного срока (Таблица 9). Как видно из представленных в ней данных, тактика ведения женщин с ПЭ делится на выжидательную и активную.

Выжидательная тактика используется для пролонгирования беременности с целью улучшения перинатальных исходов, при исключении серьезных негативных последствий для матери. Такая тактика имеет преимущества при умеренной ПЭ и обеспечивается непрерывным мониторингом состояния матери и плода. У пациенток без выраженных осложнений ПЭ рекомендуется родоразрешение в 37 недель беременности в качестве предпочтительной лечебной тактики, а преимущественным методом родоразрешения является индукция родов.

Таблица 9 – Ведение ПЭ в зависимости от степени тяжести (адаптировано) [4]

Мероприятие	Преэклампсия умеренная	Преэклампсия тяжелая
Тактика	Выжидательная (обследование, тщательное наблюдение)	Активная
Госпитализация	Для обследования в отделение патологии беременности в акушерские стационары 3–2 уровня	Обязательная госпитализация в ОРИТ акушерского стационара 3 уровня, в случае невозможности – 2 уровня
Специфическая терапия	-	Профилактика и лечение судорог Антигипертензивная терапия
Родоразрешение	-	В течение 6–24 часов (экстренно - при прогрессировании симптомов/ухудшении состояния плода)

Показаниями к прекращению выжидательной тактики и немедленному родоразрешению являются неконтролируемая медикаментозно стойкая гипертензия, головная боль, нарушение зрения, боли в эпигастрии или абдоминальные боли, кровяные выделения, снижение двигательной активности плода, ухудшение показателей крови и изменение состояния плода. Активная тактика ведения показана беременным с тяжелой ПЭ, которая заключается в обязательной госпитализации женщины в ОРИТ стационара 3-го уровня,

профилактике и лечении судорог, антигипертензивной терапии и срочном/экстренном родоразрешении на фоне мониторинга витальных функций матери и плода.

Стоит отметить, что данные литературы, посвященные осложнениям, срокам и методам родоразрешения беременных с ГСД в сочетании с ПЭ, противоречивы и немногочисленны, особенно их мало в зарубежной литературе. По данным Т.А. Путиловой и соавт. (2020), ожирение чаще было выявлено у пациенток с ПЭ (70,6% против 32,0%; $p < 0,05$), ГСД был выявлен у женщин с ПЭ в более раннем сроке беременности, чем без ПЭ (I триместр: 44,1% против 24,0%, $p = 0,045$; II триместр: 27,9% против 14,0%, $p = 0,012$; III триместр: 27,9% против 62,0%, $p = 0,041$) [28].

В исследовании Фартуниной Ю. В. (2017) при сравнении течения беременности и родов 35 женщин с ПЭ в сочетании с ГСД (1 группа) и 82 беременных с ПЭ без ГСД (2 группа) было выявлено, что из акушерских осложнений достоверно чаще в 1 группе отмечалась угроза прерывания беременности (42,9%); тяжелая ПЭ была зафиксирована у 6 (17,1%) пациенток 1 группы, что стало показанием для родоразрешения; хроническая ПН встречалась у 20% 1 группы и 22% у 2-ой, но суб- и декомпенсированные ее формы чаще выявляли при наличии ГСД (5,7% и 8,6% соответственно); у пациенток с ГСД (79,3%) в сравнении со 2 группой (65,9%) чаще регистрировали позднюю форму ПЭ с манифестацией после 34 недель, также чаще встречались макросомия плода (17,1%) и многоводие (10%), но признаки диабетической фетопатии зарегистрированы не были. У всех исследованных женщин с ГСД коррекция гипергликемии проводилась диетотерапией. Отмечался высокий процент операций КС в обеих группах (1 группа – 71,4%, 2 группа – 70,7%). Показаниями были тяжелая ПЭ, отсутствие эффекта от лечения умеренной ПЭ, аномалии родовой деятельности, рубец на матке. ПВР зафиксированы в 1 группе в 37,1% случаев, во 2–42,7%. Роды крупным плодом достоверно чаще состоялись у беременных с ГСД. Перинатальные исходы статистически значимо не отличались [36].

Исследование Беттихер О.А. и соавт. (2019), продемонстрировало, что ПЭ в сочетании с ГСД характеризуется более мягким течением и с лучшими исходами для матери и плода по сравнению с изолированным течением ПЭ. Стоит отметить,

что в этом исследовании ГСД во всех случаях был хорошо компенсирован, а назначение инсулинотерапии в группе ГСД + ПЭ ассоциировано с лучшими исходами для беременной и плода по сравнению с пациентками, находившимися на диетотерапии [37].

Таким образом, результаты не столь обширного количества и высокого качества исследований с позиций доказательной медицины, посвященных течению беременности и родов у пациенток с ПЭ на фоне ГСД, частично противоречат друг другу, но прослеживаются и общие тенденции: увеличение частоты ПВР (от 25 до 50%) и родоразрешений путем операции КС (от 40 до 71,4%), хронической ПН (от 20 до 86%), макросомии, родов крупным плодом и преимущественно манифестацией поздней формы ПЭ. Противоречия перечисленных исследований преимущественно связаны с дизайном и критериями включения, так как вполне логично, что у женщин, неподверженных адекватной коррекции ГСД, исходы беременности и родов значительно хуже. Вероятно, именно поэтому в работе Беттихер О.А. и соавт. (2019), ПЭ на фоне компенсированного ГСД характеризовалась более мягким течением и лучшими исходами. Но главной акушерской проблемой сочетания ГСД и ПЭ является высокая частота оперативного родоразрешения, которая является зеркальным отражением невысокой эффективности профилактики и лечения данных заболеваний.

Альтернативой оперативному родоразрешению в современной акушерской практике все чаще становятся программированные роды, которые, по мнению многих исследователей, являются резервом снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. В систематическом обзоре и метаанализе 2021 года отмечено увеличение индуцированных родов у женщин с ГСД и улучшение их исходов [177]. В ретроспективном исследовании В. Е. Радзинского и соавт. применение методики программированных родов при родоразрешении беременных с ГСД позволило снизить частоту КС в 2,1 раза, частоту переломов ключиц новорожденных в 7 раз и частоту перинатального поражения центральной нервной системы новорожденных в 1,7 раза [40].

Программированные роды у пациенток с ГСД являются своеобразной контраверсией консервативному подходу (выжидательная тактика и плановое КС),

позволяющей эффективно снизить частоту КС без ухудшения перинатальных исходов. Также в работе отечественных ученых, посвященной анализу исходов программированных родов у пациенток с ГСД и ПЭ, относящихся к группе высокого риска перинатальных осложнений, было выявлено снижение частоты КС до 15,6% и снижение родового травматизма в 1,5 раза, что позволяет считать их методом выбора родоразрешения в изучаемой когорте [5], но, учитывая малое количество научных работ, необходимы дополнительные исследования.

Именно ввиду отсутствия четких и доказанных рекомендаций настоящее диссертационное исследование и было посвящено разработке, внедрению в клиническую практику и оценке эффективности алгоритма ведения беременных с ГСД и ПЭ с учетом влияния такого важного конфаундера, как НЖО.

ГЛАВА 2. ПРОГРАММА, КОНТИНГЕНТ, АТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее открытое наблюдательное проспективное исследование выполнено в период 2017–2021 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (зав. кафедрой — засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский) медицинского института (МИ) ФГАОУ ВО РУДН (ныне — имени Патриса Лумумбы) — в «Родильном доме №25» ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы (гл. врач — к.м.н. М.А. Оленева).

Родильный дом №25 – представитель старейших родильных домов Юго-Западного округа и мегаполиса, с октября 2014 года являлся филиалом ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова Департамента Здравоохранения г. Москвы, одним из двух профильных медицинских учреждений г. Москвы для беременных с эндокринными заболеваниями. Данная профильность учреждения объясняет долю осложнений беременности (более 1/4) сахарным диабетом, многократно уступающей частоте ПЭ (около 3%) (Рисунок 2.1, а) и родоразрешения путем КС (до 27,8%) (Рисунок 2.1, б).

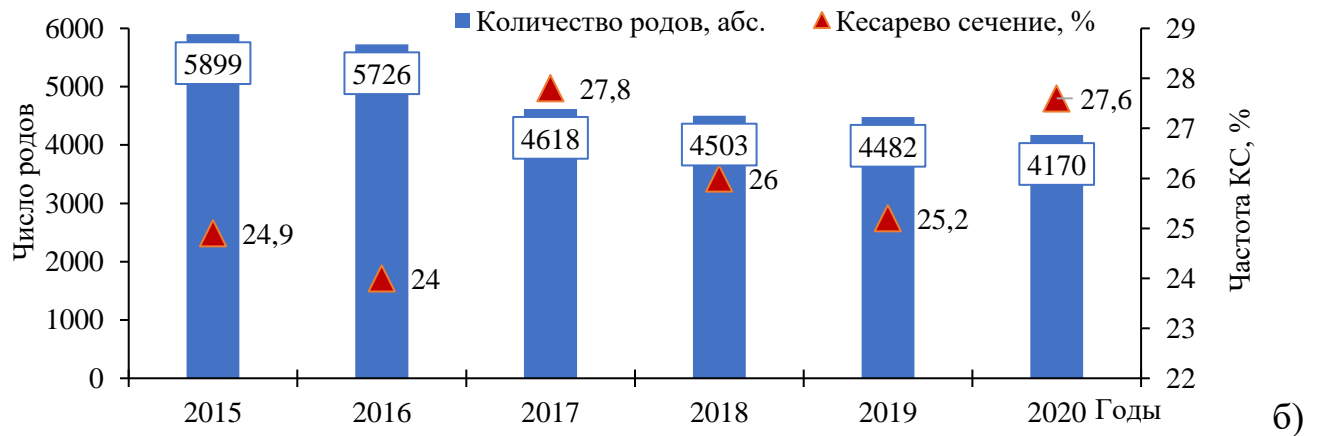
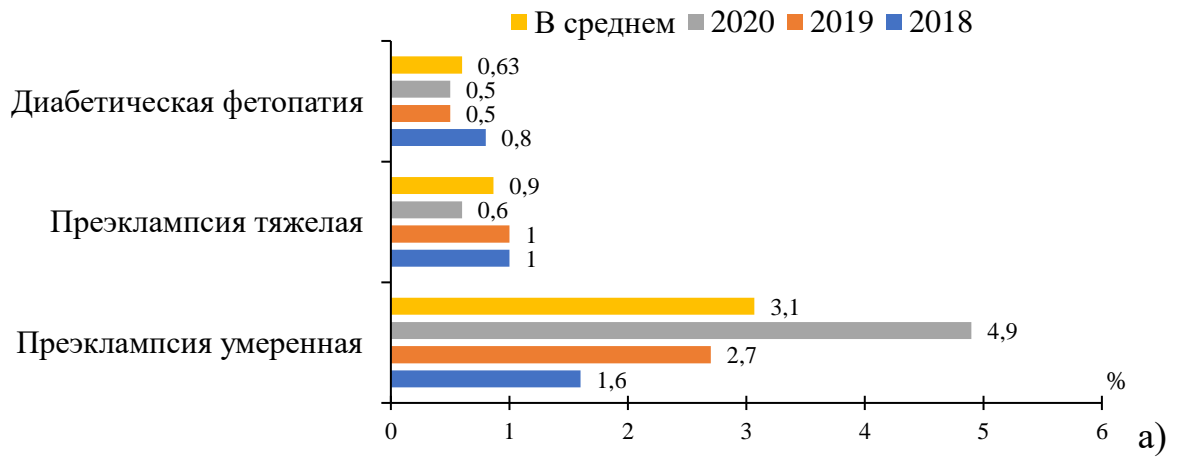


Рисунок 2.1 – Частота основных показаний к КС (а), количество родов и частота КС (б) в период 2018–2020 гг. в Родильном доме №25 ГKB №1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы

Частота программированных родов от их общего числа составила около 2,3% (96 из 4170) (Рисунок 2.2, а).

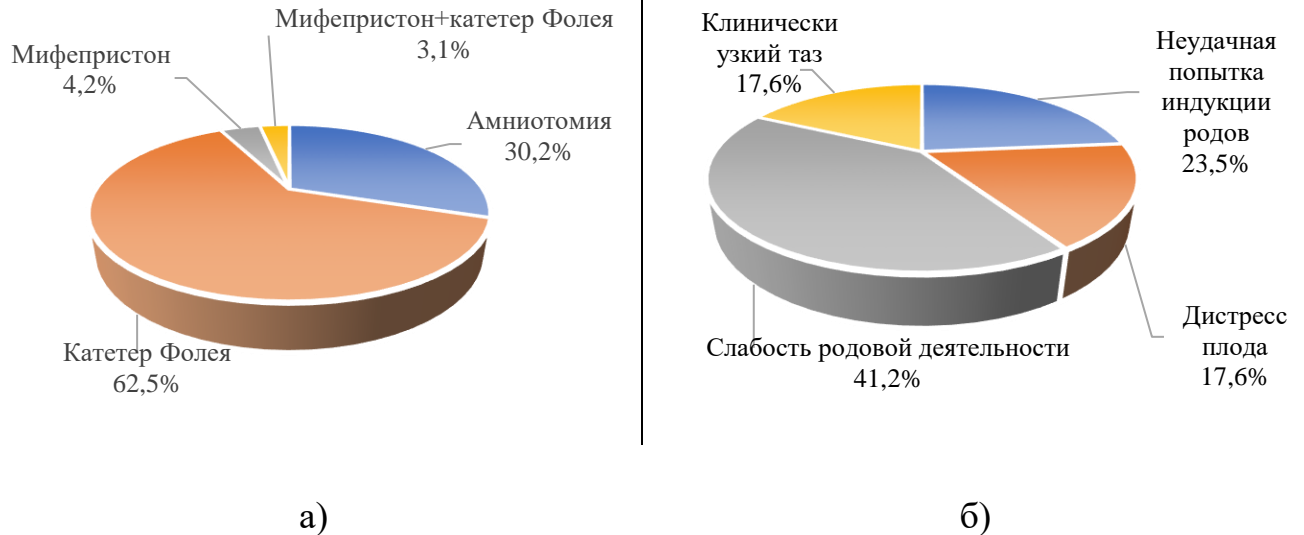


Рисунок 2.2 – Структура методов преиндукции и индукции родов (а) и показания к КС по причине ее неудачи (б)

Очевидным лидером структуры программированных родов принадлежало преиндукции родов, более всего – механическим методам (более 2/3); частота индукции родов – более чем двукратно уступала им (1/3); медикаментозные методы составляли меньшинство (менее 10%). 17,7% программированных родов требовали отказ от вагинального родоразрешения в пользу КС по причинам, указанным на Рисунке 2.2, б.

Методом сплошной выборки были отобраны 1217 историй родов, осложненных ГСД, из числа которых формировали исследуемую группу, соответствующую всем критериям включения (n=204). Исследуемая группа была стратифицирована в зависимости от присоединения преэклампсии: основную когорту составили беременных с ГСД и преэклампсией (n=70), когорту сравнения - 134 женщины с ГСД, у которых преэклампсия не развилась. Для оценки влияния НЖО на исход беременности обе когорты были дополнительно разделены на четыре группы: две с наличием НЖО [НЖО+; n=47 в основной когорте (первая группа) и n=99 в когорте сравнения (третья группа)] и две без НЖО [НЖО-; n=23 в основной когорте (вторая группа) и n=35 в когорте сравнения(четвертая группа)]. НЖО рубрифицировали как ожирение (Е66.0). (Рисунок 2.3).

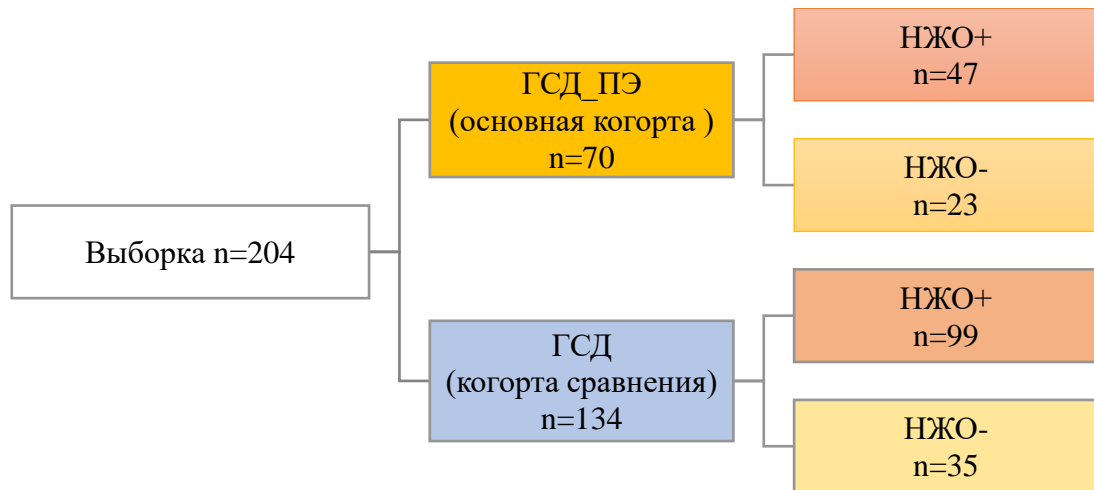


Рисунок 2.3 — Дизайн формирования клинических групп.

Примечание: «+» – фактор имеется; «-» – фактор отсутствует

Критериями включения в исследование послужили: наличие ГСД (O24.4 Сахарный диабет, развившийся во время беременности; O24.9 Сахарный диабет при беременности неуточненный); одноплодная беременность; срок беременности 37 нед 0 дней - 41 нед 6 дней; живой плод; затылочное предлежание плода, передний вид; информированное согласие беременной на осуществление всех необходимых лечебно-диагностических мероприятий. Критерий включения в основную когорту — умеренная преэклампсия: O11 Преэклампсия, наложившаяся на хроническую гипертензию; O12 Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии; O12.1 Вызванная беременностью протеинурия; O12.2 Вызванные беременностью отеки с протеинурией; O13 Вызванная беременностью гипертензия; O14.0 Преэклампсия от легкой до умеренной). Критерии исключения: многоплодная беременность; разгибательные предлежания плода; рубец на матке; СД 1-го и 2-го типов, другие специфические типы СД; инсулинотерапия; преэклампсия тяжелой степени; преждевременные роды; анатомически узкий таз; неправильные положения плода; тазовое предлежание; аномалии расположения плаценты; предлежание сосудов пуповины, пять и более родов в анамнезе; опухоли матки, препятствующие рождению плода; конизация ШМ в анамнезе, выраженная рубцовая деформация, злокачественные новообразования ШМ; экстрагенитальные заболевания в стадии суб- и декомпенсации; суб- и декомпенсированная плацентарная недостаточность; пороки

развития плода; нежелание женщины участвовать в исследовании. Программа исследования представлены на Рисунке 2.4.



Рисунок 2.4 — Программа исследования

Обследование пациенток соответствовало требованиям Приказа МЗ РФ №572н от 01.11.2012 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»; Приложения 4 Приказа МЗ РФ от 05.11.98 № 323 «Об отраслевых стандартах объемов акушерско-гинекологической помощи», Приказа МЗ РФ № 1130н от 20.10.2020 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология»; клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2021). Всем участницам исследования проводили сбор анамнеза, объективное исследование и акушерское обследование, а также лабораторно-инструментальные методы исследования, предусмотренные нормативными документами.

Рассчитывали индекс массы тела до беременности (ИМТ) по Кетле: $ИМТ = M/P^2$, где M – масса тела, в кг, P – рост, в метрах. Значения ИМТ интерпретировали как $< 18,5$ – ниже нормального веса; $\geq 18,5$ и $< 25,0$ – нормальный вес; $\geq 25,0$ и < 30 – избыточный вес; ≥ 30 и < 35 – ожирение I степени; ≥ 35 и < 40 – ожирение II степени; ≥ 40 – ожирение III степени.

Степень перинатального риска оценивали путем подсчета суммы баллов по шкале перинатального риска (Радзинский В. Е., Князев С. А., Костин И. Н., 2018) в динамике, в период гестации, перед родами и интранатально. Трактовали как низкую степень риска – до 15 баллов; среднюю – от 15 до 25 баллов; высокую – более 25 баллов.

Диагностику ГСД, преэклампсии и углубленное обследование производили в соответствии с Приказом МЗ РФ № 572н от 01.11.2012 и клиническими протоколами: «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» № 15–4/10/2-9478 от 17.12.2016, «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» №15–4/10/2-3483 от 07.06.2016, «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде». ГСД верифицировали на основе критериев: гликемия натощак $\geq 5,1$ ммоль/л в венозной плазме; при выполнении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы – гликемия

натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, но $<7,0$ ммоль/л, через 1 ч после нагрузки $\geq 10,0$ ммоль/л, через 2 ч - $\geq 8,5$ ммоль/л.

Уровни плацентарного фактора роста (PlGF) и растворимой fms-подобной тирокиназы-1 (sFmlT) определяли при помощи автоматизированного анализатора Roche Cobas e 411 (Roche), использующего запатентованную технологию электрохемилюминесценции.

Трансвагинальное УЗИ выполняли с помощью ультразвукового аппарата сложного сканирования «GE Voluson E8» (GE Healthcare, USA) с использованием датчика C1-5-D — конвексный датчик 2–5 МГц для абдоминальных и акушерско-гинекологических исследований. При доплерометрическом исследовании состояния фетоплацентарной системы изучали кривые скоростей маточно-плацентарного кровотока — в маточных артериях, их ветвях (спиральные артерии) и артерии пуповины с расчетом индекса резистентности (ИР).

Мониторный контроль за сердечной деятельностью плода (кардиотокографию - КТГ) и сократительной деятельностью матки осуществляли с помощью аппарата Oxford Medical Sonicaid Team (Oxford Medical) с датчиком сердечных сокращений (ЧСС) плода/плодов с одновременной регистрацией маточной активности.

К программированному относили родоразрешение при наличии медицинских показаний или с целью профилактики осложнений беременности (высокая степень перинатального и материнского риска), проводимое с учетом «зрелости» ШМ путем родовозбуждения в дневное время. Степень «зрелости» ШМ определяли по сумме баллов по шкале Бишоп (1964): 0–5 баллов – «незрелая»; 6 -7 баллов – «недостаточно зрелая»; 8-10 баллов – «зрелая».

Родоразрешение осуществляли согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ: «Нормальная беременность» (2019), «Медицинская помощь матери при установленном или предполагаемом несоответствии размеров таза и плода. Лицевое, лобное или подбородочное предлежание плода, требующее предоставления медицинской помощи матери» (2021), «Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери» (2022), «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения» (2021), «Роды

одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды)» (2021), «Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение)» (2021), «Затрудненные роды [дистоция] вследствие предлежания плечика» (2022). Для фиксации и оценки динамики родового процесса заполняли гравидограмму.

2.1 Общеклиническое исследование

Общеклиническое исследование включало: сбор данных анамнеза; объективное и акушерское обследование; лабораторно – инструментальные методы исследования.

Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) женщины до беременности по Кетле из данных индивидуальной карты беременных: $ИМТ = M/P^2$, где М – масса тела, в кг, Р – рост, в метрах. Интерпретация значений ИМТ: < 18.5 – ниже нормального веса; ≥ 18.5 и < 25 – нормальный вес; ≥ 25 и < 30 – избыточный вес; ≥ 30 и < 35 – ожирение I степени; ≥ 35 и < 40 – ожирение II степени; ≥ 40 – ожирение III степени.

Оценивали степень перинатального риска путем подсчета суммы баллов факторов пренатального риска по шкале, разработанной Радзинским В. Е. и соавт. (2011) [7]. В данной шкале факторы риска разделены на пять подгрупп: социально-биологические факторы; акушерско-гинекологический анамнез; экстрагенитальные заболевания матери; осложнения беременности и оценка состояния плода. Степень перинатального риска определялась как перед родами, так и в процессе родов в зависимости от суммы баллов: низкая степень риска – до 15 баллов; средняя степень риска – от 15 до 25 баллов; высокая степень риска – более 25 баллов.

Для фиксации и оценки динамики родового процесса заполняли гравидограмму (Приложение 1).

К программированным родам относили родоразрешение при наличии медицинских показаний или в качестве профилактики осложнений беременности (высокая степень перинатального и материнского риска), проводимое с учетом «зрелости» шейки матки путем родовозбуждения в назначенное время.

Степень «зрелости» ШМ определяли по шкале, предложенной Е. Н. Bishop в 1964 г. [68], учитывающей пять оцениваемых параметров (Таблица 2.1): открытие цервикального канала; длину ШМ; высоту стояния предлежащей части плода относительно подвздошных остей; консистенцию ШМ; отношение оси ШМ к проводной оси таза матери.

Таблица 2.1 - Шкала оценки «зрелости» ШМ (по Bishop E. N., 1964)

Признак	Баллы		
	1	2	3
Открытие наружного зева, см	закрыт	1-2	3
Длина ШМ, см	2 и более	1	сглажена
Расположение предлежащей части	над входом в малый таз	между верхним и нижним краем лона	на нижнем краю лона и ниже
Консистенция ШМ	плотная	размягчена	мягкая
Положение ШМ по отношению к крестцу	к крестцу	срединное	в проводной линии

Каждый из этих признаков оценивали по балльной системе, интерпретировали как 0–5 баллов – «незрелая»; 6–7 баллов – «недостаточно зрелая»; 8–10 баллов – «зрелая».

Родоразрешение осуществляли согласно клиническим рекомендациям: «Нормальная беременность» [10]; «Медицинская помощь матери при установленном или предполагаемом несоответствии размеров таза и плода. Лицевое, лобное или подбородочное предлежание плода, требующее предоставления медицинской помощи матери» [13]; «Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери» [22]; «Оперативные влагалищные роды» [16]; «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения» [30]; «Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды)» [31]; «Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение)» [14]; «Затрудненные роды (дистоция) вследствие предлежания плечика» [8].

К программированным родам относили родоразрешение при наличии медицинских показаний или в качестве профилактики осложнений беременности (высокая степень перинатального и материнского риска), проводимое с учетом «зрелости» шейки матки путем родовозбуждения в назначенное время.

При программировании родов принимали во внимание, что индукция родов в 39–40 недель у женщин с ожирением сочетается со снижением частоты макросомии, КС и улучшением перинатальных исходов.

Учитывали, что индукция родов рекомендована при:

- хронической артериальной гипертензии (ХАГ) и контролируемых цифрах АД (до 160/110 мм. рт. ст.) после 37 недель беременности;
- гестационной артериальной гипертензии (ГАГ) с учетом ее тяжести и эффективности терапии в 37 недель беременности и более в качестве предпочтительной тактики для снижения частоты материнских осложнений;
- отсутствии показаний к КС при ПЭ проводить программированное родоразрешение независимо от степени тяжести ПЭ в сроке 37 недель и более для снижения частоты материнских осложнений;
- ГСД без метаболических нарушений и массе плода, соответствующей сроку беременности, в 39–40 недель для снижения перинатальной смертности;
- ГСД для снижения риска мертворождения при предполагаемой массе плода между 3 и 10 перцентилем и нормальных показателях индексов сосудистой резистентности по данным ультразвуковой доплерографии фето-плацентарного кровотока (в артерии пуповины) в 38⁰/₇–39⁶/₇ недель беременности.

2.2 Лабораторные методы исследования

Определяли глюкозу в венозной плазме в лаборатории на биохимических анализаторах или на анализаторах глюкозы после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов.

Диагностику ГСД основывали на следующих критериях: гликемия натощак $\geq 5,1$ ммоль/л (≥ 92 мг/дл) в венозной плазме; при выполнении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы – гликемия натощак $\geq 5,1$ ммоль/л но $<7,0$ ммоль/л (≥ 92 мг/дл но <126 мг/дл), через 1 час после нагрузки $\geq 10,0$ ммоль/л (≥ 180 мг/дл), через 2 часа после нагрузки $\geq 8,5$ ммоль/л (≥ 153 мг/дл).

Лабораторные исследования производились на следующем оборудовании:

- анализатор биохимический Dimension Xpand Plus (Siemens, Германия),

- анализатор "Билимет-К" АБФн-04-НПП-ТМ (ТехноМедика, Россия),
- анализатор биохимический Stat Fax (Awareness Technology, США),
- анализатор гематологический D-3 (DREW Scientific Великобритания),
- анализатор гематологический Penta XL80220, (DREW Scientific Великобритания),
- анализатор кислотно-щелочного равновесия. газов и электролитов крови,
- анализатор крови,
- анализатор мочи Clinitek Atlas (Siemens, Германия),
- анализатор-коагулометр HumaClot Junior (Human, Германия)
- анализатор-экспресс биохимический "Рефлотрон IV"с принтером Boehringer Mannheim (Roche Diagnostic, Германия)
- весы электронные,
- геманализатор Excell (Drew Scientific Co. Limited", Великобритания)

Уровни плацентарного фактора роста (PlGF) и sFmlT определяли при помощи автоматизированного анализатора Roche Cobas e 411, использующего для иммунохимического анализа запатентованную технологию электрохемилюминесценции (ЭХЛ), предназначенного как для количественного, так и для качественного выполнения широкого спектра исследований.

2.3 Инструментальные методы исследования

Трансвагинальное УЗИ выполняли с помощью ультразвукового аппарата сложного сканирования «GLVolusonE8» (GE Healthcare, США)) с использованием датчика - C1-5-D - конвексный датчик 2–5 МГц для абдоминальных и акушерско-гинекологических исследований. Выполняли фетометрию, плацентометрию и доплерометрическое исследование кровотока в системе мать-плацента - плод.

Фетометрия (измерение размеров плода) включала измерение бипариетального размера и окружность головы, диаметра или окружности живота, длины бедренной и плечевой костей. Учитывали показатели нормативных таблиц, разработанных для регионов РФ и европейских стандартов [173, 58]. Оценивали двигательную и дыхательную активность плода, исследовали структуры головного

мозга, скелет, лицевой череп и внутренние органы плода (сердце, легкие, печень, желудок, почки, надпочечники и мочевого пузыря).

Выполняли плацентометрию (измерение размеров плаценты) и определяли степень ее «зрелости» по P. Grannum [103].

Объем околоплодных вод определяли по индексу амниотической жидкости, предложенному Phelan J.P. (1987) – сумме наибольших вертикальных карманов в четырех квадратах [57].

При доплерометрическом исследовании (оценка кровотока в магистральных сосудах плода и маточных сосудах) состояния фетоплацентарной системы изучали кривые скоростей маточно-плацентарного кровотока - в маточных артериях, их ветвях (спиральные артерии) и артерии пуповины, а также плодовой гемодинамики – в аорте и церебральных сосудах плода с расчетом индекса резистентности (ИР). Полученные результаты оценивали по классификации нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, разработанной Стрижаковым А. Н. и соавт. (1989) [9].

Нейросонография (УЗИ головного мозга через большой родничок черепа) была проведена по стандартной методике всем новорожденным с помощью ультразвукового аппарата «GLVolusonE8» (GE Healthcare, США) с использованием датчика - S4-10-D - секторный фазированный датчик 4-9 МГц для исследования сердца у детей и новорожденных, нейросонографии [35].

Во время беременности и в родах мониторинг за сердечной деятельностью плода (кардиотокографию) и сократительной деятельностью матки осуществлялся с помощью аппарата Oxford Sonicaid Team с датчиком сердечных сокращений (ЧСС) плода/плодов с одновременной регистрацией маточной активности.

2.4 Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ данных выполняли при помощи программ Statistica 12.0, Microsoft Excel 2007. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка

(при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова- Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Сравнение двух вариационных рядов количественных показателей при нормальном распределении основывали на t-критерия Стьюдента. Сравнение, при отличном от нормального распределении – критерии U-критерия Манна-Уитни.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Значения $P < 0,05$ считались достоверными.

Различие частот двух исходов оценивали на основании критерия χ^2 , при количестве наблюдений < 10 – критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Сопряженность исходов с изучаемым фактором воздействия оценивали на основании ОШ и его 95%-го ДИ.

Бинарную классификацию исхода (переменные отклика 0 или 1), пороговое (cut-off) значение предиктора (x) основывали на логистической регрессии [11].

Нелинейную связь между изучаемым категориальным фактором и предиктором (-ами) оценивали при помощи обучения автоматизированных нейронных сетей (Automated Neural Networks (SANN) двух архитектур – многослойного плоского персептрона (MLP) и радиальной базисной функции (RBF). Значимой считали частоту (%) правильных ответов обучения сетей более 80%. Оценку информативности входных данных (предикторов) на этапе синтеза нейронных сетей основывали на показателе их чувствительности. Отбирали переменные, без которых анализ терял информативность, и те, исключение которых не наносило ущерб результату [38].

Пороговые (cut-off) значения предикторов определяли при использовании модуля «Скоринговая карта» (Scorecard) → «Оценка качества построенной модели, корректировка модели» (Evaluation and Calibration) → Выбор точек отсечения (Cut-off Point Selection). Качество упорядочивания объектов двух классов основывали на оценке площади под ROC-кривой (Area under the ROC Curve, AUC ROC). Значимым считали AUC ROC от 0,8 и выше.

Оценку различий двух и более групп на основании одного или множества признаков (предикторов) выполняли при помощи дискриминантного анализа. Автоматически рассчитывали компоненты уравнения функции классификации – коэффициенты регрессии (k) и константу, имеющее следующий вид:

$$\text{Группа} = a + k_1 * x_1 + k_2 * x_2 + \dots + k_n * x_n, \text{ где}$$

k_n – коэффициенты регрессии независимых переменных;

k – константа;

x_n – предикторы.

Более вероятными считали исход с наибольшим значением функции классификации. Значимой принимали долю правильных ответов более 80%.

Оценивали коэффициенты корреляции (r) – линейной (Пирсона) и ранговой (Спирмена), а также его значимость (p). Силу корреляционной связи между переменными считали очень слабой при r от 0 до 0,3, слабой – от 0,3 до 0,5, средней – от 0,5 до 0,7, высокой – от 0,7 до 0,9, очень высокой – от 0,9 до 1.

Визуализацию связей подкрепляли контурными графиками (Contour plots), созданными путем адаптации функции 3D-поверхности к 3D-диаграмме рассеяния, эффективные для выявления сложных (интерактивных), нелинейных и немонотонных взаимосвязей между переменными.

Количество выполненных методов исследования и лечебных манипуляций отражено в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 — Количество выполненных методов исследования и лечебных манипуляций

Метод исследования	Количество исследований	Доля от общего количества обследованных женщин
Сбор материала, регистрация данных медицинской документации. Оценка и анализ особенностей анамнеза (социального, соматического, гинекологического, репродуктивного); преконцепционного периода; течения настоящей беременности	204	100%
Общеклиническое обследование	204	100%
Ультразвуковое исследование матки, плода, плаценты, индекса амниотической жидкости, оценка маркеров диабетической фетопатии плода	204	100%
Доплерометрия (пульсовой индекс маточных артерий)	204	100%
Общий анализ крови (показатель тромбоцитов)	204	100%
Биохимический анализ крови (показатели sFlt-1/PlGF; глюкозы)	36	17,64%
Всего		100%

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН

3.1 Медико-социальная характеристика женщин

3.1.1 Общие клинико-анамнестические особенности

В исследуемой выборке возраст женщин широко варьировал от 21 до 46 лет, в среднем превышал 30-летний рубеж ($31,5 \pm 5,5$ лет). Разбивка возрастного диапазона на пятилетние интервалы показала превалирование возраста от 26 до 31 лет (42,2%) (Рисунок 3.1, а).

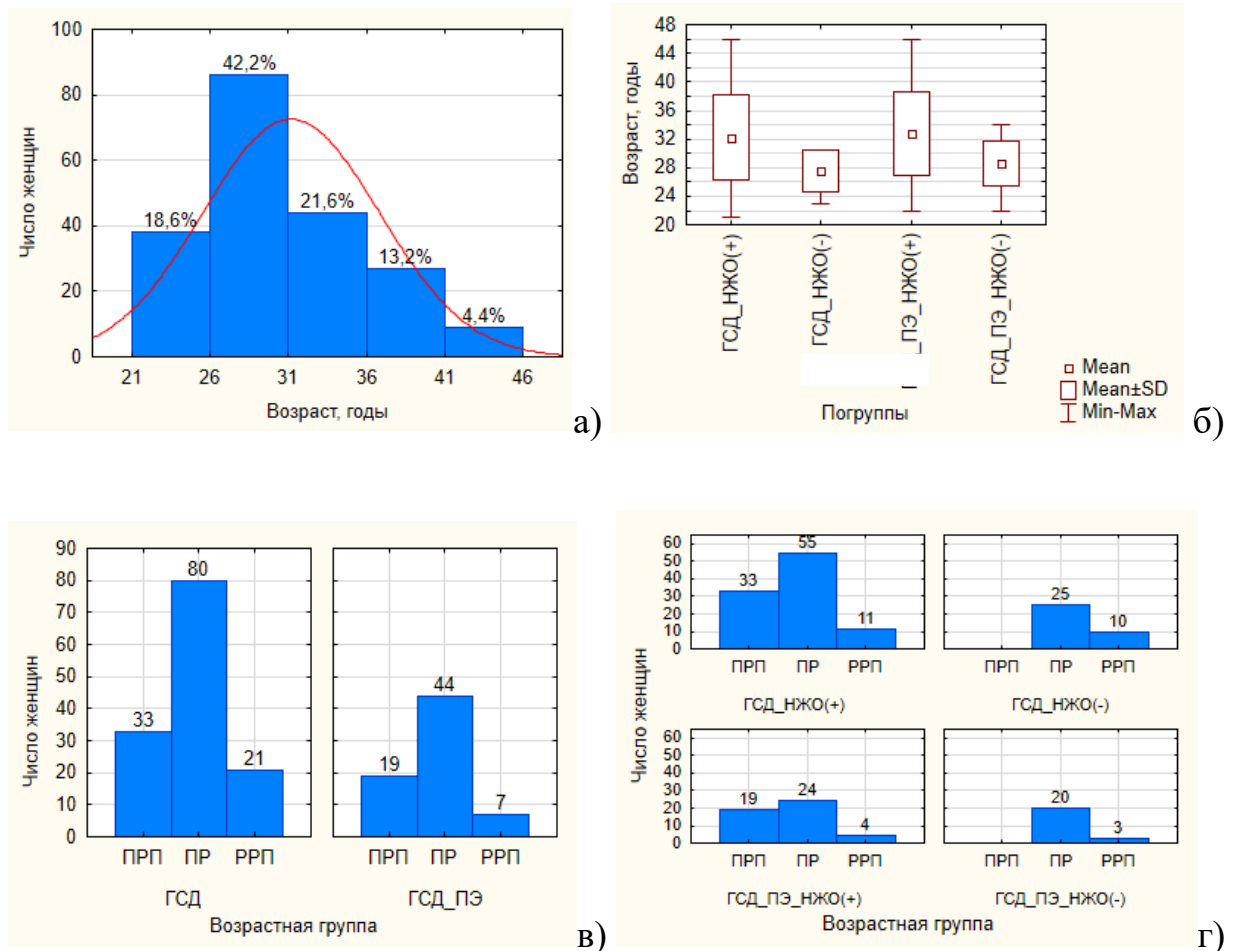


Рисунок 3.1 – Возраст беременных в выборке (а); в средних значениях в группах (б); в соответствии с репродуктивными стадиями STRAW+10 в когортах (в) и группах (г)

Возраст не явился характерным признаком сочетанного с ПЭ ГСД: был сопоставим в когортах ГСД+ПЭ и ГСД ($p=0,66$) (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 — Клиническо-анамнестические особенности

Когорта	Особенности жирового обмена	Возраст беременной, годы (M±SD)
ГСД+ПЭ	НЖО (+)	32,8±5,9
	НЖО (-)	28,5±3,1
	Внутригрупповая значимость различий, p	0,002*
	Всего	31,0±5,7
ГСД	НЖО (+)	32,2±5,9
	НЖО (-)	27,6±3,0
	Внутригрупповая значимость различий, p	<0,001*
	Всего	31,37±5,5
Межгрупповая значимость различий, p		p3-6=0,66 p1-4=0,60 p2-5=0,25

Примечание: * - статистическая значимость различий внутри группы

Значимость различий установлена при сравнении групп (Рисунок 3.1, б; Таблица 3.1). НЖО показало сопряженность с более старшим возрастом, независимо от того, осложнен ГСД ПЭ или нет. В группах НЖО+ средний возраст превышал 30-летний рубеж, в НЖО- – не достигал его. Выявлены более высокие показатели возраста в группах ГСД+ПЭ_(НЖО+) в сравнении с ГСД+ПЭ_(НЖО-) ($p=0,002$) и ГСД_(НЖО+) в сравнении с ГСД_(НЖО-) ($p < 0,001$). При НЖО возраст оказался сопоставим при сочетании ГСД с ПЭ и без нее ($p=0,60$). При отсутствии НЖО межгрупповое сравнение женщин основной и сравниваемой когорт так же не показало значимых отличий ($p=0,25$).

Наибольшее количество женщин соответствовало периоду расцвета (Рисунок 3.1, в), сопоставимое у женщин сравниваемых когорт – ГСД_ПЭ и ГСД ($\chi^2=0,19$, $p=0,66$). К позднему репродуктивному периоду отнесено сопоставимое число женщин групп сравнения ($\chi^2=0,2$, $p=0,70$). Признак «поздний репродуктивный период» продемонстрировал исключительную сопряженность с

НЖО+ (Рисунок 3.1, г) ($\chi^2=25,88$, $p < 0,001$): в когорте ГСД+ПЭ ($\chi^2=12,8$, $p < 0,001$), и ГСД ($\chi^2=15,5$, $p < 0,001$) (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Возраст в соответствии со стадиями репродуктивного периода

Когорты	Репродуктивный период		Значимость различий
	РРП	РРП + ПР	
Межгрупповое различие женщин выборки			
ГСД+ПЭ (n=70)	19 (27,1%)	51 (72,90%)	$\chi^2=0,2$, $\cong=0,70$
ГСД (n=134)	33 (24,6%)	101 (75,4)	
Внутригрупповое различие групп женщин ГСД+ПЭ			
ГСД+ПЭ НЖО (+) (n=47)	19 (40,4%)	28 (59,6%)	$\chi^2=12,8$, $p < 0,001$ *
ГСД+ПЭ НЖО (-) (n=23)	0	23 (100%)	
Внутригрупповое различие женщин с ГСД			
ГСД НЖО (+) (n=99)	33 (33,3%)	66 (66,7%)	$\chi^2=15,5$, $p < 0,001$ *
ГСД НЖО (-) (n=35)	0	35 (100%)	
Межгрупповое различие женщин с НЖО+			
ГСД+ПЭ НЖО (+) (n=47)	19 (40,4%)	28 (59,6%)	$(\chi^2=0,7$, $p=0,4)$
ГСД НЖО (+) (n=99)	33 (33,3%)	66 (66,7%)	
Межгрупповое различие женщин с НЖО-			
ГСД+ПЭ НЖО (-) (n=23)	0	23 (100%)	—
ГСД НЖО (-) (n=35)	0	35 (100%)	

Поздний репродуктивный период не явился характерным признаком сочетанного с ПЭ ГСД: был сопоставим в когортах ГСД+ПЭ и ГСД ($p=0,66$), при НЖО+ в том числе ($\chi^2=0,7$, $p=0,4$), что следует из таблицы.

Таким образом, для женщин с ГСД характерным показан возраст старше 30 лет ($31,5 \pm 5,5$ лет). Возраст не показан характерным признаком женщин с ПЭ: он сопоставим в когортах ГСД+ПЭ и ГСД ($31,0 \pm 5,7$ лет против $31,37 \pm 5,5$ лет, $p=0,66$). НЖО+ в сравнении с НЖО- сопряжено с более старшим возрастом, независимо от того, осложнен ГСД ПЭ ($32,8 \pm 5,9$ лет против $28,5 \pm 3,1$ лет, $p=0,002$) или нет ($32,2 \pm 5,9$ лет против $27,6 \pm 3,0$, $p < 0,001$). Сочетание ГСД с ПЭ не ассоциировано со значимыми различиями возраста ни при НЖО ($32,2 \pm 5,9$ лет в когорте ГСД+ПЭ против $27,6 \pm 3,0$ в когорте ГСД, $p=0,60$), ни с при его отсутствии ($28,5 \pm 3,1$ в когорте ГСД+ПЭ против $27,6 \pm 3,0$ в когорте ГСД, $p=0,25$). Доминирование возраста периода

расцвета не сопряжено с ПЭ ($\chi^2=0,19$, $p=0,66$). ПРП у женщин с ГСД тесно связан с НЖО ($\chi^2=25,88$, $p < 0,001$), независимо от сочетанности его с ПЭ (40,4% и 0%, $\chi^2=12,8$, $p < 0,001$) или нет (33,3% и 0%, $\chi^2=15,5$, $p < 0,001$). НЖО сопряженности ПРП с ПЭ у женщин с ГСД не установлено (40,4% и 33,3%, $\chi^2=0,7$, $p=0,4$).

Обобщен социальный портрет беременных когорт исследования. Оценка уровня образования показала доминирование в выборке женщин с высшим образованием (Рисунок 3.2).

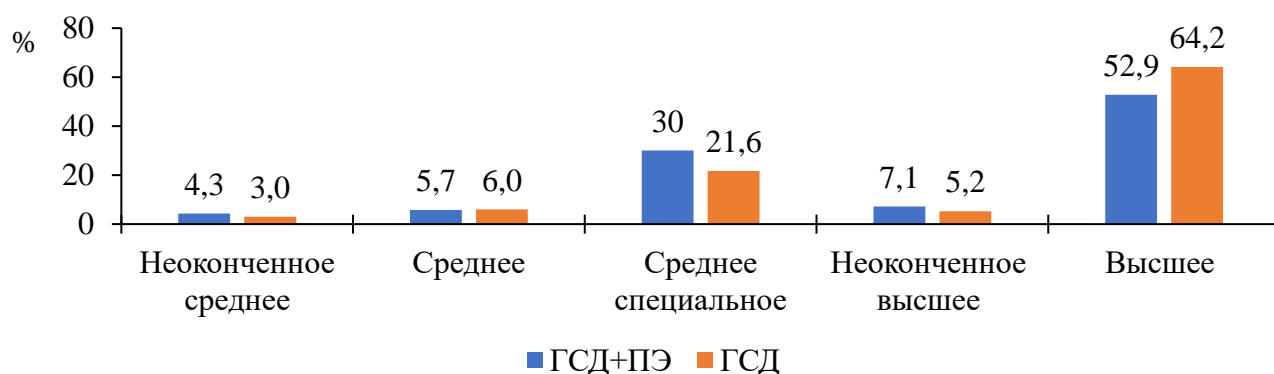


Рисунок 3.2 – Уровень образования обследованных пациенток

Сочетанный с ПЭ ГСД отличал тренд более низкой выявляемости высшего образования ($\chi^2=2,46$, $p=0,12$) и более высокой – среднего специального ($\chi^2=1,74$, $p=0,19$), но он не имел статистической значимости.

Оценка рода деятельности (Рисунок 3.3) показала преобладание в выборке служащих (более $\frac{1}{2}$ в каждой группе).

Рисунок 3.3 демонстрирует сопоставимую выявляемость рода деятельности в когортах сравнения ($p > 0,05$). Проанализированы особенности семейного положения (Рисунок 3.4).

Женщин когорты ГСД+ПЭ от когорты ГСД отличала более низкая выявляемость зарегистрированного брака (в среднем 45,7% против 57,5%), но различие не имело статистической значимости ($\chi^2=2,55$, $p=0,11$). Отмечен тренд сопряженности ПЭ с незамужним семейным статусом, как при НЖО (19,1% в когорте ГСД+ПЭ против 12,7% в когорте ГСД, $\chi^2=0,90$, $p=0,34$), так без него (21,7% в когорте ГСД+ПЭ против 11,4% в когорте ГСД, $\chi^2=0,48$, $p=0,49$).

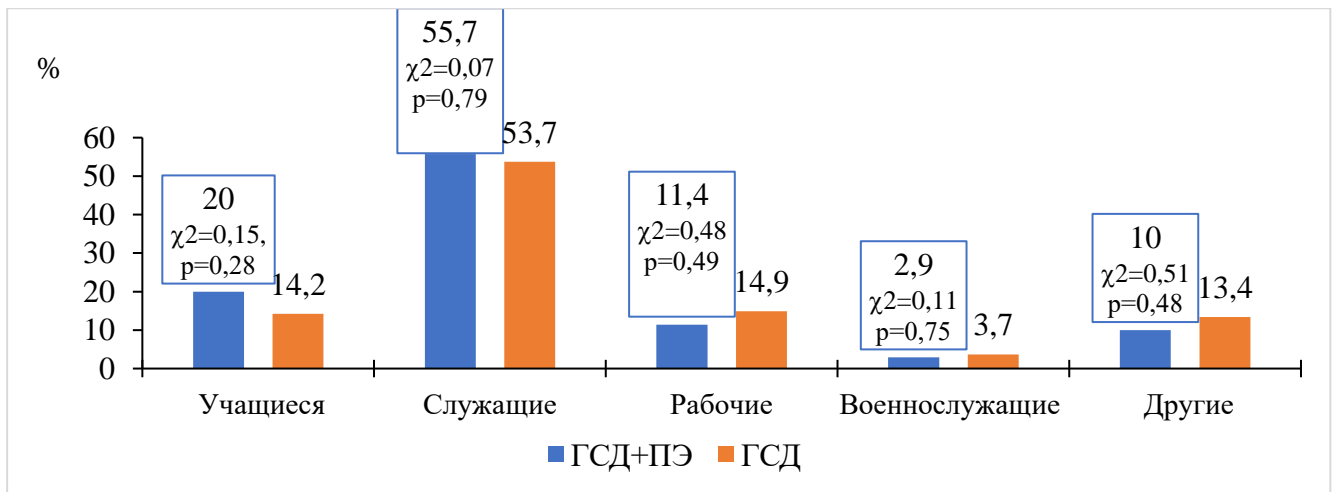


Рисунок 3.3 – Род деятельности

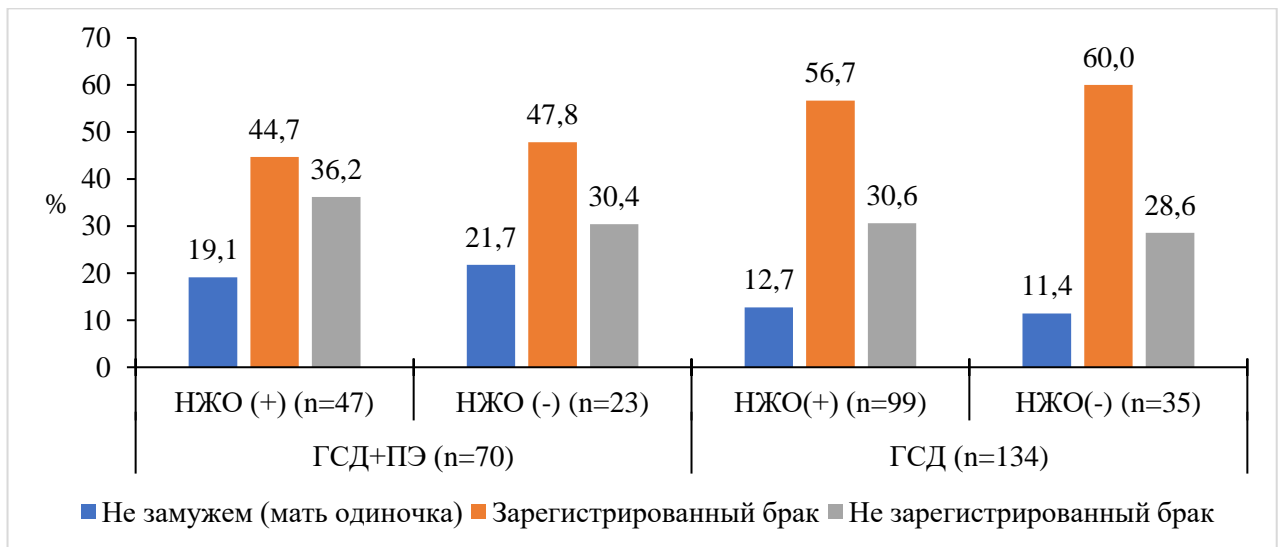


Рисунок 3.4 – Семейное положение

Таким образом, социальные особенности женщин не показаны значимыми риск-факторами сочетанного с ПЭ ГСД, однако для него характерны тренды: более низкой выявляемости высшего образования ($\chi^2=2,46$, $p=0,12$), сопряженности с незамужним семейным статусом, как при НЖО ($\chi^2=0,90$, $p=0,34$), так без него ($\chi^2=0,48$, $p=0,49$). Род деятельности не является характерным признаком сочетанного с ПЭ ГСД ($p>0,05$).

3.2 Гинекологический анамнез

Анализ гинекологического анамнеза выявил особенности менструальной функции. Менархе в исследуемой выборке варьировало от 10 до 16 лет, в среднем соответствовало нормальным значениям, составляло $13,2 \pm 1,5$ лет (Рисунок 3.5, а).

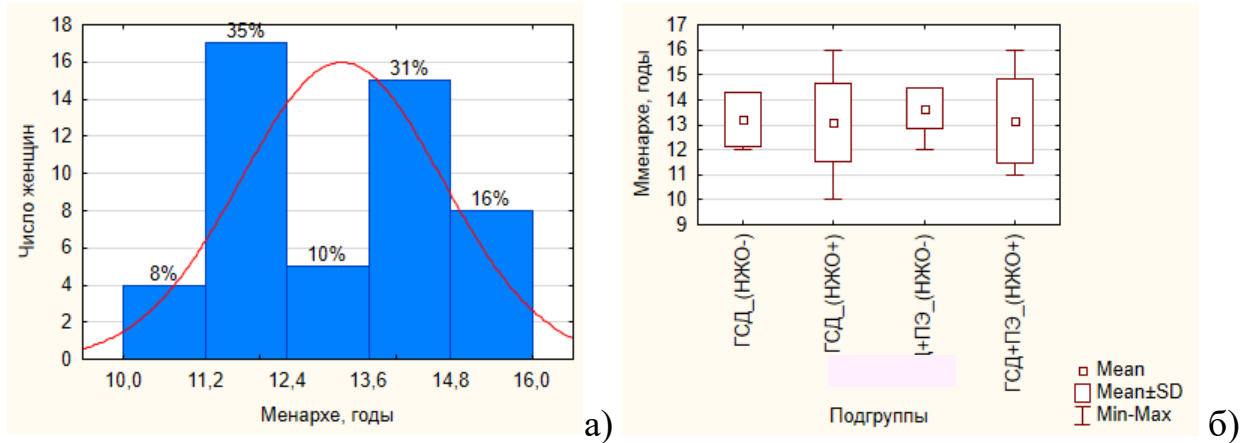


Рисунок 3.5 – Менархе в выборке (а); в группах (б)

Значимых меж- и внутригрупповых различий менархе не установлено (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 — Менархе

Группа	Особенности жирового обмена	Менархе беременной, годы (M±SD)
ГСД+ПЭ	НЖО (+)	13,7±1,7
	НЖО (-)	13,7±0,8
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=0,68
	Всего	13,3±1,5
ГСД	НЖО (+)	13,1±1,6
	НЖО (-)	13,2±1,1
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=0,20
	Всего	13,10±1,5
Межгрупповая значимость различий, p		p3-6=0,60 p1-4=0,16 p2-5=0,81

Особенности менструальной функции оказались сопоставимы по частоте в основных когортах, но не внутри групп и между ними (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 — Особенности менструального анамнеза

Когорты сравнения		Кол-во	Объем кровопотери			Болезненность		
			Скудные (до 50) – гипоменорея	Умеренные (50–80) – норма	Обильные менструац ии (свыше 100)	Отсутств ует	Есть	
ГСД+ПЭ (n=70)	НЖО (+) (n=47)	Абс.	2	37	9	32	15	
		%	4,26	78,72	19,15	68,09	31,91	
	НЖО (-) (n=23)	Абс.	1	17	5	17	6	
		%	4,35	73,91#	21,74#	73,91	26,09	
	Внутригрупповая значимость различий			$\chi^2=0,0, p=0,99$	$\chi^2=0,20, p=0,65$	$\chi^2=0,07, p=0,80$	$\chi^2=0,25, p=0,62$	0,78, p=0,38
	Всего	Абс.	3	54	14	49	21	
%		4,3	77,1	20	70	30		
ГСД (n=134)	НЖО (+) (n=99)	Абс,	7	71	21	70	29	
		%	7,07	71,72	21,21	70,71	29,29	
	НЖО (-) (n=35)	Абс,	1	33	2	32	3	
		%	2,86	94,29	5,71#	91,43	8,57	
	Внутригрупповая значимость различий			$\chi^2=0,82, p=0,37$	$\chi^2=7,58, p=0,006^*$	$\chi^2=3,35, p=0,07$	$\chi^2=5,02, p=0,03^*$	
	Всего	Абс.	8	104	23	102	32	
%		5,97	77,61	17,16	76,12	23,88		
Межгрупповая значимость различий			$\chi^2=0,03, p=0,86$	$\chi^2=4,85, p=0,03^*$	$\chi^2=3,36, p=0,07$	$\chi^2=2,05, p=0,15$		

Примечание: * - статистическая значимость различий; # – сравниваемые группы

НЖО при сочетании с ПЭ ГСД не сопряжен с особенностями менструальной функции ($p>0,05$); при ГСД без ПЭ показал тенденцию более высокой частоты гиперменореи (соответственно 21,21% против 5,71%, $\chi^2=3,35$, $p=0,07$), сопряженность с дисменореей (соответственно 29,29% против 8,57%, $\chi^2=5,02$, $p=0,03$), более низкую частоту нормальной кровопотери (71,72% против 94,29%, $\chi^2=6,34$, $p=0,01$).

Межгрупповые различия выявлены исключительно при отсутствии НЖО: сочетание с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ отличала меньшая частота нормального объема менструальной кровопотери (73,91% против 94,29%, $\chi^2=4,85$, $p=0,03$), тренд гиперменореи (21,74% против 5,71%, $\chi^2=3,25$, $p=0,07$).

Оценка сексуального анамнеза показала предпочтение прерванного полового акта и использование «других» методов женщинами с НЖО+ в сравнении с НЖО- обеих когорт (Рисунок 3.6).

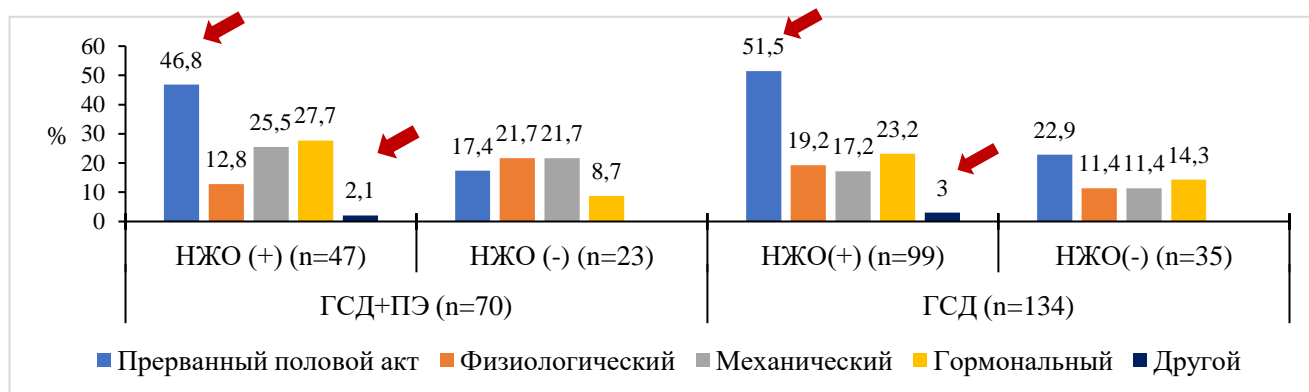


Рисунок 3.6 – Структура методов контрацепции

Применение прерванного полового акта показало внутригрупповую сопряженность с НЖО, как при сочетании с ПЭ ГСД (46,8% в группе против 17,4%, $\chi^2=4,53$, $p=0,03$, ОШ=4,18 (95% ДИ 1,23-14,17), так и при ГСД без ПЭ (51,5% против 22,9%, $\chi^2=7,49$, $p=0,007$, ОШ=3,58 (95% ДИ 1,48-8,66) (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 — Метод контрацепции

Группа	НЖО	Кол-во	Прерванный половой акт	Физиологический	Механический	Гормональный	Другой
ГСД+ПЭ (n=70)	НЖО (+) (n=47)	Абс	22	6	12	13	1
		%	46,8	12,8	25,5	27,7	2,1
	НЖО (-) (n=23)	Абс	4	5	5	2	0
		%	17,4	21,7	21,7	8,7	0
	Значимость различий		$\chi^2=4,53$, $p=0,03^*$	$\chi^2=0,38$, $p=0,54$	$\chi^2=0,003$, $p=0,96$	$\chi^2=2,27$, $p=0,13$	$\chi^2=0,14$, $p=0,71$
ГСД (n=134)	НЖО (+) (n=99)	Абс	51	19	17	23	3
		%	51,5	19,2	17,2	23,2	3,0
	НЖО (-) (n=35)	Абс	8	4	4	5	0
		%	22,9	11,4	11,4	14,3	0
	Значимость различий		$\chi^2=7,49$, $p=0,007^*$	$\chi^2=0,62$, $p=0,43$	$\chi^2=0,28$, $p=0,6$	$\chi^2=0,77$, $p=0,38$	$\chi^2=0,14$, $p=0,71$

Примечание: * - статистическая значимость различий

Значимого межгруппового различия частоты применения метода контрацепции в группах не установлено.

Гинекологическая заболеваемость в выборке была представлена широким спектром, но ее частота преимущественно была ниже 10% (Таблица 3.6). Бактериальный вагиноз (БВ) показал в выборке наибольшую частоту (около 20%), сопряженность с НЖО, как при сочетанном с ПЭ ГСД (22,8% против 1,4%, $\chi^2=5,88$, $p=0,02$, ОШ=11,36 (95% ДИ 1,4-92,07), так и при ГСД без ПЭ (17,9% против 1,5%, $\chi^2=4,55$, $p=0,03$, ОШ=5,28 (95% ДИ 1,18-23,65).

Таким образом, менархе женщин с ГСД составляет $13,2 \pm 1,5$ лет, не является характерным маркером сочетанного с ПЭ ГСД – сопоставимо в когортах ГСД+ПЭ и ГСД ($p=0,6$). Сочетание ПЭ с ГСД не сопряжено с менструальными особенностями у женщин с НЖО ($p>0,05$). Таковая внутригрупповая сопряженность отличает женщин с ГСД без ПЭ, у которых НЖО+ является конфаундером дисменореи (МКБ N94.6) (ОШ=4,42, 95% ДИ 1,25–15,58), низкой выявляемости нормальной кровопотери (ОШ=6,51, 95% ДИ 1,46–28,95) и тренда

сопряженности с гиперменореей (ОШ=4,44 (95% ДИ 0,99–2,04)). Для сочетания ГСД с ПЭ в сравнении с ГСД без ПЭ отсутствие НЖО (!) является конфаундером нарушения менструальной функции – более низкой частоты нормального объема менструальной кровопотери (ОШ=5,82, 95% ДИ 1,06–32,0), тренда сопряженности с гиперменореей (ОШ=4,58 (95% ДИ 0,81–26,05)). НЖО при сочетанном с ПЭ ГСД показан конфаундером предпочтения прерванного полового акта (ОШ=4,18 (95% ДИ 1,23–14,17)) и без нее (ОШ=3,58 (95% ДИ 1,48–8,66)).

НЖО показано конфаундером БВ при сочетанном с ПЭ ГСД (ОШ=11,36 (95% ДИ 1,4–92,07)) и без нее (ОШ=5,28 (95% ДИ 1,18–23,65)).

Таблица 3.6 — Частота и структура перенесенных гинекологических заболеваний

Группа	НЖО	Кол-во	Эндометриоз	А	ГЭ	ДОЯ	ДЗШМ	БВ	АВ	КВ	Эндометрит	СО	ИППП	
ГСД+ПЭ (n=70)	НЖО (+) (n=47)	Абс.	2	1	5	1	4	16	5	5	4	4	5	
		%	2,9	1,4	7,1	1,4	7,1	22,8	7,1	7,1	5,7	5,7	7,1	
	НЖО (-) (n=23)	Абс.	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	0	0
		%	0	0	0	0	0	0	1,4	1,4	0	2,8	0	0
Значимость различий, p		$\chi^2=0,06$, p=0,81	$\chi^2=0,14$, p=0,71	$\chi^2=1,28$, p=0,26	$\chi^2=0,14$, p=0,71	$\chi^2=0,8$, p=0,37	$\chi^2=5,88$, p=0,02*	$\chi^2=0,18$, p=0,70	$\chi^2=1,28$, p=0,26	$\chi^2=0,18$, p=0,70	$\chi^2=0,8$, p=0,37	$\chi^2=1,28$, p=0,26		
ГСД (n=134)	НЖО (+) (n=99)	Абс.	9	4	7	3	8	24	16	9	10	7	8	
		%	6,7	3	5,2	2,2	5,9	17,9	11,9	6,7	7,4	5,2	5,9	
	НЖО (-) (n=35)	Абс.	0	0	0	0	1	2	1	0	2	0	1	
		%	0	0	0	0	0,7	1,5	0,7	0	1,5	0	0,7	
Значимость различий, p		$\chi^2=2,11$, p=0,15	$\chi^2=0,40$, p=0,53	$\chi^2=0,38$, p=0,24	$\chi^2=0,14$, p=0,71	$\chi^2=0,45$, p=0,50	$\chi^2=4,55$, p=0,03*	$\chi^2=3,02$, p=0,08	$\chi^2=2,11$, p=0,15	$\chi^2=1,19$, p=0,66	$\chi^2=0,38$, p=0,24	$\chi^2=0,45$, p=0,50		
Межгрупповая значимость различий, p		$\chi^2=1,34$, p=0,25	$\chi^2=0,04$, p=0,84	$\chi^2=0,06$, p=0,81	$\chi^2=0,02$, p=0,89	$\chi^2=0,06$, p=0,81	$\chi^2=0,71$, p=0,40	$\chi^2=0,69$, p=0,41	$\chi^2=0,03$, p=0,86	$\chi^2=0,03$, p=0,86	$\chi^2=0,03$, p=0,86	$\chi^2=0,001$, p=0,98		

Примечание: АВ – аэробный вагинит; БВ – бактериальный вагиноз; ГЭ – гиперплазия эндометрия; ДЗШМ – доброкачественные заболевания ШМ; ДОЯ – доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников; ИППП – инфекции, передаваемые половым путем; КВ – кандидозный вагинит; А – аденомиоз; СО – сальпингоофорит

3.3 Репродуктивный анамнез

Оценка репродуктивного анамнеза показала сопоставимость числа перво- и повторнородящих в обеих когортах ($\chi^2=1,16$, $p=0,28$) (Рисунок 3.7).

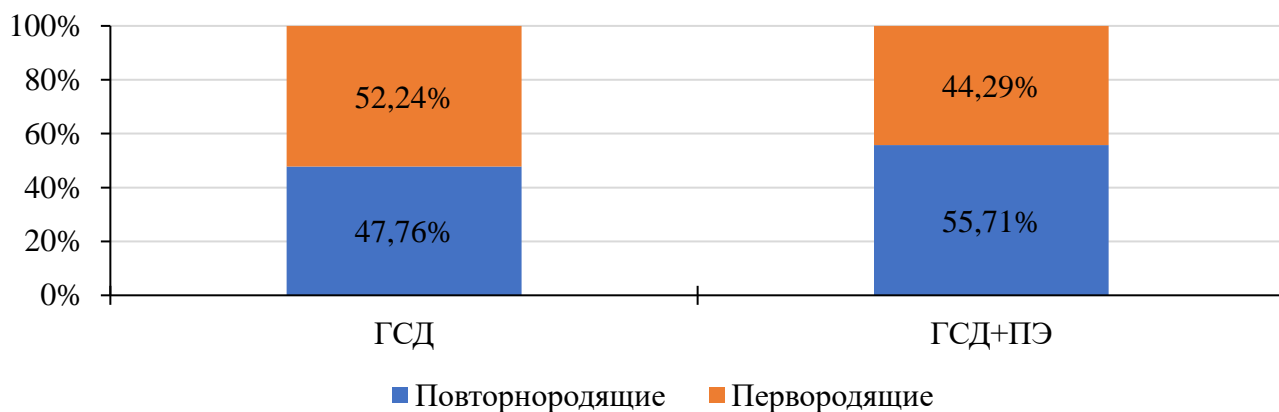


Рисунок 3.7 – Паритет женщин когорт

Первородящие доминировали среди женщин без НЖО в обеих когортах, но при сочетанном с ПЭ ГСД – статистически не значимо ($\chi=2,89$, $p=0,09$), а у женщин с ГСД без ПЭ были представлены в абсолютном числе ($\chi=40,76$, $p < 0,001$) (Рисунок 3.8).

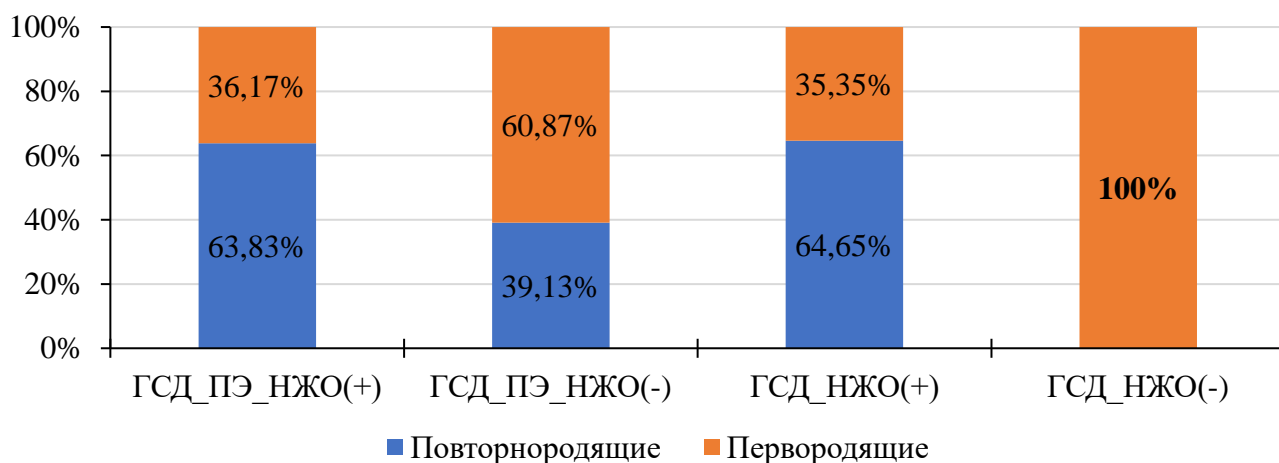


Рисунок 3.8 – Паритет женщин

Число беременностей и родов показано на Рисунке 3.9.

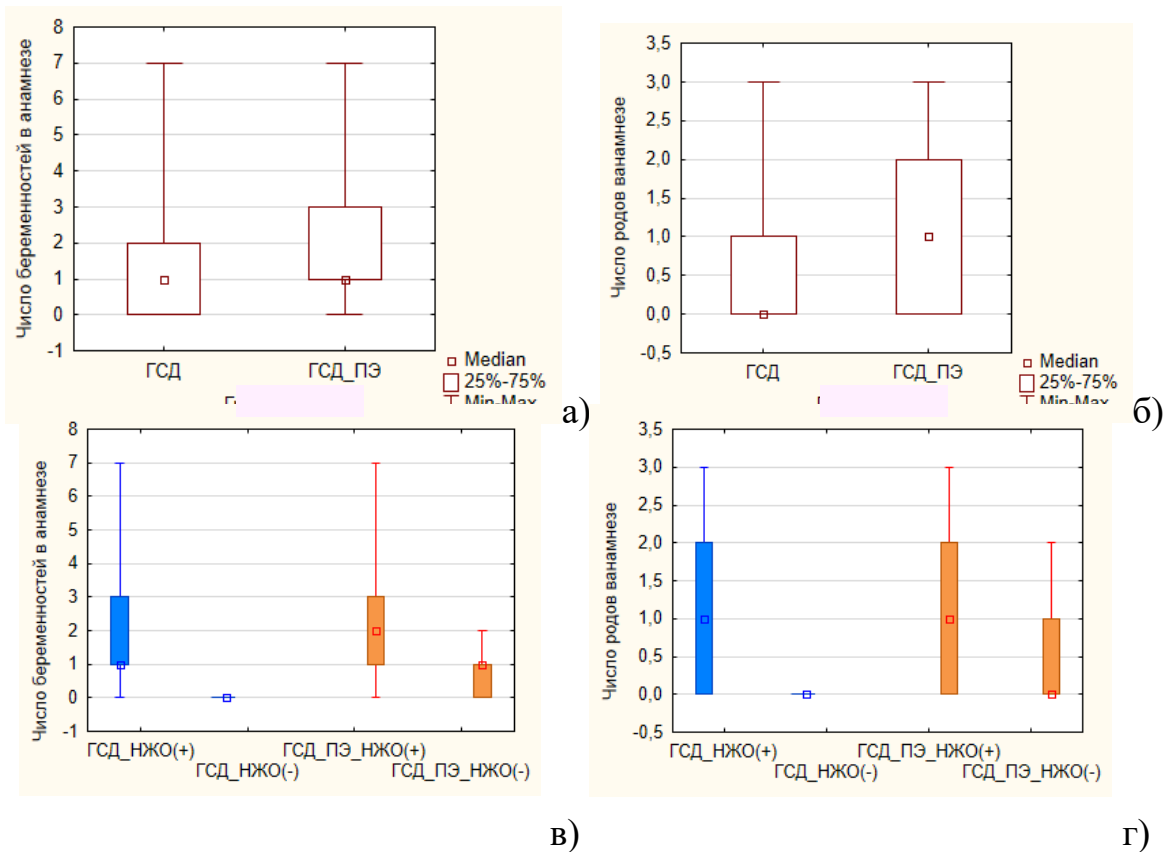


Рисунок 3.9 – Число беременностей/родов в когортах (а, б) и группах (в, г)

Повторно беременные лидировали в выборке с сопоставимой частотой при ГСД_ПЭ и ГСД (95,7% (n=67) и 95,5% (n=128), $\chi^2=0,09$, $p=0,77$). Сочетание ГСД с ПЭ отличало от ГСД без ПЭ значимо большее число беременностей (Me=1 (Q1-Q3=1-3) и Me=1 (Q1-Q3=0-2, $p=0,04$) (Рисунок 3.9, а), но не число родов (Me=1 (Q1-Q3=0-2) и Me=0 (Q1-Q3=0-1, $p=0,30$) (Рисунок 3,9, б). Внутри - и межгрупповые различия отражены на рисунках 3.9, в и 3.9, г; в Таблице 3.7.

При внутригрупповом сравнении показана сопряженность НЖО со значимо большим числом беременностей и родов при сочетанном с ПЭ ГСД (соответственно $p=0,0005$ и $p=0,02$) и особенно при ГСД без ПЭ (соответственно $p < 0,001$ и $p < 0,001$). При межгрупповом сравнении женщин с НЖО не выявлено различий числа беременностей ($p=0,22$) и родов ($p=0,43$) при сочетанном с ПЭ ГСД и ГСД без ПЭ. При отсутствии НЖО сочетание ГСД с ПЭ отличалось от ГСД значимо большим числом беременностей ($p=0,0001$) и родов ($p=0,01$).

Таблица 3.7 – Сравнение числа беременностей и родов

Когорта	Особенности жирового обмена	Число беременностей (Me (Q1-Q3))	Число родов (Me (Q1-Q3))
ГСД+ПЭ	НЖО (+)	2 (1-3)	1 (0-2)
	НЖО (-)	1 (0-1)#	0 (0-1)#
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=0,0005*	p <0,001*
	Всего	1 (1-3)	1 (0-2)
ГСД	НЖО (+)	1 (1-3)	1 (0-2)
	НЖО (-)	1 (1-1)	0 (0-0)
	Внутригрупповая значимость различий, p	p<0,001*	p<0,001*
	Всего	1 (0-2)	0 (0-1)
Межгрупповая значимость различий, p		p3-6=0,04* p1-4=0,22 p2-5=0,0001*	p3-6=0,30 p1-4=0,43 p2-5=0,01*

Примечание: * – статистическая значимость различий; # – значимость межгрупповых различий групп

Репродуктивный анамнез у ряда женщин был отягощен бесплодием и репродуктивными потерями (Рисунок 3.10).

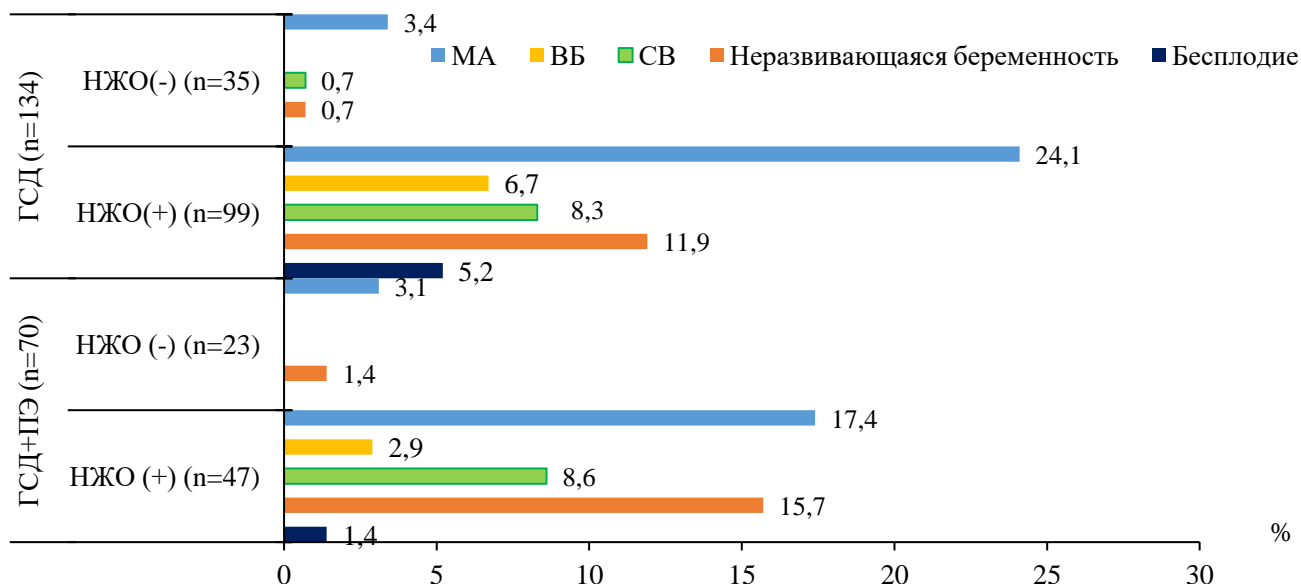


Рисунок 3.10 – Отягощенность репродуктивного анамнеза

Примечание: ВБ – внематочная беременность; МА – медицинский аборт; СВ – самопроизвольный выкидыш; ПР – преждевременные роды

Рисунок демонстрирует превалирование отягощенного репродуктивного анамнеза у женщин с НЖО, которое статистически не подтвердилось. Только при ГСД без ПЭ установлен тренд сопряженности НЖО с неразвивающейся беременностью (11,9% и 0,7%, $\chi^2=3,02$, $p=0,08$, ОШ=6,55, 95% ДИ 0,84–51,39). Очевидное различие частоты некоторых вариантов репродуктивных потерь (Рисунок 3.10) не имело статистической значимости. Внутригрупповая сопряженность НЖО отсутствовала для медицинского аборта в основной (17,4% и 3,1%, $\chi^2=1,34$, $p=0,25$) и сравняемой когортах (24,1% и 3,4%, $\chi^2=3,17$, $p=0,08$); для СВ в основной (8,6% и 0%, $\chi^2=1,79$, $p=0,18$) и сравняемой когортах (8,3% и 0,7%, $\chi^2=1,27$, $p=0,26$).

Таким образом, роды в анамнезе не являются характерным признаком сочетанного с ПЭ ГСД ($\chi^2=1,16$, $p=0,28$). НЖО является конфаундером первородящих не при сочетанном с ПЭ ГСД ($\chi^2=2,89$, $p=0,09$), а при ГСД без ПЭ ($\chi^2=40,76$, $p < 0,001$).

Для сочетанного с ПЭ ГСД характерно значимо большее число беременностей в сравнении с ГСД без нее ($Me=1$ ($Q1-Q3=1-3$) и $Me=1$ ($Q1-Q3=0-2$), $p=0,04$).

НЖО является конфаундером большего числа беременностей и родов, как при сочетанном с ПЭ ГСД (соответственно $p=0,0005$ и $p=0,02$), так и без нее (соответственно $p < 0,001$ и $p < 0,001$).

Отсутствию НЖО является конфаундером большим числом беременностей и родов при сочетанном с ПЭ ГСД ($p=0,0001$ и $p=0,01$).

НЖО несет тренд сопряженности с неразвивающейся беременностью (ОШ=6,55, 95% ДИ 0,84-51,39) только при ГСД без ПЭ.

3.4 Экстрагенитальная заболеваемость

Сравнительный анализ ЭГЗ женщин выборки представлен в Таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Частота и структура сопутствующих экстрагенитальных заболеваний

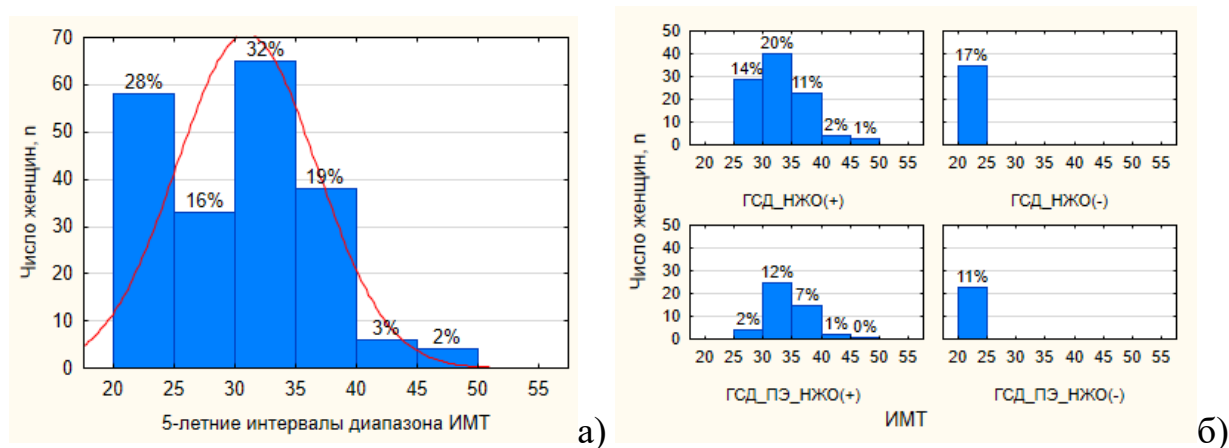
Когорта	Группа	Кол-во	Болезни системы кровообращения (I00-I99)			Заболевания почек	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90)		Миопия и другие заболевания глаз	Болезни органов дыхания (J00-J99)			Прочие
			Пороки сердца [✓]	ХАГ	Варикозная болезнь вен		Заболевания ЩЖ	ЖДА [✓]		Ангина	Хронический тонзиллит	Острый бронхит	
ГСД+ПЭ (n=70)	НЖО (+) (n=47)	Абс.	3	7	11	13	8	2	15	8	14	5	3
		%	6,4	14,9	23,4	27,7	17,0	4,3	31,9	17,0	29,8	10,6	6,4
	НЖО (-) (n=23)	Абс.	1	1	3	2	1	0	4	3	4	2	1
		%	4,3	4,3	13,0	8,7	4,3	0,0	17,4	13,0	17,4	8,7	4,3
Всего	Абс.	4	8	14	15	9	2	19	11 [✓]	18 [✓]	7 [✓]	4	
	%	5,7	11,4	20,0	21,4	12,9	2,9	27,1	15,7	25,7	10,0	5,7	
Значимость различий, p			$\chi^2=0,04$, p=0,84	$\chi^2=0,82$, p=0,37	$\chi^2=0,49$, p=0,49	$\chi^2=2,27$, p=0,13	$\chi^2=1,23$, p=0,27	$\chi^2=0,06$, p=0,81	$\chi^2=1,0$, p=0,32	$\chi^2=0,01$, p=0,94	$\chi^2=0,68$, p=0,41	$\chi^2=0,03$, p=0,87	$\chi^2=0,04$, p=0,84
ГСД (n=134)	НЖО (+) (n=99)	Абс.	4	2	20	28	15	8	29	5	7	2	5
		%	4,0	2,0	20,2	28,3	15,2	8,1	29,3	5,1	7,1	2,0	5,1
	НЖО (-) (n=35)	Абс.	1	0	4	0	3	1	7	1	2	0	1
		%	2,9	0,0	11,4	0,0	8,6	2,9	20,0	2,9	5,7	0,0	2,9
	Всего	Абс.	5	2	24	28	18	9	36	6	9	2	6
%		3,7	1,5	17,9	20,9	13,4	6,7	26,9	4,5	6,7	1,5	4,5	

Когорта	Группа	Кол-во	Болезни системы кровообращения (I00-I99)			Заболевания почек	Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90)	Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89)	Миопия и другие заболевания глаз	Болезни органов дыхания (J00-J99)			Прочие
			Пороки сердца ✓	ХАГ	Варикозная болезнь вен					Заболевания ЦЖ	ЖДА ✓	Ангина	
Значимость различий, p			$\chi^2=0,04$, p=0,84	$\chi^2=0,001$, p=0,97	$\chi^2=0,82$, p=0,37	$\chi^2=10,86$, p=0,001*	$\chi^2=0,48$, p=0,49	$\chi^2=0,45$, p=0,50	$\chi^2=0,71$, p=0,40	$\chi^2=0,04$, p=0,85	$\chi^2=0,01$, p=0,91	$\chi^2=0,001$, p=0,97	$\chi^2=0,004$, p=0,95
Межгрупповая значимость различий, p			$\chi^2=0,09$, p=0,77	$\chi^2=7,72$, p=0,006*	$\chi^2=0,13$, p=0,72	$\chi^2=0,01$, p=0,93	$\chi^2=0,01$, p=0,91	$\chi^2=0,69$, p=0,41	$\chi^2=0,002$, p=0,97	$\chi^2=6,2$, p=0,01*	$\chi^2=12,84$, p<0,001*	$\chi^2=6,0$, p=0,02*	$\chi^2=0,003$, p=0,95

Примечание: ЦЖ – щитовидная железа; ✓ – без нарушения кровообращения; ✓✓ – исключительно легкая степень

Сочетание ПЭ с ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ показало большую сопряженность с болезнями системы кровообращения (I00-I99) и органов дыхания (J00-J99): ожидаемо – с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) ($\chi^2=7,72$, $p=0,006$, ОШ=8,52, 95% ДИ 1,76-41,29); с ангиной ($\chi^2=6,2$, $p=0,01$, ОШ=3,98, 95% ДИ 1,40-11,27), хроническим тонзиллитом ($\chi^2=12,84$, $p<0,001$, ОШ=4,81, 95% ДИ 2,03-11,40), острым бронхитом ($\chi^2=6,0$, $p=0,02$, ОШ=7,33, 95% ДИ 1,48-36,32). Внутригрупповая абсолютная сопряженность с НЖО установлена для заболеваний почек исключительно у женщин с ГСД без ПЭ ($\chi^2=10,86$, $p=0,001$).

НЖО как один из ключевых критериев включения в исследование требовало сравнения и анализа ИМТ женщин когорт сравнения. Размах ИМТ оказался широк – от 20,9 до 48,8, средние значения в выборке соответствовали норме – $23,19 \pm 5,8$ (Рисунок 3.11, а).



Риснок 3.11 – ИМТ в выборке (а) и в группах (б)

При НЖО наибольшая доля женщин имела ИМТ в диапазоне 30–35, как в основной, так и сравниваемой когорте (Рисунок 3.11, б). Женщин с НЖО в обеих когортах значимо ($p < 0,001$) отличал более высокий ИМТ (Таблица 3.9). Отличием сочетанного с ПЭ ГСД от ГСД без ПЭ показан более высокий показатель ИМТ даже при отсутствии НЖО ($24,4 \pm 0,6$ против $23,97 \pm 0,1$, $p=0,0002$).

Таблица 3.9 — ИМТ прегестационный

Группа	Особенности жирового обмена	Возраст беременной, годы (M±SD)
ГСД+ПЭ	НЖО (+)	34,4±3,8
	НЖО (-)	24,4±0,6✓
	Внутригрупповая значимость различий, p	p <0,001*
	Всего	31,1±5,7
ГСД	НЖО (+)	33,2±4,9
	НЖО (-)	23,97±0,1
	Внутригрупповая значимость различий, p	p <0,001*
	Всего	30,8±5,8
Межгрупповая значимость различий, p		p ₃₋₆ =0,70 p ₁₋₄ =0,13 p ₂₋₅ =0,0002*

Примечание: * - статистическая значимость различий

При оценке весовых характеристик (Таблица 3.10) показано, что НЖО при сочетанном с ПЭ ГСД обусловлено, в основном, ожирением I ст. (53,2%, p<0,001) и II ст. (29,8%, p=0,01), а при ГСД без ПЭ – всеми вариантами (от избытка до ожирения III ст., p<0,001).

Межгрупповое отличие определяло значимо меньшая частота избытка веса при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении ГСД без ПЭ (8,5% против 29,3%, $\chi^2=6,73$, p=0,01, ОШ=4,45, 95% ДИ 1,46–13,54).

Таким образом, для сочетания ПЭ с ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ характерны: большая сопряженность с болезнями системы кровообращения (ХАГ (ОШ=8,52, 95% ДИ 1,76-41,29) и органов дыхания (ангиной (ОШ=3,98, 95% ДИ 1,40-11,27), хроническим тонзиллитом (ОШ=4,81, 95% ДИ 2,03-11,40), острым бронхитом (ОШ=7,33, 95% ДИ 1,48-36,32). НЖО более сопряжено с заболеваниями почек исключительно у женщин с ГСД без ПЭ ($\chi^2=10,86$, p=0,001).

ИМТ женщин с НЖО соответствует диапазону от 30,9 до 48,8, в среднем соответствует норме – 23,19±5,8.

Таблица 3.10 – Весовые характеристики

Когорта	Группа	Кол-во	Норма	Избыток веса	Ожирение I ст,	Ожирение II ст,	Ожирение III ст,
ГСД+ ПЭ (n=70)	НЖ О (+) (n=47)	Абс,	0	4	25	14	4
		%	0	8,5	53,2	29,8	8,5
	НЖ О (-) (n=23)	Абс,	23	0	0	0	0
		%	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Значимость различий, р			$\chi^2=65,54$, р <0,001	$\chi^2=0,80$, р=0,37	$\chi^2=16,78$, р <0,001	$\chi^2=6,80$, р=0,01	$\chi^2=0,8$, 0,37
ГСД (n=134)	НЖ О (+) (n=99)	Абс,	0	29	40	21	9
		%	0	29,3	40,4	21,2	9,1
	НЖ О (-) (n=35)	Абс,	35	0	0	0	0
		%	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Значимость внутригрупповых различий, р			$\chi^2=128,87$, р <0,001	$\chi^2=49,02$, р <0,001	$\chi^2=34,89$, р <0,001	$\chi^2=62,79$, р <0,001	$\chi^2=92,82$, р <0,001

НЖО при сочетанном с ПЭ ГСД преимущественно обусловлено ожирением I ст. (53,2%, р <0,001) и II ст. (29,8%, р=0,01). Для сочетания ПЭ с ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ характерны: значимо меньшая частота избытка веса (ОШ=4,45, 95% ДИ 1,46–13,54).

Значимость различий сочетанного с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без нее определяют следующие факторы:

- социальные – тренд более низкой частоты высшего образования ($\chi^2=2,46$, р=0,12), отсутствие значимой сопряженности с родом деятельности (р>0,05);
- репродуктивные – значимо большее число беременностей (Ме=1 (Q1-Q3=1-3) и Ме=1 (Q1-Q3=0-2, р=0,04);
- соматические – большая сопряженность с болезнями системы кровообращения (ХАГ (ОШ=8,52, 95% ДИ 1,76-41,29) и органов дыхания (ангиной (ОШ=3,98, 95% ДИ 1,40-11,27), хроническим тонзиллитом (ОШ=4,81, 95% ДИ 2,03-11,40), острым бронхитом (ОШ=7,33, 95% ДИ 1,48-36,32); значимо меньшая

частота избытка веса (ОШ=4,45, 95% ДИ 1,46-13,54), доминирование ожирения I ст. (53,2%, $p<0,001$) и II ст. (29,8%, $p=0,01$).

НЖО является конфаундером следующих факторов, формирующих отличия медико-социальной характеристики этих беременных:

- общеклинических – более старшего возраста беременной при сочетанном с ПЭ ГСД ($32,8\pm 5,9$ лет против $28,5\pm 3,1$ лет, $p=0,002$) и без нее ($32,2\pm 5,9$ лет против $27,6\pm 3,0$, $p<0,001$); позднего репродуктивного возраста при сочетанном с ПЭ ГСД (40,4% и 0%, $\chi^2=12,8$, $p<0,001$) и без нее (33,3% и 0%, $\chi^2=15,5$, $p<0,001$);

- гинекологических – дисменореи (ОШ=4,42, 95% ДИ 1,25-15,58), низкой выявляемости нормальной кровопотери (ОШ=6,51, 95% ДИ 1,46-28,95) и тренда сопряженности с гиперменореей (ОШ=4,44 (95% ДИ 0,99-2,04) при ГСД без ПЭ; предпочтения прерванного полового акта при сочетанном с ПЭ ГСД (ОШ=4,18 (95% ДИ 1,23-14,17)) и без нее (ОШ=3,58 (95% ДИ 1,48-8,66)); БВ при сочетанном с ПЭ ГСД (ОШ=11,36 (95% ДИ 1,4-92,07) и без нее (ОШ=5,28 (95% ДИ 1,18-23,65));

- репродуктивных – первородящих не при сочетанном с ПЭ ГСД ($\chi^2=2,89$, $p=0,09$), а при ГСД без ПЭ ($\chi^2=40,76$, $p<0,001$); большего числа беременностей и родов, как при сочетанном с ПЭ ГСД (соответственно $p=0,0005$ и $p=0,02$), так и без нее (соответственно $p<0,001$ и $p<0,001$); несет тренд сопряженности с неразвивающейся беременностью (ОШ=6,55, 95% ДИ 0,84-51,39) только при ГСД без ПЭ;

- соматических – заболевания почек исключительно у женщин с ГСД без ПЭ ($\chi^2=10,86$, $p=0,001$).

Отсутствие НЖО является конфаундером следующих риск-факторов:

- гинекологических – нарушения менструальной функции (более низкой частоты нормального объема менструальной кровопотери (ОШ=5,82, 95% ДИ 1,06–32,0), тренда сопряженности с гиперменореей (ОШ=4,58 (95% ДИ 0,81–26,05) при сочетанном с ПЭ ГСД);

- репродуктивных – большего числом беременностей и родов при сочетанном с ПЭ ГСД ($p=0,0001$ и $p=0,01$);

– экстрагенитальных – более высокий показатель ИМТ ($24,4 \pm 0,6$ против $23,97 \pm 0,1$, $p=0,0002$).

В следующей главе будут представлены факторы риска, формирующиеся в прогрессе гестации.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ БЕРЕМЕННОСТИ

4.1 Материнские особенности гестации и родоразрешения

Беременность основной части женщин выборки с I триместра носила осложненный характер (Таблица 4.1). Рвота беременных, угроза невынашивания (угрожающий и начавшийся самопроизвольный выкидыш (СВ) диагностированы в I–II триместрах в обеих когортах с сопоставимой частотой; связи с НЖО не выявлено. Со II триместра в обеих когортах с сопоставимой значимостью имелись признаки хронической плацентарной недостаточности (ХПН); сопряженность с НЖО отсутствовала. Задержка роста плода (ЗРП) не показала ожидаемой связи с ПЭ: выявлялась с сопоставимой частотой в обеих когортах, независимо от НЖО. Впервые выявленный субклинический гипотиреоз и железодефицитная анемия (ЖДА) осложнили беременность в обеих когортах с сопоставимой частотой, взаимосвязь с НЖО не обнаружена. Артериальная гипертензия (АГ) ожидаемо явилась характерным признаком сочетанного с ПЭ ГСД. Гестационная АГ (АГ) показана исключительным признаком сочетанного с ПЭ ГСД ($\chi^2=17,18$, $p < 0,001$), сопряженного с НЖО в том числе ($\chi^2=4,10$, $p=0,04$). Хроническая АГ (ХАГ) диагностирована значимо чаще при сочетанном с ПЭ ГСД (ОШ=17,16, 95% ДИ=2,1-140,23), но сопряженность с НЖО отсутствовала.

В выборке отсутствовал низкий перинатальный риск уже со II-го скрининга, высокому риску соответствовало наибольшее число женщин в выборке: – 74,02% при II-м скрининге и 91,67% – при III-м. Женщин с ГСД_ПЭ отличала более частая выявляемость высокого риска, статистически незначимая при II-м скрининге ($\chi^2=3,04$, $p=0,08$), но значимая – при III-м ($\chi^2=5,35$, $p=0,02$) (Рисунок 4.1).

Таблица 4.1 – Структура осложнений гестации

Группа		Кол-во	№ строки	Ранний токсикоз	Угрожающий СВ, I триместр	Начавшийся СВ, I триместр	Угрожающий СВ, II триместр	Начавшийся СВ, II триместр	ХПН во II триместре беременности	ЗРП	ГАГ	ХАГ	Субклинический гипогиреоз	ЖДА
ГСД+ ПЭ (n=70)	НЖ О (+) (n=47)	Аб с.	1	12	10	3	3	2	5	4	10	6	3	3
		%		25,53	21,28	6,38	6,38	4,26	10,64	8,51	21,28	12,77	6,38	6,38
	НЖ О (-) (n=23)	Аб с.	2	7	5	2	2	1	3	2	0	2	1	2
		%		30,43	21,74	8,70	8,70	4,35	13,04	8,70	0,00	8,70	4,35	8,70
	Все го	Аб с.	3	19	15	5	5	3	8	6	10	8	4	5
		%		27,14	21,43	7,14	7,14	4,29	11,43	8,57	14,29	11,43	5,71	7,14
Значимость различий, p				$\chi^2=0,02,$ p=0,88	$\chi^2=0,07,$ p=0,79	$\chi^2=0,02,$ p=0,89	$\chi^2=0,02,$ p=0,89	$\chi^2=0,37,$ p=0,54	$\chi^2=0,$ 01, p=0,9 2	$\chi^2=0,$ 18, p=0,6 7	$\chi^2=4,$ 10, p=0,0 4*	$\chi^2=0,$ 01, p=0,9 2	$\chi^2=0,0$ 4, p=0,84	$\chi^2=0,$ 02, p=0,8 9
ГСД (n=134)	НЖ О (+) (n=99)	Аб с.	4	21	14	5	4	4	6	3	0	1	5	7
		%		21,21	14,14	5,05	4,04	4,04	6,06	3,03	0,00	1,01	5,05	7,07
	НЖ О (-)	Аб с.	5	10	5	2	1	1	2	1	0	0	1	2

) (n=35)	%		28,57	14,29	5,71	2,86	2,86	5,71	2,86	0,00	0,00	2,86	5,71
	Все го	Аб с.	6	31	19	7	5	5	8	4	0	1	6	9
		%		23,13	14,18	5,22	3,73	3,73	5,97	2,99	0,00	0,75	4,48	6,72
	Значимость внутригрупп овых различий, p			$\chi^2=0,79,$ p=0,38	$\chi^2=0,07,$ p=0,80	$\chi^2=0,09,$ p=0,76	$\chi^2=0,04,$ p=0,84	$\chi^2=0,04,$ p=0,84	$\chi^2=0,$ 12, p=0,7 3	$\chi^2=0,$ 28, p=0,6 0	-	$\chi^2=0,$ 30, p=0,5 9	$\chi^2=0,0$ 04, p=0,95	$\chi^2=0.$ 01, p=0.9 1
	Значимость межгрупповых различий, p			$\chi^2_{3-6}=$ 0,21, p=0,65	$\chi^2_{3-6}=$ 1,74, p=0,19	$\chi^2_{3-6}=$ 0,06, p=0,81	$\chi^2_{3-6}=$ 0,53, p=0,47	$\chi^2_{3-6}= 0,04,$ p=0,85	$\chi^2_{3-6}=$ 0,21, p=0,6 5	$\chi^2_{3-6}=$ 1,97, p=0,1 6	$\chi^2_{3-6}=17,$ 18, p <0,00 1*	$\chi^2_{3-6}=$ 10,03 4, p=0,0 02*	$\chi^2_{3-6}=$ 0,002, p=0,96	$\chi^2_{3-6}=$ 0,03, p=0,8 6

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ГАГ – гестационная АГ; ЖЛА – железодефицитная анемия; ЗРП – задержка роста плода; СВ – самопроизвольный выкидыш; ХАГ – хроническая АГ; ХПН – хроническая плацентарная недостаточность; * – есть значимость различий

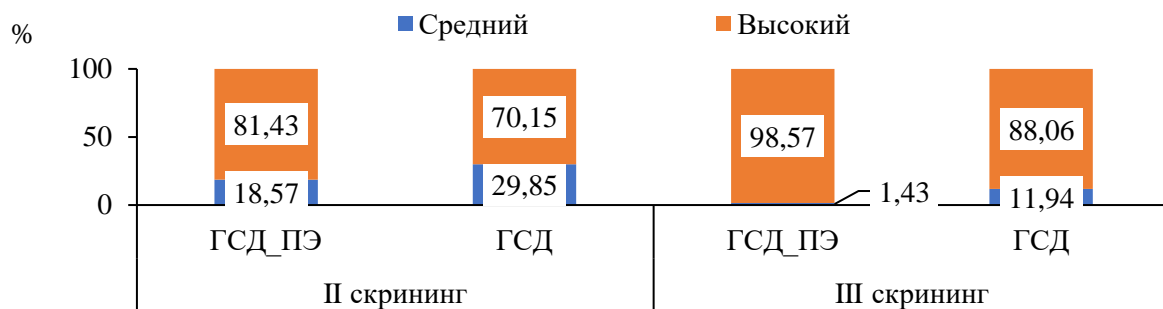


Рисунок 4.1 – Перинатальный риск

Высокий перинатальный риск достигал оценки 35 баллов при II-м скрининге и 41 балла – при III-м исключительно при наличии НЖО (Рисунок 4.2)

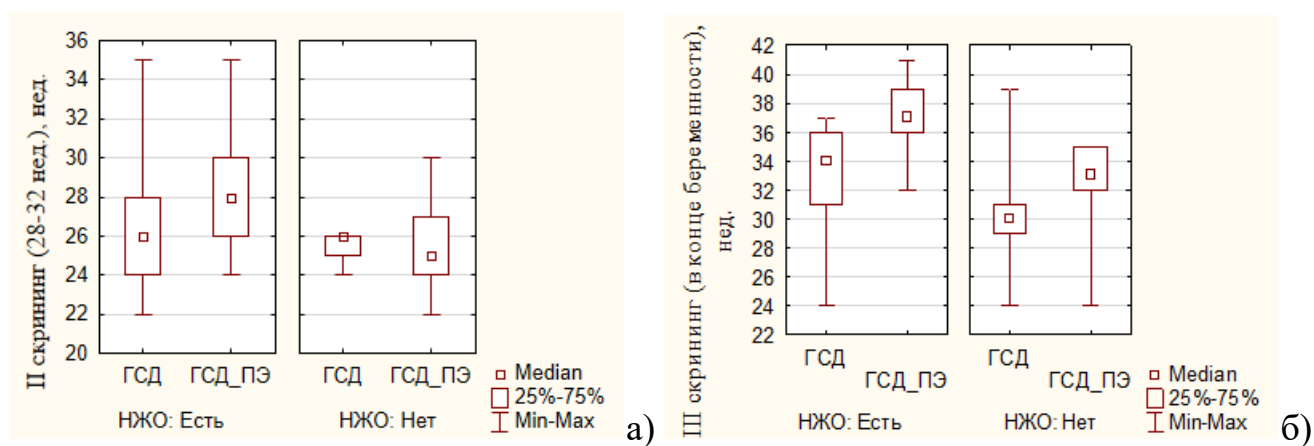


Рисунок 4.2 – Перинатальный риск женщин при II (а) и III скрининге (б)

Сравнение степени перинатального риска показало (Таблица 4.2), что сочетание ПЭ с ГСД отличала от ГСД без ПЭ значимо более высокая балльная оценка при II-м ($p < 0,001$) и III-м ($p = 0,001$) скринингах.

Таблица 4.2 — Степень риска перинатальных осложнений

Группа	Особенности жирового обмена	Степень риска, баллы (Me; Q1-Q3)
II скрининг (28–32 нед.)		
ГСД+ПЭ	НЖО (+)	28; 26-30
	НЖО (-)	25; 24-27
	Внутригрупповая значимость различий, p	$p < 0,001^*$
	Всего	28; 25-30
ГСД	НЖО (+)	26; 24-28
	НЖО (-)	26; 25-26

Группа	Особенности жирового обмена	Степень риска, баллы (Ме; Q1-Q3)
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=0,96
	Всего	26; 24-26
Межгрупповая значимость различий, p		p3-6<0,001* p1-4<0,001* p2-5=0,91
III скрининг (в конце беременности)		
ГСД+ПЭ	НЖО (+)	37; 36-39
	НЖО (-)	33; 32-35
	Внутригрупповая значимость различий, p	p <0,001*
	Всего	35; 33-37,5
ГСД	НЖО (+)	34; 31-36
	НЖО (-)	30; 29-31
	Внутригрупповая значимость различий, p	p <0,001*
	Всего	31; 29-33
Межгрупповая значимость различий, p		p3-6=0,001* p1-4<0,001* p2-5=0,002*

Примечание: * - статистическая значимость различий

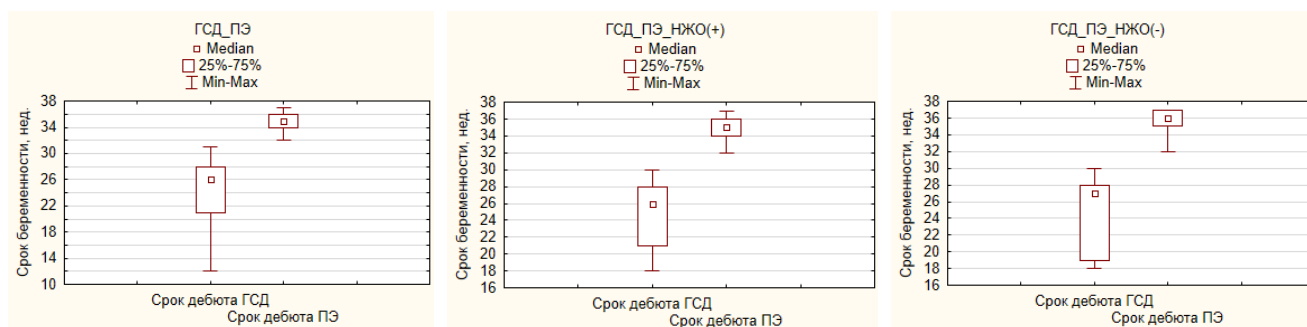
Женщин с НЖО в выборке при обоих скринингах отличал исключительно высокий перинатальный риск, более высокая балльная оценка внутри когорты (p <0,001), как при сочетании ГСД с ПЭ, так и без ПЭ (Таблица 4.2). Межгрупповое сравнение показало, что НЖО при сочетании ГСД с ПЭ в сравнении с ГСД без ПЭ сопряжено со значимо более высоким перинатальным риском при II и III скринингах (p <0,001). При отсутствии НЖО оценка перинатального риска при II-м скрининге (28–32 нед.) у женщин с сочетанным с ПЭ ГСД и без нее оказалась сопоставимой (p=0,91), но при III-м скрининге была значимо выше (p=0,002).

Срок дебюта ГСД оказался сопоставимым при сочетании с ПЭ и без нее (p=0,93) (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 — Срок дебюта ГСД и ПЭ

Когорта	Особенности жирового обмена	Срок беременности, нед. (Ме; Q1-Q3)
Срок дебюта ГСД		
ГСД+ПЭ	НЖО (+)	26; 21-28
	НЖО (-)	27; 19-28
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=0,96
	Всего	26; 20-28
ГСД	НЖО (+)	24; 21-28
	НЖО (-)	27; 22- 28
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=0,34
	Всего	26; 21- 28
Межгрупповая значимость различий, p		p3-6=0,93 p1-4=0,85 p2-5=0,61
Срок дебюта ПЭ		
ГСД+ПЭ	НЖО (+)	35; 34-36
	НЖО (-)	36; 35-37
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=0,004*
	Всего	35; 34- 36

Из таблицы 4.3 следует, что значимой сопряженности НЖО с дебютом ГСД не установлено, хотя при НЖО последний был более ранним как при сочетанном с ПЭ ГСД, так и без нее. Дебют ГСД при сочетанном с ПЭ ГСД (Рисунок 4.3) и без нее был сопоставим при НЖО ($p=0,85$) и без него ($p=0,61$). НЖО показало тесную сопряженность с более ранним дебютом ПЭ ($p=0,004$).



а)

б)

в)

Рисунок 4.3 – Срок дебюта ГСД и ПЭ

Дебют ГСД был значимо более ранним в сравнении с ПЭ (26; Q1-Q3 21-28 против 35; Q1-Q3 34-36, $p < 0,001$), и при НЖО (26; Q1-Q3 21-28 против 35; Q1-Q3 34-36, $p < 0,001$), и без него (27; Q1-Q3 19-28 против 36; Q1-Q3 35-37 $p < 0,001$).

Диабетическая фетопатия (ДФ) – одно из ключевых показаний к программированным родам (нарастание ее признаков) - не показана облигатным признаком выборки (Рисунок 4.4).

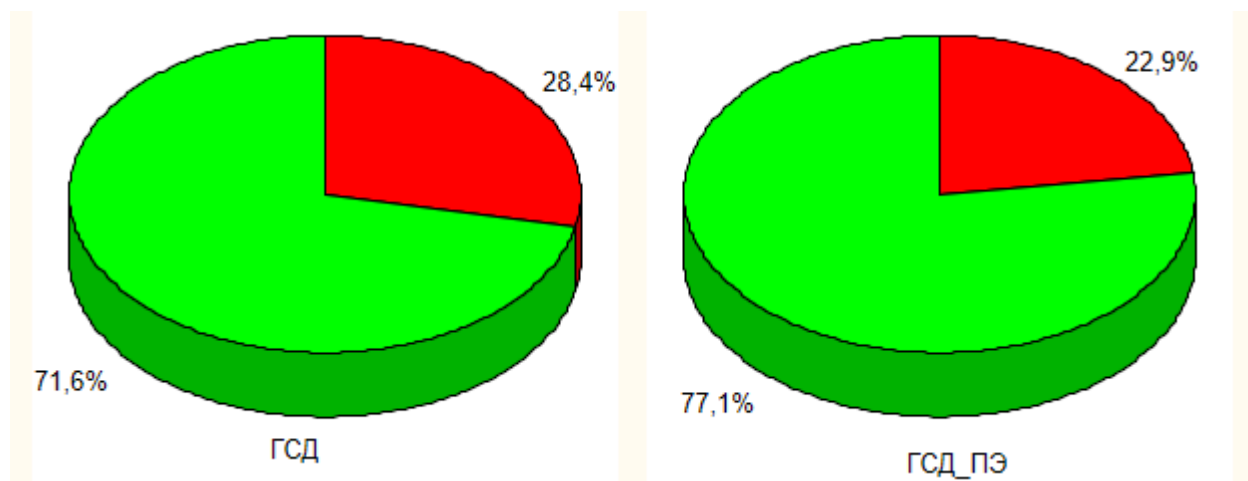


Рисунок 4.4 – Выявляемость диабетической фетопатии в выборке

ДФ не показана характерным маркером ГСД, сочетанного или нет с ПЭ (Таблица 4.4)

Таблица 4.4 – Диабетическая фетопатия в сравниваемых когортах

Группа		Кол-во	ДФ
ГСД+ПЭ (n=70)	НЖО (+) (n=47)	Абс.	13
		%	27,7
	НЖО (-) (n=23)	Абс.	3
		%	13,0
	Значимость различий, p		
Всего			16
ГСД (n=134)	НЖО (+) (n=99)	Абс.	28
		%	28,3
	НЖО (-) (n=35)	Абс.	10
		%	28,6
	Значимость внутригрупповых различий, p		
Всего	Абс.	38	

Группа		Кол-во	ДФ
		%	28,4
Межгрупповая значимость различий, p			$\chi_{1-6}=0,006$, $p=0,94$ $\chi_{2-4}=1,92$, $p=0,17$ $\chi_{3-6}=0,72$, $p=0,40$

Таблица 4.4 позволяет убедиться, что сопряженность ДФ с НЖО при внутригрупповом и межгрупповом сравнении не выявлена.

В соответствии с текущими клиническими рекомендациями «Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение)» [13] выбор метода преиндукции или индукции родов определяла зрелость ШМ. Таковая варьировала от 3 до 8 баллов, контрастировала при сравнении внутри когорт и между ними (Рисунок 4.5).

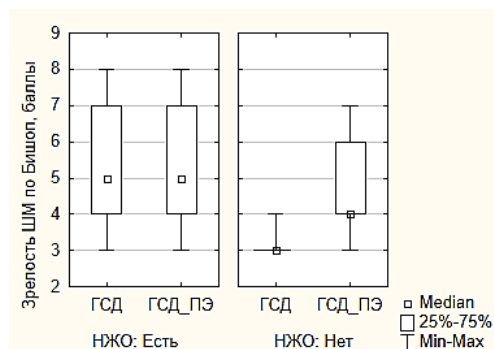


Рисунок 4.5 – Зрелость шейки матки

Сочетание ГСД с ПЭ отличала более зрелая ШМ в сравнении с ГСД без ПЭ ($p=0,04$), в том числе при отсутствии НЖО ($p < 0,001$). (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Степень «зрелости» шейки матки к родам по Bishop

Когорта	Особенности жирового обмена	Номер строки	Баллы (Me; Q1-Q3)
ГСД+ПЭ	НЖО (+)	1	5; 4-7
	НЖО (-)	2	4; 4-6
	Внутригрупповая значимость различий, p		p <0,001*
	Всего	3	4; 4-7
ГСД	НЖО (+)	4	5; 4-7
	НЖО (-)	5	3; 3-3
	Внутригрупповая значимость различий, p		p <0,001*
	Всего	6	4; 3-6
Межгрупповая значимость различий, p			p3-6=0,04* p1-4=0,52 p2-5<0,001*

Наличие НЖО в сравнении с его отсутствием показало сопряженность с более зрелой ШМ ($p < 0,001$) внутри обеих когорт; при межгрупповом сравнении демонстрировало ее сопоставимую зрелость ($p=0,52$).

Структура методов преиндукции и индукции родов представлена на Рисунке 4.6.

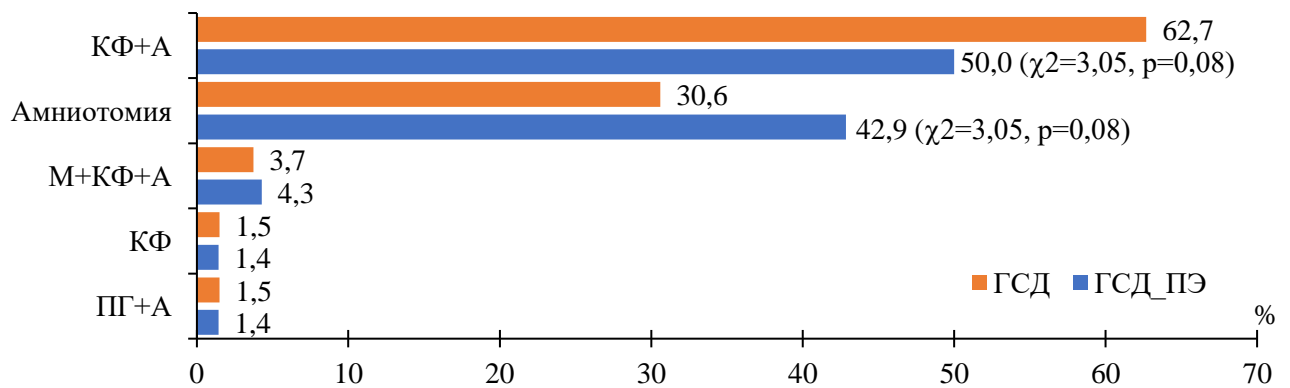


Рисунок 4.6 – Структура методов преиндукции и индукции родов

Очевидно, что приоритетным методом (от 50% и выше) в выборке оказалось применение катетера Фолея с последующей амниотомией (КФ+Ф), либо амниотомия (А) как единственный метод (более 30%). Женщин с сочетанным с ПЭ ГСД отличал от ГСД без ПЭ в целом более частая возможность индукции родов амниотомией и более редкая необходимость предварительной преиндукции родов КФ, но без статистической значимости различий ($p=0,08$).

НЖО перекликалось с выбором метода преиндукции/индукции родов (Рисунок 4.7).

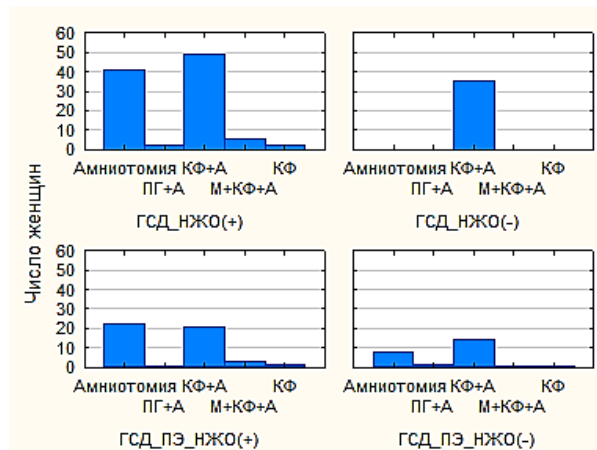


Рисунок 4.7 – Методы преиндукции/индукции родов при НЖО

При НЖО женщин с сочетанным с ПЭ ГСД отличало использование всего спектра применяемых в выборке методов преиндукции родов. Значимость внутри- и межгрупповых различий в использовании методов преиндукции/индукции родов показана в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Методы преиндукции/индукции родов

Когорта	Группа	Кол-во	Амниотомия	ПГ+А	КФ+А	М+КФ+А	КФ
ГСД+ПЭ (n=70)	НЖО (+) (n=47)	Абс,	22	0	21	3	1
		%	46,8	0	44,7	6,4	2,1
	НЖО (-) (n=23)	Абс,	8	1	14	0	0
		%	34,8	4,4	60,9	0	0
Значимость различий, p			$\chi^2=0,49$, p=0,49	$\chi^2=0,135$, p=0,71	$\chi^2=1,62$, p=0,20	$\chi^2=0,37$, p=0,54	$\chi^2=0,14$, p=0,71
ГСД (n=134)	НЖО (+) (n=99)	Абс,	41	2	49	5	2
		%	41,4	2,0	49,5	5,1	2,0
	НЖО (-) (n=35)	Абс,	0	0	35	0	0
		%	0	0	100	0	0
Значимость внутригрупповых различий, p			$\chi^2=18,98$, p<0,001	$\chi^2=0,001$, p=0,97	$\chi^2=26,08$, p<0,001	$\chi^2=0,70$, p=0,40	$\chi^2=0,001$, p=0,97
			$\chi^2-4= 8,0$, p=0,005*		$\chi^2-4=13,36$, p<0,001*		

Из таблицы 4.6 следует, что частота применения различных методов преиндукции/индукции родов в основном оказалась сопоставимой при сравнении

женщин с ГСД, сочетанным с ПЭ, и без нее. НЖО не показало сопряженности с выбором метода преиндукции/индукции родов. При отсутствии НЖО сочетание ПЭ с ГСД отличало от ГСД без ПЭ наибольшая приемлемость индукции родов амниотомией ($p=0,005$), меньшая необходимость комбинации преиндукции родов КФ с последующей амниотомией (КФ+А) ($p < 0,001$). Применение иных методов (только КФ, сочетание мифепристона с КФ и последующей амниотомией (М+КФ+А) или простагландина с последующей амниотомией (ПГ+А) было представлено крайне редко (соответственно около 4% и до 2%) с сопоставимой внутри и межгрупповой частотой.

Временной интервал от пре-/индукции родов до развития регулярной родовой деятельности (до желаемого эффекта) при сочетанном с ПЭ ГСД оказался значимо короче, чем при ГСД без ПЭ (6; Q1-Q3=3,0-15 ч против 36; Q1-Q3=24-58 ч, $p=0,0002$) (Рисунок 4.8, а).

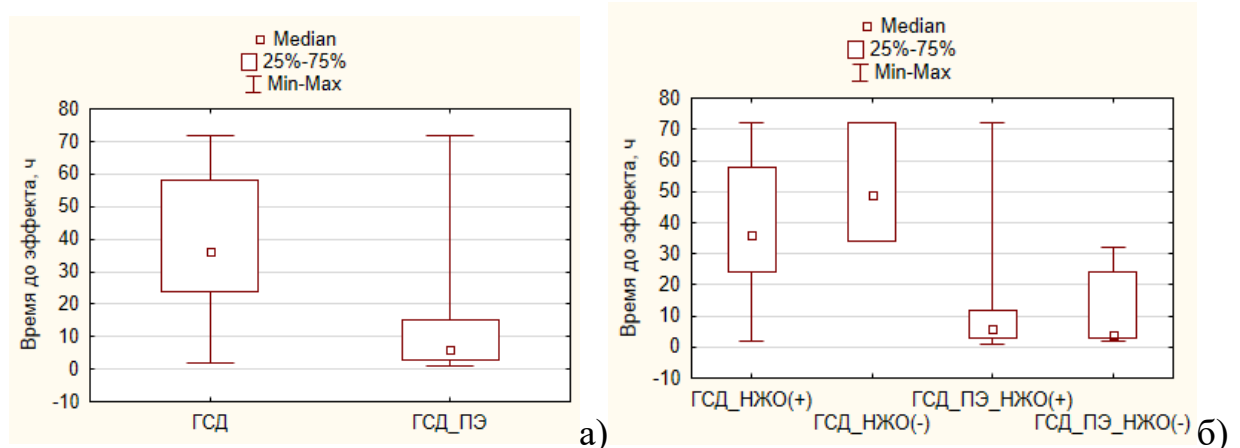


Рисунок 4.8 – Время от пре-/индукции родов до развития регулярной родовой деятельности

НЖО не было сопряжено с интервалом времени, как при сочетанном с ПЭ ГСД ($p=0,91$), так при ГСД без ПЭ ($p=0,25$). Интервал времени от пре-/индукции родов до развития регулярной родовой деятельности имел ожидаемую значимую отрицательную корреляцию со зрелостью ШМ, но у женщин обеих когорт с осложненным ПЭ ГСД она оказалась сильнее ($r=-0,62$) в сравнении с ГСД без ПЭ ($r=-0,45$) (Рисунок 4.9, а).

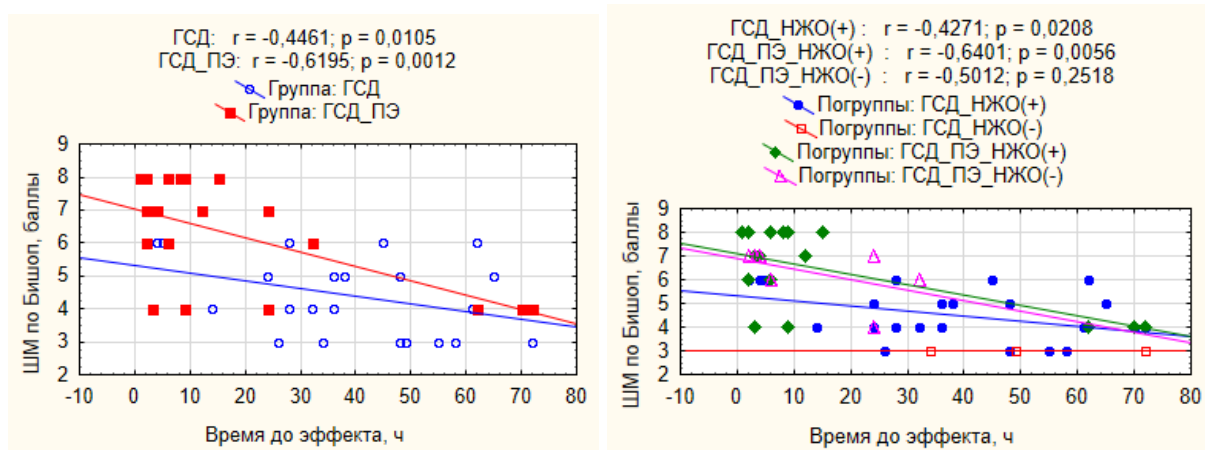


Рисунок 4.9 – Линейная корреляция между интервалом времени от пре-/индукции родов до развития регулярной родовой деятельности и зрелостью ШМ

Данная корреляция была статистически значимой исключительно при НЖО, как в основной ($r=-0,64$, $p=0,006$), так и сравниваемой когортах ($r=-0,43$, $p=0,02$) (Рисунок 4.9, б). При отсутствии НЖО данная корреляция так же была отрицательной, но статистически не значимой для женщин с осложненным ПЭ ГСД ($r=-0,50$, $p=0,25$), а для ГСД без ПЭ отсутствовала.

Интервал времени до развития регулярной родовой деятельности контрастировал при различных методах пре-/индукции родов (рисунок 4.10).

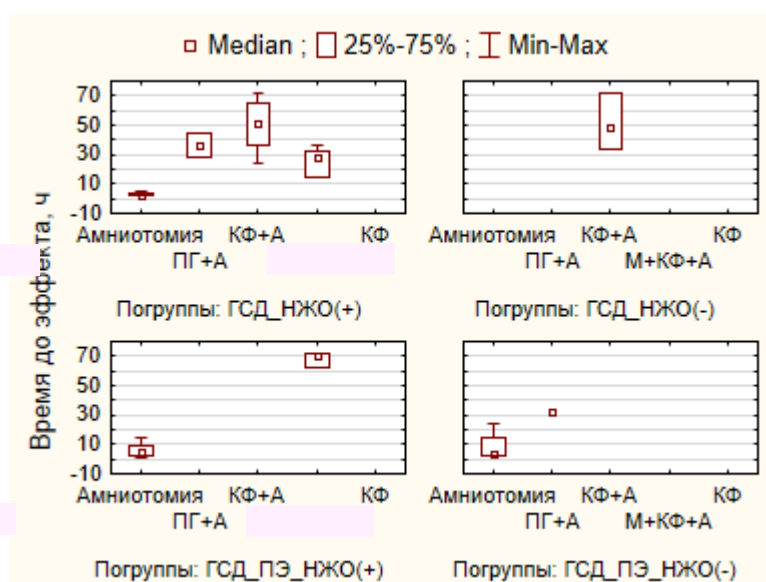


Рисунок 4.10 – Интервал времени до развития регулярной родовой деятельности после различного метода пре-/индукции родов

Очевидно, что наибольшему интервалу соответствовали комбинированные методы пре-/индукции родов (М+КФ+А (Ме=70; Q1-Q3=62-72 ч) при сочетанном с ПЭ ГСД и КФ+А (М=49; 36-65 ч) у женщин с ГСД без ПЭ.

Срок беременности при программированных родах отражен на рисунке 4.11.

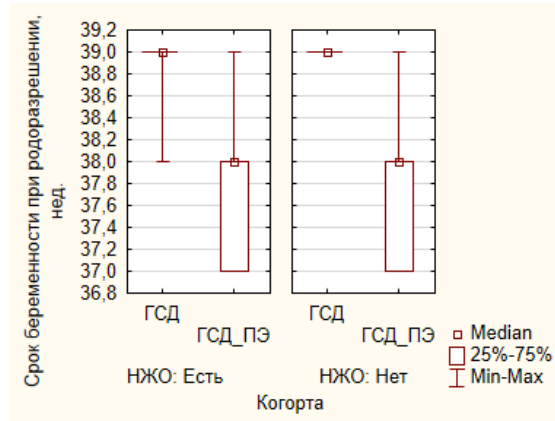


Рисунок 4.11 – Срок беременности при родоразрешении

Очевидно, что срок родоразрешения в выборке не превышал 39 недель, что соответствовало требованиям современных клинических рекомендаций «Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение» (2021). При сочетанном с ПЭ ГСД минимальный срок беременности при родоразрешении достигал 37 недель, значительно отличаясь от когорты сравнения в целом ($p < 0,001$), более всего при НЖО ($p < 0,001$) и при его отсутствии ($p < 0,001$) (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 – Срок беременности при программированном родоразрешении, нед.

Когорта	Особенности жирового обмена	Номер строки	(Ме; Q1-Q3)
ГСД+ПЭ	НЖО (+)	1	38; 37-38
	НЖО (-)	2	38; 37-38
	Внутригрупповая значимость различий, p		p=0,44
	Всего	3	38; 37-38
ГСД	НЖО (+)	4	39; 39-39
	НЖО (-)	5	39; 39-39
	Внутригрупповая значимость различий, p		p=0,48
	Всего	6	39; 39-39
Межгрупповая значимость различий, p			p3-6<0,001* p1-4<0,001* p2-5<0,001*

Доминирующим методом родоразрешения (88,73%) оказались естественные вагинальные роды, как в основной, так и сравниваемых когортах (Рисунок 4.12).

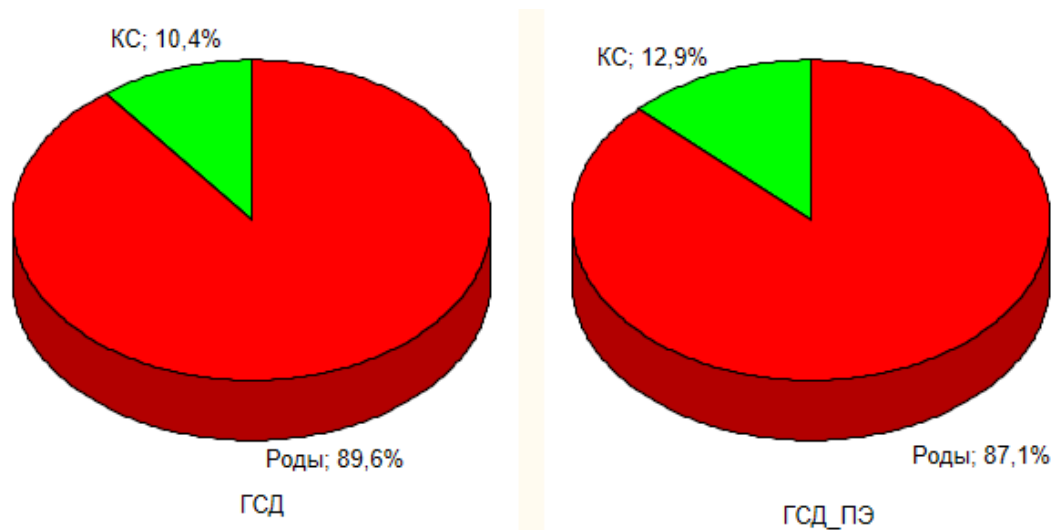


Рисунок 4.12 – Частота методов родоразрешения

Сопряженности метода родоразрешения с ПЭ или НЖО не установлено (Таблица 4.8).

Таблица 4.8 – Методы родоразрешения

Когорта	Группа	Кол-во	КС	
ГСД+ПЭ (n=70)	НЖО (+) (n=47)	Абс.	7	
		%	14,9	
	НЖО (-) (n=23)	Абс.	2	
		%	8,7	
	Значимость различий, p			$\chi^2=0,56, p=0,45$
	Всего	Абс.	9	
%		12,9		
ГСД (n=134)	НЖО (+) (n=99)	Абс.	9	
		%	9,1	
	НЖО (-) (n=35)	Абс.	5	
		%	14,3	
	Значимость внутригрупповых различий, p			$\chi^2=0,7, p=0,4$
	Всего	Абс.	14	
%		10,5		
Межгрупповая значимость различий, p			$\chi^2_{1-4}=1,05, p=0,31$ $\chi^2_{2-5}=0,42, p=0,52$ $\chi^2_{3-6}=0,26, p=0,61$	

Пре-/индукция родов показала эффективность у лидирующего большинства женщин – 97,55%. Основными причинами осложнений родов явились первичная слабость и дискоординация родовой деятельности (Рисунок 4.13, а).

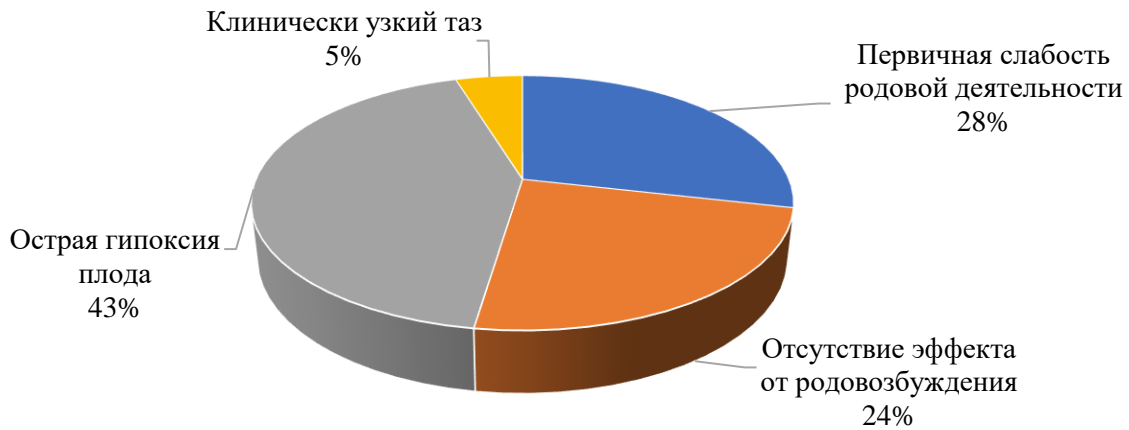
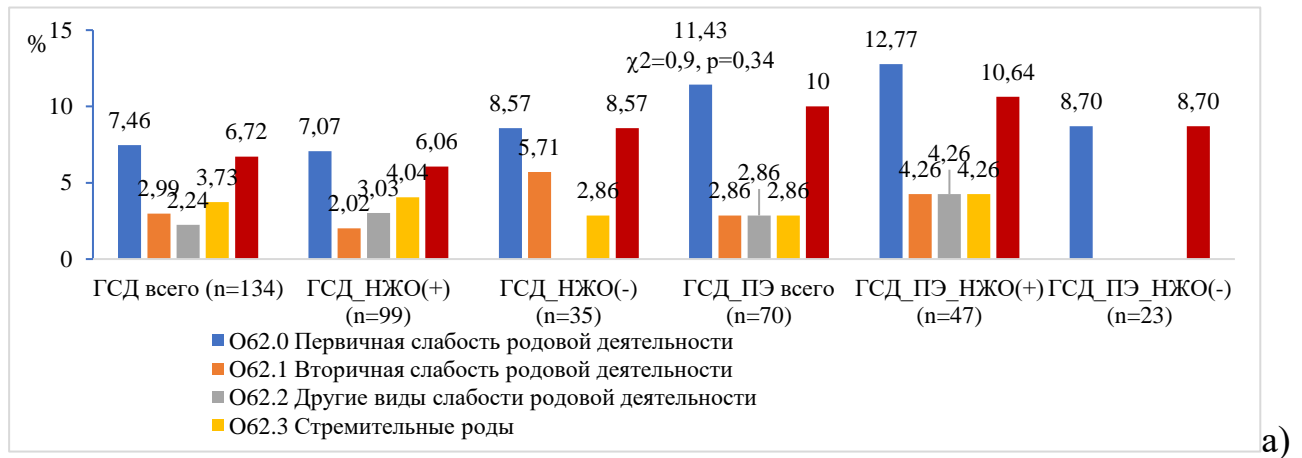


Рисунок 4.13 — Структура осложнений родов (а) и показаний к кесареву сечению (б)

Частота каждого осложнения родов не превышала 13%, не показала значимого различия между когортами и группами. Отсутствие эффекта от родовозбуждения явилось одним из четырех показаний к КС в выборке (Рисунок 4.13, б), оставшиеся 3 показания обусловили КС интранатально. Отсутствие эффекта от родовозбуждения, первичная слабость родовой деятельности и клинически узкий таз явились показанием для КС исключительно у женщин с НЖО (Рисунок 4.14).

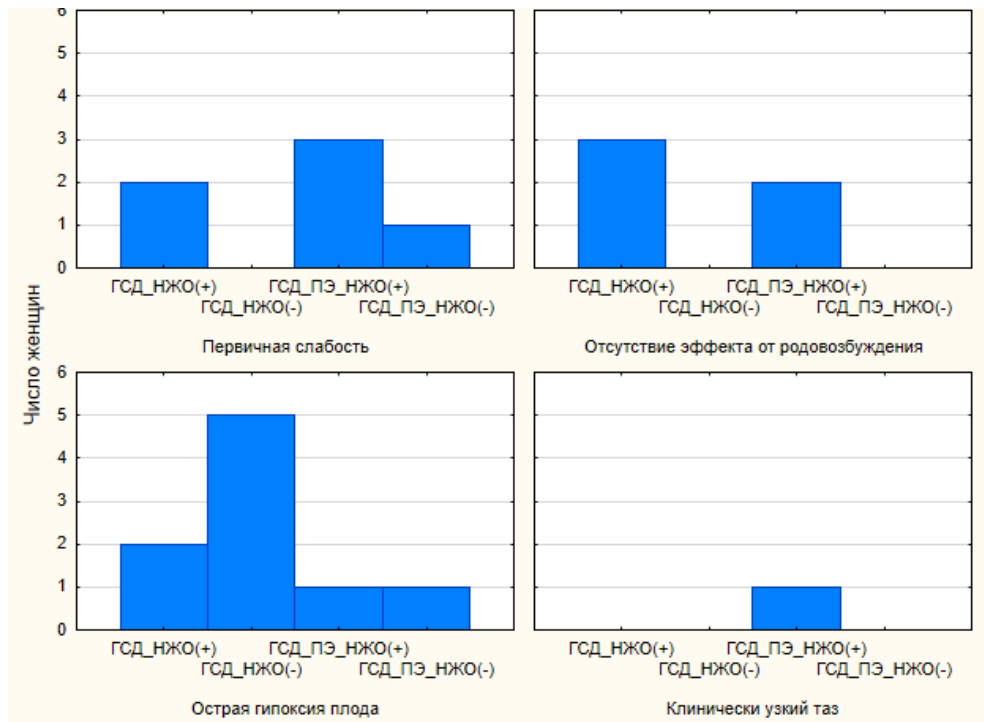


Рисунок 4.14 — Структура показаний к кесареву сечению при нарушении жирового обмена

Структура показаний к КС показала сопоставимую частоту в когортах и группах (Таблица 4.9). Сочетание ГСД с ПЭ и/или НЖО не показали сопряженности с показанием к КС.

Таблица 4.9 – Показания к КС

Группа		Кол-во	Первичная слабость родовой деятельности	Отсутствие эффекта от преиндукции/индукции родов	Острая гипоксия плода	Клинически узкий таз
ГСД+ПЭ (n=9)	НЖО (+) (n=7)	Абс.	3	2	1	1
		%	42,9	28,6	14,3	14,3
	НЖО (-) (n=2)	Абс.	1	0	1	0
		%	50	0	50	0
	Значимость различий, p			$\chi^2=0,39, p=0,53$	$\chi^2=0,01, p=0,92$	$\chi^2=0,01, p=0,91$
Всего	Абс.	4	2	2	1	
	%	44,44	22,22	22,22	11,11	
ГСД (n=12)	НЖО (+) (n=7)	Абс.	2	3	2	0
		%	28,57	42,86	28,57	0
	НЖО (-) (n=5)	Абс.	0	0	5	0
		%	0	0	100	0

Группа		Кол-во	Первичная слабость родовой деятельности	Отсутствие эффекта от преиндукции/индукции родов	Острая гипоксия плода	Клинически узкий таз
	Значимость внутригрупповых различий, p		$\chi^2=0,24, p=0,60$	$\chi^2=1,30, p=0,31$	$\chi^2= 1,30, p=0,31$	-
	Всего	Абс.	2	3	7	0
		%	16,7	25	58,3	0
Значимость межгрупповых различий, p			$\chi^2=0,82, p=0,365$	$\chi^2=0,14, p=0,71$	$\chi^2=1,46, p=0,23$	$\chi^2=0,02, p=0,88$

Оценка родовой деятельности не показала значимых различий продолжительности I–II периодов родов между женщинами с ГСД в сочетании с ПЭ и без нее ($p=0,78$) (Таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Основные характеристики родов

Группа	Особенности жирового обмена	Продолжительность I–II периодов родов, мин (M±SD)	Кровопотеря, мл (M±SD)
ГСД+ПЭ	НЖО (+)	414,53±167,12	286,96±158,27
	НЖО (-)	485,53±88,33	264,29±133,36
	Внутригрупповая значимость различий, p	$p=0,09$	$p=0,57$
	Всего	436,29±150,40	279,85±150,27
ГСД	НЖО (+)	424,01±146,0	269,27±124,68
	НЖО (-)	490,00±46,97	242,86±106,51
	Внутригрупповая значимость различий, p	$p=0,01^*$	$p=0,27$
	Всего	442,34±129,78	262,21±120,27
Межгрупповая значимость различий, p		$p_{3-6}=0,78$ $p_{1-4}=0,74$ $p_{2-5}=0,81$	$p_{3-6}=0,37$ $p_{1-4}=0,47$ $p_{2-5}=0,51$

При НЖО продолжительность I–II периодов родов оказалась короче в обеих когортах, но статистически значимо только при не осложненном ПЭ ГСД ($p=0,01$).

Оценка структуры методов обезболивания родов отразила доминирование длительной эпидуральной анальгезии (ЭА), крайне редкое использование спинальной анальгезии (СА) и наркотических анальгетиков (НА) (Рисунок 4.15).

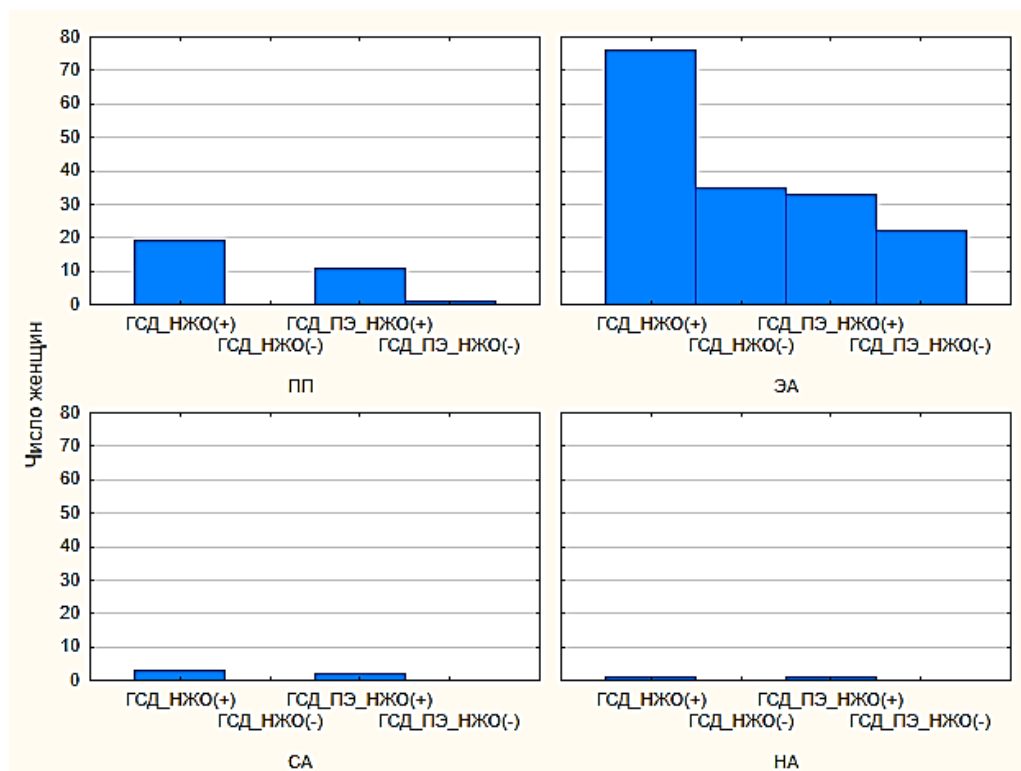


Рисунок 4.15 – Структура методов обезболивания родов

Психопрофилактика явилась высокоэффективной мерой обезболивания родов, позволила отказаться от иных мер анальгезии исключительно у женщин с НЖО. Однако ПЭ, требующая иных методов анальгезии с учетом артериальной гипертензии, ограничивала применения одной ПП, и данный тренд не имел статистической значимости (ОШ=6,72, 95% ДИ 0,81–55, 71). У женщин с ГСД без ПЭ психопрофилактика показала высокую эффективность исключительно при НЖО ($\chi^2=6,33$, $p=0,01$) (Таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Структура методов обезболивания родов в исследуемых группах

Когорта	Группа	Кол-во	ПП	ЭА	СА	НА
ГСД+ПЭ (n=70)	НЖО (+) (n=47)	Абс.	11	33	2	1
		%	23,40	70,21	4,26	2,13
	НЖО (-) (n=23)	Абс.	1	22	0	0
		%	4,35	95,65	0	0
	Значимость различий, p			$\chi^2=2,72$, $p=0,10$	$\chi^2=4,52$, $p=0,03^*$	$\chi^2=0,06$, $p=0,81$
Всего		Абс.	12	55	2	1

Когорта	Группа	Кол-во	ПП	ЭА	СА	НА	
		%	17,14	78,57	2,86	1,43	
ГСД (n=134)	НЖО (+) (n=99)	Абс.	19	76	3	1	
		%	19,19	76,77	3,03	1,01	
	НЖО (-) (n=35)	Абс.	0	35	0	0	
		%	0	100	0	0	
	Значимость внутригрупповых различий, p			$\chi^2=6,33, p=0,01^*$	$\chi^2=8,25, p=0,005^*$	$\chi^2=0,14, p=0,71$	$\chi^2=0,30, p=0,59$
	Всего	Абс.	19	111	3	1	
%		14,18	82,84	2,24	0,75		
Значимость межгрупповых различий, p			$\chi^2_{3-6}=0,13, p=0,72$ $\chi^2_{1-4}=0,14, p=0,71$ $\chi^2_{2-5}=0,05, p=0,83$	$\chi^2_{3-6}=0,55, p=0,46$ $\chi^2_{1-4}=0,42, p=0,52$ $\chi^2_{2-5}=0,05, p=0,83$	$\chi^2_{3-6}=0,04, p=0,84$ $\chi^2_{1-4}=0,011, p=0,92$	$\chi^2_{3-6}=0,08, p=0,78$ $\chi^2_{1-4}=0,05, p=0,83$	

Отсутствие НЖО было тесно связано с применением ЭА. Данная сопряженность оказалась значимой для сочетания ПЭ с ГСД (ОШ=1,07, 95% ДИ 1,14–76,16) и абсолютной – для ГСД без ПЭ ($\chi^2=8,25, p=0,005$). СА и НА применялись исключительно редко, частота их применения была сопоставима внутри и между когортами.

4.2 Исход гестации и родоразрешения для новорожденного

Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар не показала значимых отличий женщин с осложненным ПЭ ГСД (Рисунок 4.16).

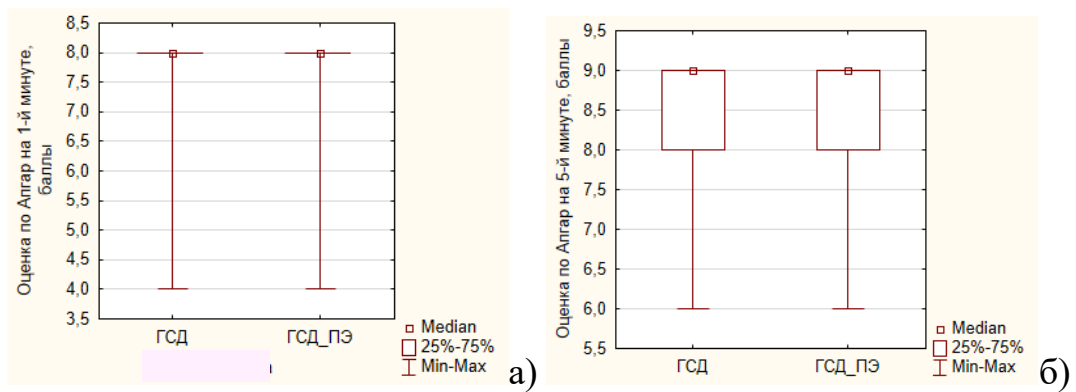


Рисунок 4.16 – Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-й (а) и 5-й (б) минутах

НЖО показало сопряженность с более низкой, хотя и нормальной, оценкой на 5-й минуте исключительно у женщин с ГСД без ПЭ (Me=9; Q1-Q3=8-9 против Me=9; Q1-Q3=9-9, $p=0,03$) (Рисунок 4.17).

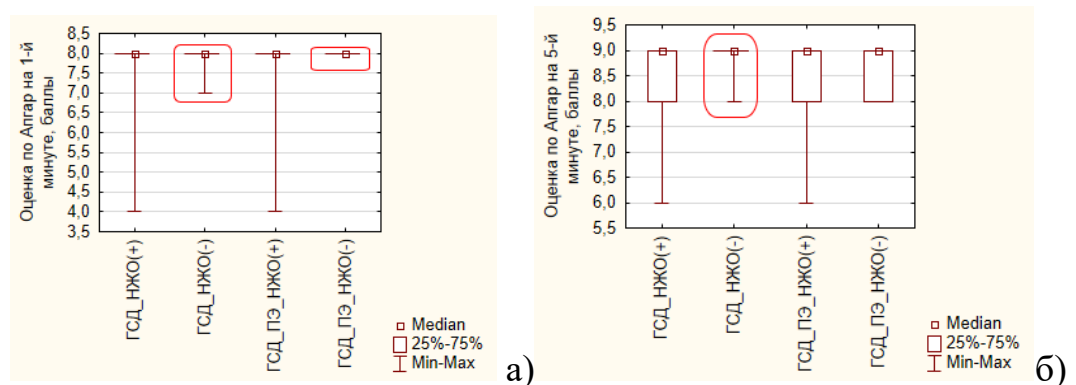


Рисунок 4.17 – Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-й (а) и 5-й (б) минутах при НЖО матери

Из рисунков 4.17 а и б следует, что наилучшая оценка новорожденного соответствовала женщинам без НЖО.

Исключительно для женщин с осложненным ПЭ ГСД выявлена значимая корреляция между интервалом времени от преиндукции до начала родов и оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте ($r=-0,45$, $p=0,03$), причем, только при НЖО. Оптимальным интервалом времени для родоразрешения плодом с оценкой по Апгар на 1-й мин не менее 8 баллов показано не более 12 ч (Рисунок 4.18, а). С учетом метода подготовки шейки матки к родам установлена не

однонаправленная корреляция между интервалом времени от пре-/индукции до начала родов и оценкой по шкале Апгар (Рисунок 4.18, б и в).

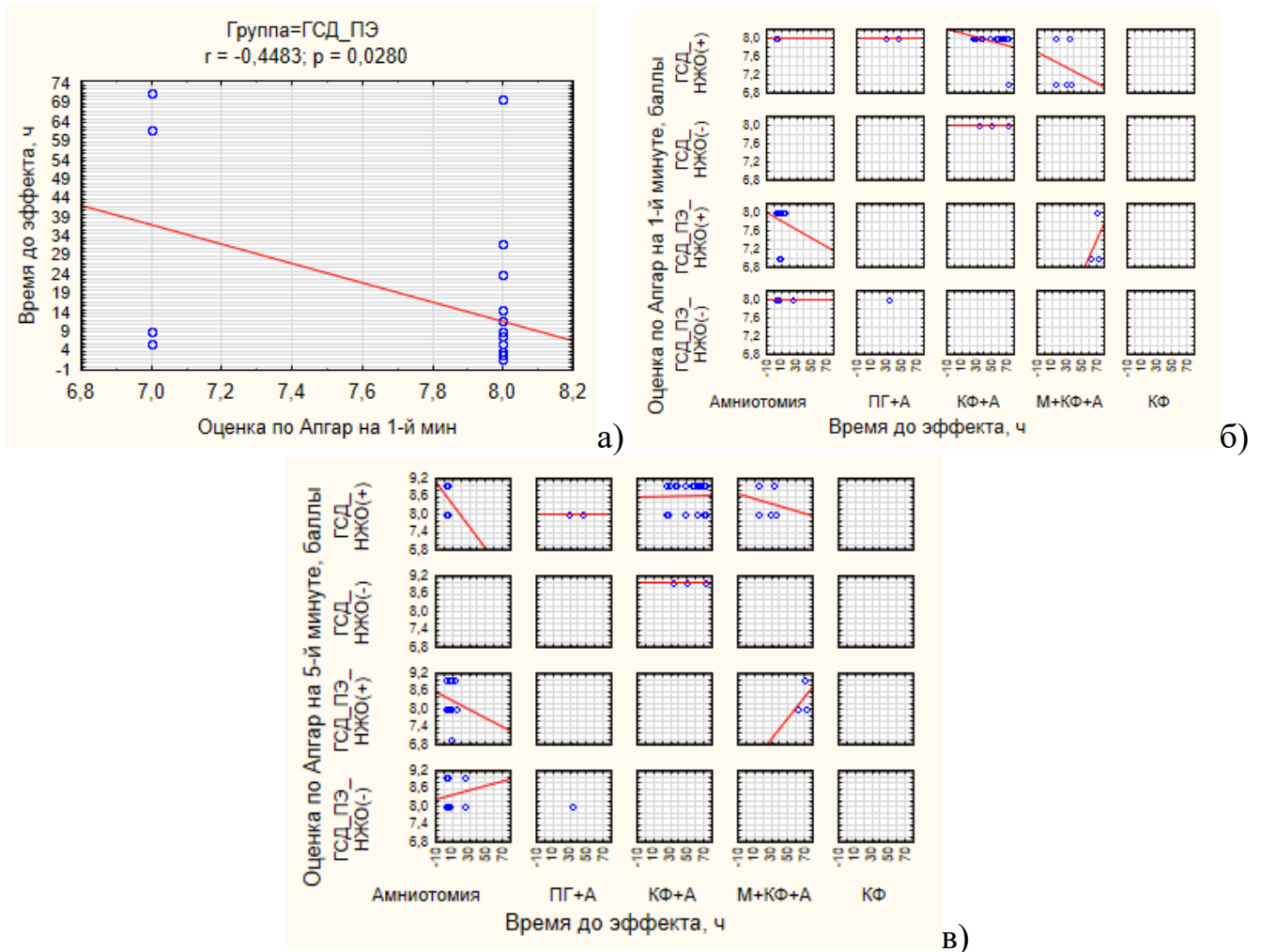


Рисунок 4.18 – Корреляция между интервалом времени от пре-/индукции до начала родов и оценкой по шкале Апгар на 1-й (б) и 5-й (в) минутах при различном методе пре-/индукции родов

С учетом НЖО сила корреляции расценена как слабая и очень слабая, коэффициент $r > 0,3$ наблюдался исключительно при НЖО (Таблица 4.12).

При НЖО для женщин с осложненным ПЭ ГСД была характерна положительная корреляция ($r=0,33$) между интервалом времени от пре-/индукции комбинацией методов М+КФ+А до начала родов и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах; для ГСД без ПЭ – отрицательная корреляция при комбинации методов КФ+А и оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте.

Таблица 4.12 – Коэффициент корреляции между интервалом времени от пре-/индукции до начала родов и оценкой по шкале Апгар при различном методе пре-/индукции родов

Когорта	Группа	Метод_подготовки ШМ	r (минута оценки по Апгар)
ГСД_ПЭ	ГСД_ПЭ_НЖО (+)	Амниотомия	r=-0,10 (1-я минута); r=-0,09 (5-я минута)
		М+КФ+А	r=0,33 (1-я минута) r=0,33 (5-я минута)
	ГСД_ПЭ_НЖО (-)	Амниотомия	r=0,14 (5-я минута)
ГСД	ГСД_НЖО (+)	КФ+А	r=-0,31 (1-я минута)
		М+КФ+А	r=-0,16 (1-я минута) r=-0,16 (5-я минута)
		Амниотомия	r=-0,08 (5-я минута)

Для сочетанного с ПЭ ГСД и ГСД без ПЭ установлены сопоставимые масса (3445,43±328,70 г против 3427,99±315,64 г, p=0,71) и рост (52,441±1,86 см против 52,031±1,94 см, p=0,15) новорожденного (Рисунок 4.19).

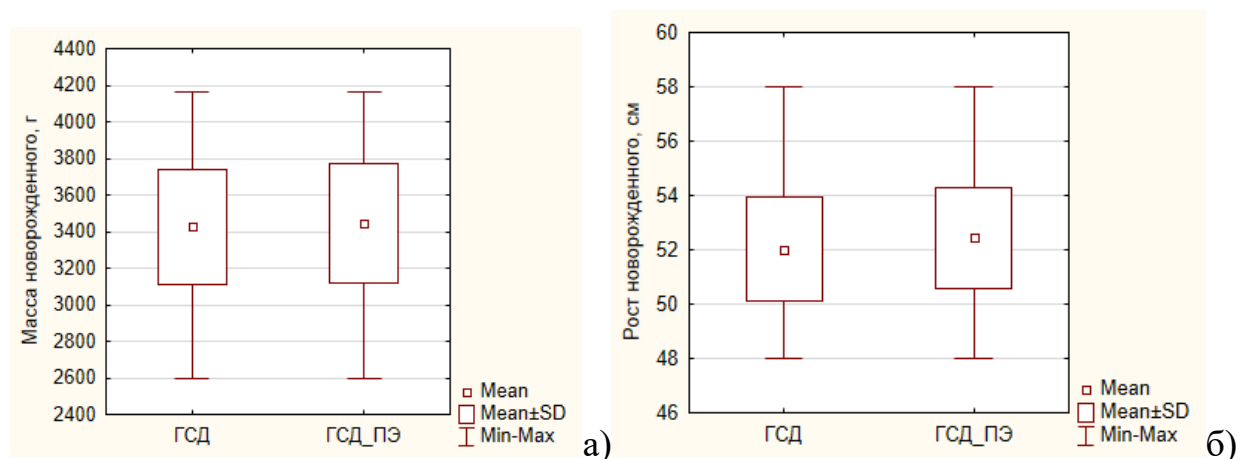


Рисунок 4.19 – Масса (а) и рост (б) новорожденного

С учетом НЖО матери значимость различий выявлена для роста новорожденного от матери с ГСД и без НЖО, который оказался значимо меньше в сравнении с матерями с ГСД и НЖО (51,43±1,42 см против 52,26±2,06 см, p=0,03) и с осложненным ПЭ ГСД без НЖО (51,43±1,42 см против 52,18±1,30 см, p=0,049) (Рисунок 4.20).

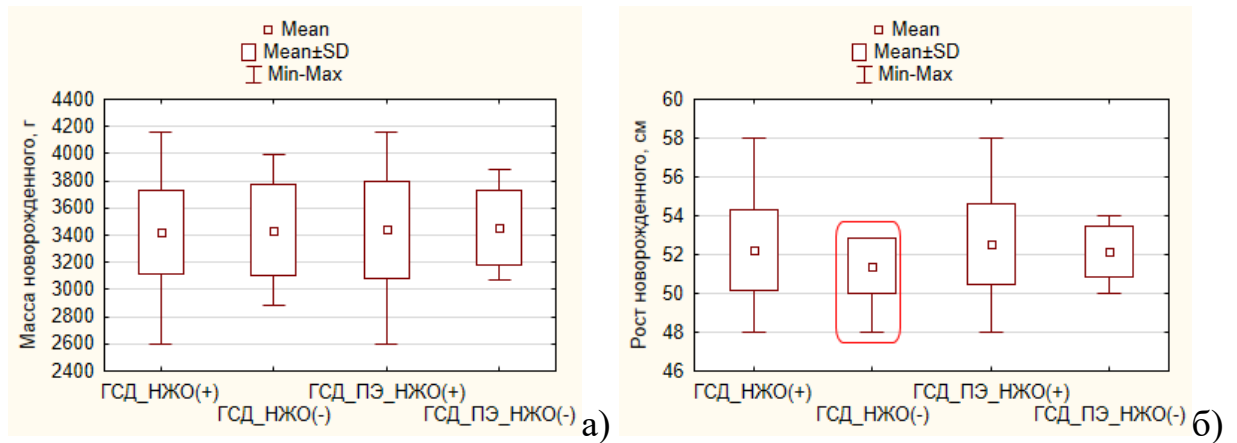


Рисунок 4.20 – Масса (а) и рост (б) новорожденного при НЖО матери

ДФ плода не означала крупный плод, но сопровождалась значимо более высокой массой новорожденного только при ГСД без ПЭ ($3691,84 \pm 301,48$ г против $3323,54 \pm 255,364$, $p < 0,001$), при НЖО ($3621,07 \pm 317,98$ г против $3346,62 \pm 272,63$ г, $p < 0,001$) и без него ($3890,0 \pm 105,41$ г против $3258,0 \pm 187,79$ г, $p < 0,001$) (Рисунок 4.21).

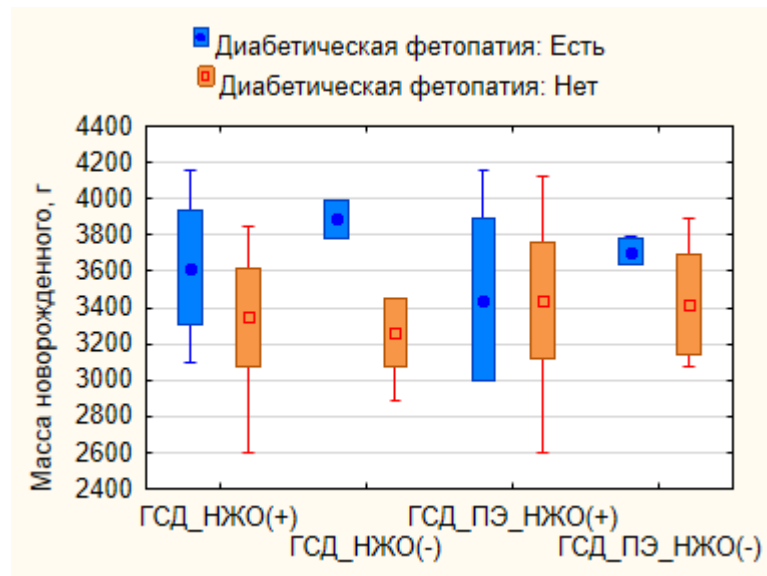


Рисунок 4.21 – Масса (а) новорожденного с ДФ при НЖО матери

При сочетанном с ПЭ ГСД масса плода при ДФ и при ее отсутствии оказалась сопоставимой ($3494,38 \pm 416,78$ г против $3430,93 \pm 300,94$, $p = 0,50$), при НЖО ($3444,62 \pm 449,47$ г против $3438,82 \pm 317,49$, $p = 0,96$) и без него ($3710,0 \pm 69,28$ г против $3417,50 \pm 277,94$, $p = 0,09$).

При оценке весовых характеристик новорожденного в основной и сравниваемой когортах не установлено различий большого для гестационного возраста (БГВ) ($\chi^2=0,08$, $p=0,78$) и макросомии ($\chi^2=0,02$, $p=0,89$) плода (Рисунок 4.22).

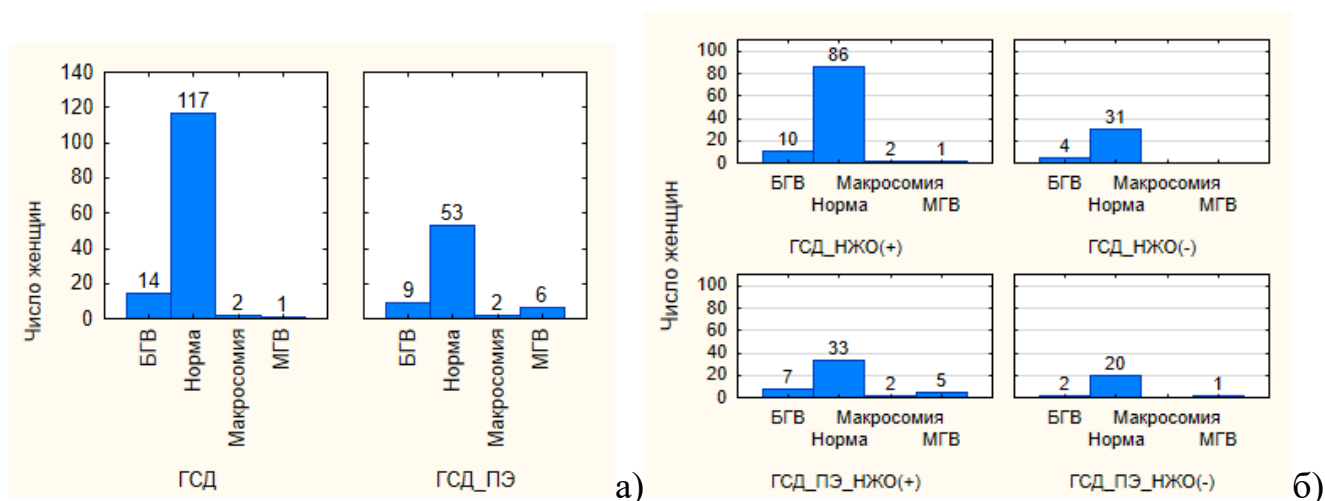


Рисунок 4.22 – Весовые характеристики новорожденного

Сочетанный с ПЭ ГСД отличало меньшее количество новорожденных с нормальной массой ($\chi^2=4,45$, $p=0,04$; ОШ=2,21, 95% ДИ 1,05–4,66) и большее – малых для гестационного возраста (МГВ) ($\chi^2=6,3$, $p=0,01$; ОШ=12,47, 95% ДИ 1,47–105,76). Макросомия выявлено исключительно при НЖО, но в сопоставимой частоте при в основной и сравниваемых когортах (2/99 и 2/47, $\chi^2=0,04$, $p=0,85$).

Родоразрешение позволило перевести основную долю новорожденных в физиологическое отделение (Рисунок 4.23).

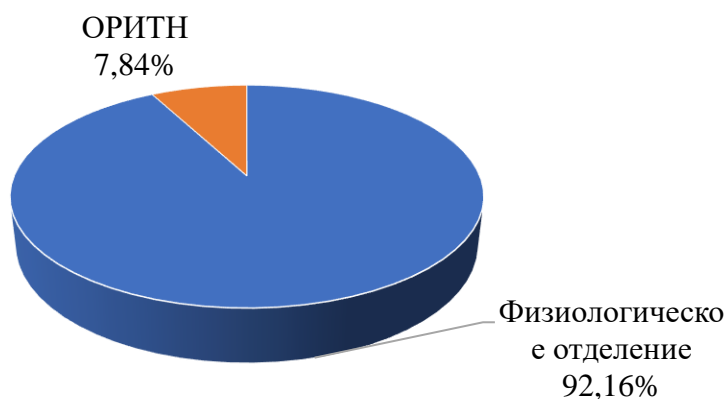


Рисунок 4.23 – Отделения неонатальной помощи

Наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН) требовали только 7,84% новорожденных обеих когорт исключительно от матерей с НЖО (Рисунок 4.24).

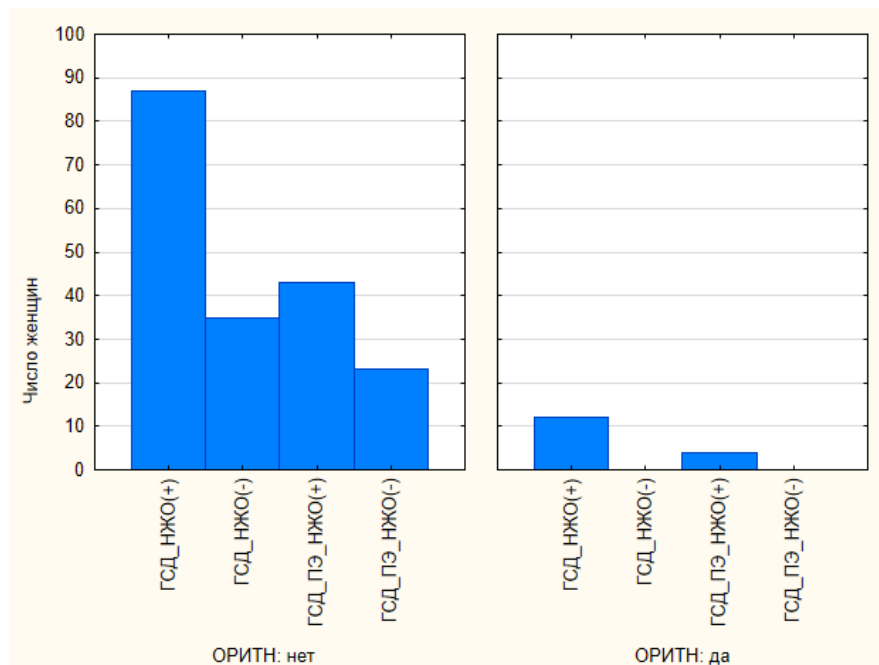


Рисунок 4.24 – Потребность в оказании помощи в ОРИТН

Значимая сопряженность перевода новорожденного в ОРИТН с НЖО матери при сочетанном с ПЭ ГСД отсутствовала ($\chi=3,3$, $p=0,07$) (Таблица 4.13).

Таблица 4.13 – Особенности периода новорожденности

Когорта	Группа	Кол-во	Перевод в ОРИТН	РДС	Гипогликемия	Гипербилирубинемия	
ГСД+ПЭ (n=70)	НЖО (+) (n=47)	Абс.	4	6	12	6	
		%	8,51	12,77	25,53%	12,77%	
	НЖО (-) (n=23)	Абс.	0	0	8	2	
		%	0	0	34,78%	8,70%	
	Значимость различий, p			$\chi=3,3$, $p=0,07$	$\chi=5,05$, $p=0,03^*$	$\chi=0,64$, $p=0,43$	$\chi=0,26$, $p=0,61$
	Всего	Абс.	4	6	20	8	
%		5,71	8,57	28,57	11,43		
ГСД (n=134)	НЖО (+) (n=99)	Абс.	12	10	25	28	
		%	12,12	10,10	25,25%	28,28%	
	НЖО (-) (n=35)	Абс.	0	0	18	10	
		%	0	0	51,43%	28,57%	

Когорта	Группа	Кол-во	Перевод в ОРИТН	РДС	Гипогликемия	Гипербилирубинемия
	Значимость внутригрупповых различий, p		$\chi^2=7,67$, $p=0,006^*$	$\chi^2=6,34$, $p=0,01^*$	$\chi^2=7,8$, $p=0,005^*$	$\chi^2=0,001$, $p=0,97$
	Всего	Абс.	12	10	43	38
		%	8,96	7,46	32,09	28,36
Значимость межгрупповых различий, p			$\chi^2_{3-6}=0,70$, $p=0,40$ $\chi^2_{1-4}=0,44$, $p=0,51$	$\chi^2_{3-6}=0,07$, $p=0,78$ $\chi^2_{1-4}=0,23$, $p=0,63$	$\chi^2_{3-6}=0,27$, $p=0,60$ $\chi^2_{1-4}=0,001$, $p=0,97$ $\chi^2_{2-5}=1,57$, $p=0,21$	$\chi^2_{3-6}=8,21$, $p=0,004^*$ $\chi^2_{1-4}=4,65$, $p=0,03^*$ $\chi^2_{2-5}=3,67$, $p=0,06$

Сопряженность перевода новорожденного в ОРИТН с НЖО матери имелась при ГСД без ПЭ ($\chi^2=7,67$, $p=0,006$) (Таблица 4.12)

Анализ метода преиндукции/индукции родов показал отсутствие значимой сопряженности с переводом новорожденного в ОРИТН (Рисунок 4.25) при использовании амниотомии ($\chi^2=0,001$, $p=0,97$), КФ+А ($\chi^2=0,94$, $p=0,33$), М+КФ+А ($\chi^2=0,03$, $p=0,87$) и КФ ($\chi^2=0,33$, $p=0,57$).

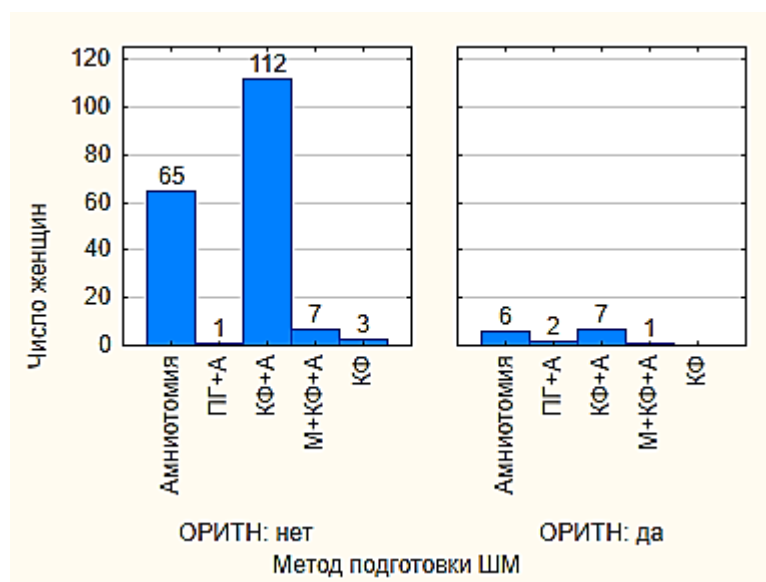


Рисунок 4.25 – Частота перевода новорожденного в ОРИТН при различном методе преиндукции/индукции родов

Респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденного (Рисунок 4.26) продемонстрировал исключительную связь с НЖО матери, как при сочетанном с

ПЭ ГСД ($\chi=5,05$, $p=0,03$), так и без нее ($\chi=6,34$, $p=0,01$). Значимые межгрупповые различия частоты выявляемости РДС не выявлены.

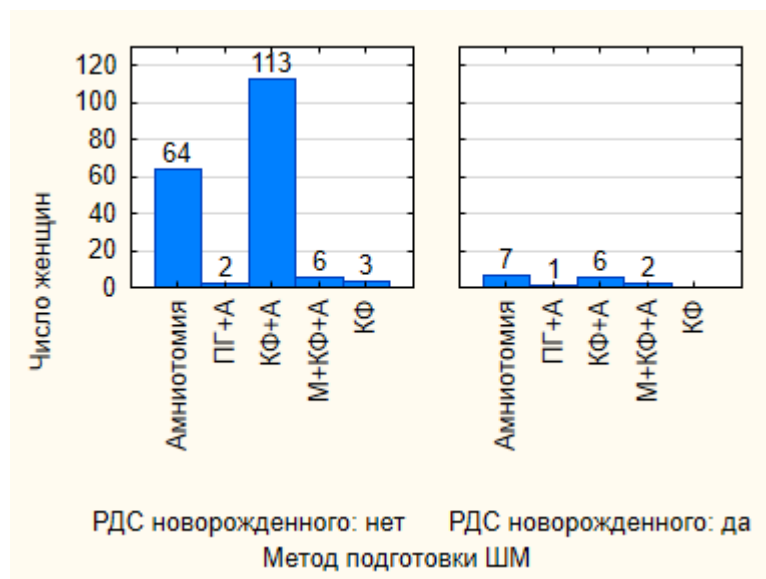


Рисунок 4.26 – Частота РДС новорожденного при различном методе преиндукции/индукции родов

Не установлено сопряженности РДС новорожденного с методом преиндукции/индукции родом: с амниотомией ($\chi^2=0,26$, $p=0,61$), КФ+А ($\chi^2=2,24$, $p=0,14$), М+КФ+А ($\chi^2=1,37$, $p=0,24$) и КФ ($\chi^2=0,33$, $p=0,57$).

Гипогликемия новорожденных явилась характерным маркером женщин без НЖО и только при ГСД без ПЭ ($\chi=7,8$, $p=0,005$). Не установлено сопряженности гипогликемии новорожденного с методом преиндукции/индукции родов: с амниотомией ($\chi^2=0,02$, $p=0,89$), КФ+А ($\chi^2=0,006$, $p=0,94$), М+КФ+А ($\chi^2=0,65$, $p=0,42$) и КФ ($\chi^2=0,29$, $p=0,59$) (Рисунок 4.27).

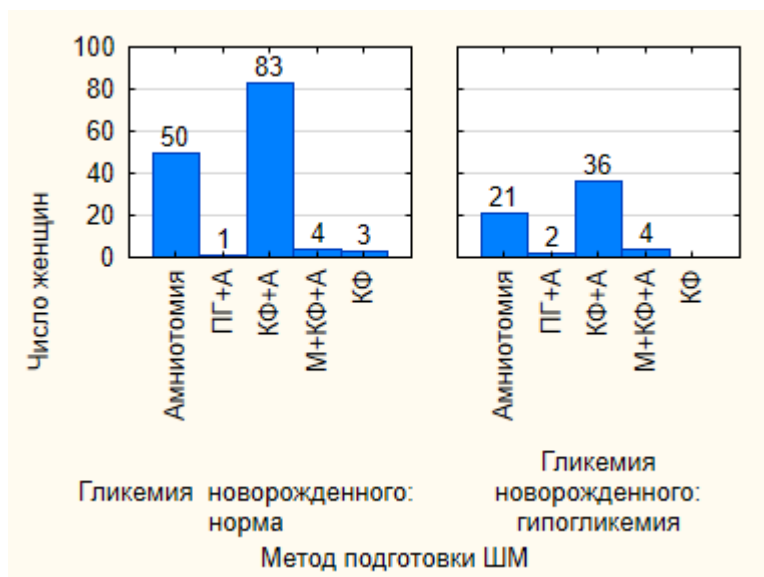


Рисунок 4.27 – Гликемия новорожденного при различных методах преиндукции/индукции родов

Гипербилирубинемия оказалась характерным маркером ГСД без ПЭ ($\chi=8,21$, $p=0,004$), не была сопряжена с НЖО при внутри- и межгрупповом сравнении (Рисунок 4.28).

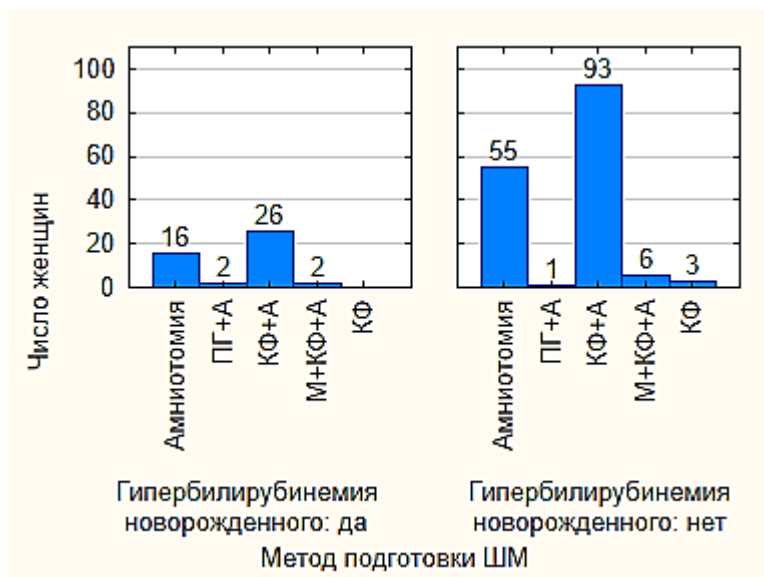


Рисунок 4.28 – Гипербилирубинемия новорожденного при различных методах преиндукции/индукции родов

Не установлено сопряженности гипербилирубинемии новорожденного с методом преиндукции/индукции родов: с амниотомией ($\chi^2=0,00$, $p=0,998$), КФ+А ($\chi^2=0,08$, $p=0,78$), М+КФ+А ($\chi^2=0,07$, $p=0,79$) и КФ ($\chi^2=0,06$, $p=0,81$).

Значимость различий сочетанного с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без нее определяют следующие гестационные фактор-риска:

- при беременности – сопряженность с ГАГ ($\chi^2=17,18$, $p < 0,001$), ХАГ (ОШ=17,16, 95% ДИ=2,1-140,23); высокий перинатальный риск при III-м скрининге ($\chi^2=5,35$, $p=0,02$); значимо более высокая балльная оценка при II-м (Me=28; Q1-Q3=25-30 против Me=26; Q1-Q3=24-26, $p < 0,001$) и III-м скрининге (Me=35; Q1-Q3=33-37,5 против Me=31; Q1-Q3=29-33, $p=0,001$); более зрелая ШМ в сравнении с ГСД без ПЭ (Me=4; Q1-Q3=4-7 против Me=4; Q1-Q3=3-6, $p=0,04$); более ранний срок программирования родов (Me=38; Q1-Q3=37-38 против Me=39; Q1-Q3=39-39, $p < 0,001$)

- при родоразрешении – тренд обезболивания родов более эффективными методами, чем психопрофилактика (ОШ=6,72, 95% ДИ 0,81–55, 71);

- характеристик новорожденного – более редкая выявляемость нормальной массы новорожденного (ОШ=2,21, 95% ДИ 1,05-4,66) и более частая – МГВ (ОШ=12,47, 95% ДИ 1,47-105,76); более низкая частота гипербилирубинемии новорожденного ($\chi^2=8,21$, $p=0,004$); отсутствие связи между переводом новорожденного в ОРИТН после преиндукции родов индукции ПГ с последующей амниотомией ($\chi^2=10,86$, $p < 0,001$).

НЖО является конфаундером следующих гестационных риск-факторов:

- при беременности – ГАГ ($\chi^2=4,10$, $p=0,04$); более высокая оценка перинатального риска при сочетанном с ПЭ ГСД во II-м (Me=28; Q1-Q3=26-30 против Me=25; Q1-Q3=24-27, $p < 0,001$) и III-м скрининге (Me=37; Q1-Q3=36-39 против Me=33; Q1-Q3=32-35, $p=0,001$), при ГСД без ПЭ – только в III-м скрининге (Me=34; Q1-Q3=31-36 против Me=30; Q1-Q3=29-31, $p < 0,001$); более раннего дебюта ПЭ (Me=35; Q1-Q3=34-36 против Me=36; Q1-Q3=35-37, $p=0,004$); более зрелой ШМ при сочетанном с ПЭ ГСД (Me=5; Q1-Q3=4-7 против Me=4; Q1-Q3=4-6, $p < 0,001$) и при ГСД без ПЭ (Me=5; Q1-Q3=4-7 против Me=3; Q1-Q3=3-3, $p < 0,001$); более раннего срока программирования родов при сочетанном с ПЭ ГСД (Me=38; Q1-Q3=37-38 против Me=39; Q1-Q3=39-39, $p < 0,001$);

– при родоразрешении – более короткого I–II периодов родов при ГСД без ПЭ ($424,01 \pm 146,0$ мин против $490,00 \pm 46,97$ мин, $p=0,01$); высокой эффективности психопрофилактики родов исключительно при ГСД без ПЭ ($\chi^2=6,33$, $p=0,01$);

– характеристик новорожденного – более низко нормальной оценки новорожденного по шкале Апгар на 5-й минуте при ГСД без ПЭ ($Me=9$; $Q1-Q3=8-9$ против $Me=9$; $Q1-Q3=9-9$, $p=0,03$); положительной корреляции ($r > 0,3$) между интервалом времени от пре-/индукции до начала родов и оценкой по шкале Апгар; при осложненном ПЭ ГСД – положительной корреляции ($r=0,33$) между интервалом времени от пре-/индукции комбинацией методов М+КФ+А до начала родов и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах; при ГСД без ПЭ – отрицательной корреляции при комбинации методов КФ+А и оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте; более высокой массой новорожденного с ДФ только при ГСД без ПЭ ($3621,07 \pm 317,98$ г против $3346,62 \pm 272,63$ г, $p < 0,001$); макросомии плода, независимо от сочетанности с ПЭ ($\chi^2=0,04$, $p=0,85$); перевода новорожденного в ОРИТН при ГСД без ПЭ ($\chi^2=7,67$, $p=0,006$); РДС новорожденного при сочетанном с ПЭ ГСД ($\chi=5,05$, $p=0,03$) и ГСД без ПЭ ($\chi=6,34$, $p=0,01$).

Отсутствие НЖО является конфаундером следующих гестационных риск-факторов:

– при беременности – приоритетного выбора индукции родов амниотомией ($\chi=8,0$, $p=0,005$) и меньшей частоты преиндукции родов КФ с последующей амниотомией (КФ+А) ($\chi=13,36$, $p < 0,001$) при сочетании ГСД с ПЭ; более раннего программирования родов при сочетанном с ПЭ ГСД ($Me=38$; $Q1-Q3=37-38$ нед. против $Me=39$; $Q1-Q3=39-39$ нед., $p < 0,001$);

– при родоразрешении – обезболивания родов ЭА при сочетанном с ПЭ ГСД ($ОШ=1,07$, 95% ДИ 1,14–76,16) и ГСД без ПЭ ($\chi=8,25$, $p=0,005$);

– характеристик новорожденного – более низкого роста новорожденного от матери с ГСД в сравнении с НЖО ($51,43 \pm 1,42$ см против $52,26 \pm 2,06$ см, $p=0,03$) и с осложненным ПЭ ГСД без НЖО ($51,43 \pm 1,42$ см против $52,18 \pm 1,30$ см, $p=0,049$); более высокой массой новорожденного с ДФ только при ГСД без ПЭ

(3890,0±105,41 г против 3258,0±187,79 г, $p<0,001$); гипогликемии новорожденных только при ГСД без ПЭ ($\chi=7,8$, $p=0,005$).

В следующей главе будут представлены объективные клинические, лабораторные и функциональные параметры, отличающие прогресс гестации в когортах.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1 Клинические показатели

Проанализированы объективные клинические, лабораторные и функциональные параметры, значимо различающие женщин когорты исследования.

Вес женщин оказался сопоставимым в основной и сравниваемой когортах ($86,35 \pm 17,27$ кг против $88,81 \pm 15,24$ кг, $p=0,32$) (Рисунок 5.1, а).

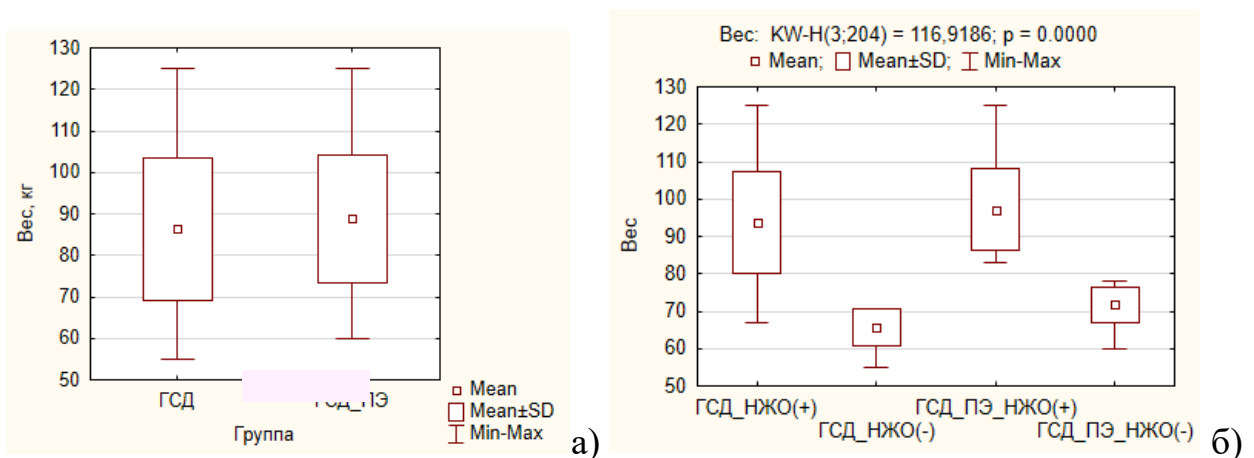


Рисунок 5.1 – Вес женщин когорты (а) и групп (б) сравнения

При наличии НЖО в сравнении с его отсутствием (Рисунок 5.1, б) вес был значимо выше при осложненном ПЭ ГСД ($97,19 \pm 10,92$ кг против $71,70 \pm 4,84$ кг, $p < 0,001$) и с ГСД без ПЭ ($93,70 \pm 13,70$ кг против $65,57 \pm 4,91$ кг, $p < 0,001$); сопоставимым между когортами ($p=0,13$). При отсутствии НЖО вес женщин с осложненным ПЭ ГСД значимо превышал таковой при ГСД без ПЭ ($71,70 \pm 4,84$ кг против $65,57 \pm 4,68$ кг, $p=0,00002$).

Рост женщин с осложненным ПЭ ГСД значимо превышал таковой при ГСД без ПЭ ($169,16 \pm 5,54$ см против $167,38 \pm 5,92$, $p=0,04$) (Рисунок 5.2, а).

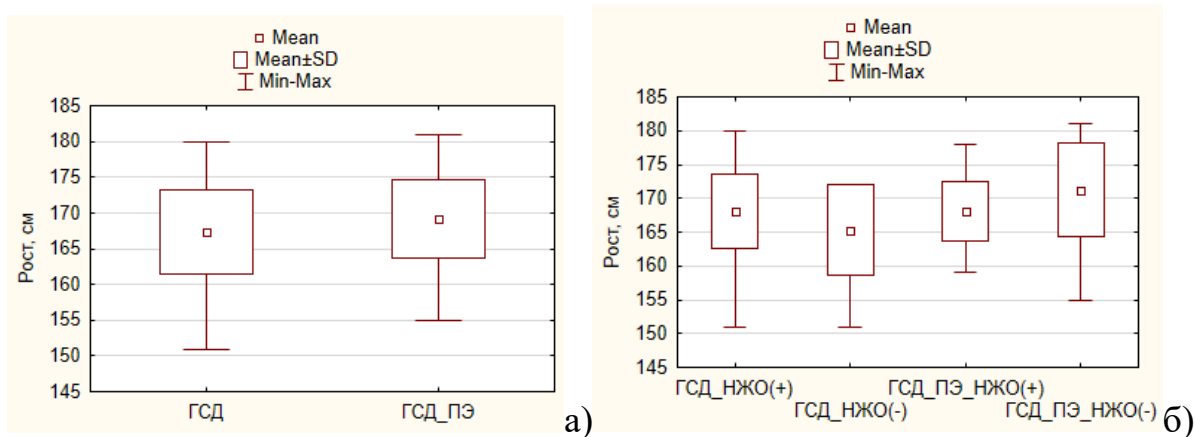


Рисунок 5.2 – Рост женщин когорт (а) и групп (б) сравнения

НЖО в сравнении с его отсутствием (Рисунок 5.2, б) сочеталось с более низким ростом женщин при сочетанном с ПЭ ГСД ($168,13 \pm 4,42$ кг против $171,26 \pm 7,0$ кг, $p=0,03$), но более высоким при ГСД без ПЭ ($168,12 \pm 5,47$ кг против $165,29 \pm 7,0$ кг, $p=0,01$); сопоставимым между когортами ($p=0,99$).

При отсутствии НЖО рост женщин с осложненным ПЭ ГСД значимо превышал таковой при ГСД без ПЭ ($p=0,002$).

Определенное до пре-/индукции родов систолическое и диастолическое среднее артериальное давление (СрАД) у женщин с ГСД_ПЭ было значимо выше, чем при ГСД без ПЭ, при наличии НЖО и его отсутствии (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Среднее артериальное давление

Группа	Особенности жирового обмена	До пре-/индукции родов		После пре-/индукции родов		Внутригрупповая значимость различий, p
		I	II	III	IV	
		СрСАД (M±SD)	СрДАД (M±SD)	СрСАД (M±SD)	СрДАД (M±SD)	
ГСД+ПЭ	НЖО (+)	$134,23 \pm 10,80$	$78,06 \pm 4,44$	$119,53 \pm 3,88$	$76,23 \pm 1,97$	$p_{I-IV} < 0,001^*$ $p_{II-V} = 0,87$
	НЖО (-)	$136,00 \pm 10,58$	$79,30 \pm 5,33$	$120,74 \pm 3,71$	$75,91 \pm 2,04$	$p_{I-IV} = 0,004^*$ $p_{II-IV} = 0,06$
	Внутригрупповая значимость различий, p	$p=0,52$	$p=0,31$	$p=0,22$	$p=0,53$	
	Всего	$134,81 \pm 10,69$	$78,47 \pm 4,74$	$119,93 \pm 3,84$	$76,13 \pm 1,98$	$p_{I-IV} < 0,001^*$ $p_{II-V} = 0,32$

Группа	Особенности жирового обмена	До пре-/индукции родов		После пре-/индукции родов		Внутригрупповая значимость различий, p
		I	II	III	IV	
		СрСАД (M±SD)	СрДАД (M±SD)	СрСАД (M±SD)	СрДАД (M±SD)	
ГСД	НЖО (+)	120,09±4,0 3	76,49±2, 71	120,09±4, 56	76,38±2, 11	pI-IV=0,83 pII-V=0,11
	НЖО (-)	122,09±4,0 8	75,51±2, 73	116,14±1, 00	77,03±2, 26	pI-IV =0,0007* pII-V=0,0007*
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=0,01*	p=0,07	p <0,001*	p=0,13	
	Всего	120,61±4,1 2	76,24±2, 74	119,06±4, 31	76,55±2, 16	pI-IV=0,13 pII-V=0,64
Межгрупповая значимость различий, p		p3- 6<0,001 p1- 4<0,001 p2- 5<0,001	p3- 6<0,001 p1- 4=0,009 p2- 5<0,001	p3-6=0,16 p1-4=0,50 p2- 5<0,001	p3- 6=0,17 p1- 4=0,68 p2- 5=0,06	

При внутригрупповом сравнении в обеих когортах выявлена непредвиденная сопряженность НЖО с более низким систолическим СрАД, но значимая – только при неосложненном ПЭ ГСД (120,09±4,03 мм.рт.ст. против 122,09±4,08 мм.рт.ст., p=0,01).

Пре-/индукция родов сопровождалась сохраняющимся превосходством СрСАД женщин с ГСД_ПЭ над ГСД исключительно при отсутствии НЖО (120,74±3,71 мм.рт.ст. против 116,14±1,00 мм.рт.ст., p<0,001); значимым снижением СрСАД только при ГСД_ПЭ (с 134,81±10,69 мм.рт.ст. до 119,93±3,84 мм.рт.ст., p<0,001). Сочетанный с ПЭ ГСД показал сопряженность со значимым снижением после пре-/индукции родов только СрСАД, как при НЖО (с 134,23±10,80 мм.рт.ст. до 119,53±3,88 мм.рт.ст., p<0,001), так и без него (с 136,00±10,58 мм.рт.ст. до 120,74±3,71 мм.рт.ст., p=0,004); при ГСД без ПЭ – со значимым снижением СрСАД (с 122,09±4,08 мм.рт.ст. до 116,14±1,00 мм.рт.ст.,

$p=0,0007$) и значительным повышением СрДАД (с $75,51\pm 2,73$ мм.рт.ст. до $77,03\pm 2,26$ мм.рт.ст., $p=0,0007$) исключительно при отсутствии НЖО.

5.2 Ультразвуковые показатели

Индекс амниотической жидкости (ИАЖ) показал сопоставимые значения в основной и сравниваемых когортах ($14,26\pm 5,71$ против $13,23\pm 5,18$, $p=0,25$) (Рисунок 5.3, а)

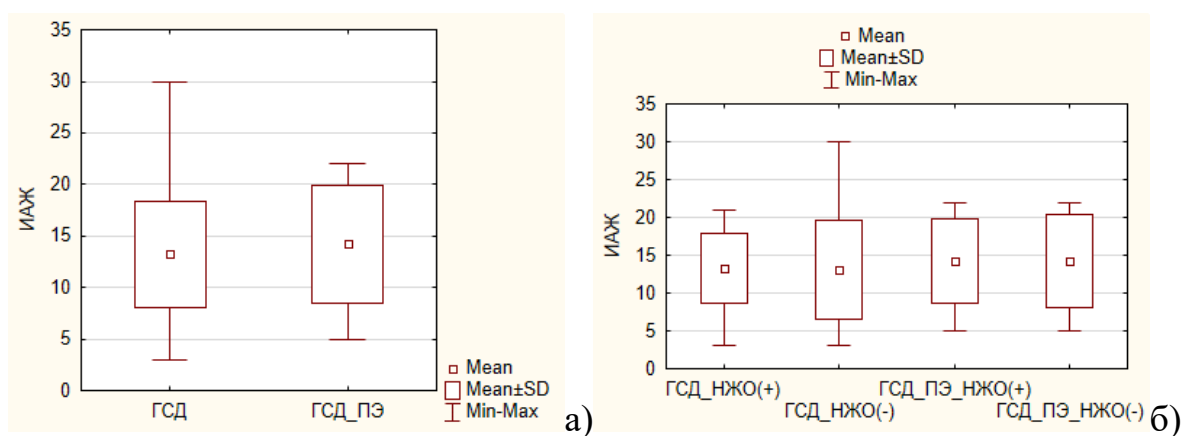


Рисунок 5.3 – Индекс амниотической жидкости в когортах (а) и группах (б) сравнения

При наличии НЖО в сравнении с его отсутствием (Рисунок 5.3, б) ИАЖ был сопоставим при сочетанном с ПЭ ГСД ($14,24\pm 5,60$ против $14,30\pm 6,11$, $p=0,97$) при ГСД без ПЭ ($13,30\pm 4,56$ против $13,12\pm 6,49$, $p=0,89$); сопоставимым между когортами ($p=0,33$). Отсутствие НЖО показало аналогичную сопоставимость ИАЖ при сочетанном с ПЭ ГСД и при ГСД без ПЭ ($p=0,53$).

Сочетанный с ПЭ ГСД отличал от ГСД без ПЭ более высокий средний пульсовой индекс (ПИ) маточных артерий ($2,13\pm 0,22$ против $2,06\pm 0,19$, $p=0,01$) (Рисунок 5.4, а)

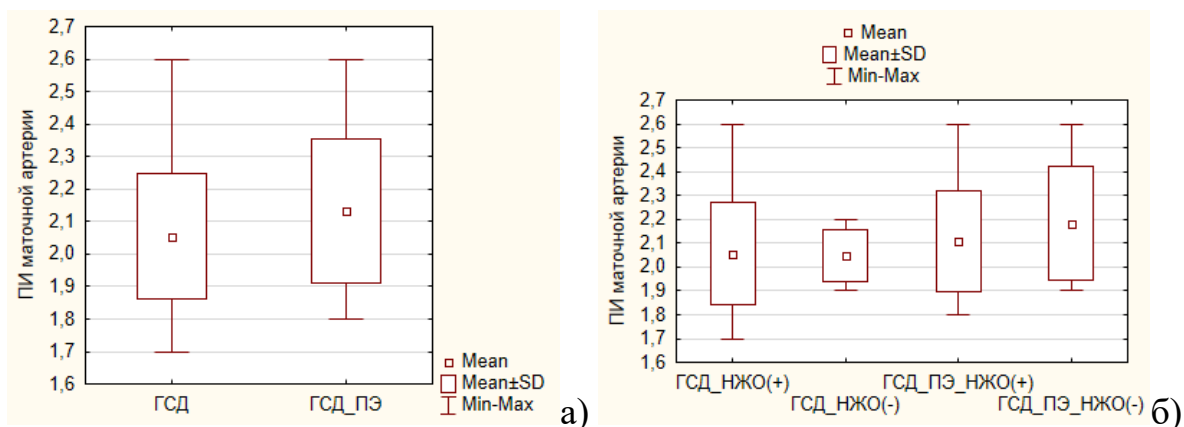


Рисунок 5.4 – Пульсационный индекс (ПИ) маточной артерии в когортах (а) и группах (б) сравнения

Средний ПИ маточных артерий при наличии НЖО в сравнении с его отсутствием (Рисунок 5.4, б) был сопоставим при сочетанном с ПЭ ГСД ($2,11 \pm 0,21$ против $2,18 \pm 0,24$, $p=0,17$) и при ГСД без ПЭ ($2,06 \pm 0,22$ против $2,05 \pm 0,11$, $p=0,84$); сопоставимым между когортами ($p=0,20$). В отсутствии НЖО ПИ при сочетанном с ПЭ ГСД значимо превышал таковой при ГСД без ПЭ ($p=0,005$).

5.3 Функциональные методы

Фетальное кардиомониторирование на основании анализа разности средних пульсовых интервалов (short term variation, STV) показало характерными для сочетанного с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ более высокие показатели STV до пре-/индукции родов ($p < 0,001$), после нее ($p=0,005$), но сопоставимые с началом родовой деятельности ($p=0,69$) (Таблица 5.2).

Таблица 5.2 – Вариабельность коротких отрезков (STV)

	Особенности жирового обмена	STV до пре-/индукции родов (Me; Q1-Q3)	STV после пре-/индукции родов (Me; Q1-Q3)	STV с началом родовой деятельности (Me; Q1-Q3)	Внутригрупповая значимость различий, p
		Столбец I	Столбец II	Столбец III	
ГСД+ПЭ	НЖО (+)	9,6; 8,55-10,08	10,32; 8,72-13,32	9,39; 7,48-12,23	p I-II=0,56 p II-III=0,33
	НЖО (-)	9,57; 6,4-10,10	10,30; 8,76-13,54	9,35; 6,4-12,7	p I-II=0,77 p II-III=0,34

	Особенности жирового обмена	STV до пре- /индукции родов (Me; Q1-Q3)	STV после пре- /индукции родов (Me; Q1-Q3)	STV с началом родовой деятельности (Me; Q1-Q3)	Внутригрупповая значимость различий, p
		Столбец I	Столбец II	Столбец III	
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=1,0	p=0,80	p=0,93	
	Всего	9,6; 8,55- 10,08	10,32; 8,76- 13,32	9,39; 7,48- 12,23	p I-II=0,42 p II-III=0,26
ГСД	НЖО (+)	8,28; 7,27- 8,58	9,67; 8,07- 12,28	↓8,28; 7,35- 14,26	p I-II=0,34 p II-III<0,001*
	НЖО (-)	8,4; 7,56- 10,14	9,26; 7,19- 12,38	8,21; 7,49- 10,32	p I-II=0,77 p II-III=0,34
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=0,34	p=0,99	p=0,35	
	Всего	8,28; 7,27- 9,04	9,67; 8,07- 12,28	↓8,28; 7,35- 12,74	p I-II=0,88 p II-III=0,004*
Межгрупповая значимость различий, p		p3-6<0,001 p1- 4=0,0006 p2-5=0,67	p3- 6=0,005* p1- 4=0,009* p2-5=0,34	p3-6=0,69 p1-4=0,94 p2-5=0,56	

НЖО не показал внутригрупповой сопряженности с STV в обеих когортах ($p > 0,05$), но при межгрупповом сравнении оказался значимо выше при сочетании с ПЭ ГСД нежели при ГСД без ПЭ до ($p = 0,0006$) и после ($p = 0,009$) пре-/индукции родов.

Таблица 5.2 демонстрирует динамики STV в выборке: тенденцию его нарастания после пре-/индукции родов и последующий спад с началом родовой деятельности. Исключительно при ГСД без ПЭ начало регулярной родовой деятельности характеризовалось значимо более низкими показателями STV, чем после пре-/индукции родов (с Me=9,67; Q1-Q3=8,07-12,28 до Me=8,28; Q1-Q3=7,35-12,74, $p = 0,004$). Данный спад STV был характерен исключительно для НЖО (с Me=9,67; Q1-Q3=8,07-12,28 до Me=8,28; Q1-Q3=7,35-14,26, $p < 0,001$), но не был статистически значимым при отсутствии НЖО (с Me=9,26; Q1-Q3=7,19-12,38 до Me=8,21; Q1-Q3=7,49-10,32, $p = 0,34$).

5.4 Лабораторные показатели

5.4.1 Особенности гликемии

Анализ результатов перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) показал сопряженность сочетанного с ПЭ ГСД с более высоким уровнем гликемии натощак в сравнении с ГСД без ПЭ (Me=6,38; Q1-Q3=5,4-6,5 ммоль/л против Me=5,1; Q1-Q3=4,37-5,2 ммоль/л, $p<0,001$), как при НЖО, так и без него ($p<0,001$) (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Результаты ПГТТ

Когорта	Особенности жирового обмена	ПГТТ: натощак (Me; Q1-Q3)	ПГТТ: через 1 ч (Me; Q1-Q3)	ПГТТ: через 2 ч (Me; Q1-Q3)
ГСД+ПЭ	НЖО (+)	6,38; 5,3-6,4	9,2; 9,1-9,7	8,1; 8-8,2
	НЖО (-)	6,45; 6,38-6,5	9,7; 9,5-9,8	6,75; 5,5-8
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=0,09	p=0,12	p=0,22
	Всего	6,38; 5,4-6,5	9,45; 9,1-9,7	8; 5,5-8,2
ГСД	НЖО (+)	5,1; 4,37-5,2	8,81; 8,7-9,8	8,4; 7,83-8,8
	НЖО (-)	5,1; 4,72-5,2	9,4; 8,81-10,08	8,4; 7,83-8,8
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=0,85	p=0,27	p=0,89
	Всего	5,1; 4,37-5,2	8,81; 8,7-9,8	8,4; 7,83-8,8
Межгрупповая значимость различий, p		p3-6<0,001* p1-4<0,001* p2-5=0,001*	p3-6=0,27 p1-4=0,18 p2-5=0,88	p3-6=0,06 p1-4=0,21 p2-5=0,17

С осложнением ПЭ ГСД показано пороговое значение более 5,7 ммоль/л ($\chi^2=33,27$, $p<0,001$; ОШ=11,25) (Рисунок 5.5)

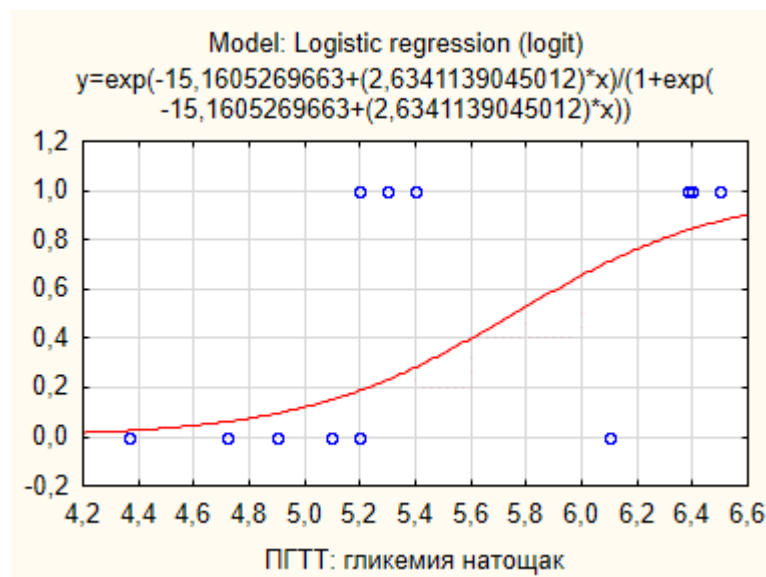


Рисунок 5.5 – Гликемия натощак при ПГТТ, сопряженная с ПЭ. Модель логистической регрессии. Переменные отклика: 0 – ГСД без ПЭ, 1 – ГСД с ПЭ

Результаты ПГТТ через один и два часа были сопоставимы в основной и сравниваемых когортах. Сопряженности НЖО с результатами ГТТ не выявлено.

Анализ гликемии до пре-/индукции родов и после нее показал сопоставимые показатели для женщин обеих когорт; сопряженности с НЖО так же не выявлено (Таблица 5.4). Сочетанный с ПЭ ГСД отличала от ГСД без ПЭ более низкая гликемия с началом родовой деятельности (Me=4,55; Q1-Q3=4,08-4,82 ммоль/л против Me=5,4; Q1-Q3=4,1-6,16 ммоль/л, p=0,03). Однако этот тренд относился к женщинам с НЖО (Me=4,59; Q1-Q3=4,55-4,6 ммоль/л против Me=6,03; Q1-Q3=5,4-6,16 ммоль/л, p=0,006)

НЖО было сопряжено с более высокой гликемией исключительно у женщин с ГСД без ПЭ (Me=6,03; Q1-Q3=5,4-6,16 ммоль/л против Me=4,1; Q1-Q3=3,88-4,1 ммоль/л, p=0,04) (Таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Динамика гликемии при программированных родах

Группа	Особенности жирового обмена	Гликемия до пре-/индукции родов (Me; Q1-Q3)	Гликемия после пре-/индукции родов (Me; Q1-Q3)	Гликемия с началом родовой деятельности (Me; Q1-Q3)	Внутригрупповая значимость различий, p
		Столбец I	Столбец II	Столбец III	
ГСД+ПЭ	НЖО (+)	4,14; 4,02-4,71	5,63; 5,15-5,88	4,59; 4,55-4,6	p I-II=0,004 p II-III=0,03
	НЖО (-)	4,28; 3,8-4,5	5,56; 5,3-5,88	4,2; 4,08-4,82	p I-II<0,001 p II-III<0,001
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=0,63	p=0,92	p=0,22	
	Всего	4,22; 3,9-4,5	5,56; 5,3-5,88	4,55; 4,08-4,82	p I-II<0,001 p II-III<0,001
ГСД	НЖО (+)	4,27; 3,84-4,75	5,13; 5,03-5,6	6,03; 5,4-6,16	p I-II<0,001 p II-III=0,10
	НЖО (-)	3,89; 3,69-4,69	6,04; 5,3-6,05	4,1; 3,88-4,1	p I-II=0,02 p II-III=0,13
	Внутригрупповая значимость различий, p	p=0,23	p=0,43	p=0,04*	
	Всего	4,27; 3,82-4,75	5,3; 5,03-6,05	5,4; 4,1-6,16	p I-II<0,001 p II-III=0,82
Межгрупповая значимость различий, p		p3-6=1,0 p1-4=0,93 p2-5=0,47	p3-6=0,54 p1-4=0,44 p2-5=0,63	p3-6=0,03* p1-4=0,006* p2-5=0,59	

5.4.2 Особенности маркеров ПЭ

Соотношение sFlt-1/PlGF женщин основной когорты охватывало диапазон от 60 до 210, отмечена ненормальность распределения значений, медиана значений выше 110 (Me=156) и интерквартильный интервал в диапазоне значений Q1-Q3=135-200 (Рисунок 5.6, а).

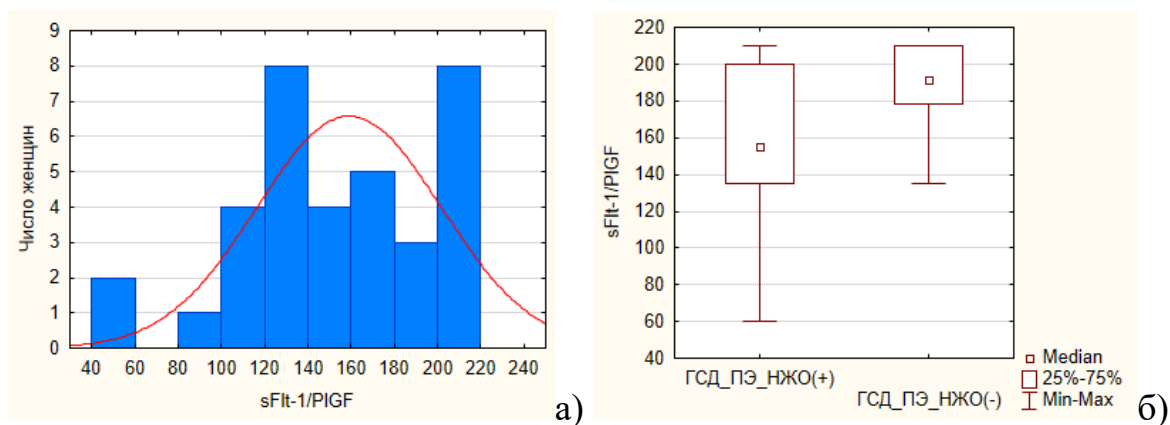


Рисунок 5.6 – Соотношение sFlt-1/PlGF женщин основной когорты (а);
при наличии НЖО (б)

НЖО соответствовали более низкие показатели соотношения sFlt-1/PlGF (Рисунок 5.6, б), но статистически сопоставимые с отсутствием НЖО (Me=155; Q1-Q3=135-200 против Me=191,5; Q1-Q3=178-210, $p=0,07$). Значение соотношения sFlt-1/PlGF > 201, требующее родоразрешения в течение следующих 48 ч, выявлено исключительно при НЖО (21,28% против 0%, $\chi^2=4,10$, $p=0,04$).

Исключительно при отсутствии НЖО установлена статистически значимая сильная отрицательная ($r= (-0,87)$, $p=0,02$) корреляция между показателем sFlt-1/PlGF и СрДАД после пре-/индукции родов (Рисунок 5.7, а).

Соотношения sFlt-1/PlGF ≤ 80 явилось пороговым значением, ассоциированным с РДС новорожденного исключительно при НЖО матери ($\chi^2=4,39$, $p=0,04$; ОШ=5,75, точность: 82,76%) (Рисунок 5.7, б).

Оценена сопряженность НЖО с двумя патогномоничными лабораторными маркерами ПЭ. Сочетанный с ПЭ ГСД отличал от ГСД без ПЭ ожидаемо более низкий показатель тромбоцитов крови ($174,94 \pm 2,73$ тыс. против $188,37 \pm 19,03$ тыс., $p < 0,001$) (Рисунок 5.8, а).

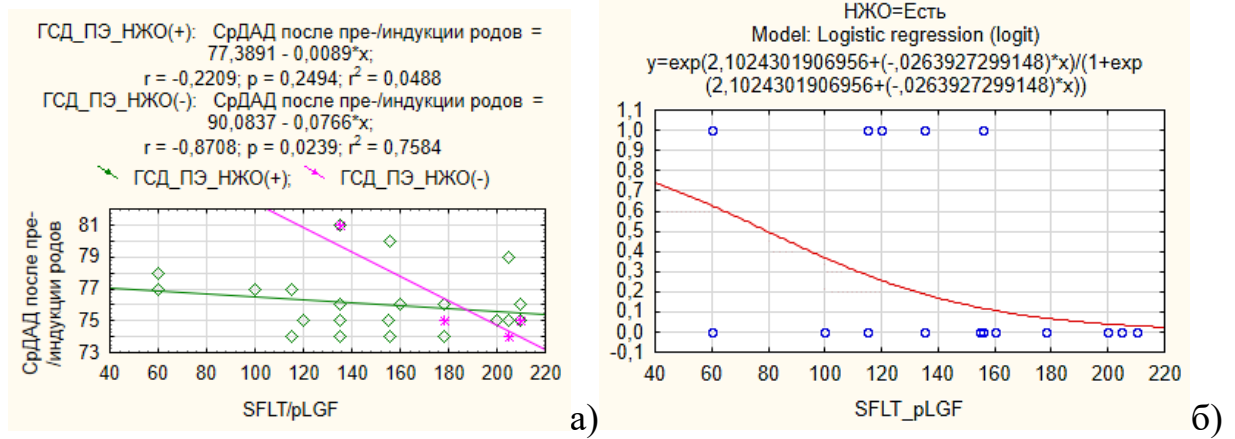


Рисунок 5.7 – Соотношение sFlt-1/PlGF (x): а – корреляция между с СрДАД после пре-/индукции родов; б – сопряженность с РДС новорожденного (переменные отклика: 0 – РДС новорожденного нет; 1 – РДС новорожденного есть).

Модель логистической регрессии (logit-model)

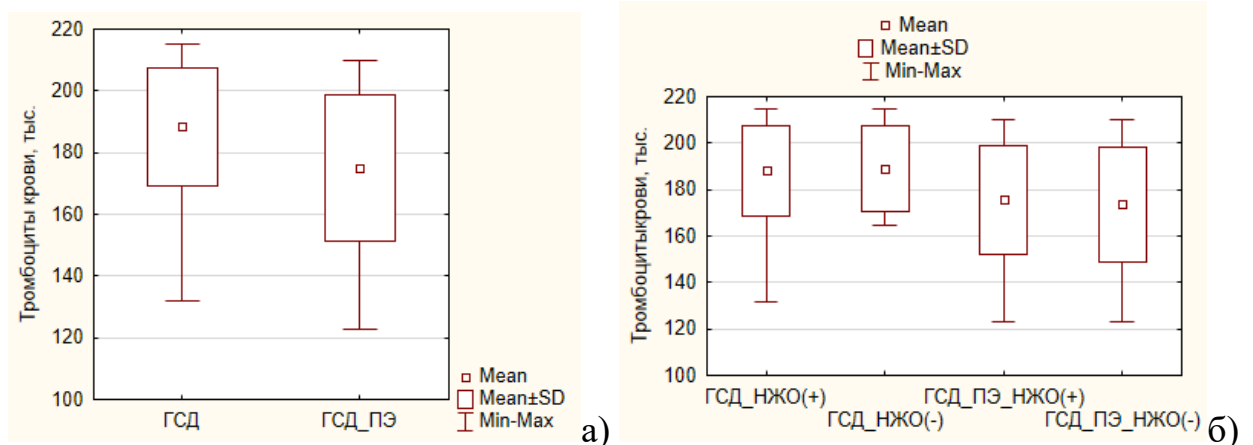


Рисунок 5.8 – Тромбоциты крови в когортах (а) и группах (б) сравнения

Уровень тромбоцитов крови при наличии НЖО (Рисунок 5.8, б) был сопоставим при сочетанном с ПЭ ГСД ($175,57 \pm 24,43$ тыс. против $17370 \pm 24,823$ тыс., $p = 0,76$) и при ГСД без ПЭ ($188,13 \pm 19,22$ против $189,03 \pm 18,29$, $p = 0,81$), однако при межгрупповом сравнении количество тромбоцитов крови при сочетанном с ПЭ ГСД значительно уступало таковому ГСД без ПЭ ($p = 0,0009$; менее 165 тыс., $\chi^2 = 17,77$, $p < 0,001$, ОШ = 7,52). В отсутствие НЖО количество тромбоцитов при сочетанном с ПЭ ГСД так же значительно уступало показателям женщин с ГСД без ПЭ ($p = 0,009$; менее 170 тыс., $\chi^2 = 7,03$, $p = 0,008$, ОШ = 3,2).

Протеинурия не показала сопряженности с НЖО: была сопоставима с таковой при отсутствии НЖО и в однократной порции мочи ($0,51 \pm 0,14$ г/л против $0,50 \pm 0,16$ г/л, $p=0,85$), и в суточном объеме ($1,44 \pm 1,37$ г/л против $1,45 \pm 0,91$ г/л, $p=0,48$) (Рисунок 5.9).

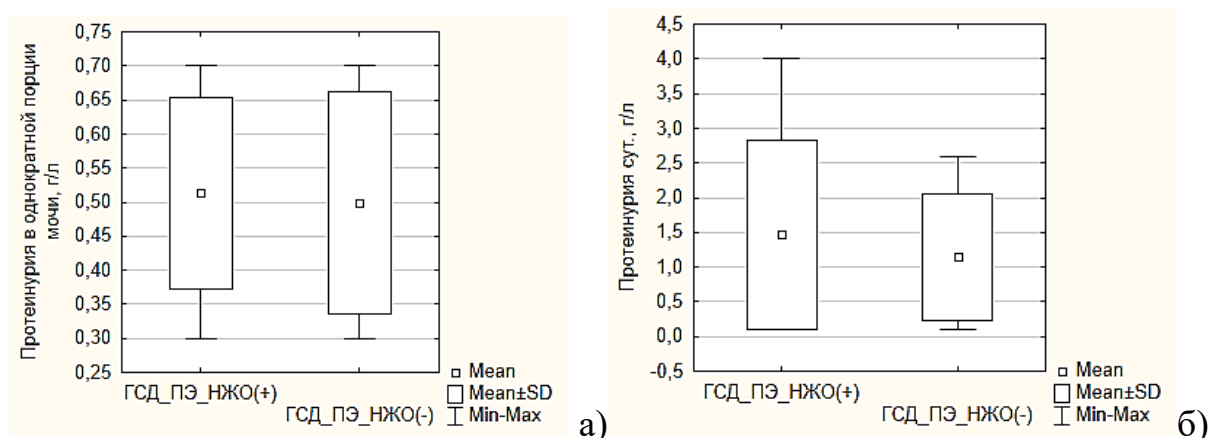


Рисунок 5.9 – Протеинурия в однократной (а) и суточной (б) порции мочи

Значимость различий сочетанного с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без нее определяют следующие гестационные объективные параметры:

- клинические – сопряженность с более высоким ростом женщины ($169,16 \pm 5,54$ см против $167,38 \pm 5,92$, $p=0,04$); более высокое СрАД до пре-/индукции родов систолическое ($134,81 \pm 10,69$ мм.рт.ст. против $120,61 \pm 4,12$ мм.рт.ст., $p < 0,001$) и диастолическое ($78,47 \pm 4,74$ мм.рт.ст. против $76,24 \pm 2,74$ мм.рт.ст., $p < 0,001$); значимое снижение СрСАД после пре-/индукции родов (с $134,81 \pm 10,69$ мм.рт.ст. до $119,93 \pm 3,84$ мм.рт.ст., $p < 0,001$);

- лабораторные – более высокий уровень гликемии натощак при ПГТТ (Me=6,38; Q1-Q3=5,4-6,5 ммоль/л против Me=5,1; Q1-Q3=4,37-5,2 ммоль/л, $p < 0,001$) с пороговым значением более 5,7 ммоль/л ($\chi^2=33,27$, $p < 0,001$; ОШ=11,25); более низкая гликемия с началом родовой деятельности (Me=4,55; Q1-Q3=4,08-4,82 ммоль/л против Me=5,4; Q1-Q3=4,1-6,16 ммоль/л, $p=0,03$); более низкий показатель тромбоцитов крови ($174,94 \pm 2,73$ тыс. против $188,37 \pm 19,03$ тыс., $p < 0,001$);

- ультразвуковые – более высокий средний пульсовой индекс (ПИ) маточных артерий ($2,13 \pm 0,22$ против $2,06 \pm 0,19$, $p=0,01$);

– плодовые – более высокие показатели STV до пре-/индукции родов (Me=9,6; Q1-Q3=8,55-10,08 против Me=8,28; Q1-Q3=7,27-9,04, $p < 0,001$) и после нее (Me=10,32; Q1-Q3=8,76-13,32 против Me=9,67; Q1-Q3=8,07-12,28, $p=0,005$).

НЖО является конфаундером следующих гестационных риск-факторов:

– клинических – большего веса при сочетанном с ПЭ ГСД ($97,19 \pm 10,92$ кг против $71,70 \pm 4,84$ кг, $p < 0,001$) и при ГСД без ПЭ ($93,70 \pm 13,70$ кг против $65,57 \pm 4,91$ кг, $p < 0,001$); более низкого роста женщин при сочетанном с ПЭ ГСД ($168,13 \pm 4,42$ кг против $171,26 \pm 7,0$ кг, $p=0,03$), но более высокого при ГСД без ПЭ ($168,12 \pm 5,47$ кг против $165,29 \pm 7,0$ кг, $p=0,01$); при ГСД без ПЭ с более низким систолическим СрАД до пре-/индукции родов ($120,09 \pm 4,03$ мм.рт.ст. против $122,09 \pm 4,08$ мм.рт.ст., $p=0,01$); при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ – более высокого СрАД до пре-/индукции родов, систолического ($134,23 \pm 10,8$ мм.рт.ст. против $120,09 \pm 4,03$ мм.рт.ст., $p < 0,001$) и диастолического ($78,06 \pm 4,44$ мм.рт.ст. против $76,49 \pm 2,71$ мм.рт.ст., $p < 0,001$); при сочетанном с ПЭ ГСД – значимого снижения СрСАД, (с $134,23 \pm 10,80$ мм.рт.ст. до $119,53 \pm 3,88$ мм.рт.ст., $p < 0,001$) после пре-/индукции родов;

– лабораторных – более высокого уровня гликемии натощак при ПГТТ в сравнении при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ (Me=6,38; Q1-Q3=5,3-6,4 ммоль/л против Me=5,1; Q1-Q3=4,37-5,2 ммоль/л, $p < 0,001$); более высокой гликемии с началом родовой деятельности исключительно у женщин с ГСД без ПЭ (Me=6,03; Q1-Q3=5,4-6,16 ммоль/л против Me=4,1; Q1-Q3=3,88-4,1 ммоль/л, $p=0,04$); при сочетанном с ПЭ ГСД в отличие от ГСД без ПЭ – более низкой гликемией с началом родовой деятельности (Me=4,59; Q1-Q3=4,55-4,6 ммоль/л против Me=6,03; Q1-Q3=5, 4-6,16 ммоль/л, $p=0,006$); соотношения sFlt-1/PlGF > 201 , требующего родоразрешения в течение следующих 48 часов ($\chi^2=4,10$, $p=0,04$); соотношения sFlt-1/PlGF ≤ 80 , ассоциированного с РДС новорожденного ($\chi^2=4,39$, $p=0,04$; ОШ=5,75, точность: 82,76%); меньшего количества тромбоцитов крови при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ ($175,57 \pm 24,43$ тыс. против $188,13 \pm 19,22$ тыс., $p=0,0009$);

– плодовых – более высоких показателей STV КТГ плода при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении ГСД без ПЭ до пре-/индукции родов (9,6; 8,55-10,08 против 8,28; 7,27-8,58, $p=0,0006$) и после нее (10,32; 8,72-13,32 против 9,67; 8,07-12,28, $p=0,009$); исключительно при ГСД без ПЭ – более низких показателей STV с началом регулярной родовой деятельности в сравнении с показателями после пре-/индукции родов (с $Me=9,67$; $Q1-Q3=8,07-12,28$ до $Me=8,28$; $Q1-Q3=7,35-14,26$, $p<0,001$).

Отсутствие НЖО является конфаундером следующих гестационных риск-факторов:

– клинических – сопряженности с более высоким весом при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ ($71,70\pm 4,84$ кг против $65,57\pm 4,68$ кг, $p=0,00002$); более высокого роста женщин при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ ($p=0,002$); при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ – более высокого СрАД до пре-/индукции родов, систолического ($136,0\pm 10,58$ мм.рт.ст. против $122,09\pm 4,08$ мм.рт.ст., $p<0,001$) и диастолического ($79,30\pm 5,33$ мм.рт.ст. против $75,51\pm 2,73$ мм.рт.ст., $p<0,001$); сохраняющегося превосходства СрСАД женщин с ГСД_ПЭ над ГСД после пре-/индукции родов ($120,74\pm 3,71$ мм.рт.ст. против $116,14\pm 1,00$ мм.рт.ст., $p<0,001$); при сочетанном с ПЭ ГСД – значимого снижения СрСАД (с $136,00\pm 10,58$ мм.рт.ст. до $120,74\pm 3,71$ мм.рт.ст., $p=0,004$) после пре-/индукции родов; при ГСД без ПЭ – значимого снижения СрСАД (с $122,09\pm 4,08$ мм.рт.ст. до $116,14\pm 1,00$ мм.рт.ст., $p=0,0007$) и значимого повышением СрДАД (с $75,51\pm 2,73$ мм.рт.ст. до $77,03\pm 2,26$ мм.рт.ст., $p=0,0007$);

– лабораторных – более высокого уровня гликемии натощак при ПГТТ при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ ($Me=6,45$; $Q1-Q3=6,38-6,5$ ммоль/л против $Me=5,1$; $Q1-Q3=4,72-5,2$ ммоль/л, $p<0,001$); при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ – меньшего количества тромбоцитов крови ($173,70\pm 24,82$ тыс. против $189,03\pm 18,29$ тыс., $p=0,009$)

– ультразвуковых – более высокого ПИ при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ ($2,18\pm 0,24$ против $2,05\pm 0,11$, $p=0,005$).

На основании полученных данных представилось возможным разграничить прегестационные, гестационные, интранатальные, плодовые и неонатальные факторы сочетанного с ПЭ ГСД, конфаундеры НЖО или нормального ЖО матери (таблица 5.6).

Таблица 5.6. – Риск-факторы сочетанного с ПЭ ГСД, НЖО и нормального жирового обмена матери

Риск-факторы сочетанного с ПЭ ГСД (сравнение с ГСД без ПЭ)	Риск факторы, ассоциированные с НЖО (сравнение с нормальным ЖО)	Риск факторы, ассоциированные с нормальным ЖО (сравнение с отсутствием НЖО)
Прегестационные		
Социальные		
Тренд низкой выявляемости высшего образования ($p=0,12$); отсутствие значимой сопряженности с родом деятельности ($p>0,05$)		
Общеклинические		
	более старший возраст беременной при сочетанном с ПЭ ГСД (старше 27 лет, $\chi^2=10,58$, $p=0,001$; ОШ=1,26) и без ПЭ (старше 25 лет, $\chi^2=20,32$, $p <0,001$; ОШ=3,2); поздний репродуктивный возраст при сочетанном с ПЭ ГСД ($p <0,001$) и без ПЭ ($p <0,001$)	
Гинекологические		
	дисменорея (ОШ=4,42, 95% ДИ 1,25–15,58), низкая выявляемость нормальной менструальной кровопотери (ОШ=6,51, 95% ДИ 1,46–28,95), тренд сопряженности с гиперменореей (ОШ=4,44 (95% ДИ 0,99–2,04) при ГСД без ПЭ; предпочтение прерванного полового акта при сочетанном с ПЭ ГСД (ОШ=4,18 (95% ДИ 1,23–14,17) и без нее (ОШ=3,58 (95% ДИ 1,48–8,66); БВ при сочетанном с ПЭ ГСД (ОШ=11,36 (95% ДИ 1,4–92,07) и без нее (ОШ=5,28 (95% ДИ 1,18–23,65)	нарушения менструальной функции (более низкая частота нормального объема менструальной кровопотери (ОШ=5,82, 95% ДИ 1,06–32,0), тренд сопряженности с гиперменореей (ОШ=4,58 (95% ДИ 0,81–26,05) при сочетанном с ПЭ ГСД)
Репродуктивные		
большее число беременностей ($Me=1$ (Q1-Q3=1-3) и $Me=1$ (Q1-Q3=0-2, $p=0,04$)	предстоящие первые роды при ГСД без ПЭ ($p <0,001$); большее число беременностей и родов при сочетанном с ПЭ ГСД (соответственно $p=0,0005$ и $p=0,02$) и без ПЭ (соответственно $p <0,001$ и $p <0,001$);	большее число беременностей и родов при сочетанном с ПЭ ГСД ($p=0,0001$ и $p=0,01$)

	тренд сопряженности с неразвивающейся беременностью (ОШ=6,55, 95% ДИ 0,84–51,39) при ГСД без ПЭ	
Экстрагенитальные		
<p>большая сопряженность с болезнями системы кровообращения (ХАГ (ОШ=8,52, 95% ДИ 1,76–41,29) и органов дыхания (ангиной (ОШ=3,98, 95% ДИ 1,40–11,27), хроническим тонзиллитом (ОШ=4,81, 95% ДИ 2,03–11,40), острым бронхитом (ОШ=7,33, 95% ДИ 1,48–36,32); меньшая частота избытка веса (ОШ=4,45, 95% ДИ 1,46–13,54), доминирование ожирения I ст. (53,2%, $p < 0,001$) и II ст. (29,8%, $p = 0,01$)</p>	заболевание почек при ГСД без ПЭ ($p = 0,001$)	более высокий ИМТ (более 24,3, $\chi^2 = 13,92$ $p < 0,001$) при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ
Гестационные		
<p>сопряженность с ГАГ ($p < 0,001$) (ОШ=17,16, 95% ДИ=2,1-140,23); высокий перинатальный риск при III-м скрининге ($p = 0,02$); более высокая балльная оценка при II-м (более 29 баллов, $\chi^2 = 15,27$, $p < 0,001$) и III-м скрининге (более 34 баллов, $\chi^2 = 22,06$, $p = 0,001$, ОШ=8,10); более зрелая ШМ (Me=4; Q1-Q3=4-7 против Me=4; Q1-Q3=3-6, $p = 0,04$); более ранний срок программирования родов</p>	<p>ГАГ ($p = 0,04$); более высокий перинатальный риск при сочетанном с ПЭ ГСД при II-м (более 25 баллов; $\chi = 16,53$, $p < 0,001$; ОШ=6,29) и III-м скрининге (более 34 баллов, $\chi^2 = 21,41$, $p < 0,001$; ОШ=12,0); при ГСД без ПЭ – только в III-м скрининге (более 32 баллов; $\chi^2 = 10,77$, $p = 0,001$; ОШ=6,67); более ранний дебют ПЭ (Me=35; Q1-Q3=34-36 против Me=36; Q1-Q3=35-37, $p = 0,004$); более зрелая ШМ при сочетанном с ПЭ ГСД (Me=5; Q1-Q3=4-7 против Me=4; Q1-Q3=4-6, $p < 0,001$) и при ГСД без ПЭ (Me=5; Q1-Q3=4-7 против Me=3; Q1-Q3=3-3, $p < 0,001$); более ранний срок программирования родов при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ (Me=38; Q1-Q3=37-38 против Me=39; Q1-Q3=39-39, $p < 0,001$)</p>	<p>приоритетный выбор индукции родов амниотомией ($p = 0,005$) и меньшая приемлемость преиндукции родов КФ с последующей амниотомией (КФ+А) ($p < 0,001$) при сочетании ГСД с ПЭ; более раннее программирование родов при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ (Me=38; Q1-Q3=37-38 нед. против Me=39; Q1-Q3=39-39 нед., $p < 0,001$)</p>

(Me=38; Q1-Q3=37-38 против Me=39; Q1-Q3=39-39, p <0,001)		
Клинические		
<p>сопряженность с более высоким ростом женщины (169,16±5,54 см против 167,38±5,92, p=0,04); более высокое СрАД до пре-/индукции родов систолическое (134,81±10,69 мм.рт.ст. против 120,61±4,12 мм.рт.ст., p <0,001) и диастолическое (78,47±4,74 мм.рт.ст. против 76,24±2,74 мм.рт.ст., p <0,001); значимое снижение СрСАД после пре-/индукции родов (с 134,81±10,69 мм.рт.ст. до 119,93±3,84 мм.рт.ст., p <0,001)</p>	<p>большой вес при сочетании с ПЭ ГСД (97,19±10,92 кг против 71,70±4,84 кг, p <0,001) и при ГСД без ПЭ (93,70±13,70 кг против 65,57±4,91 кг, p <0,001); более низкий рост женщин при сочетании с ПЭ ГСД (168,13±4,42 см против 171,26±7,0 см, p=0,03), более высокий – при ГСД без ПЭ (168,12±5,47 см против 165,29±7,0 см, p=0,01); до пре-/индукции родов – с более низким систолическим СрАД при ГСД без ПЭ (120,09±4,03 мм.рт.ст. против 122,09±4,08 мм.рт.ст., p=0,01); до пре-/индукции – более высокое СрАД родов при сочетании с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ, систолическое (134,23±10,8 мм.рт.ст. против 120,09±4,03 мм.рт.ст., p<0,001) и диастолическое (78,06±4,44 мм.рт.ст. против 76,49±2,71 мм.рт.ст., p <0,001); после пре-/индукции родов – значимое снижение СрСАД при сочетании с ПЭ ГСД (с 134,23±10,80 мм.рт.ст. до 119,53±3,88 мм.рт.ст., p <0,001)</p>	<p>сопряженность с более высоким весом при сочетании с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ (71,70±4,84 кг против 65,57±4,68 кг, p=0,00002); более высокий рост женщин при сочетании с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ (p=0,002); до пре-/индукции родов – более высокого СрАД при сочетании с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ, систолического (136,0±10,58 мм.рт.ст. против 122,09±4,08 мм.рт.ст., p<0,001) и диастолического (79,30±5,33 мм.рт.ст. против 75,51±2,73 мм.рт.ст., p <0,001); после пре-/индукции родов – сохраняющееся превосходство СрСАД женщин с ГСД_ПЭ над ГСД (120,74±3,71 мм.рт.ст. против 116,14±1,00 мм.рт.ст., p <0,001); после пре-/индукции родов – снижение СрСАД при сочетании с ПЭ ГСД (с 136,00±10,58 мм.рт.ст. до 120,74±3,71 мм.рт.ст., p=0,004); после пре-/индукции родов – снижение СрСАД (с 122,09±4,08 мм.рт.ст. до 116,14±1,00 мм.рт.ст., p=0,0007) и повышение СрДАД (с</p>

		75,51±2,73 мм.рт.ст. до 77,03±2,26 мм.рт.ст., p=0,0007) –при ГСД без ПЭ
Лабораторные		
<p>более высокий уровень гликемии натощак при ПГТТ (более 5,7 ммоль/л (p <0,001; ОШ=11,25);</p> <p>более низкая гликемия с началом родовой деятельности (менее 5,3ммоль/л, $\chi^2=9,35$, p=0,002; ОШ=6,25);</p> <p>более низкий показатель тромбоцитов крови (менее 165 тыс., $\chi^2=17,77$, p <0,001, ОШ=7,52)</p>	<p>более высокий уровень гликемии натощак при ПГТТ в сравнении при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ (более 5,6 ммоль/л, p <0,001; ОШ=7,59);</p> <p>более высокая гликемия с началом родовой деятельности при ГСД без ПЭ (более 4,5 ммоль/л, $\chi^2=8,25$, p=0,04; ОШ=33,0);</p> <p>более низкая гликемия с началом родовой деятельности при сочетанном с ПЭ ГСД в отличие от ГСД без ПЭ (менее 5,2 ммоль/л, $\chi^2=10,67$, p=0,001; ОШ=49,5);</p> <p>соотношения sFlt-1/PlGF>201, требующее родоразрешение в течение следующих 48 часов (p=0,04);</p> <p>соотношение sFlt-1/PlGF ≤80, ассоциированное с РДС новорожденного (p=0,04; ОШ=5,75, точность: 82,76%);</p> <p>сильная отрицательная (r= (-0,87), p=0,02) корреляция между показателем sFlt-1/PlGF и СрДАД после пре-/индукции родов;</p> <p>меньшее количество тромбоцитов крови при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ (менее 160 тыс., $\chi^2=10,78$, p <0, 001, ОШ=2,8)</p>	<p>более высокий уровень гликемии натощак при ПГТТ при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ (более 6,3ммоль/л, $\chi^2=22,07$, p <0,001);</p> <p>меньшее количество тромбоцитов крови при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ (менее 170 тыс., $\chi^2=7,03$, p=0, 008, ОШ=3,2)</p>
Ультразвуковые		
<p>более высокий средний ПИ маточных артерий (более 2,4, $\chi^2=6,26$, p=0,01, ОШ=4,85)</p>		<p>более высокий ПИ маточных артерий при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ (более 2,2, $\chi^2=7,9$, p=0,005)</p>
Интранатальные		
<p>тренд обезболивания родов более эффективными методами, чем психопрофилактика (ОШ=6,72, 95% ДИ 0,81–55, 71)</p>	<p>при ГСД без ПЭ высокая эффективность психопрофилактики при обезболивании родов ($\chi^2=6,33$, p=0,01)</p>	<p>– потребность обезболивания родов ЭА при сочетанном с ПЭ ГСД (ОШ=1,07, 95% ДИ 1,14–76,16) и ГСД без ПЭ ($\chi^2=8,25$, p=0,005)</p>
Плодовые		
<p>более высокий показатель STV до пре-/индукции родов</p>	<p>более высокий показатель STV КТГ плода при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении ГСД без ПЭ до пре-/индукции родов (9,6; 8,55–</p>	<p>более низкий рост новорожденного от матери с ГСД</p>

<p>(Me=9,6; Q1-Q3=8,55-10,08 против Me=8,28; Q1-Q3=7,27-9,04, $p < 0,001$) и после нее (Me=10,32; Q1-Q3=8,76-13,32 против Me=9,67; Q1-Q3=8,07-12,28, $p=0,005$); Оптимальный интервал времени для родоразрешения плода с оценкой по Апгар на 1-й мин не менее 8 баллов - не более 12 ч более редкая выявляемость нормальной массы новорожденного (ОШ=2,21, 95% ДИ 1,05–4,66) и более частая – МГВ (ОШ=12,47, 95% ДИ 1,47–105,76).</p>	<p>10,08 против 8,28; 7,27–8,58, $p=0,0006$) и после нее (10,32; 8,72–13,32 против 9,67; 8,07–12,28, $p=0,009$); более низкие показатели STV с началом регулярной родовой деятельности в сравнении с показателями после пре-/индукции родов при ГСД без ПЭ (с Me=9,67; Q1-Q3=8,07-12,28 до Me=8,28; Q1-Q3=7,35-14,26, $p < 0,001$); более низко нормальная оценка новорожденного по шкале Апгар на 5-й минуте при ГСД без ПЭ (Me=9; Q1-Q3=8-9 против Me=9; Q1-Q3=9-9, $p=0,03$); отрицательная корреляция между интервалом времени от преиндукции до начала родов и оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте при сочетании ПЭ с ГСД ($r=-0,45$, $p=0,03$); при осложненном ПЭ ГСД – положительная корреляция ($r=0,33$) между интервалом времени от пре-/индукции комбинацией методов М+КФ+А до начала родов и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах; при ГСД без ПЭ – отрицательная корреляция при комбинации методов КФ+А и оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте; более высокая масса новорожденного с ДФ только при ГСД без ПЭ (3621,07±317,98 г против 3346,62±272,63 г, $p < 0,001$); макросомия плода, независимо о сочетанности с ПЭ ($\chi^2=0,04$, $p=0,85$).</p>	<p>(51,43±1,42 см против 52,26±2,06 см, $p=0,03$); более низкий рост новорожденного от матери с ГСД в сравнении с осложненным ПЭ ГСД (51,43±1,42 см против 52,18±1,30 см, $p=0,049$); большая масса новорожденного с ДФ при ГСД (3890,0±105,41 г против 3258,0±187,79 г, $p < 0,001$)</p>
Неонатальные		
<p>более низкая частота гипербилирубинемии новорожденного ($\chi^2=8,21$, $p=0,004$); отсутствие связи между переводом новорожденного в ОРИТН после преиндукции родов индукции ПГ с последующей амниотомией ($p < 0,001$)</p>	<p>перевод новорожденного в ОРИТН при ГСД без ПЭ ($p=0,006$); РДС новорожденного при сочетанном с ПЭ ГСД ($p=0,03$) и ГСД без ПЭ ($p=0,01$).</p>	<p>гипогликемия новорожденных при ГСД без ПЭ ($\chi^2=7,8$, $p=0,005$)</p>

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА ПРОГРАММИРОВАННЫХ РОДОВ ПРИ СОЧЕТАННОМ С ПЭ ГСД И НЖО

6.1 Факторы риска родоразрешения путем кесарева сечения

Различный исход беременности для женщины и новорожденного подтолкнули на поиск предикторов неудачи программированных родов при сочетанном с ПЭ ГСД и НЖО, необходимости интенсивной терапии новорожденного и перевода в ОРИТН. Анализ автоматизированных нейронных сетей представил нелинейную связь между методом родоразрешения (КС/вагинальные роды – категориальная цель) и восемью параметрами – шестью числовыми (СрСАД и СрДАД после пре-/индукции родов (мм.рт.ст.), гликемия натощак после пре-/индукции родов (ммоль/л), рост (см) и вес женщины (кг), продолжительность I-II периодов родов (мин) и двумя категориальными (принадлежность к группе (ГСД_ПЭ_(НЖО+), ГСД_ПЭ_(НЖО-), ГСД_(НЖО+) и ГСД_(НЖО-); метод пре-/индукции родов (амниотомия, КФ+ А, М+КФ+А, ПГ+А). Из 5 полученных отобрано 2 нейронные сети, точность обучения которых превышала 95% (Таблица 6.1)

Таблица 6.1 – Взаимосвязь метода родоразрешения с методом пре-/индукции родов и клиничко-лабораторными параметрами: обучение автоматизированных нейронных сетей

Номер сети	Название сети (Net. Name)	Точность обучения (Training perf.)	Точность тестирования (Test perf.)	Точность валидации (Validation perf.)	Алгоритм обучения (Training algorithm)	Ошибка функции (Error function)	Функция активации (Hidden activation)	Выходная функция активации (Output activation)
1	RBF 14-14-2	95,6522	88,88889	100,0000	RBFT	Entropy	Gaussian	Softmax
19	MLP 14-7-2	100,0000	88,88889	88,8889	BFGS 0	SOS	Identity	Exponential

Примечание: MLP – многослойный персептрон; RBF – радиальная базисная функция

Наибольшая чувствительность при оценке сопряженности предикторов с методом родоразрешения показала причастность к группе (Таблица 6.2).

Таблица 6.2 — Анализ чувствительности параметров при обучении автоматизированных нейронных сетей

Нейронная сеть	Группа	Рост женщины	Метод_пре-/индукции	СрСАД после пре-/индукции родов	Гликемия натощак после пре-/индукции родов, ммоль/л	Продолжительность I-II периодов родов, мин	СрДАД после пре-/индукции родов	Вес женщины
1.RBF 14-14-2	10,167 50	3,3320 10	1,0463 20	1,1198 61	0,9593 01	1,2398 19	0,9893 48	0,9667 58
19.MLP 14-7-2	3,2020 5	2,5463 20	2,0094 46	1,3254 87	1,4463 61	1,0401 10	1,0003 52	1,0093 47
Общая чувствительность	6,6847 8	2,9391 65	1,5278 83	1,2226 74	1,2028 31	1,1399 64	0,9948 50	0,9880 53

Точность прогнозирования КС для сети MLP 14-7-2 составила 100%, вагинальных родов – 100%, в целом – 100%; площадь под кривой (AUC) при ROC анализе составила 1,0 (Рисунок 6.1).

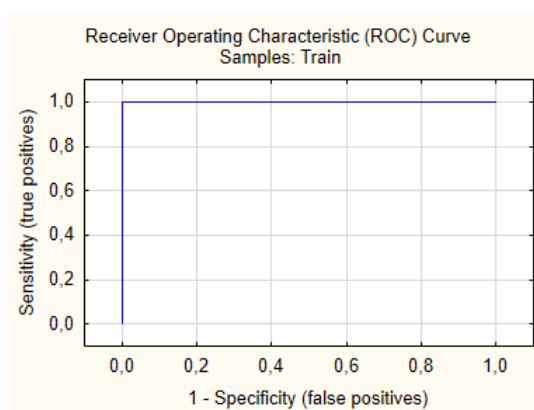


Рисунок 6.1 – ROC анализ точности обучения нейронных сетей для оценки сопряженности метода родоразрешения с методом пре-/индукции родов и клинико-лабораторными параметрами

Полученный нейросетевой алгоритм прогнозирования метода родоразрешения после пре-/индукции родов у женщин с ГСД, сочетанным с ПЭ

(да/нет) и НЖО (да/нет) воспроизводим любым пользователем; один из них с максимальной точностью (нейросеть MLP 14-6-2) представлен в Приложении 1, для которого был сгенерирован QR-код для воспроизводства на практике:



Таким образом, метод родоразрешения после программированных родов у женщин с ГСД определяют не только интранатальные факторы, но и антропометрические, клинические, гемодинамические и гликемические.

Первостепенным предиктором метода родоразрешения показано не осложнение ГСД ПЭ само по себе, а его сочетанность с НЖО, что определяет группа исследования. Весомыми факторами показаны ростовые и весовые параметры женщины в отдельности, а не их интегральный показатель – ИМТ женщины. Метод пре-/индукции родов не показан первопричиной последующего выбора метода родоразрешения, равно как и продолжительность I–II периодов родов. Значимыми предикторами метода родоразрешения показаны гемодинамические (СрСАД и СрДАД после пре-/индукции родов) и гликемические (гликемия натощак после пре-/индукции родов) параметры – как ответ на преиндукцию родов в условиях эндотелиальной дисфункции по причине ПЭ на фоне ГСД.

6.2 Факторы риска исхода для плода

Оценка по шкале Апгар только на первый взгляд явилась надежным дискриминатором 4 групп: значимость разделения на когорты по исследуемому признаку при дискриминантном анализе соответствовала $p < 0,01$ (Таблица 6.3).

Таблица 6.3 – Значимость дискриминации групп на основании бальной оценке Апгар. Линейный дискриминантный анализ

Оценка по Апгар	Wilks' Lambda: 0,91913 approx. F (6,388) =2,7848, p<0,0116					
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (3,194)	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
На 1-й минуте	0,963341	0,954108	3,110412	0,027522	0,508327	0,491673
На 5-й минуте	0,987701	0,930577	4,824271	0,002913	0,508327	0,491673

Более детальный анализ показал, что точность классификации женщин по оценке состояния плода по Апгар на 1-й и 5-й минутах соответствовала 100% только для группы ГСД_НЖО (+) и была «нулевой» для всех остальных групп (Таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Точность классификации групп на основании оценки новорожденного по Апгар на 1-й и 5-й минутах. Дискриминантный анализ

Группа	Доля правильных ответов
ГСД_НЖО (+)	100%
ГСД_НЖО (-)	0%
ГСД_ПЭ_НЖО (+)	0%
ГСД_ПЭ_НЖО (-)	0%
Общая точность	48,24%

При помощи 3D-диаграмм рассеяния показана значимая ($p < 0,05$) взаимосвязь между оценкой по Апгар и такими материнскими параметрами, как уровень гликемии до пре/индукции родов, оценка зрелости ШМ по Бишоп, СрСАД после пре/индукции родов. Визуализация указанной взаимосвязи представлена на Рисунках 6.2, а-г.

Важно, что данная сопряженность оказалась, во-первых, не универсальной для всех групп; во-вторых, имела исключительность при отсутствии НЖО (Таблица 6.5).

Таблица 6.5 – Значимые интерактивные взаимосвязи между оценкой новорожденного по Апгар на 1-й и 5-й минутах с иными параметрами в группах

Группа	Уравнения множественной регрессии
На 1-й минуте	
ГСДО (НЖО-)	Оценка по Апгар на 1-й мин = $11 - 5,0515E-15 * [\text{гликемия до пре/индукции родов, ммоль/л}] - 1 * [\text{зрелость ШМ по Бишоп, баллы}]$
	Оценка по Апгар на 1-й мин = $-22,4025 + 0,0739 * [\text{гликемия до пре/индукции родов, ммоль/л}] + 0,2569 * [\text{СрСАД после пре/индукции родов}]$
	Оценка по Апгар на 5-й мин = $12 + 2,2204E-16 * [\text{гликемия до пре/индукции родов, ммоль/л}] - 1 * [\text{зрелость ШМ по Бишоп, баллы}]$
На 5-й минуте	
ГСДО_ПЭ_ (НЖО-)	Оценка по Апгар на 5-й мин = $9,5413 + 0,021 * [\text{гликемия до пре/индукции родов, ммоль/л}] - 0,2539 * [\text{зрелость ШМ по Бишоп, баллы}]$

Оказалось, что при отсутствии у матери НЖО более высокой оценке по Апгар соответствует менее зрелая ШМ по Бишоп на 1-й минуте при ГСД и на 5-й минуте при ГСД и сочетанном с ПЭ ГСД на фоне более высокой гликемии при сочетанном с ПЭ ГСД. Полученный результат явился ярким доказательством не всегда высокой предиктивной значимости одного риск-фактора, необходимость поиска их совокупности.

Более информативным оказалось прогнозирование тяжести новорожденного, требующего перевода в ОРИТН. При помощи пошагового дискриминантного анализа установлены параметры, отражающие сопряженность программированных родов с переводом новорожденного в ОРИТН (Таблица 6.6)

Таблица 6.6 – Предикторы перевода новорожденного в ОРИТН при пошаговом отборе в дискриминантном анализе

Включенные параметры	Шаг	Статистика лямбда Уилкса: 0,42, p <0,0001				
		F-включения	p	Статистика лямбда Уилкса	F-критерий	p
Возраст	1	8,05	0,008	0,81	8,04	0,008
Срок дебюта ГСД	2	9,36	0,004	0,63	9,69	0,0005
Время до эффекта, ч	3	5,72	0,02	0,53	9,29	0,0001
ШМ по Бишоп, баллы	4	3,53	0,07	0,48	8,41	0,0001
Гликемия до пре-/индукции родов	5	2,8	0,11	0,44	7,68	0,00001
ИАЖ	6	1,61	0,22	0,42	6,79	0,0001

Получены параметры уравнения дискриминантной функции, позволяющие рассчитать классификационный балл для двух исходов – перевод новорожденного в ОРИТН (да/ нет) (Таблица 6.7).

Таблица 6.7 – Параметры уравнения дискриминантной функции, прогнозирования перевода новорожденного в ОРИТН

Включенный параметр	Параметр уравнения	ОРИТН - нет	ОРИТН - да
Возраст женщины	k	4,415	5,045
Срок дебюта ГСД, нед.	k	4,562	5,355
Гликемия до пре-/индукции родов, ммоль/л	k	3,073	2,317
ИАЖ	k	-0,255	-0,431
ШМ по Бишоп, баллы	k	6,389	8,007
Время до эффекта, ч	k	0,488	0,631
Константа		-156,94	-208,57
Точность прогноза: общая – 97,37%		96,97%	100%

В Таблицу 6.8 внесены реальные данные, на примере которых с учетом соответствующего прогнозу более высокого классификационного балла (218,233 > 215,2706) можно предположить, что новорожденный от матери 35 лет со сроком дебюта ГСД 34 нед, ИАЖ=12, зрелостью ШМ по Бишоп 5 баллов и гликемией натощак до пре-/индукции родов 6,2 ммоль/л, интервалом времени от пре-

/индукции родов до развития регулярной родовой деятельности 30 ч вероятнее всего будет переведен в ОРИТН.

Таблица 6.8 – Показательная таблица для прогнозирования перевода новорожденного в ОРИТ по реальным данным

Изучаемые параметры	Реальные данные	Параметр уравнения	ОРИТН - нет	ОРИТН - да
Возраст женщины	35	k	4,415	5,045
Срок дебюта ГСД, нед.	34	k	4,562	5,355
Гликемия до пре-/индукции родов, ммоль/л	6,2	k	3,073	2,317
ИАЖ	12	k	-0,255	-0,431
ШМ по Бишоп, баллы	5	k	6,389	8,007
Время до эффекта, ч	30	k	0,488	0,631
		Константа	-156,94	-208,57
Классификационный балл			215,2706	218,233

Полученный дискриминантный алгоритм расчета классификационного балла, позволяющий прогнозировать перевод новорожденного в ОРИТ после программирования родов у женщин с ГСД, легко воспроизводим в практике при помощи программы Excel. Шаблон таблицы для ввода реальных показателей предикторов представлена в Приложении 3.

Таким образом, исход программирования родов для новорожденного определялся оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах, но более всего – необходимостью перевода новорожденного в ОРИТН. Прогнозирование состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах высокоинформативно исключительно при несочетанности ГСД с ПЭ, но при НЖО (+).

Не установлено универсальной сопряженности оценки новорожденного по Апгар с материнскими риск-факторами (предикторами). Исключительно при отсутствии НЖО выявлена взаимосвязь между оценкой новорожденного по Апгар на 1-й мин с гликемией до пре/индукции родов и зрелостью ШМ по Бишоп и гликемией до пре/индукции родов и СрСАД после пре/индукции родов при ГСДО без ПЭ; на 5-й мин – с гликемией до пре/индукции родов и зрелостью ШМ по

Бишоп при ГСДО и с гликемией до пре/индукции родов и зрелостью ШМ по Бишоп при сочетанном с ПЭ ГСДО (Таблица 6.9).

Таблица 6.9 – Значимые интерактивные взаимосвязи между оценкой новорожденного по Апгар на 1-й и 5-й минутах с иными параметрами в группах

Группа	Уравнения множественной регрессии
На 1-й минуте	
ГСДО_ (НЖО-)	Оценка по Апгар на 1-й мин = $11 - 5,0515E-15 * [\text{гликемия до пре/индукции родов, ммоль/л}] - 1 * [\text{зрелость ШМ по Бишоп, баллы}]$
	Оценка по Апгар на 1-й мин = $-22,4025 + 0,0739 * [\text{гликемия до пре/индукции родов, ммоль/л}] + 0,2569 * [\text{СрСАД после пре/индукции родов}]$
	Оценка по Апгар на 5-й мин = $12 + 2,2204E-16 * [\text{гликемия до пре/индукции родов, ммоль/л}] - 1 * [\text{зрелость ШМ по Бишоп, баллы}]$
На 5-й минуте	
ГСДО_ПЭ (НЖО-)	Оценка по Апгар на 5-й мин = $9,5413 + 0,021 * [\text{гликемия до пре/индукции родов, ммоль/л}] - 0,2539 * [\text{зрелость ШМ по Бишоп, баллы}]$

Оказалось, что при отсутствии у матери НЖО более высокой оценке по Апгар соответствует менее зрелая ШМ по Бишоп на 1-й минуте при ГСД и на 5-й минуте при ГСД и сочетанном с ПЭ ГСД на фоне более высокой гликемии при сочетанном с ПЭ ГСД. Полученный результат явился ярким доказательством не всегда высокой предиктивной значимости одного риск-фактора, необходимость поиска их совокупности.

Обучение автоматизированных нейронных сетей расширило арсенал предикторов, показало нелинейную связь между переводом новорожденного в ОРИТН (да/нет; категориальная цель) и тремя категориальными параметрами (метод пре-/индукции родов (амниотомия, КФ+ А, М+КФ+А, ПГ+А), НЖО (есть/нет), принадлежность к когорте (ГСД_ПЭ/ГСД). Были отобраны 4 из 5 полученных нейронных сетей двух архитектур (Таблица 6.6), точность обучения, валидации и тестирования которых превышала 90%, и чувствительность параметров не была менее 1,0 (Таблица 6.10)

Таблица 6.10 — Взаимосвязь перевода новорожденного в ОРИТН, метода пре-/индукции родов, НЖО и осложнения ГСД ПЭ: обучение автоматизированных нейронных сетей

Номер сети	Название сети (Net. Name)	Точность обучения (Training perf.)	Точность тестирования (Test perf.)	Точность валидации (Validation perf.)	Алгоритм обучения (Training algorithm)	Ошибка функции (Error function)	Функция активации (Hidden activation)	Выходная функция активации (Output activation)
1	MLP 9-7-2	92,36	96,67	93,33	BFGS 8	SOS	Tanh	Logistic
2	MLP 9-6-2	92,36	96,67	93,33	BFGS 26	Entropy	Logistic	Softmax
3	MLP 9-10-2	92,36	96,67	93,33	BFGS 6	Entropy	Exponential	Softmax
4	RBF 9-30-2	91,67	93,33	93,33	RBFT	SOS	Gaussian	Identity

Примечание: MLP – многослойный персептрон; RBF – радиальная базисная функция.

Таблица 6.11 — Анализ чувствительности параметров при обучении автоматизированных нейронных сетей

Номер сети	Нейронная сеть	Метод пре-/индукции родов	НЖО	ГСД+ПЭ/ГСД без ПЭ
1	MLP 9-7-2	1,23	1,03	1,75
2	MLP 9-6-2	9,47	5,13	2,96
3	MLP 9-10-2	6,61	1,07	1,42
4	RBF 9-30-2	1,00	1,00	1,00
Общая чувствительность		3,86	1,85	1,63

Из таблицы 6.11 следует, что наибольшую чувствительность при оценке сопряженности с переводом новорожденного в ОРИТН показал «метод пре-/индукции родов» (до 9,47; в среднем 3,86), затем – НЖО (до 5,13, в среднем – 1,85). Сочетание ПЭ с ГСД значимо связано с переводом новорожденного в ОРИТН (до 2,96; в среднем 1,63), но по чувствительности уступает методу пре-/индукции родов и НЖО.

Попытка отобрать числовые и категориальные предикторы перевода новорожденного в ОРИТН (да/нет; категориальная цель) с учетом сочетания ПЭ с ГСД, НЖО и методом пре-/индукции родов увенчалась успехом. Установлена

совокупность клинико-анамнестических риск-факторов (возраст матери, ее ИМТ, НЖО (есть/нет), принадлежность к когорте (ГСД+ПЭ/ГСД без ПЭ), обусловленные ГСД риск-факторы (срок его дебюта, гликемия натощак до пре-/индукции родов), предпосылки для тонуса и сократительной деятельности матки (зрелость ШМ по Бишоп, ИАЖ, средний ПИ маточных артерий) и функциональное состояние плода (КТГ перед пре-/индукцией родов (STV), риск-факторы программирования родов (метод пре-/индукции родов, интервал времени от пре-/индукции до регулярной родовой деятельности (эффекта), потребованный метод обезболивания, метод родоразрешения. Получено 5 нейронных сетей двух архитектур с точностью обучения 92,86%, точностью тестирования и валидации – 100% (Таблица 6.12).

Таблица 6.12 — Взаимосвязь перевода новорожденного в ОРИТН с комбинацией материнских и плодовых предикторов: обучение автоматизированных нейронных сетей

Номер сети	Название сети (Net. Name)	Точность обучения (Training perf.)	Точность тестирования (Test perf.)	Точность валидации (Validation perf.)	Алгоритм обучения (Training algorithm)	Ошибка функции (Error function)	Функция активации (Hidden activation)	Выходная функция активации (Output activation)
1	RBF 22-6-2	92,86	100,0	100,0	RBFT	SOS	Gaussian	Identity
2	RBF 22-5-2	92,86	100,0	100,0	RBFT	Entropy	Gaussian	Softmax
3	MLP 22-8-2	92,86	100,0	100,0	BFGS 0	SOS	Exponential	Tanh
4	MLP 22-12-2	92,86	100,0	100,0	BFGS 1	SOS	Logistic	Identity
5	RBF 22-6-2	92,86	100,0	100,0	RBFT	Entropy	Gaussian	Softmax

Примечание: MLP – многослойный персептрон; RBF – радиальная базисная функция.

Наиболее равномерную чувствительность параметров показали нейронные сети с архитектурой RBF (Таблица 6.13).

Таблица 6.13 — Анализ чувствительности параметров при обучении автоматизированных нейронных сетей

Нейронная сеть	Метод пре-/индукции родов	Когорта	Обезболивание	ИМТ	КТГ перед пре-/индукцией родов (STV)	ШМ по Бишоп, баллы	Метод родоразрешения	ИАЖ	Возраст	Гликемия натощак до пре-/индукции, ммоль/л	Срок дебюта ГСД	НЖО	УЗИ_МА_ПИ	Время до эффекта, ч
RBF 22-6-2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
RBF 22-5-2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
MLP 22-8-2	1,006039	1,00473 3	1,00233 7	0,99983 9	1,00000 6	0,99999 5	1	1,00009	0,99904 8	0,99932 8	0,99945 9	0,99956 3	0,99840 2	0,99849 1
MLP 22-12-2	1,000211	0,99852 7	1,00076 5	1,00077 4	1,00058 3	1,00030 6	1	0,99964 6	1,00068 3	1,00012 4	0,99976 5	0,99956 8	0,99945 3	0,99908 4
RBF 22-6-2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Общая чувствительность	1,00125	1,00065 2	1,00062	1,00012 3	1,00011 8	1,00006	1	0,99994 7	0,99994 6	0,99989	0,99984 5	0,99982 6	0,99957 1	0,99951 5

На основании обучения нейронных сетей получен воспроизводимый алгоритм прогнозирования перевода новорожденного в ОРИТН после программирования (пре-/индукции) родов у женщин с сочетанным с ПЭ ГСД на основании материнских следующих риск-факторах: возраст и ИМТ матери, НЖО (есть/нет); принадлежность к когорте (ГСД+ПЭ/ГСД без ПЭ), срок дебюта ГСД; гликемия натощак до пре-/индукции родов; зрелость ШМ по Бишоп, ИАЖ, средний ПИ маточных артерий и КТГ плода перед пре-/индукцией родов (STV); примененный метод пре-/индукции родов; интервал времени от пре-/индукции до регулярной родовой деятельности (эффекта) (Приложение 2). Для возможности его воспроизведения на практике сгенерирован нами был QR-код:



Исход беременности для женщины и новорожденного после программирования родов у женщин с осложненным ПЭ ГСД и НЖО частично предсказуем.

Разработан нейросетевой алгоритм, позволяющий прогнозировать (с точностью 100%) метод родоразрешения на основании совокупности предикторов: сочетанности ГСД с ПЭ и НЖО или нет; метода пре-/индукции родов (амниотомия, КФ+ А, М+КФ+А, ПГ+А); антропометрических данных – рост (см) и вес женщины (кг); гемодинамических – СрСАД и СрДАД после пре-/индукции родов (мм.рт.ст.); «диабетических» – гликемия натощак после пре-/индукции родов (ммоль/л); «маточных» риск-факторах – продолжительность I-II периодов родов (мин).

Отсутствует универсальный прогноз оценки новорожденного по Апгар (на 1-й и 5-й минутах) после пре-/индукции родов. Исключительно при отсутствии НЖО возможно проследить ее сопряженность с тремя краеугольными материнскими паттернами: 1) биологической готовностью к родам; 2) гемодинамическим ответом на эндотелиальную дисфункцию по причине ГСД, его сочетания с ПЭ; 3) гликемией крови – триггера эндотелиальной дисфункции. Показана интерактивная

связь между оценкой по Апгар и: на 1-й мин при ГСДО – с гликемией до пре/индукции родов и зрелостью ШМ по Бишоп; на 1-й мин при ГСДО – с гликемией до пре/индукции родов и СрСАД после пре/индукции родов; в) на 5-й мин при ГСДО – с гликемией до пре/индукции родов и зрелостью ШМ по Бишоп; г) а 5-й мин при сочетанном с ПЭ ГСДО – с гликемией до пре/индукции родов и зрелостью ШМ по Бишоп.

Исход программирования родов для плода значимо определяет необходимость перевода новорожденного в ОРИТН. Нами установлены информативные предикторы перевода новорожденного в ОРИТН, представляющие совокупность трех групп риск-факторов: клинико-anamnestических (возраст женщины), «диабетических» (срок дебюта ГСД, гликемия до пре-/индукции родов) и «маточных» (ИАЖ, зрелость ШМ по Бишоп, время от пре-/индукции родов до развития регулярной родовой деятельности (до эффекта). Основанный на них алгоритм дискриминантной функции позволяет прогнозировать перевод новорожденного в ОРИТН с точностью 97,37%.

Подтверждением нелинейной связи между методом пре-/индукции родов, НЖО и осложненностью ГСД ПЭ явилось обучение автоматизированных нейронных сетей, полученный нейросетевой алгоритм создания прогнозирования перевода новорожденного в ОРИТН с точностью обучения 91,67–92,36%.

Получен нейросетевой алгоритм прогнозирования перевода новорожденного в ОРИТН после программирования (пре-/индукции) родов у женщин с сочетанным с ПЭ ГСД. Установлена совокупность разновременных и разноплановых клинико-anamnestических риск-факторов : материнских общеклинических (возраст матери, ее ИМТ, НЖО (есть/нет), «диабетических» (принадлежность к когорте (ГСД+ПЭ/ГСД без ПЭ; срок его дебюта ГСД; гликемия натощак до пре-/индукции родов); «родовые» (зрелость ШМ по Бишоп, ИАЖ, средний ПИ маточных артерий; метод пре-/индукции родов; интервал времени от пре-/индукции до регулярной родовой деятельности (эффекта); метод обезболивания; метод родоразрешения) и плодовых – функциональное состояние плода (КТГ перед пре-/индукцией родов (STV). Точность обучения составила 92,86%, тестирования и валидации – 100%.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Беременность – жизнеопределяющее событие не только для плода, но и матери. Обусловленные гестацией социальные, психологические и физиологические изменения в совокупности формируют риски кратко- и долгосрочных нарушений вплоть до неинфекционных заболеваний (НИЗ). К НИЗ, наравне с сердечно-сосудистыми заболеваниями, гипертонией в частности, онкологией, психическим расстройствами, заболеваниями щитовидной железы, рассеянным склерозом, астмой и эпилепсией, относят ГСД [124, 143, 66]. ГСД стремительно набирает частоту (Рисунок 7.1) [66], достигая 25,9% в Юго-Восточной Азии [130].

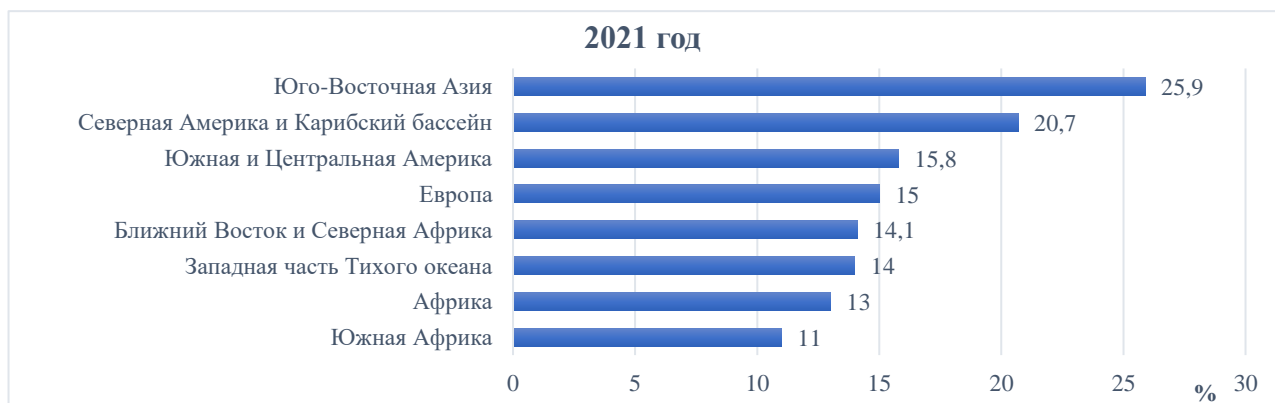


Рисунок 7.1 – Распространенность гестационного сахарного диабета (ГСД), %
[IDF Diabetes Atlas. 10th edition 2021]

Обусловленные ГСД нарушения не ограничиваются только углеводным обменом [52]. Осложнения при ГСД ожидаемы, причем, различаются при инсулинотерапии и без нее, подробно отражены в имеющемся систематическом обзоре и метаанализе (2022) [96]. Считается, что при не инсулинопотребном ГСД повышена вероятность кесарева сечения (ОШ=1,16; 95% ДИ 1,03–1,32), преждевременных родов (ОШ=1,51; 1,26–1,80), низкой оценки по шкале Апгар (ОШ=1,43), макросомии (ОШ=1,70) и большого для гестационного возраста новорожденного (ОШ=1,57), а риски респираторного дистресс-синдрома (ОШ=1,57) или неонатальной желтухи (ОШ=1,28), необходимость госпитализации

в отделение интенсивной терапии новорожденных (ОШ=2,29, 95% ДИ 1,59–3,31) в сравнении с женщинами без диабета значимо выше при требующего инсулинотерапии ГСД. Настоящее исследование представило несколько иные данные. Сопряженности методом родоразрешения не выявлено, но показаны у беременных с осложненным ПЭ ГСД и НЖО более ранний дебют ПЭ (Me=35 против Me=36, $p=0,004$). При необходимости программирования родов ШМ оказалась более зрелой, как при сочетанном с ПЭ ГСД (Me=5 против Me=4, $p < 0,001$), так и при ГСД без ПЭ (Me=5 против Me=3, $p < 0,001$). Нами впервые показаны особенности обезболивания родов у женщин ГСД. НЖО у женщин с ГСД без ПЭ достаточно эффективной оказалась психопрофилактика ($p=0,01$), при отсутствии НЖО – потребность обезболивания родов ЭА, как при сочетанном с ПЭ ГСД (ОШ=1,07, 95% ДИ 1,14-76,16), так и ГСД без ПЭ ($p=0,005$).

Сочетанность ГСД с ПЭ, действительно, показала более редкую частоту рождения ребенка с нормальной массой (ОШ=2,21, 95% ДИ 1,05–4,66). Принципиально важным показана более высокая частота частая рождения МГВ новорожденных (ОШ=12,47, 95% ДИ 1,47–105,76). Контраверсионным представлена более низкая частота гипербилирубинемии новорожденного у матерей с сочетанным с ПЭ ГСД, нежели при ГСД без ПЭ ($p=0,004$). Также нами не установлена связь между переводом новорожденного в ОРИТН после преиндукции родов индукции ПГ с последующей амниотомией ($p < 0,001$). Данные результаты требует поиска патогенетического обоснования, тем более что детерминанты развития ПЭ, при ГСД в том числе, остаются до конца не понятыми, спорными.

Настоящее исследование приоткрыло завесу патогенеза сочетанного с ПЭ ГСД у женщин с НЖО. ГСД и ПЭ единодушно признаны равнозначными факторами кардиометаболических рисков. ГСД и гипертензивные состояния при беременности (включая ПЭ) с 2011 г. отнесены Американской кардиологической ассоциацией к серьезным материнским кардиометаболическим расстройствам, с 2016 г. – в соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике и лечению ССЗ требуют диспансерного наблюдении по развитию ССЗ. Однако

глобальный консенсус в отношении диагностических критериев гипертензивных расстройств при беременности и ГСД до настоящего времени не достигнут, что затрудняет оценку различий между странами и регионами [155, 42].

Общеизвестно, что гипертензивные расстройства во время беременности (ГРБ) и ГСД неравнозначны по тяжести бремени болезни, и социально-демографические, социально-экономические детерминанты здоровья существенно влияют на развитие и клинические последствия ГРБ и ГСД [42]. Настоящее исследование частично подтвердило данный взгляд на проблему. Сопряженности ПЭ с социальными риск-факторами не выявлено, показан тренд более низкой выявляемости высшего образования ($p=0,12$) и полное отсутствие связи с родом деятельности женщин ($p>0,05$). К репродуктивным факторам риска сочетанного с ПЭ ГСД отнесено большее число беременностей ($Me=1$ ($Q1-Q3=1-3$) в сравнении с ее отсутствием $Me=1$ ($Q1-Q3=0-2$), $p=0,04$).

Согласно мировым данным, потенциал кардиометаболических рисков ПЭ подкрепляют имеющиеся ЭГЗ (кардиоваскулярные, эндокринные), хронические инфекционно-воспалительные процессы [137, 94]. Настоящее исследование подтвердило эти данные, показав, правда, сопряженность сочетанного с ПЭ ГСД не только с болезнями системы кровообращения (ХАГ (ОШ=8,52, 95% ДИ 1,76-41,29), но и органов дыхания (ангиной (ОШ=3,98, 95% ДИ 1,40-11,27), хроническим тонзиллитом (ОШ=4,81, 95% ДИ 2,03-11,40), острым бронхитом (ОШ=7,33, 95% ДИ 1,48-36,32). Перечень ЭГЗ оказался скудным. Объяснением этому может служить известная схожесть факторов риска ГСД и ПЭ [42], корреляция между ГСД и ПЭ по причине единых патофизиологических процессов – окислительного стресса, высвобождения провоспалительных факторов, сосудистой эндотелиальной дисфункции, сердечно-сосудистых нарушений. Генез ПЭ при ГСД (ишемия плаценты, усиление окислительного стресса и воспаления) тесно связан с прегестационным ИМТ и уровнем глюкозы в крови [42, 187]. Этиология преэклампсии, «большого акушерского синдрома», кроется в множественных, зачастую наслаивающихся патологических процессах, активирующих

эндотелиальные клетки, внутрисосудистое воспаление и стресс синцитиотрофобласта [178].

ГСД считается самостоятельным фактором риска ПЭ [178, 117], с учетом поправки на вмешивающиеся факторы скорректированное отношение шансов (aOR) = 1,29 (95% ДИ 1,19). -1,41) [178]. Высказывается и противоположное мнение, но эти исследования крайне малочисленны [176].

Доказанным можно считать детерминированность ПЭ гипергликемией беременной, но не исключена роль инсулинорезистентности, гиперпродукции антител к рецепторам инсулина, ведущим к дисфункции сосудов, микроциркуляторным нарушениям [33]. Считается, что ГСД тесно связана с поздним, а не с ранним началом преэклампсии (раннее начало: aOR 1,87, 95% ДИ 1,6–2,18; позднее начало: aOR 2,46, 95% ДИ 2,32–2,61), что подтвердило настоящее исследование – медиана срока дебюта ПЭ составила 35 нед. (Q1-Q3=34-36 нед.).

В литературе описывается значимая положительная корреляция между материнской гипергликемией и ПЭ: отношение шансов для каждого 1-SD повышения концентрации глюкозы колеблется от 1,21 до 1,28 [80, 178]. Настоящее исследование расширило представления о роли гликемии как предиктора или маркера ПЭ. Было впервые установлено, что сочетанному с ПЭ ГСД предшествует более высокий уровень гликемии натощак при ПГТТ (более 5,7 ммоль/л, ОШ=11,25), а с началом родовой деятельности после пре-/индукции родов – более низкая гликемия (менее 5,3ммоль/л, ОШ=6,25).

Причиной развития ПЭ при ГСД большинством исследователей рассматривается предшествующее ожирение [80, 178].

Гестационный сахарный диабет, ожирение матери и метаболический синдром рассматриваются в едином ключе как детерминанты ПЭ. С ПЭ тесно связано не только ожирение (ОШ 2,93; 95% ДИ 2,58–3,33), особенно тяжелое (ИМТ ≥ 35 кг/м²; ОШ 4,14; 95% ДИ 3,61–4,75), но и избыточный вес (ОР 1,57; 95% ДИ 1,49–1,64). [28, 178].

Известна связь между прегестационным ИМТ риском ПЭ [81, 151]. Потеря веса матери до зачатия, либо с изменением образа жизни, либо с помощью

бариатрической хирургии, рассматривается как эффективная мера снижения риска ПЭ (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,51–0,88) [152, 178]

Настоящее исследование впервые разграничило значимость НЖО и его отсутствия как конфаундера возможных гестационных и материнских рисков, что отражено в Таблице 5.6 Главы 5. Установлено, что наличие и отсутствие НЖО являются конфаундерами совершенно разных риск-факторов: материнских (общеклинических, гинекологических, репродуктивных, экстрагенитальных, гестационных (клинических, ультразвуковых, лабораторных), интранатальных) и плодовых. Показано, что даже в отсутствии НЖО для сочетанного с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ характерен более высокий ИМТ (более 24,3, $\chi^2=13,92$ $p<0,001$). Так, именно НЖО в сравнении с его отсутствием ожидаемо сопряжено с более высоким перинатальным риском – при сочетанном с ПЭ ГСД со II-го скрининга (более 25 баллов; ОШ=6,29) вплоть до III-го (более 34 баллов, ОШ=12,0); при ГСД без ПЭ – с III-го скрининга (более 32 баллов; ОШ=6,67); с развитием ГАГ ($p=0,04$); более ранним дебютом ПЭ (Me=35 против Me=36, $p=0,004$).

Принципиально важным видится отличие гемодинамических характеристик женщин, в том числе в ответ на пре-/индукцию родов. Так, сочетанность ПЭ с ГСД характеризуется ожидаемо более высоким в сравнении с ГСД без ПЭ СрАД до пре-/индукции родов, как СрСАД ($134,81\pm 10,69$ мм.рт.ст. против $120,61\pm 4,12$ мм рт. ст., $p<0,001$), так и СрДАД ($78,47\pm 4,74$ мм.рт.ст. против $76,24\pm 2,74$ мм.рт.ст., $p <0,001$). Но в настоящем исследовании впервые показано, что пре-/индукция родов ведет к значимому снижению СрСАД (с $134,81\pm 10,69$ мм рт. ст. до $119,93\pm 3,84$ мм рт. ст., $p <0,001$), что может объясняться программированием родов у женщин с ПЭ в условиях контролируемой гемодинамики, гипотензивной терапии и обезболивания. НЖО в сравнении с его отсутствием показало свои особенности: до пре-/индукции родов – более низкое систолическое СрАД при ГСД без ПЭ ($120,09\pm 4,03$ мм рт.ст. против $122,09\pm 4,08$ мм рт.ст., $p=0,01$), но более высокое – при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ, СрСАД ($134,23\pm 10,8$ мм.рт.ст. против $120,09\pm 4,03$ мм рт. ст., $p<0,001$) и СрДАД ($78,06\pm 4,44$ мм рт. ст. против $76,49\pm 2,71$ мм рт. ст., $p<0,001$).

После пре-/индукции родов отмечено характерное для сочетанного с ПЭ ГСД снижение СрСАД (с $134,23 \pm 10,80$ мм рт. ст. до $119,53 \pm 3,88$ мм рт. ст., $p < 0,001$).

При отсутствии НЖО сочетанный с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ отличался до пре-/индукции родов характерным более высоким СрАД, СрСАД ($136,0 \pm 10,58$ мм.рт.ст. против $122,09 \pm 4,08$ мм.рт.ст., $p < 0,001$) и СрДАД ($79,30 \pm 5,33$ мм рт. ст. против $75,51 \pm 2,73$ мм рт. ст., $p < 0,001$). После пре-/индукции родов СрСАД женщин с ГСД_ПЭ, несмотря на характерный тренд его снижения (с $136,00 \pm 10,58$ мм рт. ст. до $120,74 \pm 3,71$ мм рт. ст., $p = 0,004$), все же было выше в сравнении с ГСД ($120,74 \pm 3,71$ мм рт. ст. против $116,14 \pm 1,00$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Неожиданным оказалось снижение СрСАД (с $122,09 \pm 4,08$ мм рт. ст. до $116,14 \pm 1,00$ мм рт. ст., $p = 0,0007$) и повышение СрДАД (с $75,51 \pm 2,73$ мм рт. ст. до $77,03 \pm 2,26$ мм рт. ст., $p = 0,0007$) у женщин с ГСД без ПЭ после пре-/индукции родов. Очевидно, что кардиоваскулярные изменения женщин с ГСД, сочетанным с ПЭ и без нее, с НЖО и без него в ответ на пре-/индукцию родов не укладываются в универсальную схему, исключают единую систему профилактики, требуют учета всех интеркуррентных факторов.

Отражением микроциркуляторных нарушений и повышенного общего периферического сосудистого сопротивления показан характерный для сочетанного с ПЭ ГСД более высокий средний ПИ маточных артерий (более 2,4, ОШ=4,85). НЖО не предвидено показало «нейтралитет» при доплерометрии маточных артерий, а его отсутствие – сопряженность с более высоким ПИ маточных артерий при сочетанном с ПЭ ГСД в сравнении с ГСД без ПЭ, но более низким пороговым значением, чем для женщин с ПЭ в целом (более 2,2, $p = 0,005$)

Представляют немалый интерес выявленные нами прогностические грани известного маркера ПЭ – соотношения sFlt-1/PlGF. Особенно важным видятся предположения некоторых исследователей о различных патогенетических путях ПЭ при ГСД и без него при ожирении, что объясняется наличием связи PlGF с ПЭ у женщин без гестационного диабета (ОШ 1,91; 95% ДИ 1,32–2,78), но не у женщин с ГСД (ОШ 1,05; 95% ДИ 0,67–1,63) [184].

Согласно российским исследованиям, развитию преэклампсии при СД 1-го типа и 2-го типа предшествует рост соотношения sFlt-1/PlGF с ранних сроков беременности [39].

Настоящее исследование подтвердило известную высокую предиктивную значимость соотношения sFlt-1/PlGF при НЖО, но впервые обозначило сопряженный с ним пороговый уровень >201 , подразумевающий родоразрешения в течение следующих 48 часов ($p=0,04$). Впервые представлена сильная отрицательная ($r= (-0,87)$, $p=0,02$) корреляция между показателем sFlt-1/PlGF и СрДАД после пре-/индукции родов. Показано соотношение sFlt-1/PlGF ≤ 80 как предиктор РДС новорожденного от матери с ПЭ ($p=0,04$), несмотря на доношенность беременности во всей когорте.

Настоящее исследование обозначило нерешенную проблему акушерства – необходимость пре-/индукции родов у женщин с кардиометаболическими осложнениями, ГСД в сочетании с ПЭ и без нее в условиях нарушенного жирового обмена. Прогрессирование беременности отражается гликемии, начиная с I триместра беременности. Результатом эндокринной функции плаценты является продукция плацентарного лактогена и прогестерона, что активирует контринсулярные механизмы, ведет к прогрессированию инсулинорезистентности [33].

Последние два десятилетия ознаменовались трендом увеличение индукции родов. Причина тому – рост частоты состояний, требующих ее, прежде всего переносная беременность (рост частоты с 1997–2001 по 2014–2018 годы 16,2–23,7%), гипертензивные расстройства при беременности (7,0–11,1%) и ГСД (2,4–16,5%) [181]. Сложности систематизации и анализа приоритетных причин программированных родов в мире заключается в том, что зачастую выбирается некое приоритетное показание, а сопутствующее – игнорируется. Соблюдается так называемая иерархия показана в таблице, при наличии ГСД и ПЭ показанием для индукции родов отмечается ПЭ, что ущемляет освещение проблемы, ведет к недооценке рисков [181]. Настоящее исследование показало, что при сочетанном с ПЭ ГСД программирования родов требуется в более ранний срок ($Me=38$, Q1-

Q3=37-38 нед. против 39-39 нед., $p < 0,001$), не зависимо от НЖО, но при этом – при более высокой готовности к родам (более зрелой ШМ (Me=4; Q1-Q3=4-7 против Me=4; Q1-Q3=3-6, $p=0,04$). НЖО показано конфаундером более зрелой ШМ, как при сочетанном с ПЭ ГСД (Me=5; Q1-Q3=4-7 против Me=4; Q1-Q3=4-6, $p < 0,001$), так и при ГСД без ПЭ (Me=5; Q1-Q3=4-7 против Me=3; Q1-Q3=3-3, $p < 0,001$). Сопряженности с конкретным методом пре-/индукции родов НЖО не показало. Исключительно при отсутствии НЖО отмечена приоритетность выбора индукции родов амниотомией ($p=0,005$) и меньшая приемлемость преиндукции родов КФ с последующей амниотомией (КФ+А) ($p < 0,001$) явилось маркером при сочетании ГСД с ПЭ.

Настоящее исследование впервые показало, что метод родоразрешения после программированных родов у женщин с ГСД определяют не только интранатальные факторы, но и антропометрические, клинические, гемодинамические и гликемические (Рисунок 7.2).

Первостепенным предиктором метода родоразрешения показано не осложнение ГСД ПЭ само по себе, а его сочетанность с НЖО. Весомыми факторами показаны ростовые и весовые параметры женщины в отдельности, а не их интегральный показатель – ИМТ женщины. Метод пре-/индукции родов не показан первопричиной последующего выбора метода родоразрешения, равно как и продолжительность I–II периодов родов. Значимыми предикторами метода родоразрешения показаны гемодинамические (СрСАД и СрДАД после пре-/индукции родов) и гликемические (гликемия натощак после пре-/индукции родов) параметры – как ответ на преиндукцию родов в условиях эндотелиальной дисфункции по причине ПЭ на фоне ГСД.



Рисунок 7.2 – Группы предикторов для выбора метода родоразрешения после программированных родов. Примечание: синим цветом указан интранатальный риск-фактор, красным – не интранатальные риск-факторы

Программированные роды в условиях нарушенного углеводного, жирового обмена матери с присоединившейся ПЭ ожидаемо усугубляют риски для плода/новорожденного. ГСД угрожает такими рисками плоду, как аномалии роста, затрудненные роды и мертворождение) [160, 84]. Прогрессирующая макросомия плода как реакция на гипергликемию матери, компенсаторную гиперинсулинемию, следствие активации анаболических процессов [33] является самостоятельным показанием к программированию родов. Настоящее исследование показало неожиданный тренд: сочетание ГСД с ПЭ, в отличие от ГСД без СД, оказалось сопряженным с более высоким показателем STV до пре-/индукции родов ($Me=9,6$ против $Me=8,28$ $p<0,001$) и после нее ($Me=10,32$ против $Me=9,67$, $p=0,005$), что может объясняться более тщательным отбором женщин к программированным родам.

Представляется важной установленная исключительно при НЖО отрицательная корреляция между интервалом времени от преиндукции до начала

родов и оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте ($r=-0,45$, $p=0,03$) оптимальное время до родоразрешения не более 12 ч. Данный результат демонстрирует временные «рамки» родоразрешения родов у женщин с НЖО и сочетанным с ПЭ ГСД в интересах плода, но он не универсален. При осложненном ПЭ ГСД и НЖО имеется положительная корреляция ($r=0,33$) между интервалом времени от пре-/индукции комбинацией методов М+КФ+А до начала родов и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах; при ГСД без ПЭ – отрицательная корреляция при комбинации методов КФ+А и оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте.

НЖО показано исключительным, но статистически не значимым условием для развития макросомии плода, независимо от сочетанности с ПЭ ($\chi^2=0,04$, $p=0,85$). Настоящее исследование подтвердило тяжесть микроциркуляторных нарушений по причине ПЭ. Впервые показало, что в описанных ранее условиях для формирования макросомии плода, сочетание ГСД с ПЭ угрожаемо по МГВ (ОШ=12,47, 95% ДИ 1,47–105,76). А более высокая масса новорожденного с ДФ является характерным признаком ГСД без ПЭ ($3621,07 \pm 317,98$ г против $3346,62 \pm 272,63$ г, $p < 0,001$).

Представляет интерес неоднозначность рисков исхода программированных родов для новорожденного при НЖО и его отсутствии. К удивлению, НЖО показало связь с переводом новорожденного в ОРИТН при ГСД без ПЭ ($p=0,006$), что подтверждает более настороженное ведение родов при сочетанном с ПЭ ГСД и вероятной недооценке интранатального состояния плода. Впервые установлена взаимосвязь между развитием РДС новорожденного при сочетанном с ПЭ ГСД ($p=0,03$) и ГСД без ПЭ ($p=0,01$). Показано, что при отсутствии НЖО существует угроза гипогликемии новорожденных при ГСД без ПЭ ($\chi^2=7,8$, $p=0,005$), требуя своевременной диагностики и коррекции.

Установлена тесная причинно-следственная связь между оценкой по Апгар и тремя материнскими параметрами – зрелостью ШМ по Бишоп перед пре-/индукцией родов, уровнем гликемии до пре-/индукции родов и СрСАД, схематически отображенная на Рисунке 7.3.

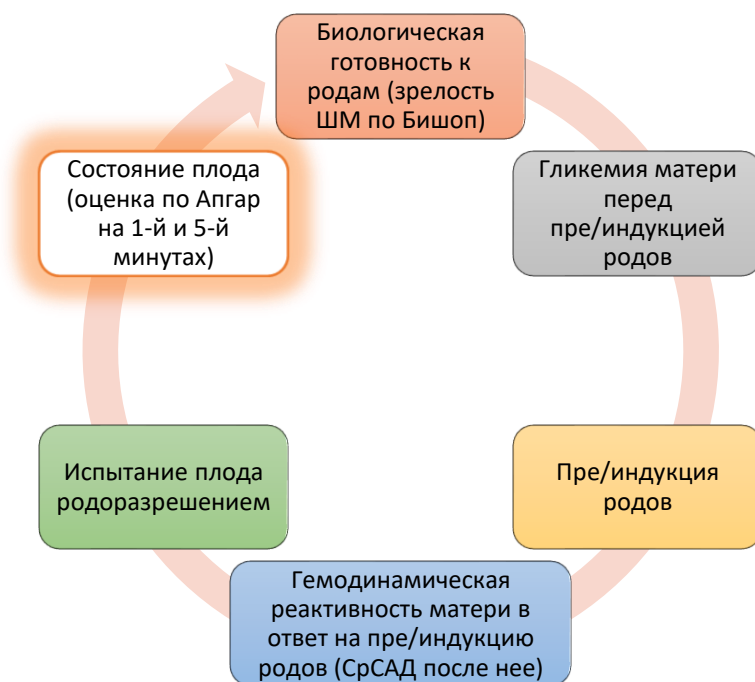


Рисунок 7.3 – Причинно-следственная связь между оценкой по Апгар и материнскими параметрами

Консолидируя полученные данные, мы показали, что существуют множественные нелинейные связи между материнскими и плодовыми факторами, определяющими исход программированных родов при сочетании с ПЭ ГСД у женщин с НЖО. Полученные нами нейросетевые алгоритмы продемонстрировали сопряженность метода пре-/индукции родов, НЖО и сочетанность ГСД с ПЭ (точностью обучения выше 90%). Совокупность факторов крайне разнопланова, представлена клинико-анамнестическими (материнскими общеклиническими (возраст матери, ее ИМТ, НЖО (есть/нет), «диабетическими» (принадлежность к когорте (ГСД+ПЭ/ГСД без ПЭ; срок его дебюта ГСД; гликемия натощак до пре-/индукции родов); «родовыми» (зрелость ШМ по Бишоп, ИАЖ, средний ПИ маточных артерий; метод пре-/индукции родов; интервал времени от пре-/индукции до регулярной родовой деятельности (эффекта); метод обезболивания; метод родоразрешения) и плодовыми (функциональное состояние плода (КТГ перед пре-/индукцией родов (STV)).

Полученные прогностические алгоритмы подтвердили изменчивость исхода беременности при ГСД для плода и матери в условиях вмешивающихся риск-

факторов. Развитие ГСД в условиях НЖО, последующее осложнение ее ПЭ, уровень биологической готовности к родам (зрелость ШМ по Бишоп) при необходимости программирования (пре/индукции) родов, компенсированность углеводного обмена (уровень гликемии крови матери перед пре/индукцией родов), гемодинамическая реактивность матери в ответ на пре/индукцию родов (СрСАД после нее), испытание плода родоразрешением определяют послеродовые и неонатальные риски новорожденного, патогенетические детерминанты которых отражены в предложенных прогностических моделях.

Полученные прогностические алгоритмы подтвердили изменчивость исхода беременности при ГСД для плода и матери в условиях накапливающихся, как «снежный ком», усугубляющих риски интеркурентных факторов (Рисунок 7.4).

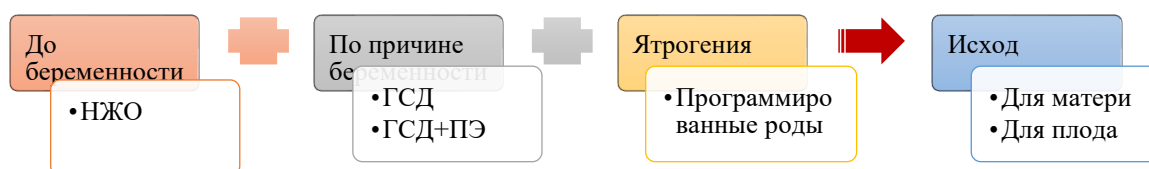


Рисунок 7.4 – Накопительный каскад риск-факторов

Настоящее исследование частично согласовалось с имеющимися в мире данными, но преимущественно раскрывало новые перспективы. ГСД, действительно, с учетом интеркурентных факторов ассоциирован с осложнениями беременности. Присоединение ПЭ к ГСД у женщин с НЖО компрометирует адаптационные и регуляторные возможности матери и плода. Полученные данные способствуют более полному пониманию неблагоприятных исходов беременности при программировании родов у данного контингента женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Консолидируя полученные данные, мы показали, что существуют множественные нелинейные связи между материнскими и плодовыми факторами, определяющими исход программированных родов при сочетанном с ПЭ ГСД у женщин с НЖО. Полученные нами нейросетевые алгоритмы продемонстрировали сопряженность метода пре-/индукции родов, НЖО и сочетанность ГСД с ПЭ (точностью обучения выше 90%). Совокупность факторов крайне разнопланова, представлена клинико-анамнестическими (материнскими общеклиническими (возраст матери, ее ИМТ, НЖО (есть/нет), «диабетическими» (принадлежность к когорте (ГСД+ПЭ/ГСД без ПЭ; срок его дебюта ГСД; гликемия натощак до пре-/индукции родов); «родовыми» (зрелость ШМ по Бишоп, ИАЖ, средний ПИ маточных артерий; метод пре-/индукции родов; интервал времени от пре-/индукции до регулярной родовой деятельности (эффекта); метод обезболивания; метод родоразрешения) и плодовыми (функциональное состояние плода (КТГ перед пре-/индукцией родов (STV)). Полученные прогностические алгоритмы подтвердили изменчивость исхода беременности при ГСД для плода и матери в условиях вмешивающихся факторов. Развитие ГСД в условиях НЖО, последующее осложнение ее ПЭ, уровень биологической готовности к родам (зрелость ШМ по Бишоп) при необходимости программирования (пре/индукции) родов, компенсированность углеводного обмена (уровень гликемии крови матери перед пре/индукцией родов), гемодинамическая реактивность матери в ответ на пре/индукцию родов (СрСАД после нее), испытание плода родоразрешением определяют послеродовые и неонатальные риски новорожденного, патогенетические детерминанты которых отражены в предложенных прогностических моделях. Они подтвердили изменчивость исхода беременности при ГСД для плода и матери в условиях накапливающихся, как «снежный ком», усугубляющих риски интеркурентных факторов.

Настоящее исследование частично согласуется с имеющимися в мире данными, но преимущественно раскрывает новые перспективы. ГСД, действительно, с учетом интеркурентных факторов ассоциирован с осложнениями беременности. Присоединение ПЭ к ГСД у женщин с НЖО компрометирует адаптационные и регуляторные возможности матери и плода. Полученные данные способствуют более полному пониманию неблагоприятных исходов беременности при программировании родов у данного контингента женщин

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Клинико-анамнестическими факторами риска развития преэклампсии у женщин с ГСД ($p < 0,05$) являются: хроническая артериальная гипертензия (ОШ=8,52; 95% ДИ: 1,76-41,29) и указания в анамнезе на острый бронхит (ОШ=7,33; 95% ДИ 1,48-36,32), хронический тонзиллит (ОШ=4,81; 95% ДИ: 2,03-11,40), ангину (ОШ=3,98; 95% ДИ: 1,40-11,27). Ожирение может выступать значимым конфаундером при беременности, наступившей в позднем репродуктивном периоде (40,4%, $\chi^2=12,8$, $p < 0,001$).

2. Особенности медико-социальной характеристики женщин с нарушением жирового обмена и ГСД, независимо от сочетания с преэклампсией ($p < 0,01-0,001$), следует считать: возраст старше 32 лет, бактериальный вагиноз в анамнезе (ОШ=5,28; 95% ДИ: 1,18-23,65), контрацепцию прерванным половым актом (ОШ=3,58; 95% ДИ: 1,48-8,66), большее число беременностей и родов в анамнезе.

3. Отличительными характеристиками беременных с ГСД при его сочетании с преэклампсией являются: развитие гестационной артериальной гипертензии ($\chi^2=17,18$, $p < 0,001$), более высокий перинатальный риск (III скрининг – Me=35; Q1-Q3: 33-37,5 балла, $\chi^2=5,35$, $p=0,02$), более высокое СрАД (соответственно $134,81 \pm 10,69$ и $78,47 \pm 4,74$ мм рт.ст., $p < 0,001$), более высокий средний пульсационный индекс маточных артерий ($2,13 \pm 0,22$, $p=0,01$), гипергликемия натощак выше 5,7 ммоль/л ($\chi^2=33,27$, $p < 0,001$), количество тромбоцитов перед пре-/индукцией родов менее 165 тыс. ($\chi^2=17,77$, $p < 0,001$). Эти параметры могут быть

использованы для прогнозирования риска развития преэклампсии и ее ранней диагностики у пациенток с ГСД.

4. Наличие у беременных с ГСД прегестационного нарушения жирового обмена сопряжено с более высоким перинатальным риском при III скрининге (более 32 баллов, $p=0,001$), усугублением этого риска ($p<0,001$) при сочетании с преэклампсией (II скрининг - более 25 баллов; III скрининг - более 35 баллов), а также более ранним дебютом преэклампсии в сравнении с беременными с нормальным жировым обменом ($Me=35$; Q1-Q3: 34-36 против $Me=36$; Q1-Q3: 35-37, $p=0,004$).

5. Особенности программированного родоразрешения пациенток с ГСД при его сочетании с преэклампсией формируют: более ранний срок беременности ($Me=38$; Q1-Q3: 37-38 $p<0,001$), более зрелая шейка матки перед пре-/индукцией родов ($Me=4$; Q1-Q3: 4-7, $p=0,04$), более выраженное снижение СрСАД после пре-/индукции родов (на 11,0%, $p<0,001$), достижение целевой гликемии в родах менее 5,4 ммоль/л ($p<0,01$), более высокий средний показатель STV до- и после пре-/индукции родов ($p<0,01$).

6. Программированные роды при ГСД у женщин с нарушением жирового обмена отличаются ($p<0,05$): более зрелой шейкой матки к моменту пре-/индукции ($Me=5$; Q1-Q3: 4-7 баллов), уровнем гликемии в I периоде родов более 4,5 ммоль/л, более высокой эффективностью психопрофилактического обезболивания родов, особенно в отсутствие преэклампсии ($\chi^2=6,33$), более низким средним показателем STV в начале I периода родов в сравнении с таковым после пре-/индукции родов. Резерв снижения СрСАД после пре-/индукции родов при сочетании ГСД, преэклампсии и нарушения жирового обмена определяет преэклампсия ($p < 0,001$), соотношение $sFlt-1/PlGF > 201$ ($\chi^2=4,10$, $p=0,04$) в этой когорте следует рассматривать как сигнал для программирования родов.

7. Особенности когорты новорожденных матерей с ГСД после программированных родов ($p<0,05 - 0,001$) следует считать: высокий риск рождения малым для гестационного возраста при сочетании ГСД с преэклампсией (ОШ=12,47; 95% ДИ: 1,47-105,76), высокую частоту гипогликемии (30,9%) и

гипербилирубинемии (22,5%) в раннем неонатальном периоде. Наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии требуют 7,8% детей.

8. Для исхода программированных родов в отношении новорожденного наличие у матери ГСД и/или нарушения жирового обмена до беременности более значимо, нежели осложнение гестации умеренной преэклампсией. Респираторный дистресс-синдром новорожденного имеет связь с нарушением жирового обмена матери, как при сочетании ГСД с преэклампсией ($\chi=5,05$, $p=0,03$), так и без нее ($\chi=6,34$, $p=0,01$). Соотношение sFlt-1/PlGF ≤ 80 у женщин с ГСД и нарушением жирового обмена является пороговым значением, ассоциированным со значимым повышением риска РДС у новорожденного ($\chi^2=4,39$, $p=0,04$).

9. Разработанный алгоритм дифференцированного выбора метода и мониторинга риска исходов программированных родов для матери и новорожденного при гестационном сахарном диабете, сочетанном с преэклампсией и нарушением жирового обмена должен включать инструменты своевременного формирования группы риска (точность 100%), подлежащей маршрутизации плода in utero для родоразрешения в перинатальный центр соответствующего уровня (Модель 1 – уравнение дискриминантной функции), выбора оптимального для матери метода родоразрешения (Модель 2 – нейросетевой алгоритм, рассчитывающий риск исхода программированных родов в кесарево сечение, точность обучения нейронных сетей 100%) и прогноза состояния новорожденного, с учетом (Модель 3 – нейросетевой алгоритм, рассчитывающий риск потребности перевода в ОРИТН, точность 92,86%).

Полученные выводы позволяют дать **практические рекомендации**:

1. На этапе прегравидарной подготовки целесообразно выделить контингент риска осложнения ГСД преэклампсией с учетом выявленных клинико-анамнестических факторов риска преэклампсии и особенностей, сопряженных с наличием у матери НЖО.

2. В период беременности своевременно диагностировать ГСД, тщательно компенсировать углеводный обмен, в рамках действия актуальных клинических протоколов, с учетом рисков, ассоциированных с НЖО до беременности.

3. Своевременно формировать среди беременных с верифицированным ГСД группы риска для маршрутизации плода *in utero* для родоразрешения в перинатальный центр соответствующего уровня, для стратификации использовать Модель 1 (алгоритм дискриминантной функции).

4. При возникновении показаний для программированных родов выбор оптимального метода родоразрешения основывать на расчете риска их завершения путем операции кесарева сечения (Модель 2 – нейросетевой алгоритм, представлен в формате QR-кода).



Модель 2

5. Риск перевода новорожденного в ОРИТН после программированных родов оценивать с помощью разработанной Модели 3 (нейросетевой алгоритм, представлен в формате QR-кода).



Модель 3

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными представляются исследования, посвященные особенностям программирования родов при ГСД после ВРТ, при сочетании ГСД с другими экстрагенитальными заболеваниями, при тяжелой преэклампсии. Сохраняют актуальность вопросы патогенетической профилактики ГСД и макросомии плода, а также манифестного СД, в том числе при различных видах НЖО.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГСД – гестационный сахарный диабет

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

МКБ - международная классификация болезней

ОШ – отношение шансов

ПОНРП - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

СДО – систолодиастолическое соотношение

УЗИ – ультразвуковое исследование

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беттихер О. А. Особенности патогенеза и клинических проявлений преэклампсии у беременных с гестационным сахарным диабетом: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.01.01 / Беттихер Офелия Андреевна. – СПб., 2019. – 25 с.

2. Гестационный сахарный диабет – современные представления об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и профилактике осложнений / О. И. Мищенко, В. Г. Мозес, М. В. Косинова и [др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – № 1. – С. 111–120.

3. Гестационный сахарный диабет: прогнозирование у женщин с анемическим синдромом / А. А. Епишкина-Минина, М. Б. Хамошина, А. А. Оразмурадов и др. // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8. – № 3. – С. 47–54.

4. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и в послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения) / Коллектив авт. сост. Л.В. Адамян, Н.В. Артымук, Н.В. Башмакова [и др.]. – М., 2016 // Письмо МЗ РФ от 7 июня 2016 г. №15–4/10/2-3483, 2016. – 73 с.

5. Грабовский, В. М. Программированные роды при гестационном сахарном диабете - резерв снижения частоты оперативного родоразрешения / В. М. Грабовский, И. Н. Костин, Е. Х. Тажетдинов // Фарматека. – 2019. – Т. 26. – № 6. – С. 57–60.

6. Григорьева, Н. А. Особенности функционального состояния тромбоцитов на доклинической стадии преэклампсии / Н. А. Григорьева, Т. Н. Глухова // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2020. – Т. 2. – № 12. – С. 39–43.

7. Женская консультация / В. Е. Радзинский, И. М. Ордянец, А. А. Оразмурадов и др. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2007. – 488 с.

8. Затрудненные роды [дистоция] вследствие предлежания плечика. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/595_2.

9. Значение маточно-плацентарного кровотока в выборе рациональной тактики ведения беременности и метода родоразрешения / Стрижаков А. Н., Бунин А. Т., Медведев М. В., Григорян Г. А. // Акушерство и гинекология. 1989. - №3. - С.24-27.

10. Клинические рекомендации. Нормальная беременность. Коллектив авт. сост. Н. В. Долгушина, Н. В. Артымук, Т. Е. Белокриницкая [и др.]. – М., 2020. – 80 с.

11. Леонов, В. Логистическая регрессия в медицине и биологии / [Электронный ресурс]. — http://www.biometrica.tomsk.ru/logit_1.htm.

12. Мастицкий, С. Э. Статистический анализ и визуализация данных с помощью R / Мастицкий С. Э., Шитиков В. К. – М.: ДМКПресс, 2015. – 496 с.

13. Медицинская помощь матери при установленном или предполагаемом несоответствии размеров таза и плода. Лицевое, лобное или подбородочное предлежание плода, требующее предоставления медицинской помощи матери. Клинические рекомендации [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/766_1

14. Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение). Клинические рекомендации. — 2021. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/640_1.

15. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики. Перспективы / В. Е. Радзинский, Т. Л. Боташева, О. В. Папышева [и др.]; под ред. В. Е. Радзинского, Т. Л. Боташевой, Г. А. Котайш (отв. ред.). — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 528 с.: ил.

16. Оперативные влагалищные роды (Роды одноплодные, родоразрешение с наложением щипцов или с применением вакуум-экстрактора) Клинические рекомендации. — 2023. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/775_1

17. Организация Объединенных Наций. Резолюция, принятая Генеральной Ассамблеей 25 сентября 2015 года. 70/1. Преобразование нашего мира: Повестка

дня в области устойчивого развития на период до 2030 года [Электронный ресурс]. – 2015. – 44 с. Режим доступа: <https://undocs.org/ru/A/RES/70/1>

18. Организация Объединенных Наций. Цели развития тысячелетия: доклад за 2015 год [Электронный ресурс]. – Нью-Йорк. – 2015. – 75 с. Режим доступа: <https://www.un.org/ru/millenniumgoals/mdgreport2015.pdf>

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

20. Письмо Минздрава России от 17.12.2013 N 15–4/10/2-9478 <О направлении клинических рекомендаций "Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение".

21. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. 2023. [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/637_1.

22. Признаки внутриутробной гипоксии плода, требующие предоставления медицинской помощи матери. Клинические рекомендации. — 2023 [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/774_1

23. Приказ Минздрава РФ от 05.11.1998 N 323 "Об отраслевых стандартах объемов акушерско-гинекологической помощи"/

24. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»". <https://minzdrav.gov.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n>.

25. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология".

26. Программированные роды при гестационном сахарном диабете: минимизация рисков — улучшение материнских и перинатальных исходов / Радзинский В. Е., Старцева Н. М., Папышева О. В. [и соавт.] // Вестник РАМН. — 2021. — №76(5S). — С. 525–532.

27. Проект клинических рекомендаций. Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение (Протокол лечения) / Коллектив авт. сост. Е. Н. Андреева, Н. Ю. Арбатская, О. Н. Аржанова [и др.]. — М., 2020. — 53 с.

28. Путилова, Т.А., Клинико-генетические предикторы преэклампсии на фоне гестационного сахарного диабета / Путилова Т. А., Дерябина Е. Г., Третьякова Т. Б. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2020. — N 20(5). — С. 6–12.

29. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. - Москва: Изд-во Медиа Сфера, 2006. - 305 с.

30. Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения. Клинические рекомендации. — 2021. [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/639_1.

31. Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение в затылочном предлежании (нормальные роды). Клинические рекомендации. — 2021. [Электронный ресурс] / Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/636_1.

32. Рожкова, О. В. Гестационный сахарный диабет: акушерские и перинатальные аспекты (обзор литературы) / О. В. Рожкова, О. В. Ремнева // Забайкальский медицинский вестник. — 2018. — № 3. — С. 127–142.

33. Сравнительный анализ влияния факторов риска на течение и исходы беременности при гестационном сахарном диабете / Григорян О. Р., Михеев Р. К., Куринова А. Н. и др. // Проблемы Эндокринологии. — 2021. — N 67(3). — С. 78–86.

34. Сяндюкова, Е. Г. Преэклампсия: современное состояние проблемы / Е. Г. Сяндюкова, В. С. Чулков, М. Г. Рябикина // Доктор. Ру. — 2021. — Т. 20. — №1. — С. 11–16.

35. Ультразвуковые методы исследования в педиатрии (методика проведения и возрастные нормативы) / А. И Гуревич., Е. А. Зубарева, М. А. Богуславская [и др.] // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 26. – 2-е изд., перераб, и доп. – М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. – 54 с.

36. Фартунина, Ю. В. Особенности течения беременности и родов у женщин с преэклампсией и гестационным сахарным диабетом / Ю. В. Фартунина // Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации: Материалы 51-й Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых, Тюмень, 04–07 апреля 2017 года. – Тюмень: РИЦ "Айвекс", 2017. – С. 31–32.

37. 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.

38. Щеглеватых, Р.В. Математическая модель обнаружения аномальных наблюдений с использованием анализа чувствительности нейронной сети / Щеглеватых Р.В., Сысоев А. С. // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. – 2020. – N 8(1).

39. Эффективность применения расширенного комбинированного скрининга в прогнозировании преэклампсии у беременных с прегестационными типами сахарного диабета / Капустин Р. В., Цыбук Е.М., Коптеева Е. В. и др. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2023. - Т. 72. - №2. - С. 39–50.

40. Эффективность программированных родов при гестационном сахарном диабете в снижении частоты кесарева сечения / В. Е. Радзинский, О. В. Папышева, Л. Н. Есипова [и др.] // Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. – 2019. – Т. 7. – № 3. – С. 25–31.

41. A dietary pattern rich in fruits and dairy products is inversely associated to gestational diabetes: a case-control study in Iran / A. Roustazadeh, H. Mir, S. Jafarirad [et al.] // B. M. C. Endocr. Disord. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 41.

42. A global view of hypertensive disorders and diabetes mellitus during pregnancy / Jiang, L., Tang, K., Magee, L.A. [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2022. – N 18. – P. 760–775. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00734-y>

43. A Longitudinal Study of Thyroid Markers Across Pregnancy and the Risk of Gestational Diabetes / S. Rawal, M. Y. Tsai, S. N. Hinkle [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 103, № 7. – P. 2447-2456.

44. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes / M. B. Landon, C. Y. Spong, E. Thom [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361, № 14. – P. 1339-1348.

45. A Novel Resolution of Diabetes: C-C Chemokine Motif Ligand 4 Is a Common Target in Different Types of Diabetes by Protecting Pancreatic Islet Cell and Modulating Inflammation / Chang T.T., Lin L.Y., Chen J.W. [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – N 12. – P. 650626.

46. A prospective and longitudinal study of plasma phospholipid saturated fatty acid profile in relation to cardiometabolic biomarkers and the risk of gestational diabetes / Y. Zhu, M. Y. Tsai, Q. Sun [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2018. – Vol. 107. – № 6. – P. 1017–1026.

47. A review of maternal overweight and obesity and its impact on cardiometabolic outcomes during pregnancy and postpartum [Электронный ресурс] / J. A. Grieger, M. J. Hutchesson, S. D. Cooray [et al.] // *Ther. Adv. Reprod. Health.* – 2021. – № 4.

48. A study of inflammatory markers in gestational diabetes mellitus / C. Mertoglu, M. Gunay, M. Gungor [et al.] // *Gynecol. Obstet. Reprod. Med.* – 2019. – Vol.25. – № 1. – P. 7–11.

49. A systematic review and meta-analysis of gestational diabetes mellitus and mental health among BAME populations / Delanerolle G., Phiri P., Zeng Y. [et al.] // *EClinicalMedicine.* – 2021. – N 38. – P. 101016.

50. ACOG Committee Opinion No. 764 Summary: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. // *Obstet. Gynecol.* – 2019. – Vol. 133. – P. 400–403.

51. ACOG Practice Bulletin No. 190 Summary: Gestational Diabetes Mellitus // *Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 131. – № 2. – P. 406-408.

52. Adverse pregnancy outcomes including gestational diabetes and preeclampsia: Do primary care physicians refer to them in their medical files? / Alon N, Tandeter H, Hod K. [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2022. – N35(25). – P. 8803-8809.

53. Akgol, S. Obstetric and neonatal outcomes of pregnancies with mild gestational hyperglycemia diagnosed at gestational diabetes mellitus screening / S. Akgol, M. S. Budak // *Gynecol. Obstet. Reprod. Med.* – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 138–141.

54. Alterations in gut microbiota of gestational diabetes patients during the first trimester of pregnancy / Ma S., You Y., Huang L. [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. – N 10. – P. 58.

55. Altered maternal metabolism during mild gestational hyperglycemia as a predictor of adverse perinatal outcomes: A comprehensive analysis / Rudge M.V.C., Barbosa A.M.P., Sobrevia L. [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* – 2020. – N 1866(2). – P. 165478.

56. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 // *Diabetes Care.* – 2021. – Vol.44. – № 1. – 200-210.

57. Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 weeks' gestation / Phelan JP, Smith CV, Broussard P, Small M. // *J Reprod Med.* — 1987. — Vol. 32(7). — P. 540-542.

58. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound / Shepard M.J., Richards V.A., Berkowitz R.L. [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Jan 1;142(1):47-54.

59. Arafa, A. Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and risk of gestational diabetes and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis / A. Arafa, J. Y. Dong // *Hypertens Pregnancy.* – 2020. – № 39. – P. 354–360.

60. Assessment of the SFlt-1 and sFlt-1/25(OH)D Ratio as a Diagnostic Tool in Gestational Hypertension (GH), Preeclampsia (PE), and Gestational Diabetes Mellitus

(GDM) / M. Walentowicz-Sadlecka, P. Domaracki, P. Sadlecki [et al.] // *Dis. Markers*. – 2019. – P. 239–251.

61. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease / V. Ormazabal, S. Nair, O. Elfeky [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2018. – №17. – P. 122-129.

62. Association between maternal body mass index and congenital heart defects in infants: a meta-analysis / Y. Zhu, Y. Chen, Y. Feng [et al.] // *Congenit. Heart Dis.* – 2018. – № 13. – P. 271–281.

63. Association of history of gestational diabetes with long-term cardiovascular disease risk in a large prospective cohort of us women / D. K. Tobias, J. J. Stuart, S. Li [et al.] // *J. A. M. A. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 177, № 12. – P. 1735-1742.

64. Association of maternal diabetes during pregnancy with high refractive error in offspring: a nationwide population-based cohort study / Du J, Li J, Liu X. [et al.] // *Diabetologia*. – 2021. – N 64(11). P. 2466-2477.

65. Associations of early pregnancy BMI with adverse pregnancy outcomes and infant neurocognitive development / Y. T. Chen, T. Zhang, C. Chen [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 3793.

66. Barnes, S.B. The unseen side of pregnancy: non-communicable diseases and maternal health / Barnes SB, Ramanarayanan D, Amin N. // <https://www.wilsoncenter.org/sites/default/files/media/uploads/documents/TheUnseenSideofPregnancy.pdf>.

67. Bhattacharya, S. M. Fasting or two-hour postprandial plasma glucose levels in early months of pregnancy as screening tools for gestational diabetes mellitus developing in later months of pregnancy / S. M. Bhattacharya // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2004. – Vol. 30, № 4. – P. 333-336.

68. Bishop E. H. Pelvic scoring for elective induction / E. H Bishop // *Obstetrics and Gynecology*. – 1964. – Vol. 24, № 2. – P. 266–268.

69. BMI and risk of gestational diabetes among women of South Asian and Chinese ethnicity: a population-based study / Read S.H., Rosella L.C., Berger H. [et al.] // *Diabetologia*. – 2021. – N 64(4). – P. 805-813.

70. Brombach, C. Maternal obesity: new placental paradigms unfolded / Brombach C., Tong W., Giussani D.A. // Trends Mol. Med. – 2022. – N 28(10). – P. 823-835.

71. Callahan, E. A. Global trends in obesity. Current status and response to the global obesity pandemic: Proceedings of a workshop. – National Academies Press. Washington, DC: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Roundtable on Obesity Solutions. – 2019. 110 p.

72. Carpenter, M. W. Criteria for screening tests for gestational diabetes / M. W. Carpenter, D. R. Coustan // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1982. – Vol. 144, № 7. P. – 768–773.

73. Chung, Y.S. Risk of obstetric and neonatal morbidity in gestational diabetes in a single institution: A retrospective, observational study / Chung Y.S., Moon H., Kim E.H. // Medicine (Baltimore). – 2022. – N 101(39). – P. 30777. doi: 10.1097/MD.00000000000030777.

74. Deng, L. Association between gestational diabetes mellitus and adverse obstetric outcomes among women with advanced maternal age: A retrospective cohort study / Deng L., Ning B., Yang H. // Medicine (Baltimore). – 2022. – N 101(40): e30588.

75. Diabetes during Pregnancy: A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring. A Clinical Review / Ornoy A., Becker M., Weinstein-Fudim L., Ergaz Z. // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – N 22(6). – P. 2965. doi: 10.3390/ijms22062965.

76. Dietary Blueberry and Soluble Fiber Supplementation Reduces Risk of Gestational Diabetes in Women with Obesity in a Randomized Controlled Trial [Электронный ресурс] / A. Basu, D. Feng, P. Planinic [et al.] // J. Nutr. – 2021. – Vol. 435. Режим доступа: DOI: 10.1093 / jn / nxaa435.

77. Dietary supplementation for gestational diabetes prevention and management: a meta-analysis of randomized controlled trials / K. Y. Chan, M. M. H. Wong, S. S. H. Pang [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2021. – Vol. 303. – № 6. – P. 1381–1391.

78. Different levels of platelet activation in preeclamptic, normotensive pregnant, and nonpregnant women / M. R. Holthe, A. C. Staff, L. N. Berge [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 190, № 4. – P. 1128–1134.

79. Effect of prolonged fasting duration on 50gram oral glucose challenge test in the diagnosis of gestational diabetes mellitus / N. Hancerliogullari, H. K. Celik, B. K. Karakaya [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2018. – Vol. 50. – № 9. – P. 671–674.

80. Effects of Maternal Obesity and Gestational Diabetes Mellitus on the Placenta: Current Knowledge and Targets for Therapeutic Interventions / S. Bedell, J. Hutson, B. de Vrijer [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 19, № 2. – P. 176-192.

81. Effects of Maternal Pre-Pregnancy BMI and Gestational Weight Gain on the Development of Preeclampsia and Its Phenotypes: A Prospective Cohort Study in China / Zhang S., Qiu X., Qin J. [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2022. – N 11(19). – P. 5521.

82. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders / Echeverria C., Eltit F., Santibanez J.F. [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.* – 2020. – N 1866(2). – P. 165414.

83. Endothelial dysfunction: a link among preeclampsia, recurrent pregnancy loss, and future cardiovascular events? / Germain A.M., Romanik M.C., Guerra I. [et al.] // *Hypertension.* – 2007. – N 49(1). – P. 90-95.

84. Epigenetics and gestational diabetes: a review of epigenetic epidemiology studies and their use to explore epigenetic mediation and improve prediction / Elliott H.R., Sharp G.C., Relton C.L., Lawlor D.A. // *Diabetologia.* – 2019. – N 62(12). – P. 2171-2178.

85. Excessive Gestational Weight Gain and Pregnancy Outcomes / Gołowski K., Giermaziak W., Ciebiera M., Wojtyła C. // *J. Clin. Med.* – 2023 – №12(9). – P. 3211.

86. Farahvar, S. Gestational diabetes risk factors and long-term consequences for both mother and offspring: a literature review / S. Farahvar, A. Walfisch, E. Sheiner // *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* – 2019. – Vol. 1. – № 1. P. 63–74.

87. FIGO Committee on the Impact of Pregnancy on Long-term Health and the FIGO Division of Maternal and Newborn Health. Pregnancy as an opportunity to prevent

type 2 diabetes mellitus: FIGO Best Practice Advice / Adam S, McIntyre HD, Tsoi KY. [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2023. – N160. – S. 1. – P. 56-67.

88. FIGO Pregnancy and NCD Committee. The first - trimester of pregnancy - A window of opportunity for prediction and prevention of pregnancy complications and future life / L. C. Poon, H. D. McIntyre, J. A. Hyett et al. // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 145. – P. 20-30.

89. First-trimester fasting plasma glucose as a predictor of gestational diabetes mellitus and the association with adverse pregnancy outcomes / P. Li, S. Lin, L. Li [et al.] // *Pak. J. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 35. – № 1. – P. 95-100.

90. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental, and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet.* – 2018. – Vol.392. – P. 1923–1994.

91. GDM-complicated pregnancies: focus on adipokines / Mallardo M., Ferraro S., Daniele A., Nigro E. // *Mol. Biol. Rep.* – 2021. – N 48(12). – P. 8171-8180.

92. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study / S. McKenzie-Sampson, G. Paradis, J. Healy-Profitos [et al.] // *Acta Diabetol.* – 2018. – Vol. 55. – P. 315–322.

93. Gestational diabetes is driven by microbiota-induced inflammation months before diagnosis / Pinto Y., Frishman S., Turjeman S. [et al.] // *Gut.* – 2023. – N 72(5). – P. 918-928.

94. Gestational Diabetes Mellitus (GDM), Hypothyroidism, and Gene Variants (Keap1 Rs11085735) in Patients with Preeclampsia / Khadir F., Rahimi Z., Vaisi-Raygani A. [et al.] // *Rep. Biochem. Mol. Biol.* – 2022. – N 11(3). – P. 493-501.

95. Gestational diabetes mellitus / H. D. McIntyre, P. Catalano, C. Zhang [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2019. – Vol. 5. – № 1. – P. 47.

96. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / Ye W., Luo C., Huang J. [et al.] // *BMJ.* – 2022. – N 377: e067946 doi:10.1136/bmj-2021-067946.

97. Gestational Diabetes Mellitus and Infant Adiposity at Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis of Therapeutic Interventions / M. P. Herath, J. M. Beckett, A. P. Hills [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10. – № 4. – P. 835-?

98. Gestational Diabetes Mellitus and Renal Function: A Prospective Study With 9- to 16-Year Follow-up After Pregnancy / S. Rawal, S. F. Olsen, L. G. Grunnet [et al.] // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41. – № 7. – P. 1378-1384.

99. Gestational Diabetes Mellitus Is Associated with Reduced Dynamics of Gut Microbiota during the First Half of Pregnancy / Zheng W, Xu Q, Huang W. [et al.] // *mSystems.* – 2020. – N 5(2). – e00109-20.

100. Gestational diabetes mellitus yesterday, today and tomorrow: A 13-year italian cohort study / P. Bordin, L. Dotto, L. Battistella [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2020. – Vol. 167. — P. 108360.

101. Gestational diabetes risk in a multi-ethnic population / Jaffe A., Givon S., Rubin C. [et al.] // *Acta Diabetol.* — 2020. —N 57(3). — P. 263-269.

102. Gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study / Wu Y., Wan S., Gu S. [et al.] // *BMJ Open.* – 2020. – N 10(9): e038187.

103. Grannum PA. Ultrasound examination of the placenta / Grannum PA. // *Clin Obstet Gynaecol.* — 198. — Vol. 10(3). — P. 459-73.

104. Grieger, J. A. Metabolic syndrome in pregnancy and risk for adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort of nulliparous women / J. A. Grieger, T. Bianco-Miotto, L. E. Grzeskowiak // *PLoS Med.* – 2018. – Vol. 15. – № 12. – P. 1002710.

105. Gut Microbiota and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Host-Gut Microbiota Interactions and Their Therapeutic Potential / Hasain Z., Mokhtar N.M., Kamaruddin N.A. [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. – N 10. – P. 188.

106. Hemoglobin concentration and iron supplement during pregnancy were associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus / S. Si, Y. Shen, X. Xin [et al.] // *J. Diabetes.* – 2021. – Vol. 13. – № 3. – P. 211-221.

107. History of gestational diabetes mellitus in relation to cardiovascular disease and cardiovascular risk factors in US women / D. C. V. Shostrom, Y. Sun, J. J. Oleson [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2017. – № 8. – P. 144.

108. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal Gestational Diabetes Mellitus and Childhood Glucose Metabolism / W. L. Jr. Lowe, D. M. Scholtens, A. Kuang [et al.] // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42. – №3. – P. 372-380.

109. IDF Diabetes Atlas, 9th Edition Committee / Rhys, Williams, Stephen Colagiuri, Reem Almutairi [et al.] – 2019. – P. 168.

110. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts / S. Santos, E. Voerman, P. Amiano [et al.] // *B. J. O. G.* – 2019. – Vol. 126. – № 8. – P. 984-995.

111. Improving nutrition for the prevention of gestational diabetes: Current status and perspectives / Popova P.V., Pustozero E.A., Tkachuk A.S., Grineva E.N. // *World J Diabetes*. – 2021. – N 12(9). – P. 1494-1506.

112. Incidence and Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study in Qingdao, China / Li G., Wei T., Ni W. [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2020. – N 11. – P. 636.

113. Incidence Rate of Type 2 Diabetes Mellitus after Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of 170,139 Women / Z. Li, Y. Cheng, D. Wang [et al.] // *J. Diabetes Res*. 2020. – Vol. 27. – P. – 2020-3076463.

114. Increased risk of cardiovascular disease in women with prior gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis / J. Li, C. Song, C. Li [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2018. – № 140. – P. 324-338.

115. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus when implementing the IADPSG criteria: A systematic review and meta-analysis / M. Saeedi, Y. Cao, H. Fadl [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2021. – Vol. 172. – P. –108642.

116. Influence of high glucose in the expression of miRNAs and IGF1R signaling pathway in human myometrial explants / R. R. Favaro, D. M. Morales-Prieto, J. Herrmann [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2021. – Vol. 303. – № 6. – P. 1513-1522.

117. Integrated proteome and acetylome analyses unveil protein features of gestational diabetes mellitus and preeclampsia / Hu B., Li D., Tang D. [et al.] // *Proteomics*. – 2022. – N 22: e2200124.

118. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy / B. E. Metzger, S. G. Gabbe, B. Persson [et al.] // *Diabetes care*. – 2010. – № 33. – P. 676-682.

119. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study / E. Wikström Shemer, H. U. Marschall, J. F. Ludvigsson [et al.] // *B. J. O. G.* – 2013. – Vol. 120. – P. 717-723.

120. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes and preeclampsia / C. Liu, J. Gao, J. Liu [et al.] // *Ann. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 23. – P. 1574.

121. Investigation of insulin resistance in the popularly used four rat models of type-2 diabetes / Chao PC, Li Y, Chang CH [et al.] // *Biomed Pharmacother.* — 2018. — N. 101. — P. 155-161.

122. Iron-related factors in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: the Ma'anshan Birth Cohort (MABC) Study / B. Zhu, C. Liang, X. Xia [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2019. – Vol. 191. – № 1. – P. 45–53.

123. Johns, E. C. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications / E. C. Johns, F. C. Denison, J. E. Norman [et al.] // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 29. – № 11. – P. 743–754.

124. Kapur, A. Maternal health and non-communicable disease prevention: an investment case for the post COVID-19 world and need for better health economic data / Kapur A, Hod M. // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – N 150(2). – P. 151–158.

125. Kramer, C. K. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis / C. K. Kramer, S. Campbell, R. Retnakaran // *Diabetologia*. – 2019. – Vol. 62. – № 6. – P. 905-914.

126. Lachin, J.M. Biostatistical Methods: The Assessment of Relative Risks / J.M. Lachin // Wiley – 2010. – 616 p.

127. Lende, M. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management / Lende M, Rijhsinghani A. // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2020. – N 17(24). – P. 9573.
128. Lisowska, M. Preeclampsia and related cardiovascular risk: common genetic background / M. Lisowska, T. Pietrucha, A. Sakowicz // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2018. – № 20. – P. 71.
129. Long-term cardio-metabolic effects after gestational diabetes: a review / S. Burlina, M. G. Dalfrà, A. Lapolla [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2021. – №1. – P. 8.
130. Magliano, D.J. IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS. 10th edition / D.J. Magliano, E.J. Boyko. — Brussels: International Diabetes Federation. — 2021.
131. Maternal age and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of over 120 million participants / Li Y., Ren X., He L. [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2020. –N 162. – P. 108044.
132. Maternal Gestational Diabetes Mellitus, Type 1 Diabetes, and Type 2 Diabetes During Pregnancy and Risk of ADHD in Offspring / Xiang A.H., Wang X., Martinez M.P. [et al.] // *Diabetes Care.* – 2018. –N 41(12). – P. 2502-2508.
133. Maternal hyperglycemia disturbs neocortical neurogenesis via epigenetic regulation in C57BL/6J mice / Ji, S., Zhou, W., Li, X. [et al.] // *Cell. Death. Dis.* – 2019. – N 10. – P. 211.
134. Maternal Hyperglycemia during Pregnancy Increases Adiposity of Offspring / Chung H.R., Moon J.H., Lim J.S. [et al.] // *Diabetes Metab. J.* – 2021. – N 45(5). – P. 730-738. doi: 10.4093/dmj.2020.0154. Epub 2021 Feb 22
135. Mean platelet volume values in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis / I. Bellos, G. Fitrou, V. Pergialiotis [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – №13. – P. 174-180.
136. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus: Windows into Future Cardiometabolic Health? / McElwain C.J.,

Tuboly E, McCarthy F.P., McCarthy C.M. / *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2020. – N 11. – P. 655.

137. Mediators of inflammation resolution and vasoactive eicosanoids in gestational diabetes and preeclampsia / Barden AE, Shinde S, Phillips M.[et al.] // *J. Hypertens.* – 2022. – N40(11). – P. 2236-2244.

138. Meta-analysis of the association between maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus / M. Jia, Y. Wu, B. Lin [et al.] // *Int. J. Gynaecol Obstet.* – 2019. – Vol. 144. – № 3. – P. 239-247.

139. Metagenomics analysis of gut microbiota in response to diet intervention and gestational diabetes in overweight and obese women: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial / Mokkala K., Paulin N., Houttu N. [et al.] // *Gut*. – 2021. – N 70. – P. 309–318.

140. Mild gestational diabetes mellitus and long-term child health / Landon M.B., Rice M.M., Varner M.W. [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – N 38(3). – P. 445-52.

141. Missed follow-up opportunities using a two-step screening approach for gestational diabetes / J. L. Sievenpiper, S. D. McDonald, V. Grey [et al.] // *Diabetes Res Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 96, № 2. – P. 43-46.

142. Nijs, H. Gestational Diabetes Mellitus and the Long-Term Risk for Glucose Intolerance and Overweight in the Offspring: A Narrative Review / H. Nijs, K. Benhalima // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 599.

143. Non-communicable diseases and maternal health: a scoping review / Firoz T., Pineles B., Navrange N. [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2022. – N 22(1). – P. 787.

144. Nutrition as Prevention Factor of Gestational Diabetes Mellitus: A Narrative Review / Mierzyński R, Poniedziałek-Czajkowska E, Sotowski M, Szydełko-Gorzkowicz M. // *Nutrients*. – 2021/ – N 13(11). P. 3787.

145. Oxidative stress contributes to reductions in microvascular endothelial- and nitric oxide-dependent dilation in women with a history of gestational diabetes / Stanhewicz A.E., Schlarmann R.L., Brustkern K.M., Jalal D.I. // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 2022. – N 133(2). – P. 361-370.

146. Parrettini, S. Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy: Focus on Obesity and Gestational Diabetes / Parrettini S., Caroli A., Torlone E. // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2020. – N 11. – P. 611929.

147. Pedersen, J. Hyperglycemia as the cause of characteristic features of the foetus and newborn of diabetic mothers / J. Pedersen, M. Osler // *Dan. Med. Bull.* – 1961. – №8. – P. 78-83.

148. Placental and maternal sFlt1/PlGF expression in gestational diabetes mellitus / A. M. Nuzzo, D. Giuffrida, L. Moretti [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 231-240.

149. Platelet function in preeclampsia - a systematic review and meta-analysis / C. Jakobsen, J. B. Larsen, J. Fuglsang [et al.] // *Platelets*. – 2019. – Vol. 30. – № 5. – P. 549-562.

150. Poblete, J.A. Obesity and Gestational Diabetes in Pregnant Care and Clinical Practice / Poblete J.A., Olmos P. // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2021. – N 19(2). – P. 154-164.

151. Polygenic Risk Score and Risk Factors for Preeclampsia and Gestational Hypertension / Perišić M.M., Vladimir K., Karpov S. [et al.] // *J. Pers. Med.* – 2022. – N 12(11). – P. 1826.

152. Preconceptional maternal weight loss and hypertensive disorders in pregnancy: a systematic review and meta-analysis / Schenkelaars N, Rousian M, Hoek J. [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2021. – N 75(12). – P. 1684-1697.

153. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester by fasting plasma glucose which cutoff is better? / A. S. Ozgu-Erdinc, U. Y. Sert, H. Kansu-Celik [et al.] // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2019. – № 1. – P. 1-5.

154. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of maternal fetuin-A, N-terminal proatrial natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and fasting glucose levels / H. Kansu-Celik, A. S. Ozgu-Erdinc, B. Kisa [et al.] // *Arch. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 64. – № 1. – P. 121-127.

155. Preeclampsia, gestational diabetes and later risk of cardiovascular disease: Women's experiences and motivation for lifestyle changes explored in focus group

interviews / Sandsæter, H.L., Horn, J., Rich-Edwards, J.W. [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2019. – N 19. – P. 448.

156. Pregestational body mass index, trimester-specific weight gain and total gestational weight gain: how do they influence perinatal outcomes? / I. Gonzalez-Ballano, R. Saviron-Cornudella, L. M. Esteban [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2021. – Vol.34. – № 8. – P. 1207–1214.

157. Pre-pregnancy dietary carbohydrate quantity and quality, and risk of developing gestational diabetes: the Australian Longitudinal Study on Women's Health / M. Looman, D. A. J. M. Schoenaker, S. S. Soedamah-Muthu [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2018. – Vol. 120. – № 4. – P. 435-444.

158. Prepregnancy hemoglobin levels and gestational diabetes mellitus in pregnancy / H. Y. Kim, J. Kim, E. Noh [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2021. – Vol.171. – P. 108608.

159. Prevalence of Obesity Among Adults, by Household Income and Education — United States, 2011–2014 / C. L. Ogden, T. H. Fakhouri, M. D. Carroll [et al.] // *M. M. W. R. Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2017. – Vol. 66. – P. 1369–1373.

160. Prevention and control of non-communicable diseases in antenatal, intrapartum, and postnatal care: a systematic scoping review of clinical practice guidelines since 2011 / Jung J., Karwal E.K., McDonald S. [et al.] // *BMC Med.* – 2022. – N 20(1). – P. 305.

161. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis / E. Vounzoulaki, K. Khunti, S. C. Abner [et al.] // *B. M. J.* – 2020. – Vol. 369. – P. 1361.

162. Ramos, J. G. L. Preeclampsia / J. G. L. Ramos, N. Sass, S. H. M. Costa // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 39, № 9. – P. 496-512.

163. Retnakaran, R. Hyperglycemia in pregnancy and its implications for a woman's future risk of cardiovascular disease / R. Retnakaran // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2018. – Vol. 145. – P. 193-199.

164. Retnakaran, R. Role of type 2 diabetes in determining retinal, renal, and cardiovascular outcomes in women with previous gestational diabetes mellitus / R. Retnakaran, B. R. Shah // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40, № 1. – P. 101-108.

165. Risk of gestational diabetes due to maternal and partner smoking / Morales-Suárez-Varela M., Peraita-Costa I., Perales-Marín A. [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. – 2022. – N 19(2). – P. 925.

166. Risk of kidney disease following a pregnancy complicated by diabetes: a longitudinal, population-based data-linkage study among Aboriginal women in the Northern Territory, Australia / Hare M.J.L., Maple-Brown L.J., Shaw J.E. [et al.] // *Diabetologia*. – 2023. – N. 66(5). – P. 837-846.

167. Rolnik, D.L. Prevention of preeclampsia with aspirin / Rolnik D.L., Nicolaides K.H., Poon L.C. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – N 226(2S). – P. 1108-S1119.

168. Saturated free fatty acids induce placental trophoblast lipoapoptosis [Электронный ресурс] / S. K. Natarajan, T. Bruett, P. G. Muthuraj [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. –16, № 4. Режим доступа: DOI: 10.1371 / journal. pone.0249907

169. Sert, U. Y. Gestational Diabetes Mellitus Screening and Diagnosis / U. Y. Sert, A. S. Ozgu-Erdinc // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2021. – Vol. 1307. – P. 231-255.

170. Serum vitamin D deficiency and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis / L. Wang, C. Zhang, Y. Song [et al.] // *Arch. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 1. – №4. – P. 742-751.

171. Sexspecific responses in placental fatty acid oxidation, esterification and transfer capacity to maternal obesity / Theresa L. Powell, Kelsey Barner, Lana Madi [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta Molecular and Cell Biology of Lipids*. – 2021. – N 1866. – P. 1-14.

172. Smoking and diabetes interplay: A comprehensive review and joint statement / Durlach V., Vergès B., Al-Salameh A. [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2022. – N 48(6). – P. 101370.

173. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements / Hadlock F.P., Harrist R.B., Carpenter R.J. [et al.] // *Radiology*. — 1984. — Vol. 150(2). — P. 535-40.

174. Staff, A. C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update. / A. C. StaffC // *J. Reprod. Immunol.* – 2019. – Vol. 134–135. – P. 1-10.

175. Testing for family influences on obesity: The role of genetic nurture / Cawley J., Han E., Kim J., Norton E.C. // *Health Econ.* – 2019. – N 28(7). P. 937-952.

176. The effect of interaction between parity, gestational diabetes, and pregravid obesity on the incidence of preeclampsia / Košir Pogačnik R., Trojner Bregar A., Lučovnik M. [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2020. – N 33(6). – P. 931-934.

177. The Effect of Mild Gestational Diabetes Mellitus Treatment on Adverse Pregnancy Outcomes: A Systemic Review and Meta-Analysis [Электронный ресурс] / S. Behboudi-Gandevani, R. Bidhendi-Yarandi, M. H. Panahi [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)* – 2021. – № 12.

178. The etiology of preeclampsia / Jung E., Romero R., Yeo L. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2022. – N 226. – P. 844-866.

179. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention, 2019 / L. C Poon, A. Shennan, J. A. Hyett [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2019. – Vol. 145. – № 1. – P. 1-33.

180. The prevalence of metabolic associated fatty liver detected by FibroScan® in women with gestational diabetes in a multiethnic population / D. Deng, J. George, D. Pasupathy [et al.] // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2021. – Vol. 174. – P. 108757.

181. Trends in labor induction indications: A 20-year population-based study / Swift E.M., Gunnarsdottir J., Zoega H. [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2022. – N 101(12). – P. 1422-1430.

182. Trends in National Canadian Guideline Recommendations for the Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus over the Years: A Scoping Review / J. Mussa, S. Meltzer, R. Bond [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* – 2021. – Vol.18. – № 4. – P. 1454.

183. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome / M. E. Griffin, M. Coffey, H. Johnson [et al.] // *Diabet. Med.* – 2000. – Vol. 17, № 1. – P. 26-32.

184. UPBEAT Consortium. Gestational diabetes modifies the association between PlGF in early pregnancy and preeclampsia in women with obesity / Vieira M.C., Begum S., Seed P.T. [et al.] // *Pregnancy Hypertens.* – 2018. – N 13. – P. 267-272.

185. Vitamin D status and association with gestational diabetes mellitus in a pregnant cohort in Iceland [Электронный ресурс] / K. S. Magnusdottir, E. A. Tryggvadottir, O. K. Magnusdottir [et al.] // *Food. Nutr. Res.* – 2021. – Vol. 65.
Режим доступа: DOI: 10.29219 / fnr. v65.5574

186. Yanachkova, V. E. The relationship between Thyroid dysfunction during pregnancy and Gestational diabetes mellitus [Электронный ресурс] / V. E. Yanachkova, Z. Каменов // *Endokrynol. Pol.* – 2021. Режим доступа: DOI: 10.5603 / EP.a2021.0016

187. Yang, Y. Gestational Diabetes Mellitus and Preeclampsia: Correlation and Influencing Factors / Yang Y., Wu N. // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2022. – N 9. – P. 831297

Нейросетевой алгоритм – Модель прогнозирования метода родоразрешения после пре-/индукции родов у женщин с ГСД, сочетанным с ПЭ (да/нет) и НЖО (да/нет) на основании следующих предикторов: СрСАД и СрДАД после пре-/индукции родов (мм.рт.ст.), гликемии натошак после пре-/индукции родов (ммоль/л), роста (см) и веса женщины (кг), продолжительности I период родов (мин); принадлежности к подгруппе (ГСД_ПЭ_(НЖО+), ГСД_ПЭ_(НЖО-), ГСД_(НЖО+) и ГСД_(НЖО-); метода пре-/индукции родов (амниотомия, КФ+ А, М+КФ+А, ПГ+А)

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<PMML version="3.0"><Header copyright="Copyright (c) StatSoft, Inc. All Rights Reserved."><Application
version="2.0" name="STATISTICA Automated Neural Networks (SANN)"></Header><DataDictionary
numberOfFields="9"><DataField name="Метод Родоразрешения" optype="categorical"><Value
value="КС"/><Value value="Роды"/></DataField><DataField name="Рост" optype="continuous"><DataField
name="Вес" optype="continuous"><DataField name="I период родов, мин" optype="continuous"><DataField
name="СрДАД после пре-/индукции родов" optype="continuous"><DataField name="СрСАД после пре-
индукции родов" optype="continuous"><DataField name="Гликемия_натошак после родоразрешения,
ммоль/л" optype="continuous"><DataField name="Подгруппы" optype="categorical"><Value
value="ГСД_НЖО(+)"><Value value="ГСД_НЖО(-)"><Value value="ГСД_ПЭ_НЖО(+)"><Value
value="ГСД_ПЭ_НЖО(-)"></DataField><DataField name="Метод подготовки ШИМ"
optype="categorical"><Value value="Амниотомия"/><Value value="КФ"/><Value value="КФ+А"/><Value
value="М+КФ+А"/></DataField></DataDictionary><NeuralNetwork functionName="classification" modelName="База
Данных По Числу НЖО 5 1 Число КС ГСД.xlsx (В2:KJ_MLP_14-9-2)"><MiningSchema><MiningField
name="Метод Родоразрешения" usageType="predicted"/><MiningField name="Рост" highValue="181.000000"
lowValue="151.000000"/><MiningField name="Вес" highValue="125.000000" lowValue="55.000000"/><MiningField
name="I период родов, мин" highValue="930.000000" lowValue="170.000000"/><MiningField name="СрДАД после
пре-/индукции родов" highValue="82.000000" lowValue="72.000000"/><MiningField name="СрСАД после пре-
индукции родов" highValue="128.000000" lowValue="108.000000"/><MiningField name="Гликемия_натошак
после родоразрешения, ммоль/л" highValue="5.600000" lowValue="4.400000"/><MiningField
name="Подгруппы"/><MiningField name="Метод подготовки ШИМ"/></MiningSchema><NeuralInputs
numberOfInputs="14"><NeuralInput id="0"><DerivedField><NormContinuous scale="3.3333333333333333e-002" shift="-
5.0333333333333333e+000" field="Рост"><LinearNorm norm="0.000000" orig="1.5100000000000000e+002"/><LinearNorm
norm="1.000000" orig="1.8100000000000000e+002"/></NormContinuous></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput
id="1"><DerivedField><NormContinuous scale="1.42857142857143e-002" shift="-7.85714285714286e-001"
field="Вес"><LinearNorm norm="0.000000" orig="5.5000000000000000e+001"/><LinearNorm norm="1.000000"
orig="1.2500000000000000e+002"/></NormContinuous></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput
id="2"><DerivedField><NormContinuous scale="1.31578947368421e-003" shift="-2.23684210526316e-001" field="I
период родов, мин"><LinearNorm norm="0.000000" orig="1.7000000000000000e+002"/><LinearNorm
norm="1.000000" orig="9.3000000000000000e+002"/></NormContinuous></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput
id="3"><DerivedField><NormContinuous scale="1.0000000000000000e-001" shift="-7.2000000000000000e+000"
field="СрДАД после пре-/индукции родов"><LinearNorm norm="0.000000"
orig="7.2000000000000000e+001"/><LinearNorm norm="1.000000"
orig="8.2000000000000000e+001"/></NormContinuous></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput
id="4"><DerivedField><NormContinuous scale="5.0000000000000000e-002" shift="-5.4000000000000000e+000"
field="СрСАД после пре-/индукции родов"><LinearNorm norm="0.000000"
orig="1.0800000000000000e+002"/><LinearNorm norm="1.000000"
orig="1.2800000000000000e+002"/></NormContinuous></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput
id="5"><DerivedField><NormContinuous scale="8.333333333333334e-001" shift="-3.66666666666667e+000"
```

field="Гликемия натощак после родоразрешения, ммоль/л"><LinearNorm norm="0.000000"
 orig="4.400000000000000e+000"><LinearNorm norm="1.000000"
 orig="5.600000000000000e+000"></NormContinuous></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput
 id="6"><DerivedField><NormDiscrete value="ГСД_НЖО(+)"
 field="Погруппы"></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput id="7"><DerivedField><NormDiscrete
 value="ГСД_НЖО(-)" field="Погруппы"></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput
 id="8"><DerivedField><NormDiscrete value="ГСД_ПЭ_НЖО(+)"
 field="Погруппы"></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput id="9"><DerivedField><NormDiscrete
 value="ГСД_ПЭ_НЖО(-)" field="Погруппы"></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput
 id="10"><DerivedField><NormDiscrete value="Амниотомия"
 field="Метод_подготовки_ШМ"></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput
 id="11"><DerivedField><NormDiscrete value="КФ"
 field="Метод_подготовки_ШМ"></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput
 id="12"><DerivedField><NormDiscrete value="КФ+А"
 field="Метод_подготовки_ШМ"></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput
 id="13"><DerivedField><NormDiscrete value="М+КФ+А"
 field="Метод_подготовки_ШМ"></DerivedField></NeuralInput></NeuralInputs><NeuralLayer
 activationFunction="identity" numberOfNeurons="9"><Neuron id="14" activationFunction="identity" bias="-
 1.17508335885411e-002"><Con weight="-3.07420495999194e-001" from="0"/><Con weight="-1.05233944071094e-
 001" from="1"/><Con weight="7.53492870773781e-002" from="2"/><Con weight="1.56523433420223e-002"
 from="3"/><Con weight="-1.16241470041093e-001" from="4"/><Con weight="1.36096360212260e-001"
 from="5"/><Con weight="-1.04954676091610e-001" from="6"/><Con weight="-3.00656287233772e-002"
 from="7"/><Con weight="1.20292101329389e-001" from="8"/><Con weight="-1.18999616574518e-002"
 from="9"/><Con weight="2.37816921594621e-002" from="10"/><Con weight="-3.94963169452087e-002"
 from="11"/><Con weight="-9.29887420047935e-003" from="12"/><Con weight="-1.83343849221060e-002"
 from="13"/></Neuron><Neuron id="15" activationFunction="identity" bias="-5.40482676196519e-002"><Con
 weight="-9.29933179904002e-001" from="0"/><Con weight="-3.06911480884136e-001" from="1"/><Con
 weight="3.71782432778086e-001" from="2"/><Con weight="6.96809691248593e-002" from="3"/><Con weight="-
 5.50918878294928e-001" from="4"/><Con weight="6.40297224204482e-001" from="5"/><Con weight="-
 4.45827849261419e-001" from="6"/><Con weight="7.78287330200493e-003" from="7"/><Con
 weight="5.45265957420583e-001" from="8"/><Con weight="-1.30448996134480e-001" from="9"/><Con weight="-
 1.83826505230918e-001" from="10"/><Con weight="-2.47469557760273e-002" from="11"/><Con
 weight="2.19505886246086e-001" from="12"/><Con weight="-1.02855146948497e-001"
 from="13"/></Neuron><Neuron id="16" activationFunction="identity" bias="3.78575268936432e-002"><Con
 weight="1.38044769260295e-001" from="0"/><Con weight="1.37057143309859e-002" from="1"/><Con weight="-
 2.95139885230653e-002" from="2"/><Con weight="2.89491890755675e-002" from="3"/><Con
 weight="1.27539930610175e-001" from="4"/><Con weight="-1.30088803976045e-001" from="5"/><Con
 weight="1.96787023461724e-001" from="6"/><Con weight="-3.97466838174954e-002" from="7"/><Con weight="-
 2.32316440437990e-001" from="8"/><Con weight="1.46675329386934e-001" from="9"/><Con
 weight="2.12541035929718e-001" from="10"/><Con weight="3.69964796127856e-002" from="11"/><Con weight="-
 1.84128322832516e-001" from="12"/><Con weight="-1.48801801164297e-002" from="13"/></Neuron><Neuron id="17"
 activationFunction="identity" bias="-4.76046327853971e-002"><Con weight="-7.02755168531207e-001"
 from="0"/><Con weight="-2.26924390671303e-001" from="1"/><Con weight="2.80330733295581e-001"
 from="2"/><Con weight="7.42308663926245e-002" from="3"/><Con weight="-4.32657533278248e-001"
 from="4"/><Con weight="4.79098798399232e-001" from="5"/><Con weight="-3.47827004359035e-001"
 from="6"/><Con weight="-3.56147187597857e-002" from="7"/><Con weight="3.75328799353250e-001"
 from="8"/><Con weight="-7.58952749551494e-002" from="9"/><Con weight="-1.57293769784270e-001"
 from="10"/><Con weight="1.31739134237087e-002" from="11"/><Con weight="1.37432182476540e-001"
 from="12"/><Con weight="-5.41403827177098e-002" from="13"/></Neuron><Neuron id="18"
 activationFunction="identity" bias="-1.06426978934214e-001"><Con weight="4.54534175277042e-002"
 from="0"/><Con weight="6.30284531137897e-002" from="1"/><Con weight="-1.02612918604156e-001"
 from="2"/><Con weight="-5.34946216152749e-002" from="3"/><Con weight="-1.14384252921018e-001"
 from="4"/><Con weight="9.26936692392854e-002" from="5"/><Con weight="-3.41561767364122e-001"
 from="6"/><Con weight="1.77372604020277e-001" from="7"/><Con weight="3.84219261617330e-001"
 from="8"/><Con weight="-3.13882125376647e-001" from="9"/><Con weight="-5.50171402652922e-001"
 from="10"/><Con weight="-6.31691302041051e-002" from="11"/><Con weight="4.63209772132499e-001"
 from="12"/><Con weight="3.88203748188498e-002" from="13"/></Neuron><Neuron id="19"
 activationFunction="identity" bias="2.88176849367376e-002"><Con weight="-6.3395651355998e-001"

from="0"/>><Con weight="-1.99750322934074e-001" from="1"/>><Con weight="2.59159928365153e-001"
 from="2"/>><Con weight="8.81247203325354e-002" from="3"/>><Con weight="-3.70240157558976e-001"
 from="4"/>><Con weight="5.15984474858946e-001" from="5"/>><Con weight="-2.64648294628917e-001"
 from="6"/>><Con weight="1.48048548196850e-002" from="7"/>><Con weight="4.36136034777967e-001"
 from="8"/>><Con weight="-1.26239862455871e-001" from="9"/>><Con weight="-8.28341202268466e-002"
 from="10"/>><Con weight="-4.74912919666130e-002" from="11"/>><Con weight="1.89987116049375e-001"
 from="12"/>><Con weight="-4.86695407650529e-002" from="13"/>></Neuron><Neuron id="20"
activationFunction="identity" bias="-7.88370663691622e-002"><Con weight="-1.94547110961580e-001"
 from="0"/>><Con weight="-1.01284115985298e-001" from="1"/>><Con weight="1.77266899702247e-002"
 from="2"/>><Con weight="-4.23119848033887e-003" from="3"/>><Con weight="-1.50266170877020e-001"
 from="4"/>><Con weight="3.14160676686927e-002" from="5"/>><Con weight="-9.22460505898112e-002"
 from="6"/>><Con weight="2.19674367965724e-002" from="7"/>><Con weight="7.37941549544040e-002"
 from="8"/>><Con weight="-3.03126880369249e-002" from="9"/>><Con weight="-4.85331584094390e-002"
 from="10"/>><Con weight="-2.04114291245279e-002" from="11"/>><Con weight="1.58766759756310e-002"
 from="12"/>><Con weight="2.30260857237124e-002" from="13"/>></Neuron><Neuron id="21"
activationFunction="identity" bias="-7.22863173667394e-002"><Con weight="6.64449999851717e-001"
 from="0"/>><Con weight="1.51288266140868e-001" from="1"/>><Con weight="-2.60207282450768e-001"
 from="2"/>><Con weight="-9.68421274322933e-002" from="3"/>><Con weight="3.74391471420661e-001"
 from="4"/>><Con weight="-5.87581909352386e-001" from="5"/>><Con weight="3.64487866105300e-001"
 from="6"/>><Con weight="-5.49460176743539e-002" from="7"/>><Con weight="-5.41569106046342e-001"
 from="8"/>><Con weight="1.90566138749050e-001" from="9"/>><Con weight="2.37984717888463e-001"
 from="10"/>><Con weight="1.23998825194523e-002" from="11"/>><Con weight="-3.73985826321956e-001"
 from="12"/>><Con weight="1.71356885400420e-002" from="13"/>></Neuron><Neuron id="22"
activationFunction="identity" bias="-7.45355242944690e-002"><Con weight="-4.12150063909499e-001"
 from="0"/>><Con weight="-1.53749424809201e-001" from="1"/>><Con weight="8.55121498156681e-002"
 from="2"/>><Con weight="-3.75345267123081e-002" from="3"/>><Con weight="-3.17174516230777e-001"
 from="4"/>><Con weight="4.51126379206175e-001" from="5"/>><Con weight="-4.70411737351391e-001"
 from="6"/>><Con weight="1.01672823269762e-001" from="7"/>><Con weight="5.11427628536464e-001"
 from="8"/>><Con weight="-2.11879169653960e-001" from="9"/>><Con weight="-4.23034053773923e-001"
 from="10"/>><Con weight="-6.74464103449156e-002" from="11"/>><Con weight="4.40728625114255e-001"
 from="12"/>><Con weight="-5.88857920389654e-002" from="13"/>></Neuron></NeuralLayer><NeuralLayer
activationFunction="exponential" numberOfNeurons="2"><Neuron id="23" activationFunction="exponential" bias="-
2.37835994957053e+000"><Con weight="3.24981677694414e-001" from="14"/>><Con weight="7.65291303637020e-
001" from="15"/>><Con weight="-3.64738636912170e-001" from="16"/>><Con weight="7.83715432024402e-001"
 from="17"/>><Con weight="4.96844999871394e-002" from="18"/>><Con weight="5.60827561795342e-001"
 from="19"/>><Con weight="1.66728160767011e-001" from="20"/>><Con weight="-6.72398479326193e-001"
 from="21"/>><Con weight="2.34192574458784e-001" from="22"/>></Neuron><Neuron id="24"
activationFunction="exponential" bias="-3.16148511990366e-001"><Con weight="-1.26995699080888e-001"
 from="14"/>><Con weight="-1.42959302640530e-001" from="15"/>><Con weight="3.24350950173507e-002"
 from="16"/>><Con weight="-1.95493444951588e-001" from="17"/>><Con weight="1.19281533865520e-001"
 from="18"/>><Con weight="4.51230779801873e-002" from="19"/>><Con weight="-1.75957898563316e-001"
 from="20"/>><Con weight="-3.49302500878444e-002" from="21"/>><Con weight="7.13448392321870e-002"
 from="22"/>></Neuron></NeuralLayer><NeuralOutputs numberOfOutputs="2"><NeuralOutput
 outputNeuron="23"><DerivedField optype="categorical"><NormDiscrete value="KC" field="Метод
 РодоРазРешения"/></DerivedField></NeuralOutput><NeuralOutput outputNeuron="24"><DerivedField
 optype="categorical"><NormDiscrete value="Роды" field="Метод
 РодоРазРешения"/></DerivedField></NeuralOutput></NeuralOutputs></NeuralNetwork></PMML>

Нейросетевой алгоритм – Модель прогнозирования перевода новорожденного в ОРИТН после программирования (пре-/индукции) родов у женщин с сочетанным с ПЭ ГСД на основании материнских следующих риск-факторах: возраст и ИМТ матери, НЖО (есть/нет); принадлежность к группе (ГСД+ПЭ/ГСД без ПЭ), срок дебюта ГСД; гликемия натощак до пре-/индукции родов; зрелость ШМ по Бишоп, ИАЖ, средний ПИ маточных артерий и КТГ плода перед пре-/индукцией родов (STV); примененный метод пре-/индукции родов; интервал времени от пре-/индукции до регулярной родовой деятельности (эффекта)

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<PMML version="3.0"><Header copyright="Copyright (c) StatSoft, Inc. All Rights Reserved."><Application
version="2.0" name="STATISTICA Automated Neural Networks (SANN)"></Header><DataDictionary
numberOfFields="14"><DataField name="ОРИТН" optype="categorical"><Value value="да"/><Value
value="нет"/></DataField><DataField name="ИМТ" optype="continuous"><DataField name="Возраст"
optype="continuous"><DataField name="КТГ перед пре-/индукцией родов (STV)"
optype="continuous"><DataField name="ИАЖ" optype="continuous"><DataField name="Гликемия до пре-
индукции родов" optype="continuous"><DataField name="Срок дебюта ГСД" optype="continuous"><DataField
name="Время до эффекта, ч" optype="continuous"><DataField name="ШМ по Бишоп, баллы"
optype="continuous"><DataField name="УЗИ_МА_ПИ" optype="continuous"><DataField name="НЖО"
optype="categorical"><Value value="Есть"/><Value value="Нет"/></DataField><DataField name="Метод
родоразрешения" optype="categorical"><Value value="КС"/><Value value="Роды"/></DataField><DataField
name="Обезболивание" optype="categorical"><Value value="ПП"/><Value value="СА"/><Value
value="ЭА"/></DataField><DataField name="Метод пре-/индукции родов" optype="categorical"><Value
value="Амниотомия"/><Value value="КФ+А"/><Value value="М+КФ+А"/><Value
value="ПГ+А"/></DataField></DataDictionary><NeuralNetwork functionName="classification"
modelName="Прогнозирование перевода новорожденного в ОРИТН (В2:КJ RBF 20-6-
2)"><MiningSchema><MiningField name="ОРИТН" usageType="predicted"/><MiningField name="ИМТ"
highValue="40.280000" lowValue="23.190000"/><MiningField name="Возраст" highValue="37.000000"
lowValue="24.000000"/><MiningField name="КТГ перед пре-/индукцией родов (STV)" highValue="17.660000"
lowValue="7.190000"/><MiningField name="ИАЖ" highValue="30.000000" lowValue="3.000000"/><MiningField
name="Гликемия до пре-/индукции родов" highValue="8.710000" lowValue="4.320000"/><MiningField
name="Срок дебюта ГСД" highValue="30.000000" lowValue="21.000000"/><MiningField name="Время до
эффекта, ч" highValue="72.000000" lowValue="2.000000"/><MiningField name="ШМ по Бишоп, баллы"
highValue="8.000000" lowValue="3.000000"/><MiningField name="УЗИ_МА_ПИ" highValue="2.600000"
lowValue="1.700000"/><MiningField name="НЖО"/><MiningField name="Метод родоразрешения"/><MiningField
name="Обезболивание"/><MiningField name="Метод пре-/индукции родов"/></MiningSchema><NeuralInputs
numberOfInputs="20"><NeuralInput id="0"><DerivedField><NormContinuous scale="5.85137507314219e-002" shift="-
1.35693387946167e+000" field="ИМТ"><LinearNorm norm="0.000000"
orig="2.319000000000000e+001"/><LinearNorm norm="1.000000"
orig="4.028000000000000e+001"/></NormContinuous></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput
id="1"><DerivedField><NormContinuous scale="7.69230769230769e-002" shift="-1.84615384615385e+000"
field="Возраст"><LinearNorm norm="0.000000" orig="2.400000000000000e+001"/><LinearNorm norm="1.000000"
orig="3.700000000000000e+001"/></NormContinuous></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput
id="2"><DerivedField><NormContinuous scale="9.55109837631328e-002" shift="-6.86723973256925e-001"
field="КТГ перед пре-/индукцией родов (STV)"><LinearNorm norm="0.000000"
orig="7.190000000000000e+000"/><LinearNorm norm="1.000000"
orig="1.766000000000000e+001"/></NormContinuous></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput
id="3"><DerivedField><NormContinuous scale="3.70370370370370e-002" shift="-1.11111111111111e-001"
field="ИАЖ"><LinearNorm norm="0.000000" orig="3.000000000000000e+000"/><LinearNorm norm="1.000000"
orig="3.000000000000000e+001"/></NormContinuous></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput
id="4"><DerivedField><NormContinuous scale="2.27790432801822e-001" shift="-9.84054669703872e-001"
field="Гликемия до пре-/индукции родов"><LinearNorm norm="0.000000"
orig="4.320000000000000e+000"/><LinearNorm norm="1.000000"
orig="8.710000000000000e+000"/></NormContinuous></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput
id="5"><DerivedField><NormContinuous scale="1.11111111111111e-001" shift="-2.33333333333333e+000"
field="Срок дебюта ГСД"><LinearNorm norm="0.000000" orig="2.100000000000000e+001"/><LinearNorm
```

norm="1.000000" orig="3.000000000000000e+001"/></NormContinuous></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput id="6"><DerivedField><NormContinuous scale="1.42857142857143e-002" shift="-2.85714285714286e-002" field="Время до эффекта, ч"><LinearNorm norm="0.000000" orig="2.000000000000000e+000"/></LinearNorm norm="1.000000" orig="7.200000000000000e+001"/></NormContinuous></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput id="7"><DerivedField><NormContinuous scale="2.000000000000000e-001" shift="-6.000000000000000e-001" field="ШМ по Бишоп, баллы"><LinearNorm norm="0.000000" orig="3.000000000000000e+000"/></LinearNorm norm="1.000000" orig="8.000000000000000e+000"/></NormContinuous></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput id="8"><DerivedField><NormContinuous scale="1.111111111111111e+000" shift="-1.88888888888889e+000" field="УЗИ МА ПИ"><LinearNorm norm="0.000000" orig="1.700000000000000e+000"/></LinearNorm norm="1.000000" orig="2.600000000000000e+000"/></NormContinuous></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput id="9"><DerivedField><NormDiscrete value="Есть" field="НЖО"/></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput id="10"><DerivedField><NormDiscrete value="Нет" field="НЖО"/></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput id="11"><DerivedField><NormDiscrete value="КС" field="Метод родоразрешения"/></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput id="12"><DerivedField><NormDiscrete value="Роды" field="Метод родоразрешения"/></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput id="13"><DerivedField><NormDiscrete value="ПН" field="Обезболивание"/></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput id="14"><DerivedField><NormDiscrete value="СА" field="Обезболивание"/></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput id="15"><DerivedField><NormDiscrete value="ЭА" field="Обезболивание"/></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput id="16"><DerivedField><NormDiscrete value="Амниотомия" field="Метод пре-/индукции родов"/></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput id="17"><DerivedField><NormDiscrete value="КФ+А" field="Метод пре-/индукции родов"/></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput id="18"><DerivedField><NormDiscrete value="М+КФ+А" field="Метод пре-/индукции родов"/></DerivedField></NeuralInput><NeuralInput id="19"><DerivedField><NormDiscrete value="ПГ+А" field="Метод пре-/индукции родов"/></DerivedField></NeuralInput></NeuralInputs><NeuralLayer activationFunction="radialBasis" numberOfNeurons="6"><Neuron id="20" activationFunction="radialBasis" width="8.98443016579521e-001"><Con weight="5.14921006436511e-002" from="0"/><Con weight="4.61538461538462e-001" from="1"/><Con weight="5.85482330468004e-001" from="2"/><Con weight="1.59259259259259e-001" from="3"/><Con weight="5.64920273348519e-001" from="4"/><Con weight="7.77777777777778e-001" from="5"/><Con weight="1.42857142857143e-002" from="6"/><Con weight="8.000000000000000e-001" from="7"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="8"/><Con weight="0.000000000000000e+000" from="9"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="10"/><Con weight="0.000000000000000e+000" from="11"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="12"/><Con weight="0.000000000000000e+000" from="13"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="14"/><Con weight="0.000000000000000e+000" from="15"/><Con weight="0.000000000000000e+000" from="16"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="17"/><Con weight="0.000000000000000e+000" from="18"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="19"/></Neuron><Neuron id="21" activationFunction="radialBasis" width="1.34941253239507e+000"><Con weight="1.000000000000000e+000" from="0"/><Con weight="5.38461538461538e-001" from="1"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="2"/><Con weight="6.000000000000000e-001" from="3"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="4"/><Con weight="7.77777777777778e-001" from="5"/><Con weight="8.57142857142857e-002" from="6"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="7"/><Con weight="2.22222222222222e-001" from="8"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="9"/><Con weight="0.000000000000000e+000" from="10"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="11"/><Con weight="0.000000000000000e+000" from="12"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="13"/><Con weight="0.000000000000000e+000" from="14"/><Con weight="0.000000000000000e+000" from="15"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="16"/><Con weight="0.000000000000000e+000" from="17"/><Con weight="0.000000000000000e+000" from="18"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="19"/></Neuron><Neuron id="22" activationFunction="radialBasis" width="8.98443016579521e-001"><Con weight="0.000000000000000e+000" from="0"/><Con weight="4.61538461538462e-001" from="1"/><Con weight="1.49952244508118e-001" from="2"/><Con weight="3.33333333333333e-001" from="3"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="4"/><Con weight="3.33333333333333e-001" from="5"/><Con weight="2.85714285714286e-002" from="6"/><Con weight="8.000000000000000e-001" from="7"/><Con weight="5.55555555555556e-001" from="8"/><Con weight="0.000000000000000e+000" from="9"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="10"/><Con weight="0.000000000000000e+000" from="11"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="12"/><Con weight="0.000000000000000e+000" from="13"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="14"/><Con weight="0.000000000000000e+000" from="15"/><Con weight="0.000000000000000e+000" from="16"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="17"/><Con weight="0.000000000000000e+000" from="18"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="19"/></Neuron><Neuron id="23" activationFunction="radialBasis" width="1.29055547886476e+000"><Con weight="6.33703920421299e-001" from="0"/><Con weight="2.30769230769231e-001" from="1"/><Con weight="1.49952244508118e-001" from="2"/><Con weight="3.33333333333333e-001" from="3"/><Con weight="1.000000000000000e+000" from="4"/><Con weight="3.33333333333333e-001" from="5"/><Con

weight="1.42857142857143e-002" from="6"/><Con weight="2.00000000000000e-001" from="7"/><Con weight="5.55555555555556e-001" from="8"/><Con weight="1.00000000000000e+000" from="9"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="10"/><Con weight="1.00000000000000e+000" from="11"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="12"/><Con weight="1.00000000000000e+000" from="13"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="14"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="15"/><Con weight="1.00000000000000e+000" from="16"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="17"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="18"/><Con weight="1.00000000000000e+000" from="19"/></Neuron><Neuron id="24" activationFunction="radialBasis" width="1.34941253239507e+000"><Con weight="4.04330017554125e-001" from="0"/><Con weight="6.15384615384615e-001" from="1"/><Con weight="1.14613180515759e-001" from="2"/><Con weight="5.37037037037037e-001" from="3"/><Con weight="7.28929384965831e-001" from="4"/><Con weight="1.11111111111111e-001" from="5"/><Con weight="2.85714285714286e-002" from="6"/><Con weight="8.00000000000000e-001" from="7"/><Con weight="5.55555555555556e-001" from="8"/><Con weight="1.00000000000000e+000" from="9"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="10"/><Con weight="1.00000000000000e+000" from="11"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="12"/><Con weight="1.00000000000000e+000" from="13"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="14"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="15"/><Con weight="1.00000000000000e+000" from="16"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="17"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="18"/><Con weight="1.00000000000000e+000" from="19"/></Neuron><Neuron id="25" activationFunction="radialBasis" width="1.29055547886476e+000"><Con weight="5.09069631363370e-001" from="0"/><Con weight="5.38461538461538e-001" from="1"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="2"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="3"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="4"/><Con weight="1.11111111111111e-001" from="5"/><Con weight="1.42857142857143e-002" from="6"/><Con weight="8.00000000000000e-001" from="7"/><Con weight="4.44444444444444e-001" from="8"/><Con weight="1.00000000000000e+000" from="9"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="10"/><Con weight="1.00000000000000e+000" from="11"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="12"/><Con weight="1.00000000000000e+000" from="13"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="14"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="15"/><Con weight="1.00000000000000e+000" from="16"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="17"/><Con weight="0.00000000000000e+000" from="18"/><Con weight="1.00000000000000e+000" from="19"/></Neuron></NeuralLayer><NeuralLayer numberOfNeurons="2" normalizationMethod="softmax"><Neuron id="26" normalizationMethod="softmax" bias="-1.29986994238114e+000"><Con weight="4.27310347736017e-009" from="20"/><Con weight="1.26298773597090e-012" from="21"/><Con weight="-4.81102971860972e-009" from="22"/><Con weight="-3.81526077008951e-013" from="23"/><Con weight="-1.74301841376883e-012" from="24"/><Con weight="7.18376045543966e-012" from="25"/></Neuron><Neuron id="27" normalizationMethod="softmax" bias="1.33904085090354e+000"><Con weight="-1.30736539320597e-008" from="20"/><Con weight="3.35631763272598e-012" from="21"/><Con weight="-3.85420752407686e-009" from="22"/><Con weight="-2.22879856865562e-012" from="23"/><Con weight="-1.89234117085788e-012" from="24"/><Con weight="2.63173069045136e-012" from="25"/></Neuron></NeuralLayer><NeuralOutputs numberOfOutputs="2"><NeuralOutput outputNeuron="26"><DerivedField optype="categorical"><NormDiscrete value="да" field="ОПИТН"/></DerivedField></NeuralOutput><NeuralOutput outputNeuron="27"><DerivedField optype="categorical"><NormDiscrete value="нет" field="ОПИТН"/></DerivedField></NeuralOutput></NeuralOutputs></NeuralNetwork></PMML>

Таблица – Шаблон таблицы Excel для ввода реальных данных и автоматического расчета классификационного балла, позволяющие прогнозировать перевод новорожденного в ОРИТМ на основании дискриминантного алгоритма

Столбец А	Столбец В	Столбец С	Столбец D	Столбец Е
Параметр	Ячейка для ввода реальных данных	Параметр уравнения	ОРИТН - нет	ОРИТН - да
Возраст женщины	<i>Ввод данных</i>	k	4,415	5,045
Срок дебюта ГСД, нед.	<i>Ввод данных</i>	k	4,562	5,355
Гликемия до пре-/индукции родов, ммоль/л	<i>Ввод данных</i>	k	3,073	2,317
ИАЖ	<i>Ввод данных</i>	k	-0,255	-0,431
ШМ по Бишоп, баллы	<i>Ввод данных</i>	k	6,389	8,007
Время до эффекта, ч	<i>Ввод данных</i>	k	0,488	0,631
Константа			-156,94	-208,57
Классификационный балл			=B2*D2+B3*D3+B4*D4+B5*D5+B6*D6+B7*D7+D8	=E2*B2+B3*E3+B4*E4+B5*E5+B6*E6+B7*E7+E8

Описание метода.

Скопировать шаблон таблицы.

Открыть лист Excel.

Вставить таблицу.

Внести реальные данные в соответствующую параметру ячейку столбца В.

В соответствующей ячейке столбцов D и E автоматически рассчитается классификационный балл.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Таблица – Шаблон таблицы для прогнозирования состояния говорюжденного по Апгар у женщин **без** НЖО с ГСД, сочетанным с ПЭ и без нее

Столбец А	Столбец В	Столбец С	Столбец D	Столбец Е
Предиктор	Ячейка для ввода реальных данных	ГСД	ГСД	ГСД+ПЭ
		Оценка по Апгар на 1-й мин	Оценка по Апгар на 5-й мин	
Гликемия до пре/индукции родов, ммоль/л	<i>Ввод данных</i>	$=11-0,00000000000000050515*B3-1*B4$	$= 12+2,2204E-16*B3-1*B4$	$= 9,5413+0,021*B3-0,2539*B4$
Зрелость ШМ по Бишоп, баллы	<i>Ввод данных</i>	$=22,4025+0,0739*B3+0,2569*B5$		
Среднее САД после пре/индукции родов	<i>Ввод данных</i>			

Описание метода.

Скопировать шаблон таблицы.

Открыть лист Excel.

Вставить таблицу.

Внести реальные данные в соответствующую параметру ячейку столбца В.

В соответствующей ячейке столбцов с, D и E автоматически рассчитается балл по Апгар