

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

На правах рукописи

Кыртиков Сергей Игоревич

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО
ДИАБЕТА ПРИ ОЖИРЕНИИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.3.3. Патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Оразмурад Агамурад Акмамедович,
доктор медицинских наук, профессор

Морозов Сергей Георгиевич,
член-корреспондент РАН, доктор
медицинских наук, профессор

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОЖИРЕНИЕ И ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗЛЯД НА ПРОБЛЕМУ	11
1.1 Роль прегестационного ожирения и увеличения массы тела во время беременности в развитии гестационного сахарного диабета	12
1.2 Скрининг и диагностические критерии гестационного сахарного диабета на современном этапе	15
1.3 Влияние ожирения и гестационного сахарного диабета на акушерские и перинатальные осложнения	16
1.4 Современные возможности прогнозирования гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением	20
Глава 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	28
2.1 Дизайн, программа, материалы исследования	28
2.2 Оценка клинико-анамнестических данных	30
2.3 Оценка течения беременности, родов и раннего послеродового периода	31
2.4 Состояние здоровья новорожденных	35
2.5 Лабораторные методы исследования	36
2.6 Пренатальный скрининг первого триместра	39
2.7 Инструментальные методы исследования	39
2.8 Статистическая обработка полученных результатов	41
Глава 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОК	43
3.1 Распространенность нарушений углеводного обмена во время беременности в Московском мегаполисе	43
3.2 Клинико-анамнестическая характеристика исследуемых женщин	45
3.3 Особенности течения беременности у исследуемых женщин	61
3.4 Особенности течения родов и послеродового периода	63
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	77
4.1 Биохимическое исследование	77
4.2 Диагностика нарушений углеводного обмена	77
4.3 Иммуноферментный анализ ЭЛИ-П-Тест-1	82
4.4 Масс-спектрометрический анализ	85
4.5 Пренатальный скрининг первого триместра беременности	89

Глава 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ.....	94
Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	124
Приложение А	145
Приложение Б	152
Приложение В.....	154
Приложение Г	155

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Ожирение определяют как сложное хроническое заболевание, характеризующееся чрезмерным жировым отложением и наносящее вред здоровью. В 2022 г. в Российской Федерации (РФ) зафиксировано свыше 419 тыс. новых случаев ожирения, что на 9,4% больше, чем в 2021 г. [14]. По прогнозам, к 2035 году встречаемость ожирения среди россиянок достигнет 32% [177]. Следовательно, с каждым годом растет число беременных с избыточной массой тела и ожирением, которое признано значимым фактором риска развития осложнений во время беременности, родов и в послеродовом периоде [144].

По данным диабетического атласа International Diabetes Federation (2021), встречаемость гипергликемии у беременных составила около 16,7%, у 80,3% она была ассоциирована с гестационным сахарным диабетом (ГСД). Рост ГСД в настоящее время обусловлен пандемией ожирения, связанной с ней прегестационной инсулинорезистентностью (ИР) и появлением единых глобальных критериев диагностики [105]. Однако рутинные методы выявления гипергликемии на ранних сроках беременности зачастую оказываются ложноотрицательными, что в дальнейшем приводит к развитию акушерских осложнений.

Установлено, что неадекватная компенсация сахарного диабета (СД) во время беременности сопровождается избыточным трансплацентарным переносом глюкозы, что повышает риск формирования пороков развития спинного мозга, позвоночника, сердца и желудочно-кишечного тракта. Хроническая гипергликемия у плода в более поздние сроки вызывает макросомию и диабетическую фетопатию (ДФ), у новорожденных высок риск развития неонатальной желтухи, гипогликемии и перевода в отделение интенсивной терапии [32].

При осложненном течении СД морфологические изменения в плаценте сопровождаются формированием ангиопатии плацентарных сосудов. Нарушение микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе приводят к плацентарной недостаточности (ПН) и хронической гипоксии плода [18, 36, 63]. Известно, что ожирение и СД связаны с повышением риска гестационной артериальной

гипертензии (АГ) и преэклампсии (ПЭ), которые отягощают беременность и роды [65]. Поддержание у женщины нормального уровня глюкозы крови во время беременности, адекватная компенсация СД являются одними из важнейших условий благоприятного течения гестации.

В современных реалиях роста частоты ГСД на фоне нарушения жирового обмена и связанных с ним осложнений все еще отсутствуют эффективные методы прогнозирования, позволяющие осуществлять раннюю диагностику и профилактику данного заболевания.

Все вышеизложенное определило актуальность проведения настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить прогнозирование и раннюю диагностику гестационного сахарного диабета, ассоциированного с ожирением.

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

1. Установить распространенность и структуру сахарного диабета в популяции беременных Московского мегаполиса по материалам ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы».

2. Выявить факторы риска возникновения гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением при явке на учет в первом триместре беременности.

3. Установить особенности течения беременности и родов у пациенток с ожирением и гестационным сахарным диабетом в сравнении с нормовесными беременными без гестационного сахарного диабета.

4. Определить у женщин с ожирением и гестационным сахарным диабетом в первом триместре беременности содержание в сыворотке крови спектра аутоантител, являющихся информативными индикаторами нарушения развития эмбриона/плода с помощью ЭЛИ-П-Теста-1.

5. Исследовать протеомный профиль женщин с ожирением и гестационным сахарным диабетом на ранних сроках беременности с помощью масс-спектрометрического анализа и установить его отличия от пациенток с ожирением

без гестационного сахарного диабета.

6. Выявить предикторы риска и разработать математическую модель раннего прогноза возникновения гестационного сахарного диабета при ожирении.

7. Разработать алгоритм ведения женщин с ожирением на этапе прекоцепции и в первом триместре беременности с целью минимизации осложнений, связанных с гестацией.

Научная новизна. Получены принципиально новые данные, дополняющие существующие представления о патогенетической роли ожирения в развитии ГСД. Расширены представления об основных звеньях патогенеза, ответственных за осложнения беременности у женщин с ожирением и ГСД: снижение содержания аутоантител (аАТ), определяемых с помощью ЭЛИ-П-Теста-1, изменение протеомного профиля.

Впервые описаны отличия концентраций сывороточных белков – регуляторов метаболизма у женщин с ожирением и ГСД (α -1-антихимотрипсин, ангиотензиноген (АТГ), легкие цепи иммуноглобулина к 3-11, ингибитор плазменной протеазы С1, ретинол-связывающий белок 4, транстиретин), показана их роль в инициации осложнений гестации (ПЭ, многоводие).

Принципиально обновлены имеющиеся сведения о факторах риска, установлены предикторы риска возникновения ГСД при ожирении (уровень гликемии натощак, систолическое артериальное давление, окружность талии). На основании полученных данных разработана математическая модель для раннего прогноза риска ГСД в когорте женщин с ожирением.

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате исследования расширены и углублены современные представления о патогенезе ГСД и его течении у женщин с ожирением. Доказана взаимосвязь сывороточных белков (α -1-антихимотрипсин, АТГ, легкие цепи иммуноглобулина к 3-11, ингибитор плазменной протеазы С1, ретинол-связывающий белок 4, транстиретин) с осложнениями гестации у женщин изучаемой когорты. Выявлены изменения в содержании аАТ, определяемых с помощью ЭЛИ-П-Теста-1 у беременных с ожирением и развившимся впоследствии ГСД.

Научно обоснован комплексный алгоритмированный подход к ведению пациенток с ожирением, который предполагает на этапе планирования беременности выявление факторов риска осложненного течения гестации, в первом триместре – формирование контингента риска возникновения ГСД. Практическому здравоохранению предложен алгоритм ведения женщин с ожирением с использованием математической модели прогноза, позволяющей своевременно выделять группу риска и целенаправленно профилактировать ГСД. Для удобства использования в клинической практике модель представлена в виде формулы на сайте. Значения предикторов вводятся вручную, онлайн-калькулятор определяет риск развития ГСД.

Методология и методы исследования. Исследование проведено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института (МИ) РУДН (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский) – в женской консультации №7 и родильном доме при ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» (гл. врач – к.м.н. В.А. Бражник, зам. гл. врача по акушерству и гинекологии – к.м.н. Л.Н. Есипова., зав. филиалом «Женская консультация» – к.м.н. Л.Д. Оразмурадова) в период с 2022–2024 гг. Исследование одобрено Комитетом по этике МИ РУДН (протокол №7 от 21 апреля 2022 г.).

За указанный период обследованы 361 беременная, вставшие на учет в женскую консультацию с 6 по 14 неделю беременности. В зависимости от индекса массы тела (ИМТ), все беременные были изначально разделены на две группы. В первую группу вошли пациентки с ожирением (n=177), во вторую – женщины с нормальной массой тела (n=184). В ходе наблюдения за беременными из первой группы выбыло 12 участниц (у двух беременность завершилась самопроизвольным выкидышем, у семи диагностирована неразвивающаяся беременность, трое отказались участвовать в исследовании), а из второй – 21 участница (у семи беременность завершилась самопроизвольным выкидышем, у трех диагностирована неразвивающаяся беременность, четыре решили прервать беременность по собственному желанию и семь отказались впоследствии от

участия в исследовании). После 28-й недели беременности при окончательном обследовании на нарушения углеводного обмена данные пациентки были дополнительно поделены на 3 группы: в первую вошли беременные с ожирением и ГСД (n=48), во вторую – пациентки с ожирением и без ГСД (n=117), в третью (группа контроля) – пациентки с нормальной массой тела и без ГСД (n=136). Нормовесные беременные с ГСД (n=27) были исключены из исследования.

Все женщины были обследованы во время беременности по приказу Министерства здравоохранения РФ от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» и клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2020 г.). Диагноз ГСД устанавливали на основании критериев, утвержденных клиническим протоколом «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» (2014 г.).

Положения, выносимые на защиту:

1. Распространенность сахарного диабета среди беременных в Московском мегаполисе достигает 11,4%. В его структуре абсолютно преобладает гестационный сахарный диабет (94,7%), доля прегестационного сахарного диабета суммарно составляет 5,3%.

2. Предикторами риска возникновения гестационного сахарного диабета при ожирении могут служить показатели, измеренные при первой явке в женскую консультацию: окружность талии $\geq 93,5$ см (ОШ=1,1; 95% ДИ: 1,0-1,3), систолическое артериальное давление $\geq 117,5$ мм рт. ст. (ОШ=1,2; 95% ДИ: 1,0-1,4), уровень глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 4,42$ ммоль/л (ОШ=7,2; 95% ДИ: 1,1-49,2).

3. В основе патогенеза осложнений беременности у женщин с ожирением и развившимся гестационным сахарным диабетом лежит снижение содержания аутоантител, являющихся индикаторами нарушения развития эмбриона/плода (ЭЛИ-П-Тест-1), что сопровождается повышением сывороточных концентраций ангиотензиногена, α -1-антихимотрипсина, легких цепей иммуноглобулина к 3-11 и снижением транстиретина, ретинол-связывающего белка, ингибитора плазменной

протеазы С1.

4. Предложенный алгоритм с использованием математической прогностической модели (чувствительность – 80,0%, специфичность – 89,5%) позволяет выделить контингент риска развития гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением уже при первой явке в женскую консультацию и персонализировать тактику ведения беременной с целью минимизации осложнений.

Степень достоверности и апробация результатов. Для статистической обработки данных была выбрана компьютерная программа IBM SPSS Statistics 26 компании International Business Machines (IBM), США.

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены, обсуждены и одобрены на: X Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки и практики» (Уфа, 2023); XVII Общероссийской научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии – 2023» (Сочи, 2023).

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании сотрудников кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН и федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» 27 июня 2024 г., протокол №16.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу женских консультаций при ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ», а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН.

Участие автора в сборе первичного материала составило более 90%, в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Автор участвовал в курации всех беременных, включенных в исследование, проводил анкетирование женщин, осуществлял выкопировку данных из первичной медицинской документации, лично выполнил статистическую обработку данных и

подготовку научных статей к публикации. Выводы и научные положения, выносимые на защиту, сформулированы автором самостоятельно.

По материалам и проблематике диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 11 статей – в журналах, рекомендованных ВАК РФ и РУДН, 5 – в изданиях, цитируемых в базах Scopus и Web of Science. Индекс Хирша автора составляет 3.

Глава 1. ОЖИРЕНИЕ И ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

«Ожирение – комплексное хроническое заболевание, при котором избыточное накопление жировых тканей может отрицательно влиять на состояние здоровья» (ВОЗ). В большинстве случаев это многофакторное заболевание, обусловленное влиянием окружающей среды, психосоциальными и генетическими факторами. Избыточной массой тела и ожирением ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$) к 2035 г. будут страдать более 4 миллиардов человек по сравнению с более 2,6 миллиардами в 2020 г. (в данные расчеты не включены дети в возрасте до 5 лет) [178]. Ожидается, что распространенность только одного ожирения ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$) за представленный период возрастет с 14% до 24% населения земли, затронув почти 2 миллиарда взрослых, детей и подростков [178]. Женское ожирение в РФ преобладает над мужским и по прогнозам к 2035 г. составит 32% (World Obesity Atlas 2023) [178]. Ведущим осложнением беременности у женщин с ожирением является ГСД, шансы развития которого увеличиваются в 2-3 раза по сравнению с нормовесными пациентками [20, 107]. «ГСД – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД» [7].

По данным диабетического атласа International Diabetes Federation (2021), встречаемость гипергликемии у беременных составила около 16,7%, у 80,3% она была ассоциирована с ГСД. В большинстве случаев гипергликемия у беременных выявлялась в странах с низким и средним уровнем дохода, где имеются ограничения в доступности медицинской помощи. Самая высокая распространенность гипергликемии среди беременных женщин 20-49 лет зарегистрирована в Юго-Восточной Азии и составляет 28%, тогда как в Европе этот показатель – 12,2% [105]. По данным Росстата, в 2022 г. гипергликемия во время беременности была выявлена у 10,4% [14].

Распространенность гипергликемии среди беременных прямо пропорционально возрастает с возрастом, причем наибольшая распространенность приходится на женщин 45-49 лет (42,3%) [105].

Рост ГСД в настоящее время обусловлен пандемией ожирения и связанной с ней прегестационной ИР, увеличением возраста первородящих, который составляет 31-32 года и появлением четких единых критериев диагностики, принятых крупными международными медицинскими ассоциациями [87, 105]. Однако диагностические методы выявления гипергликемии на ранних сроках беременности зачастую оказываются ложноотрицательными, что в дальнейшем приводит к осложненному течению беременности.

1.1 Роль прегестационного ожирения и увеличения массы тела во время беременности в развитии гестационного сахарного диабета

Ожирение ВОЗ называет неинфекционной эпидемией XXI века, приводящее к увеличению среди населения экстрагенитальных заболеваний, в частности СД [174].

Нарушение жирового обмена до наступления беременности может послужить причиной развития ГСД. Выявлено, что повышение ИМТ на 1 кг/м^2 увеличивает риск возникновения ГСД на 0,9% [123, 172]. Zhang X. et al. установили, что риск развития ГСД у женщин с ИМТ $> 28 \text{ кг/м}^2$, рассчитанным в первом триместре беременности, в 4,5 раз выше, чем у беременных с нормальной массой тела [150]. Таким образом, повышение ИМТ, превышающее физиологическую, создает условия формирования ГСД.

Выраженная метаболическая активность характерна в основном для висцеральной жировой ткани, что позволяет считать абдоминальное ожирение ведущим признаком метаболического синдрома [4]. По мнению Song Z. et al., такие показатели, как измерение окружности талии (ОТ) в первом триместре беременности и определение отношения ОТ к росту женщины, помогают выделить группу беременных высокого риска по развитию ГСД. Так, авторы предлагают рассматривать $\text{ОТ} > 80,3 \text{ см}$ и ее отношение к росту $> 0,49$ в качестве пороговых уровней, позволяющих отнести женщину к высокому риску [135].

Большое количество жира инициирует повышенную продукцию провоспалительных цитокинов и цитокиноподобных протеинов – адипонектина,

фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкина 6 (ИЛ-6), резистина, С-реактивного белка (CRP), которые выступают антагонистами инсулина, провоцируя формирование ИР [4, 49, 68]. Deischinger C. et al. выяснили, что белок-1, связанный с фактором некроза опухоли С1q, связан с развитием СД у женщин с ожирением [68]. Возникшая из-за ожирения ИР тканей приводит к повышению уровней С-пептида и фруктозамина в сыворотке крови [45, 75, 88, 148]. Кроме того, у женщин с ожирением и ГСД на ранних сроках гестации выявляются нарушения липидного обмена, проявляющиеся дисбалансом липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности [73, 79, 133].

Во время гестации складываются благоприятные условия для развития жировой ткани, синтез которой стимулируется под действием прогестерона, хорионического гонадотропина, пролактина и плацентарного лактогена. Прогестерон, являясь конкурентным антагонистом к стероидным рецепторам, предотвращает липолитическое действие глюкокортикоидов на жировую ткань [20].

Остается дискуссионным вопрос общей прибавки веса (ОПВ) во время беременности. Избыточная прибавка веса наблюдается у каждой второй из трех беременных с ожирением. В научной литературе не представлено достаточного количества убедительных исследований, которые бы четко определяли интервал прибавки веса во время беременности с учетом состояния жирового обмена [89].

Наиболее приемлемыми критериями нормативов ОПВ для беременных являются рекомендации Institute of Medicine (ИОМ, США, 2009), в которых целевые значения определены в зависимости от исходного ИМТ. Согласно данным рекомендациям женщинам с ожирением, вступающим в беременность, должны ограничить ОПВ до 5-9 кг [173]. Рекомендации ИОМ основаны на исследованиях, продемонстрировавших связь между чрезмерной прибавкой массы тела и осложнениями, возникающими во время беременности и родов [51].

Однако важно не только контролировать ОПВ во время беременности, но и учитывать ее распределение по триместрам. «Для женщин с ожирением увеличение массы тела в первом триместре не должно превышать 0,5-2,0 кг, во втором и

третьем триместрах – 220 г/нед.» (ИОМ) [173]. Такая неравномерная прибавка веса обусловлена тем, что со второго триместра начинают происходить такие гестационные изменения, как рост матки и плаценты, увеличение объема внутри- и внеклеточной жидкости, околоплодных вод, а также активация липогенеза. Избыточная прибавка массы тела в первом и втором триместрах, превышающая рекомендациям ИОМ, является фактором риска развития ГСД [90]. Lan X. et al. в своей работе подчеркивают важность контроля за прибавкой веса в первом триместре беременности, считая, что чрезмерное увеличение массы тела именно в этот период приводит в последующем к ГСД [91].

Так ли плоха избыточная ОПВ у пациенток с ожирением? Согласия в этом вопросе не достигнуто. По данным исследования Varquiel V. et al., оптимальной ОПВ для женщин данной когорты следует считать не более 5 кг. Прибавка веса более 5 кг сопряжена с высоким риском макросомии плода, а более 7 кг – с ПЭ и гипертензивными расстройствами [125]. Другая группа исследователей во главе Kirchengast S. в своем исследовании установила, что при чрезмерной прибавке веса у беременных с ожирением не было выявлено значительного увеличения риска акушерских осложнений, по сравнению с женщинами с нормальной и избыточной массой тела. Коллектив авторов рекомендует пересмотреть рекомендации ИОМ [162].

Надо отметить, что недостаточная прибавка веса во время беременности увеличивает риск развития задержки роста плода (ЗРП) [102]. Faucher M.A. и Barger M.K. в своем обзоре отмечают, что при ожирении первой степени недостаточная ОПВ может привести к увеличению риска ЗРП на 37-40%, а при ожирении второй степени – на 10% [101].

Таким образом, развитие ГСД является следствием влияния прегестационного ожирения и чрезмерной ОПВ на углеводный и липидный обмена, а также на чувствительность тканей к инсулину. Беременным с ожирением необходимо придерживаться оптимальной прибавки веса с целью снижения риска, с одной стороны, развития ЗРП, с другой – ПЭ, макросомии.

1.2 Скрининг и диагностические критерии гестационного сахарного диабета на современном этапе

Первые диагностические критерии гестационного диабета предложены в 1964 г. O'Sullivan J. и Mahan C. Авторы провели исследование, в котором приняли участие 752 беременных, получающих родовую помощь в Бостонской городской больнице. Женщинам проводился оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с 100 г глюкозы с последующим расчетом средних значений и стандартных отклонений для концентраций глюкозы венозной крови, измеренных натощак, через 1, 2 и 3 часа. На основании проведенного исследования были разработаны критерии, апробированные в дальнейшем на 1013 беременных и продемонстрировавшие высокую значимость в диагностике ГСД [67].

В 1971 г. Mestman J.H. et al. также разработали критерии диагностики ГСД и рекомендовали включить их в рутинное обследование во время беременности, предлагая определять уровень глюкозы крови через 2 ч после еды [58].

В 1978 г. Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) предлагает проводить скрининг беременных на СД среди лиц, имеющих факторы риска по возникновению этого заболевания. Данной когорте женщин рекомендовалось проведение ОГТТ с применением критериев, предложенных O'Sullivan и Mahan или Mestman J.H. et al. [110].

В 1979 г. Национальная группа изучения данных по диабету (NDDG) опубликовала рекомендации по классификации СД и различных категорий непереносимости глюкозы, включая ГСД. В группу ГСД входили женщины, у которых «выявление диабета или нарушения толерантности к глюкозе произошло во время беременности». Впоследствии это стало стандартным определением ГСД. NDDG рекомендовала интерпретировать результаты ОГТТ с использованием критериев O'Sullivan и Mahan, экстраполированных на значения венозной плазмы крови [59].

В 1980 г. ВОЗ опубликовала критерии СД и нарушения толерантности к глюкозе во время беременности, которые были такими же, как и у небеременных [175].

В последующем были опубликованы многие другие стратегии выявления и диагностические критерии ГСД. В настоящее время в РФ диагностика ГСД основана на оценке уровня глюкозы в венозной плазме крови натощак при первой явке беременной в женскую консультацию, а также на проведении ОГТТ с 75 г глюкозы на сроке беременности 24-28 недель. Для постановки диагноза ГСД используют критерии, принятые ВОЗ в 2013 г., которые основаны на результатах исследования The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) [7, 72, 161]. Тем не менее до сих пор ведутся активные споры об эффективности диагностики и критериях ГСД.

1.3 Влияние ожирения и гестационного сахарного диабета на акушерские и перинатальные осложнения

Ожирение оказывает отрицательное влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, нарушает ритм и соотношение гонадотропных гормонов, снижает интенсивность фолликулогенеза и провоцирует снижение прогестерона. В настоящее время убедительно показано, что ожирение у женщин репродуктивного возраста сопровождается высокой частотой ановуляции, синдромом гиперандрогении, нарушениями менструального цикла (олигоменорея и аменорея), патологическими изменениями эндометрия (гиперплазия или полип эндометрия), бесплодием [21].

Ожирение матери ассоциировано с риском развития дефицита железа и, как следствие, железodefицитной анемией. По мнению Weiss G. и его коллег, ожирение – одна из главных причин анемии хронических заболеваний [42]. Избыток жировой ткани является источником системного хронического воспаления, что в свою очередь приводит к гиперэкспрессии гепсидина, который снижает абсорбцию железа в кишечнике из потребляемой пищи [1].

Метаболические изменения, существующие на фоне ожирения, проявляются гиперинсулинемией, ИР, АГ, синдромом гиперкоагуляции. Течение беременности у женщин с ожирением часто осложняется невынашиванием беременности, ГСД, ПЭ и эклампсией, перенашиванием, а роды – кровотечением [20].

Исследование The National Birth Defects Prevention Study (США) продемонстрировало, что дети от матерей, страдающих ожирением, имели высокий риск развития врожденных пороков развития. Авторы исследования заключили, что ожирение влияет на возникновение аномалий в эмбриональном периоде [163]. Недостаточный контроль гликемии у беременных с нарушением жирового обмена увеличивает риск возникновения у плода пороков развития центральной нервной системы (ЦНС), в частности дефектов нервной трубки, а также расщепления позвоночника, расщелины неба, гидроцефалии, аноректальной атрезии, сердечно-сосудистых аномалий (дефект межпредсердной/межжелудочковой перегородки, клапанные пороки) [20, 142].

У беременных с разными типами СД возникают нарушения в фетоплацентарном комплексе, приводящие к изменениям в организме плода [124]. Так, во втором триместре беременности в ответ на хроническую гипергликемию, происходит гиперплазия и гиперфункция клеток фетальной поджелудочной железы с последующей гиперинсулинемией, которая способствует в антенатальном периоде возникновению макросомии или ДФ, а в неонатальном периоде – тяжелым и длительным гипогликемиям [20].

У беременных с ожирением в полтора-два раза по сравнению с женщинами с нормальной массой тела возрастает частота сопутствующих заболеваний, в частности сердечно-сосудистой системы, что значительно ухудшает течение беременности [55].

Ожирение является фактором риска возникновения тяжелых форм гипертензивных расстройств, ПЭ и эклампсии, являющихся наиболее частыми осложнениями во время беременности. В многочисленных исследованиях по всему миру было выявлено, что избыточная масса тела и ожирение повышают риск ПЭ в 2-3 раза, причем, чем выше ИМТ, тем чаще развиваются ПЭ и осложнения, с ней ассоциированные, в том числе потребность в досрочном родоразрешении, кесаревом сечении (КС), респираторной поддержке новорожденного [115]. Развитие ПЭ связано с дисфункцией эндотелия и системным воспалением, которые наиболее выражены у женщин с абдоминальным типом ожирения [138]. Кроме

того, на фоне ожирения и ПЭ поддерживается тромботический статус из-за системной эндотелиопатии и активации практически всех звеньев системы гемостаза, что в ряде случаев приводит к венозным тромбозам [169].

Сосудистые изменения и тромбофилические состояния, имеющие мультифакторную природу у женщин с ожирением, приводят к нарушению имплантации плодного яйца, инвазии трофобласта и плацентации, становясь решающими патогенетическими звеньями невынашивания беременности, декомпенсированных форм ПН, нарушения маточно-плацентарного кровотока (НМПК), ЗРП, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, гипоксии и антенатальной гибели плода [25].

Ведущим осложнением беременности у пациенток с ожирением является ГСД. С увеличением срока гестации чувствительность периферических тканей к инсулину снижается и развивается физиологическая ИР. Данные изменения происходят за счет действия контринсулярных гормонов: плацентарного лактогена, плацентарного гормона роста, эстрогенов, прогестерона и кортизола, действие которых направлено на обеспечение энергетических потребностей фетоплацентарной системы. При наличии прегестационного ожирения, особенно абдоминального, усугубляется ИР, благодаря чему увеличивается риск развития ГСД [27].

Наиболее распространенным перинатальным осложнением при ГСД является ДФ. «Диабетическая фетопатия (ДФ) – общее название болезней плодов и новорожденных, матери которых страдали СД, возникающих с 84-го дня внутриутробной жизни (с 12-й недели внутриутробной жизни) до начала родов и характеризующееся полисистемным поражением, метаболическими и эндокринными дисфункциями» [7, 12]. Частыми проявлениями ДФ являются макросомия, диспропорциональное телосложение, пороки развития, диспластические изменения внутренних органов (висцеромегалией) [12]. В неонатальном периоде ДФ выражается также метаболическими нарушениями (гипогликемией, гипокальциемией, гипопроотеинемией) [12, 29].

Макросомия и диспропорция телосложения – главные причины родового травматизма матери и плода. При крупных размерах плода во время родов наиболее часто у матери отмечаются разрывы шейки матки, влагалища, промежности, а у плода – дистоция плечиков, переломы ключиц, паралич Эрба, асфиксия. Кроме этого, макросомия часто становится причиной различных спинальных и церебральных нарушений [23, 111].

Гипертрофическая кардиомиопатия является частым и тяжелым проявлением висцеромегалии, при котором развивается диастолическая дисфункция левого желудочка с увеличением камер сердца, что в итоге может привести к сердечной недостаточности [14, 23, 80, 144]. Большинство авторов напрямую связывают вероятность развития данного осложнения с типом СД и степенью его компенсации [34, 59, 92, 122]. Однако в проведенном исследовании Ghandi Y. et al. были получены противоречивые результаты: новорожденные от матерей с хорошо контролируемым ГСД подвержены повышенному риску гипертрофии сердца. Сосредоточение внимания только на гликемическом контроле СД недостаточно для предотвращения гипертрофической кардиомиопатии [82].

Следует отметить, что висцеромегалия у плода развивается не только из-за гипергликемии матери, но и по причине ПН, вызывающей хроническую гипоксию. На фоне хронической гипоксии повышается синтез фетального гемоглобина (HbF), имеющего большее сродство к кислороду и глюкозе, что способствует усугублению гипоксии и активации фетального эритропоэтина, приводящего к образованию новых очагов эритропоэза в печени и селезенке, а также гепато- и сплено-мегалии [10].

Проблема осложнений новорожденных от матерей с ГСД не сводится только к «традиционному» симптомокомплексу ДФ. В большинстве случаев врачам-неонатологам приходится также иметь дело с морфофункциональной незрелостью новорожденных, родивших в срок от матерей с ГСД, которая препятствует полноценной физиологической адаптации в раннем неонатальном периоде, поддержанию теплового баланса и иммунитета [13, 24].

Гиперинсулизм, развивающийся в ответ на повышенный уровень глюкозы в крови матери, считается основной причиной гипогликемии у новорожденных. Транзиторная гипогликемия новорожденных развивается в первые сутки неонатального периода и проявляется такими симптомами, как снижение мышечного тонуса, тремор, учащенное или редкое дыхание, понижением температуры тела, а в самых тяжелых случаях – остановкой сердца. Неонатальная гипогликемия может вызвать поражение ЦНС или ухудшить уже имеющиеся нарушения [2, 13, 100].

Поддержание у женщины нормального уровня глюкозы крови во время беременности, адекватная компенсация ГСД являются одними из важнейших условий благоприятного течения беременности. Внедрение строгих единых критериев диагностики ГСД, предложенных International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG, 2010) и одобренных ВОЗ (2013), в национальные программы скрининга гипергликемии положительно повлияли на снижение перинатальной заболеваемости и смертности [72, 161].

1.4 Современные возможности прогнозирования гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением

В современных условиях роста прегестационного ожирения и ИР крайне важным представляется прогнозирование ГСД на ранних сроках беременности для снижения частоты данного заболевания и связанных с ним осложнений.

Помимо ИМТ и ОТ, установлены и другие показатели ожирения в прогнозе ГСД. Так, измерение окружности шеи на ранних сроках беременности может быть еще одним независимым фактором риска ГСД. Однако пороговые значения данного показателя разнятся у исследователей разных стран, что говорит о низкой его информативности. Ученые из Ирана предлагают рассматривать как предиктор диабета беременных окружность шеи более 34,3 см, из Китая – более 32,6 см, а из Бразилии – более 34,5 см [65, 121, 164].

По данным Gao S. et al., низкий рост является значимым прогностическим фактором ГСД. Этот показатель включен данными исследователями в

предложенную прогностическую модель риска развития гестационного диабета. Среди модифицируемых факторов риска ГСД во время беременности авторы выделяют низкую физическую активность, пассивное курение и прибавку веса во время беременности [69]. Marshall N.E. et al. также заключили в своем исследовании, что женщины низкого роста подвержены высокому риску возникновения ГСД, однако, чем выше ИМТ, тем меньше влияние роста на развитие данного заболевания [156]. Существует и контраверсионное мнение: Babu G.R. et al. отмечают, что связь между низким ростом и риском ГСД значима лишь среди монголоидной расы и не может гарантировать ни причинно-следственной связи, ни достоверности для использования в качестве предиктора ГСД [62].

К прогностическим факторам ГСД ряд авторов относит возраст наступления менархе. Wang N. et al. связывают высокий риск ГСД с появлением первой менструации до 11 лет включительно [70]. В исследовании, проведенном Lu L., Wan B. и Sun M., также установлено, что ранее менархе ассоциировано с гестационным диабетом [118]. Похожие результаты были получены и в других исследованиях [40, 41, 74]. Wang L. et al. объясняют данную связь тем, что ранний возраст первой менструации связан в дальнейшем с более высоким уровнем эстрогенов и низкими значениями глобулина, связывающего половые гормоны в сыворотке крови, что может приводить к повышению глюкозы в крови [40]. Несмотря на множество исследований, подтверждающих связь между ранним менархе и ГСД, существуют и противоположные данные. В исследовании Qiu C. et al. связи между ранним началом менструаций и диабетом установлено не было [54]. Полученные расхождения в результатах, вероятнее всего, связаны с небольшим объемом выборки и различиями в методах статистического анализа. Хотя исследователи и рассматривают возраст наступления первой менструации в качестве потенциального предиктора ГСД, данный признак продемонстрировал низкую прогностическую способность в сравнении с ИМТ.

Многие ученые выявили, что АГ до или на ранних сроках беременности ассоциировано с развитием ГСД [53, 69, 76, 97, 113]. Однако Shen L. et al. в своем исследовании показали, что включение среднего артериального давления в

математическую модель, включающую персональные данные пациентки, не повышает эффективность прогноза ГСД. [94].

Qiu J. et al. предлагают рассматривать в качестве фактора риска ГСД частоту сердечных сокращений (ЧСС) беременных в первом триместре. В проведенном исследовании ученые установили, что женщины с ЧСС более 90 ударов в минуту имели в 1,81 раз выше риск возникновения ГСД, по сравнению с участницами, которые имели ЧСС менее 74 ударов в минуту. Авторы интерпретируют полученные результаты с активацией симпатической нервной системы, которая развивается на фоне ИР и гиперинсулинемии. Надо отметить, что в исследовании не учитывалось влияние образа жизни и питания испытуемых, а измерение ЧСС проводилось однократно, на значения которой могли повлиять множество причин. Поэтому необходимо дальнейшее изучение данного показателя в прогнозе ГСД [78].

В литературе практически отсутствуют данные об исследовании связи ЧСС плода в первом триместре беременности и прогнозировании развития гестационного диабета. Одна из таких работ была проведена Sirico A. et al., которые определили пороговое значение ЧСС плода при проведении первого УЗ-скрининга на сроке 11-14 недель. ЧСС плода более 162 ударов в минуту обеспечивает высокую частоту выявления ГСД в последующем. Полученные результаты авторы обосновывают тем, что женщины, у которых в последствии развился диабет, имеют легкую гипергликемию, которая на ранних сроках не соответствует критериям ГСД, но может нарушать сердечную деятельность плода. Также исследователи связывают повышение ЧСС плода с изменением кальциевого гомеостаза, которое часто наблюдается при диабете [166].

В ряде исследований выявлена взаимосвязь между изменением липидного профиля на ранних сроках беременности и ГСД [73, 79, 133]. Rahnemaei F.A. et al. провели мета-анализ, в котором оценивался липидный профиль у женщин с гестационным диабетом. Ученные получили следующие результаты: повышенный уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови оказывал наиболее сильное влияние на развитие ГСД. Помимо этого у беременных с ГСД определялись более

высокие уровни общего холестерина, липопротеина низкой плотности (ЛПНП), липопротеина очень низкой плотности (ЛПОНП) и более низкий уровень липопротеина высокой плотности (ЛПВП). Таким образом, эти маркеры можно рассматривать в диагностике ГСД [79]. Однако оценка свободных жирных кислот на ранних сроках беременности у женщин с избыточной массой тела и ожирением не показала значимости в прогнозировании ГСД [136].

В проспективном исследовании Епишкиной-Мининой А.А. и соавт. установлено, что железодефицитная анемия у беременных, вставших на учет в срок до 12 недель, связана с риском развития ГСД. Предикторами развития ГСД, по мнению авторов, являются снижение в эти сроки в плазме крови гемоглобина < 110 г/л и уровень сывороточного железа $< 10,7$ нг/мл [6, 85].

Понимание особенностей обмена железа у беременных с ожирением дает новые возможности для прогнозирования ГСД на ранних сроках. Исследование Торосян А.О. и соавт. выявило прогностически значимый пороговый уровень ферритина у пациенток с ожирением в первом триместре – 50,8 нг/мл. Кроме того, более низкий уровень ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А), а именно меньше 1,430 МЕ/мл, в данной когорте также связан с повышением риска развития ГСД [30]. Dereke J. et al. также изучали влияние ассоциированного с беременностью плазменного протеина А2 (РАРР-А2), структурно подобного РАРР-А, на развитие ГСД и заключили, что данный белок является многообещающим для прогнозирования заболевания на ранних сроках гестации [139].

Не существует единого мнения о роли диагностически значимого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), включенного в стандарты обследования пациенток с ГСД. По мнению Pezeshki B. et al. определение данного маркера на ранних сроках беременности может стать альтернативным подходом в прогнозировании ГСД и связанных с ним осложнений [77]. Данное мнение разделяют и другие исследователи [61, 170]. Вместе с тем нет точной нижней границы HbA1c, благодаря которой можно было предсказывать данное заболевание в первом триместре. Так, ученые из Японии во главе с Sekine T.

предлагают ориентироваться на интервал 5,0-5,4% [52]. О важности определения HbA1c на ранних сроках беременности говорят также Arbib N. et al., демонстрируя, что концентрация HbA1c $\geq 5,45\%$ обладает высокой чувствительностью в отношении прогнозирования ГСД [93]. Однако не все ученые согласны с тем, что HbA1c может служить предиктором ГСД. Ряд исследователей, опираясь на результаты своих работ, пришли к выводу: исследование уровня HbA1c не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью в диагностике ГСД. В связи с этим исследование HbA1c нельзя рассматривать в качестве скрининга ГСД [128, 167]. Низкая информативность HbA1c при ГСД может быть связана с недостаточно длительной гипергликемией к моменту исследования (< 3 месяцев), а также сопутствующими осложнениями беременности. Пожалуй, одной из значимых проблем является анемия беременных. Снижение уровня гемоглобина при железодефицитной анемии влияет на уровень достоверности исследования HbA1c [23].

Еще одним возможным методом прогнозирования ГСД является оценка ИР по гомеостатической модели (НОМА-IR), основанная на определении уровня глюкозы и инсулина натощак [86, 104, 134, 165]. По данным Duo Y. et al., индекс НОМА-IR является предиктором гестационного диабета как в группе пациенток с нормальной массой тела, так и у женщин с нарушением жирового обмена [134]. Индекс НОМА-IR значимо коррелируется с массой тела, поэтому следует разделять пороговые значения данного индекса для прогнозирования ГСД у беременных с ожирением и без него. Исследователи предлагают следующие пороговые значения индекса НОМА-IR: 1,43 – для женщин с нормальным весом; 2,27 – для женщин с избыточным весом; 2,31 – для женщин с ожирением [134]. По мнению Feroz N. et al., индекс НОМА-IR и ИМТ являются надежными показателями в диагностике ГСД на ранних сроках беременности [165]. Однако Hashemipour S. et al. отмечают, что использование данного индекса в качестве прогнозирования ГСД ограничивается возрастом, в частности у женщин старше 35 лет [168].

Установлена взаимосвязь между особенностями обмена белков в первом триместре и развитием ГСД. Mokkala K. et al. обнаружили, что концентрация в сыворотке крови аминокислот изолейцина и лейцина, а также белка GlycA выше у женщин с ГСД, по сравнению с беременными без нарушений углеводного обмена [73]. В другом исследовании, проведенном White S.L. et al., зарегистрировано значимое повышение концентрации в сыворотке крови у женщин с ожирением и диабетом беременных аминокислот с разветвленными боковыми цепями (валина и фенилаланина) [119]. Похожие результаты были получены Fattuoni C. et al.: по сравнению с женщинами с нормальным ИМТ, беременные с ожирением и ГСД имели более высокие концентрации валина в сыворотке крови [140]. Данная закономерность объясняется способностью аминокислот, особенно с разветвленной боковой цепью, индуцировать резистентность к инсулину ввиду избыточного накопления в тканях их окисленных метаболитов [94].

Жировая ткань, являясь источником адипокинов, оказывает местное и системное действие, приводя к развитию ИР. Определение уровня некоторых биоактивных молекул из этой группы может помочь в раннем прогнозировании ГСД [49, 67]. По данным Deischinger C. et al. (2020), белок-1, связанный с фактором некроза опухоли C1q, напрямую ассоциирован с нарушениями углеводного обмена у женщин с ожирением и может являться маркером ГСД [67]. Alamolhoda S. et al. выявили достоверную взаимосвязь между повышением сывороточной концентрации CRP в первом триместре беременности и риском развития ГСД [44]. Однако в исследовании Kianpour M. et al. данной закономерности выявлено не было, что говорит о необходимости дальнейшего изучения этого показателя в прогнозировании ГСД [147].

Масс-спектрометрическая оценка «метаболического портрета» женщин с ГСД позволила выявить ряд значимых биомаркеров заболевания. Систематический обзор Sriboonvorakul N. et al. (2022) показал, что концентрации 24 белков различались между группами женщин с ГСД и без нарушений углеводного обмена. Уровень 11 биомаркеров (IGFBP-5, F9, F10, F12, APOA5, APOE, C1S, PON1, PRG4, SAP и FGA) был значимо выше у пациенток с ГСД, а концентрация 13 других

белков (C6, C7, C8B, C8G, C9, C4BPA, SPP24, GSN, IGHM, F5, CFH, P и EPN) была снижена. Наиболее информативным в раннем прогнозе ГСД, по мнению авторов, являлся аполипопротеин Е (АРОЕ) [146]. Однако в литературе встречаются и контраверсионные исследования. Так, по данным Li M. et al., концентрация АРОЕ в сыворотке крови женщин с ГСД и ожирением не отличается от таковой у женщин с нормальным весом [151].

Установлено, что гены, связанные с секрецией инсулина (*TCF7L2*, *GCK*, *KCNJ11*, *CDKAL1*, *IGF2BP2*, *MTNR1B*) и ИР тканей (*IRS1*), ассоциированы с риском возникновения СД 2 типа. Принимая во внимание общность патогенеза диабета 2 типа и ГСД, предлагается в качестве прогнозирования ГСД рассматривать наличие данных генов [96].

В исследовании Бекбаевой И.В. выявлено, что полиморфизм *C/T* и *T/T* гена рецептора дофамина Д2 (*DRD-2*) связан с возникновением ГСД. Генотипирование по полиморфизмам гена *DRD-2* на этапе прекоцепции у женщин с ожирением позволит выделить группу риска развития ГСД и проводить профилактические мероприятия у данной когорты [3].

Таким образом, прогнозирование ГСД на ранних сроках беременности у женщин с ожирением является решаемой проблемой в современной медицине: ведутся исследования по выявлению прогностических маркеров данного заболевания, что помогает выделить контингент высокого риска и персонализировать тактику ведения пациенток. Изобилие клинико-анамнестических, лабораторных предикторов ГСД не обеспечивает должной информативности в прогнозе заболевания на ранних сроках гестации. В связи с этим возникает необходимость интеграции наиболее значимых факторов в прогностические модели.

Резюме

На основании аналитического обзора литературы становится очевидным, что ожирение – независимый фактор риска развития ГСД. Гестационный диабет является одной из причин акушерских осложнений, а также перинатальной и неонатальной заболеваемости. Ожирение и гипергликемия при беременности

сопряжены с высоким риском хронических метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний как у матери, так и у потомства в дальнейшем. Ранняя диагностика и своевременная коррекция гипергликемии во время беременности являются важнейшими условиями благоприятного течения беременности и, как следствие, улучшают ее исходы. Однако практически отсутствуют данные об эффективных методах прогнозирования ГСД на ранних сроках гестации, позволяющие осуществлять своевременную профилактику данного заболевания и его осложнений.

Использование отдельных клинических, лабораторных и инструментальных показателей в прогнозировании ГСД в ранние сроки беременности не имеет доказательной базы, носит противоречивый характер и свидетельствует о необходимости использовать их в совокупности.

Все вышперечисленное определяет актуальность настоящего исследования.

Глава 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН (заведующий кафедрой – заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, профессор В.Е. Радзинский) – в женской консультации №7 и родильном доме при ГБУЗ «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач – к.м.н. В.А. Бражник, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии – к.м.н. Л.Н. Есипова, заведующая филиалом «Женская консультация» – к.м.н. Л.Д. Оразмурадова) в период с мая 2022 по апрель 2024 гг. Данное исследование одобрено Комитетом по этике МИ РУДН (протокол №7 от 21 апреля 2022 г.).

Критериями включения в исследование явились: подтвержденная по данным УЗИ прогрессирующая самопроизвольная маточная беременность одним плодным яйцом (эмбрион и сердцебиение визуализируются), срок гестации до 13 недель 6 дней, нормальная масса тела ($\text{ИМТ} \geq 18,5 \text{ кг/м}^2$, но $< 25 \text{ кг/м}^2$) или ожирение ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), отсутствие ГСД при предыдущих беременностях, полученное информированное согласие.

Критериями исключения послужили: биохимическая беременность, неразвивающаяся беременность по данным УЗИ, многоплодие, срок беременности > 14 недель, пациентки с недостаточной ($\text{ИМТ} < 18,5 \text{ кг/м}^2$) и избыточной массой тела ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$, но $< 30 \text{ кг/м}^2$), расстройства углеводного обмена до беременности (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, СД 1 и 2 типа) и наличие ГСД в анамнезе.

2.1 Дизайн, программа, материалы исследования

Дизайн и программа исследования представлены на Рисунке 1.

С мая 2022 по апрель 2024 гг. проспективно были обследованы 361 беременная. Выбыли из исследования 33 пациентки (9,1%).

Программа исследования включала 2 этапа:

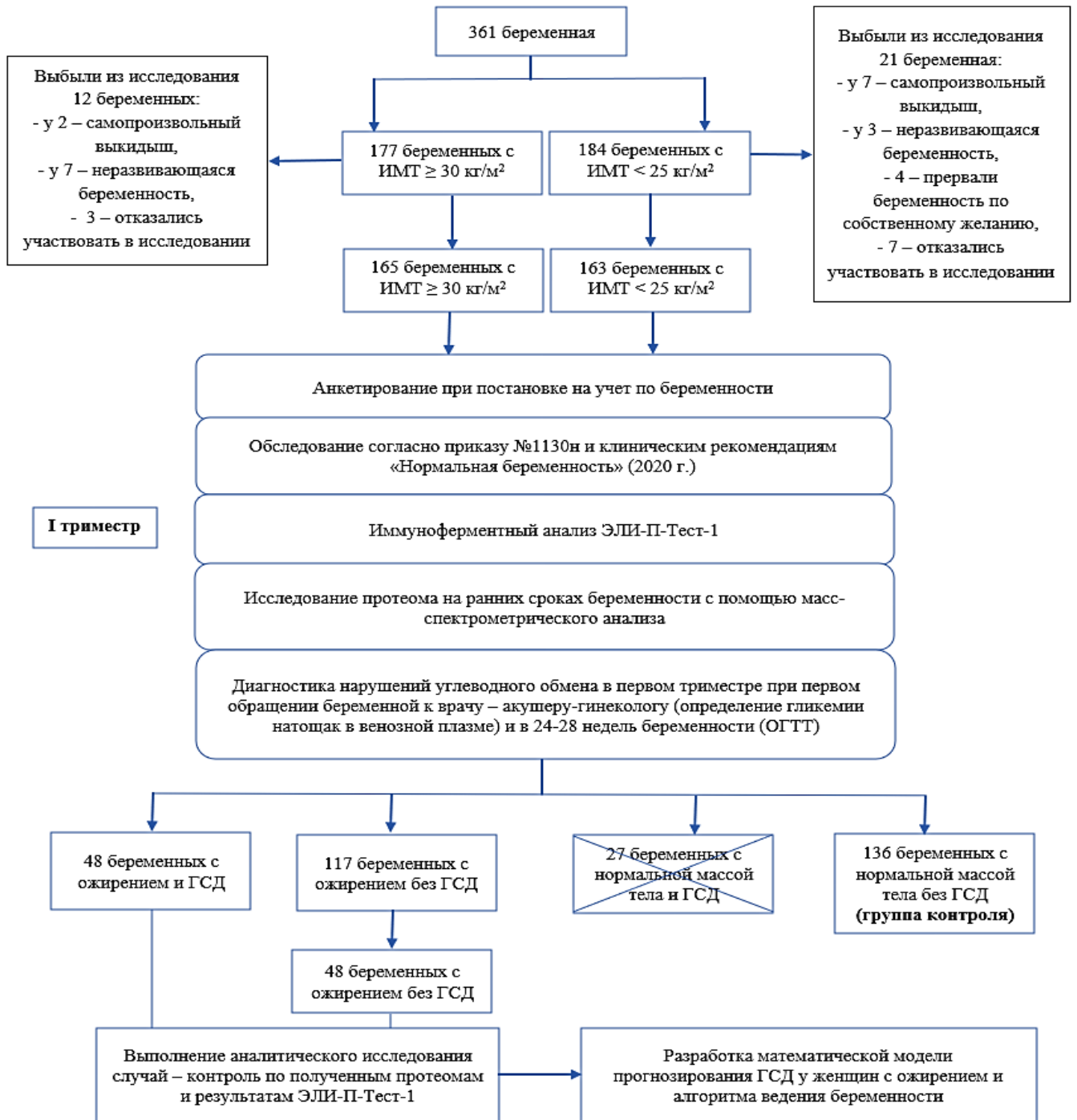


Рисунок 1 – Дизайн и программа исследования

1-й этап – когортное продольное исследование, в результате которого все беременные были обследованы согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» и клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» (2020 г.), а также проведена оценка

иммунологической реактивности с помощью ЭЛИ-П-Теста-1 и исследовался протеом женщин масс-спектрометрическим анализом. Диагноз ГСД устанавливали на основании критериев диагностики, утвержденных клиническими рекомендациями «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» (2014 г.). Исследование нарушения углеводного обмена проводилось в 2 фазы: «при первом обращении беременной к врачу – акушеру-гинекологу (определение гликемии натощак $\geq 5,1$ ммоль/л в венозной плазме) и на 24-28 неделе беременности на основании данных ОГТТ с 75 г глюкозы (гликемия натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, но $< 7,0$ ммоль/л; через 1 час после нагрузки $\geq 10,0$ ммоль/л; через 2 часа после нагрузки $\geq 8,5$ ммоль/л)» [7].

Параллельно выполнялся сбор сведений о течении и осложнениях настоящей беременности. Для изучения факторов риска ГСД у беременных проводилось анкетирование (Приложение А). Далее осуществлялся анализ исходов родов (особенности родоразрешения, осложнения, сведения о новорожденных).

2-й этап – выполнение аналитического обсервационного исследования случай – контроль. Для достоверности результатов, исключения систематической ошибки исследования и ошибочного подтверждения верной альтернативной гипотезы (ошибки первого рода/ошибки α) соблюдена репрезентативность по числу «случаев» к «контролю» 1:1.

2.2 Оценка клинико-anamнестических данных

При анализе клинических данных учитывали: национальность, возраст обследованных женщин и их супругов/партнеров, антропометрические показатели (вес, рост, ИМТ), окружность талии (ОТ), цифры систолического и диастолического артериального давления при первой явке в женскую консультацию, уровень образования, профессиональную принадлежность и условия труда, физическую активность, курение, наследственность по СД, возраст менархе и начала половой жизни, характеристики менструальной функции, репродуктивный (паритет, количество беременностей и их исходы) и акушерский (роды, аборты, неразвивающиеся беременности, самопроизвольные выкидыши,

внематочные беременности) анамнез, соматические (заболевания щитовидной железы, жировой гепатоз, хроническая артериальная гипертензия (ХАГ), остеохондроз позвоночника; хронические заболевания, такие как гастрит, панкреатит и пиелонефрит) и гинекологические (аденомиоз, миома матки, аномальные маточные кровотечения (АМК) и синдром поликистозных яичников в анамнезе) заболевания, прием лекарственных препаратов, прегравидарную подготовку.

В ходе включения женщин в исследование определялся ИМТ до беременности, который вычисляли по формуле Кетле (1):

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Вес (кг)}}{\text{Рост (м)}^2} \cdot \quad (1)$$

ИМТ от 18,5 до 24,99 кг/м² интерпретировали как нормальный. Показатель от 25,0 до 29,9 кг/м² соответствует избыточной массе тела, но женщины с данным ИМТ не принимали участие в исследовании. При значениях от 30,0 до 34,99 кг/м² индекс расценивали как ожирение I степени, индекс 35,0 до 39,99 кг/м² соответствовал ожирению II степени, > 40,0 кг/м² – ожирению III степени.

Физическая активность женщин оценивалась согласно рекомендациям ВОЗ для взрослого населения (в возрасте 18-64 лет) [175]. Удовлетворительной физической активностью считалось, если женщины занимались не менее 150-300 минут в неделю активной деятельностью с аэробной нагрузкой средней интенсивности или не менее 75-150 минут в неделю – высокой интенсивности.

2.3 Оценка течения беременности, родов и раннего послеродового периода

Во всех исследуемых группах фиксировали срок первой явки беременных в женскую консультацию, а также отмечали особенности течения гестации, такие как анемия, угроза самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов (ПР), рвота беременных, гестационная АГ, ПЭ, внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ), НМПК, ЗРП, ДФ, дистресс плода, маловодие/многоводие. В исследовании оценивались срок выявления ГСД, проведение программированных родов, способ родоразрешения (естественные роды, КС), акушерские осложнения (гипотоническое кровотечение, разрывы родовых путей при естественных родах,

субинволюция матки) и общая кровопотеря после родов. Всем женщинам рассчитывали прибавку массы тела по триместрам беременности, общую прибавку массы тела, а также проводили подсчет баллов по шкале перинатального риска (Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н., 2018), которая представлена в Приложении Б.

Анемия диагностировалась по концентрации гемоглобина в клиническом анализе крови. Анемией при беременности считали снижение гемоглобина менее 110 г/л [176].

В исследовании у ряда женщин с беременностью до 22 недель отмечалась угроза самопроизвольного выкидыша, проявлявшаяся кровянистыми выделениями из половых путей и/или признаками отслойки хориона/плаценты по данным УЗИ.

У некоторых пациенток беременность после 22 недель осложнялась угрожающими ПР, которые характеризовались нерегулярными болями в нижней части живота, поясничной области и укорочением шейки матки, по данным трансвагинальной УЗ-цервикометрии.

Диагноз «Рвота беременных» устанавливался на основании жалоб женщин на тошноту, ежедневную рвоту более 2-3 раз. Принимая во внимание классификацию, представленную в проекте клинических рекомендаций «Чрезмерная рвота беременных», у участниц исследования наблюдалась легкая и умеренная степень рвоты (до 10 раз в сутки).

При постановке диагнозов «Гестационная артериальная гипертензия» и «Преэклампсия» ориентировались на клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» (2021 г.). Гестационной АГ считалось повышение артериального давления, впервые зафиксированное после 20-й недели беременности и не сопровождавшееся значимой протеинурией ($< 0,3$ г/л). ПЭ характеризовалась повышением после 20-й недели беременности систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. независимо от уровня артериального давления в анамнезе в сочетании с протеинурией или хотя

бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности.

При проведении УЗИ с фетометрией и доплерографией маточно-плацентарного кровотока во втором и третьем триместрах беременности выявлялись НМПК, ЗРП, снижение толщины, преждевременное созревание и кистозные изменения плаценты, маловодие/многоводие. НМПК и ЗРП определялись в соответствии с клиническими рекомендациями «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержки роста плода)» (2022 г.). НМПК диагностировалось по ультразвуковой доплерографии и характеризовалось изменением пульсационного индекса (ПИ) в артерии пуповины и маточных артериях. ЗРП обнаруживалась по УЗ-критериям, предложенным международным консенсусом Delphi. Диагностика маловодия/многоводия основывалась на измерении индекса амниотической жидкости (ИАЖ), который вычислялся путем сложения вертикальных размеров максимальных по объему карманов, каждого из четырех квадрантов амниотической полости. ИАЖ меньше 8 см являлся показателем маловодия, а более 24 см – многоводия.

Диагностика гипоксических нарушений состояния плода в основном опиралась на инструментальные методы исследования. С целью определения признаков развивающейся гипоксии использовали кардиотокографию (КТГ) с анализом базальной ЧСС плода, вариабельности базального ритма, акцелераций, децелераций. Кардиотокографическая кривая оценивалась как нормальная, сомнительная или патологическая. Сомнительный и патологический типы КТГ являлись показателем гипоксии плода. Также на внутриутробное гипоксическое страдание указывало мекониальное окрашивание околоплодных вод.

ДФ выявлялась на основании ультразвуковых критериев, предложенными клиническими рекомендациями «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» (2014 г.). К данным критериям относились: «ассиметричная макросомия плода (увеличение размеров живота более 90 перцентиля для данного гестационного срока при нормальных показателях

размеров головки и длины бедра); двойной контур головки плода; увеличение буккального индекса более 0,9; толщина подкожно-жировой клетчатки шеи > 0,32 см; толщина подкожно-жировой клетчатки груди и живота > 0,5 см; гепатомегалия; кардиомегалия».

По медицинским показаниям части женщин проводились программированные роды. Методика программированных родов включала преиндукцию или индукцию родов после определения степени «зрелости» шейки матки, оценку которой проводили по шкале Бишоп (Приложение В).

При «незрелой» или «недостаточно зрелой» шейке матки в соответствии с Клиническими рекомендациями «Неудачная попытка стимуляции родов (подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение)» (2021 г.) с целью преиндукции применяли мифепристон перорально однократно в дозе 200 мг в присутствии врача с повторным приемом через 24 часа в той же дозе или использовали интрацервикально дилатационный баллон.

При «зрелой» шейке матки индукция родов проводилась путем амниотомии в утренние часы в условиях родильного блока под контролем КТГ. При неэффективности амниотомии в течение четырех часов с целью родовозбуждения применялась внутривенная инфузия окситоцина через инфузомат. При «незрелых» родовых путях, отсутствии эффекта от родовозбуждения, дистрессе плода роды завершали путем экстренного КС.

Гипотоническое кровотечение отмечалось на фоне резкого снижения тонуса и сократительной способности матки в раннем послеродовом периоде. Данное состояние у женщин проявлялось патологической кровопотерей (более 0,5% от массы тела) и заставляло врачей использовать дополнительные мероприятия по остановке кровотечения, помимо применения утеротонических препаратов, такие как наружный массаж матки, ручное обследование стенок полости матки с удалением остатков плацентарной ткани и сгустков крови, бимануальная компрессия матки, баллонная тампонада матки.

Послеродовые травмы шейки матки, влагалища и промежности обнаруживались при визуальной оценке наружных половых органов и осмотре родовых путей с помощью зеркал.

Субинволюция матки характеризовалась в позднем послеродовом периоде наличием увеличенной и недостаточно плотной по консистенции матки, значительным количеством мутных лохий бурого цвета, у некоторых родильниц субфебрильной температурой тела. Данный диагноз подтверждался на 2-3-и сутки после родов по данным УЗИ органов малого таза.

2.4 Состояние здоровья новорожденных

В исследовании проводилась оценка здоровья новорожденных, которая включала в себя:

- 1) определение пола, веса, длины тела;
- 2) состояние на первой и пятой минуте жизни по шкале Апгар;
- 3) длительность нахождения в стационаре;
- 4) наличие или отсутствие фенотипических признаков ДФ (макросомия, диспропорциональное телосложение, морфофункциональная незрелость, кардиомегалия, спленомегалия, гепатомегалия);
- 5) наличие или отсутствие врожденных пороков развития.

Определение пола новорожденных осуществлялось путем осмотра наружных половых органов (развитие по мужскому/женскому типу).

Вес новорожденных измерялся на детских электронных весах «Саша» (Инв. №13-11010400153, Масса-К, Россия), длина тела – с помощью детского медицинского ростомера «РДМ-01» (Тулиновский приборостроительный завод ТВЕС АО, Россия).

Оценка состояния новорожденных проводилась с помощью подсчета баллов на первой и пятой минуте после рождения согласно клиническим признакам, предложенными шкалой Апгар (Приложение Г).

Под макросомией подразумевался вес новорожденного равный или более 4000 г.

К критериям морфофункциональной незрелости относили: выраженное

лануго на теле новорожденного, мягкие ушные раковины, размягченные кости черепа, короткую шею, у мальчиков яички не были опущены в мошонку, у девочек большие половые губы не прикрывали малые.

2.5 Лабораторные методы исследования

Биохимическое исследование

Биохимические исследования выполняли в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» (заведующий лабораторией – к.б.н. С.В. Широкова). Цельную венозную кровь беременных собирали в вакуумные пластиковые пробирки Acti-Fine (M. Schilling GmbH Medical Products, Германия) с активатором свертывания и гелем 9 мл, центрифугировали на аппарате SL16R (Thermo Scientific, США) до 15200 об/мин в течение 5 минут. Анализ сыворотки проводили на аппарате Advia 1800 (Siemens, Германия) с использованием наборов реагентов компании BioSystems (Испания). Исследовали концентрации в сыворотке крови альбумина, общего белка, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего, прямого и непрямого билирубина, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, а также оценивали липидный профиль [липопротеины низкой и высокой плотности (ЛПНП и ЛПВП), общие триглицериды (ТГ) и холестерин].

Иммуноферментный анализ ЭЛИ-П-Тест-1

Иммуноферментный анализ ЭЛИ-П-Тест-1 выполнялся в лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (директор – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор С.Г. Морозов).

Тест-система «ЭЛИ-П-Тест-1» направлена на выявление риска патологии эмбриона/плода (ООО «Биофарм-тест», рег. удост. №ФСР 2011/11091 от 19 апреля 2017 г.). Данный иммуноферментный анализ основан на полуколичественном определении аАТ к основному белку миелину (ОБМ), белку S100, определенным фракциям анионных негистоновых белков хроматина (АСВР-С) и мембранных белков (МР-С).

ОБМ участвует в регуляции наиболее ранних событий, связанных с нейрогенезом головного мозга, созреванием нервных волокон и с регуляцией иных аспектов раннего развития, в частности связанных со способностью продуктов катаболизма ОБМ стимулировать митотическую активность клеток.

S100 во время эмбриогенеза связан с регуляцией созревания центральных серотонинергических структур головного мозга, влияет на миграционную активность нейробластов, их дифференцировку и рост нейронов.

АСВР-С – комплекс анионных негистоновых белков хроматина, влияет на экспрессию генов раннего развития.

МР-С – комплекс мембранных белков, принимающих участие в установлении межклеточных контактов во время эмбрионального развития, т. е. в регуляции адгезии клеток, и таким образом, в морфо- и органогенезе.

У беременных без сопутствующих заболеваний уровни аАТ в сыворотке крови к ОБМ, белку S100, фракциям белков АСВР-С и МР-С поддерживаются в довольно узких физиологических пределах. Изменение их уровней у беременных, как в сторону повышения, так и снижения, свидетельствует о неблагоприятных условиях для развития эмбриона/плода. Метод «ЭЛИ-П-Тест-1» позволяет выявить нарушения, связанные с одним из иммунных звеньев регуляции эмбриогенеза.

С помощью тест-системы «ЭЛИ-П-Тест-1» изучались особенности иммунореактивности у беременных с ожирением на ранних сроках гестации. Обследованы 48 женщин с ожирением и развившимся ГСД и 48 пациенток с ожирением без нарушений углеводного обмена. Для анализа использовалась свежая сыворотка крови. С помощью стандартного твердофазного иммуноферментного анализа проводилось сравнение интенсивности реакции сывороток основной и контрольной групп с сорбированными на планшетах антигенами – ОБМ, S100, АСВР-С и МР-С. Результаты определения выражались в процентах от интенсивности реакции контрольной сыворотки (эталона), выраженной в единицах оптической плотности, и интерпретировались следующим образом:

- в пределах от – 25 до +30% (с каждым из антигенов) по отношению к реакции эталонной сыворотки результат оценивался как нормореактивность;
- менее – 35% (минимум с одним из антигенов) и при этом с остальными антигенами не более +30%, исследуемую сыворотку относили к гипореактивной;
- более +40% (минимум с одним из антигенов) и при этом с остальными антигенами не менее -25%, исследуемую сыворотку относили к гиперреактивной.

В том случае, если интенсивность реакции исследуемой сыворотки с разными используемыми антигенами различается более чем на 30%, то это свидетельствует о нескоординированных изменениях по ЭЛИ-П-Тесту-1, независимо от значений определяемых показателей.

Масс-спектрометрический анализ

Масс-спектрометрический анализ проводился также в лаборатории ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Хроматографию осуществляли на аппарате UltiMate 3000 (Thermo Scientific, США). Регистрацию пептидов проводили на масс-спектрометре Orbitrap Fusion Lumos (Thermo Scientific, США) в режиме тандемного сканирования (диапазон сканирования 50-2000 масса/заряд). С использованием поискового программного обеспечения OMSSA 2.1.9. опознавались пептиды и соответствующие им белки. Идентификация белков по полученным спектрам проводилась по таксономической группе Homo sapiens в базе данных UniProtKB и SearchGUI. Спектры пептидов, пептиды и белки были проверены с точностью не более 1,0% ложноположительного результата.

Полуколичественный анализ проводили с расчетом нормализованного коэффициента спектральной распространенности (Normalised Spectral Abundance Factor, NSAF), адаптированного для обнаружения пептидов и оценки их полуколичественного вклада в идентифицированных субпротеом выборки белков.

2.6 Пренатальный скрининг первого триместра

На сроке беременности 11-13 недель 6 дней проводился пренатальный скрининг первого триместра, который включал в себя биохимическое исследование материнской сыворотки и УЗИ. Биохимический анализ сыворотки крови проводился на оборудовании PerkinElmer AutoDELFIA (США). В материнской сыворотке количественно определялись: свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ), РАРР-А и плацентарный фактор роста человека (PIGF). Во время проведения УЗИ оценивались следующие параметры: копчико-теменной размер (КТР), толщина воротникового пространства (ТВП), бипариетальный размер (БПР), окружность головки (ОГ), окружность живота, длина бедренной кости (ДлБ) и анатомические особенности плода, расположение хориона, количество околоплодных вод, длина сомкнутой части цервикального канала. При помощи доплерометрии исследовались ЧСС и ПИ в венозном протоке и маточных артериях. Обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программы ASTRAIA (Fetal Medicine Foundation, Великобритания), которая прогнозировала риск хромосомных аномалий (ХА), развития ПЭ и ЗРП в каждом конкретном случае.

2.7 Инструментальные методы исследования

Всем участницам исследования проводились трансабдоминальные и/или трансвагинальные УЗИ на аппаратах General Electric Voluson E6/E8/S10 (General Electric Company, США) с использованием конвексного датчика C1-5-D/C-1-5-RS с частотой 2-5 МГц или микроконвексного универсального внутриволостного датчика IC5-9D (частота 3,6-9,0 МГц)/IC9-RS (частота 2,9-9,7 МГц). Цветовое доплерометрическое исследование кровотока проводили в режиме направленного цветового и энергетического картирования.

На сроке беременности 18-20 недель 6 дней выполнялся ультразвуковой скрининг второго триместра. На данном скрининге: измерялись БПР, лобно-затылочный размер (ЛЗР), ОГ, размеры мозжечка, заднего рога, окружность живота, ДлБ, длина плечевой кости, БПР/ЛЗР, БПР/ДлБ, длина сомкнутой части

цервикального канала; оценивались предполагаемая масса, ЧСС, положение и анатомическое строение плода, расположение и структура плаценты, количество сосудов пуповины, прикрепление пуповины к плаценте, ИАЖ, при доплерометрии – ПИ в маточных артериях и артериях пуповины.

В третьем триместре беременным дополнительно выполнялось УЗИ плода с доплерометрией для выявления пороков развития, ДФ, ЗРП, нарушений кровотока в маточных артериях и сосудах пуповины, а также измерения ИАЖ.

Во время беременности и родов состояние плода также оценивалось по показателям КТГ. Для проведения исследования использовали аппарат COROMETRICS (General Electric Company, США) с анализом базальной ЧСС плода, вариабельности базального ритма, акцелераций, децелераций. Кардиотокографические кривые оценивались по классификации Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO, 2015), а именно:

- «Нормальный тип (плод без гипоксии/ацидоза) КТГ характеризуется базальным ритмом 110-160 уд/мин, вариабельностью 5-25 уд/мин, отсутствием повторных децелераций; наличие акцелераций указывает на отсутствие у плода гипоксии и ацидоза»;
- «Сомнительный тип (низкая вероятность гипоксии/ацидоза) характеризуется отсутствием хотя бы одной из характеристик нормального типа кривой, но также отсутствием патологических»;
- «Патологический тип (высокая вероятность гипоксии/ацидоза) характеризуется базальным ритмом < 100 уд/мин; снижением вариабельности > 50 мин, или повышением вариабельности > 30 мин, или синусоидальным ритмом > 30 мин; повторными поздними или пролонгированными децелерациями > 30 мин или > 20 мин, если снижена вариабельность; или наличием одной пролонгированной децелерации > 5 мин; децелерации считают повторными, когда они сочетаются более чем с 50% маточных сокращений».

Сомнительный и патологический типы КТГ являлись показателем гипоксии плода.

2.8 Статистическая обработка полученных результатов

Для статистической обработки данных была выбрана компьютерная программа IBM SPSS Statistics 26 компании International Business Machines (IBM), США.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению: при числе исследуемых менее 50 – с помощью критерия Шапиро – Уилка, при числе исследуемых более 50 – с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса.

Количественные показатели при нормальном распределении указывали в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), а при отличном от нормального – в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (O1-Q3).

При нормальном распределении количественных показателей для выявления достоверности различий между параметрами случайных величин двух групп использовали t-критерий Стьюдента или t-критерий Стьюдента в модификации Уэлча. Выбор варианта t-критерия зависел от равенства дисперсий сравниваемых выборок, оцениваемого с помощью критерия Левиня. При сравнении нескольких групп (больше двух) применяли F-критерий Фишера (при однородных дисперсиях) или F-критерий Уэлча (при разнородных дисперсиях). Если выявляли статистически значимые различия, выполняли post-hoc анализ (апостериорные сравнения групп попарно). Выбор апостериорного критерия зависел от равенства дисперсий сравниваемых выборок: при однородных дисперсиях применяли критерий Шеффе, при разнородных – критерий Геймса – Хауэлла. При распределении количественных показателей, отличном от нормального, для выявления достоверности различий между параметрами двух групп прибегали к критерию Манна – Уитни, более двух групп – критерию Краскела – Уоллиса.

Для всех качественных признаков указывали абсолютные и относительные частоты (%). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности при значениях ожидаемого явления менее 10 выполняли с помощью точного критерия Фишера, при значениях ожидаемого явления > 10 – с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки количественной меры эффекта при

сравнении относительных показателей использовали параметр отношения шансов с 95%-м доверительным интервалом (ОШ; 95%-й ДИ).

Сравнение группы «случай – контроль» проводили методом *matched casecontrol study* или псевдорандомизацией по методу PSM (сопоставление оценок склонности).

Для всех показателей статистически значимым различием считался уровень $p < 0,05$.

Для оценки диагностической значимости количественных переменных при прогнозировании бинарного исхода использовали ROC-анализ. Разделяющее значение количественного признака в точке *cut-off* определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

Прогностическая модель риска возникновения ГСД у женщин с ожирением была выполнена методом дискриминантного анализа (2):

$$y = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + a_0, \quad (2)$$

где: y – значение дискриминантной функции, характеризующее вероятность развития ГСД у женщин с ожирением, $x_1 \dots x_n$ – независимые показатели (факторы), $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты, a_0 – const, постоянная.

Пороговое значение дискриминантной функции (константа дискриминации), бинарно разделяющая исследуемых на группы по риску развития ГСД, определялась как значение функции, равноудаленное от центроидов (средние значения y в группах). Статистическая значимость различий центроидов определялась при помощи коэффициента λ Уилкса. Оценка прогностической значимости моделей основывалась на определении чувствительности и специфичности.

Глава 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДУЕМЫХ ПАЦИЕНТОК

3.1 Распространенность нарушений углеводного обмена во время беременности в Московском мегаполисе

ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ» имеет в своем составе 14 женских консультаций, которые обеспечивают диспансерное наблюдение и амбулаторную помощь женщинам Юго-Восточного, Восточного и Центрального административных округов города Москвы. Кроме того, на территории больницы базируется родильный дом, оказывающий квалифицированную медицинскую помощь беременным с СД. На основании отчетной документации женских консультаций изучена распространенность СД в популяции беременных Московского мегаполиса за 2021–2023 гг. Полученное количество беременных, соотносилось с общим числом женщин, вставших на учет и закончивших беременность в течение отчетного года. Проведен также подробный анализ по структуре гипергликемий во время беременности с указанием форм диабета: СД 1 типа/2 типа, ГСД.

В 2021 г. на учете по беременности состояло 6456 женщин, у которых завершилась беременность. В данной когорте у 879 пациенток имелся СД: 40 из них были с СД 1 типа, 839 – с выявленным ГСД. 135 беременным с гестационным диабетом с целью коррекции углеводных нарушений понадобилась инсулинотерапия. Женщин с СД 2 типа не было. Распространенность ГСД на 2021 г. составила 12,9%. Полученные данные представлены на Рисунке 2.

В 2022 г. встало на учет 6024 беременных, из которых у 609 наблюдалось нарушение углеводного обмена: у 42 – СД 1 типа, у 4 – СД 2 типа, у 563 – ГСД (426 – на диетотерапии, 137 – на инсулинотерапии). Распространенность ГСД в 2022 г. – 9,3% (Рисунок 3).

В 2023 г. завершили беременность 8258 женщин: 863 страдали СД. Среди пациенток с диабетом у 25 был СД 1 типа, у 3 – СД 2 типа, у 835 – ГСД (652 – на диетотерапии, 183 – на инсулинотерапии). Распространенность гестационного диабета в 2023 г. достигла 10,1% (Рисунок 4).

Нарушения углеводного обмена у беременных в 2021 г. (n=879)

- СД 1 типа (n=40)
- ГСД на диетотерапии (n=704)
- ГСД на инсулинотерапии (n=135)

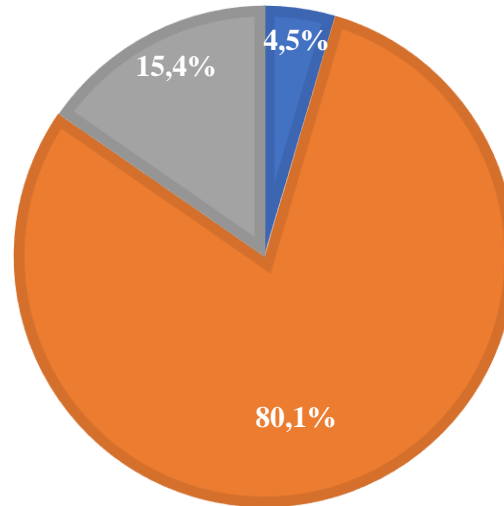


Рисунок 2 – Структура нарушений углеводного обмена у беременных за 2021 г., вставших на учет в женские консультации и закончивших беременность

Нарушения углеводного обмена у беременных в 2022 г. (n=609)

- СД 1 типа (n=42)
- СД 2 типа (n=4)
- ГСД на диетотерапии (n=426)
- ГСД на инсулинотерапии (n=137)

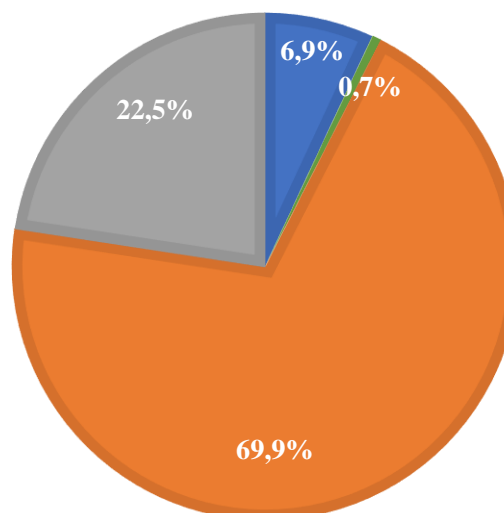


Рисунок 3 – Структура нарушений углеводного обмена у беременных за 2022 г., вставших на учет в женские консультации и закончивших беременность

Нарушения углеводного обмена у беременных в 2023 г. (N=863)

- СД 1 типа (n=25)
- СД 2 типа (n=3)
- ГСД на диетотерапии (n=652)
- ГСД на инсулинотерапии (n=183)

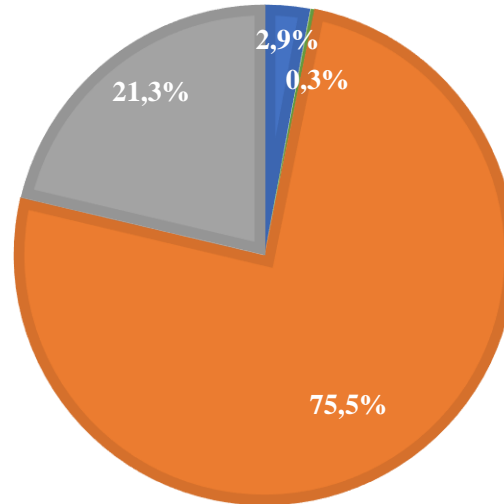


Рисунок 4 – Структура нарушений углеводного обмена у беременных за 2023 г., вставших на учет в женские консультации и закончивших беременность

3.2 Клинико-anamнестическая характеристика исследуемых женщин

В данном разделе представлена клинико-anamнестическая характеристика 48 беременных с ожирением и ГСД, 117 – с ожирением и без ГСД и 136 – без нарушений жирового и углеводного обмена.

Возраст обследуемых беременных и распределение участниц по возрастным группам представлены в Таблицах 1-2. С помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса была установлена нормальность распределения изучаемого показателя в исследуемых группах, поэтому использовались методы параметрической статистики. Различия, в зависимости от наличия ожирения и ГСД, как в возрасте беременных, так и в распределении их по возрастным группам были статистически незначимы ($p > 0,05$).

Возраст супругов имел распределение, отличное от нормального, поэтому для описания использовались методы непараметрической статистики (Таблица 3). При сравнении возраста супругов в исследуемых группах статистически значимого различия выявлено не было ($p = 0,501$).

Таблица 1 – Средний возраст обследованных женщин

Группа	Возраст беременных, полных лет		p
	M±SD	95% ДИ	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	30,4±7,0	26,7-34,2	0,099
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	32,2±4,8	30,7-33,8	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	29,8±5,1	28,6-31,1	

Таблица 2 – Распределение женщин по возрасту

Группа	Возрастные группы, лет										p
	Младше 20		20–24		25–29		30–34		35 и старше		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	3	6,25	3	6,25	21	43,75	6	12,5	15	31,25	0,316
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	0	0	6	5,13	30	25,64	39	33,33	42	35,9	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	2	1,5	12	8,8	50	36,8	48	35,3	24	17,6	

Таблица 3 – Возраст супругов беременных

Группа	Возраст супругов, полных лет		p
	Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	33,5	30,5-37,5	0,501
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	34,0	31,0-38,0	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	33,5	30,0-36,0	

Сравнение национальной принадлежности пациенток между группами показано в Таблице 4. Доля русских женщин превалировала в исследовании.

Статистически значимых различий по данному признаку не выявлено ($p=0,097$)
 Распределение обследованных женщин по национальности продемонстрировано на Рисунке 5.

Таблица 4 – Национальная принадлежность

Группа	Доля русских женщин		p
	абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	42	87,5	0,097
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	93	79,5	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	84	61,8	

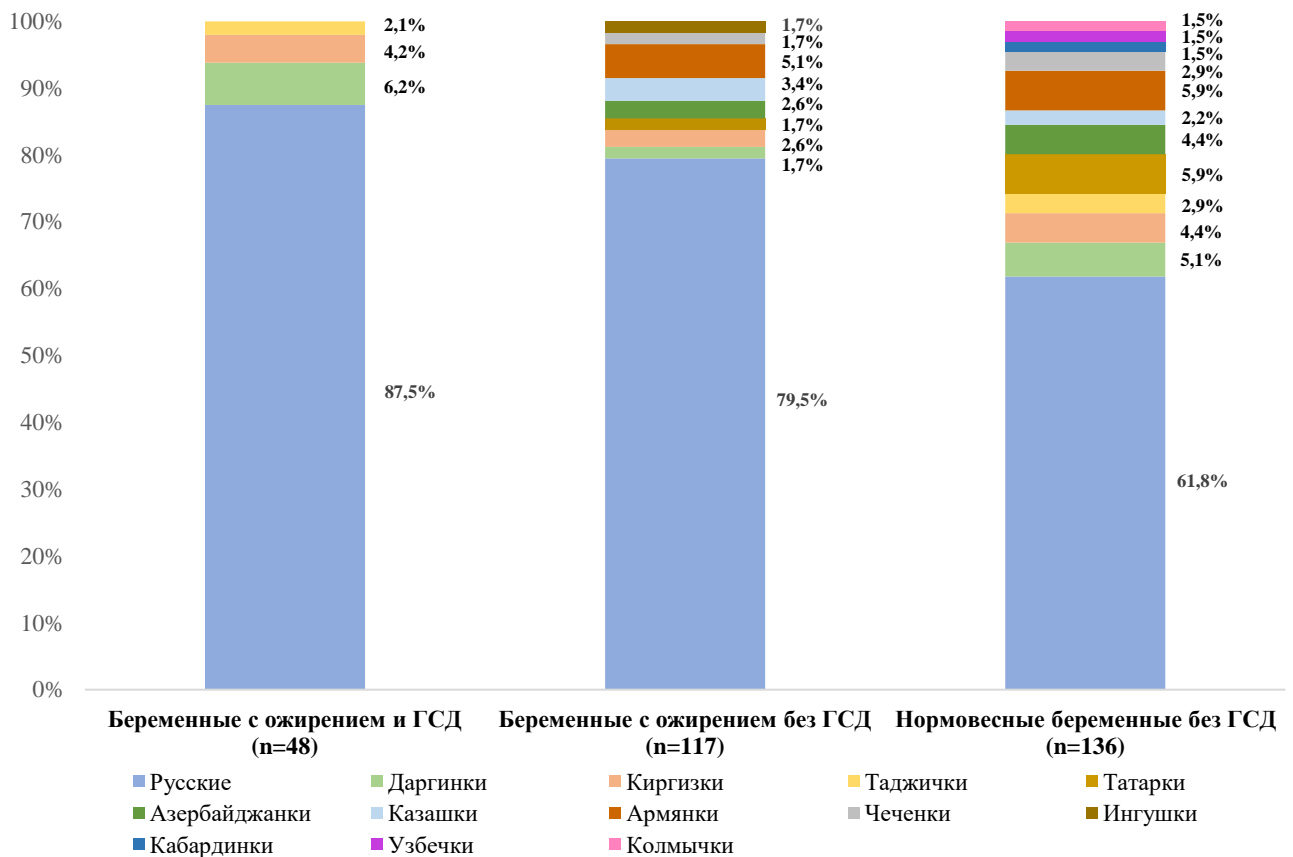


Рисунок 5 – Распределение женщин по национальной принадлежности

При оценке семейного положения женщин в исследуемых группах обнаружено, что большая часть женщин была замужем (Таблица 5). Статистически значимых различий в частоте зарегистрированных браков между группами не выявлено ($p=0,567$).

Таблица 5 – Семейное положение обследованных женщин

Группа	Зарегистрированный брак		p
	абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	45	93,8	0,567
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	87	78,4	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	116	85,3	

Распределение обследованных женщин по уровню образования представлено в Таблице 6. Согласно полученным данным статистически значимой разницы в уровне образования выявлено не было ($p=0,522$).

Таблица 6 – Распределение обследованных женщин по уровню образования

Группа	Уровень образования								p
	Среднее		Среднее специальное		Неоконченное высшее		Высшее		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	9	18,75	6	12,5	0	0	33	68,75	0,522
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	33	28,2	18	15,4	3	2,6	63	53,8	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	22	16,2	26	19,1	18	13,2	70	51,5	

Исследование физической активности в зависимости от группы женщин показано в Таблице 7. При сравнении данного показателя были получены статистические значимые различия ($p=0,001$). Выявленные различия были обусловлены более высокой приверженностью к умеренной физической активности среди нормовесных участниц по сравнению с женщинами с ожирением как с ГСД, так и без данного заболевания ($p_{1-3}=0,041$ и $p_{2-3}=0,006$).

Частота работающих женщин в обследуемых группах представлена в Таблице 8. Распределение пациенток по наличию работы не выявило статистически значимой разницы ($p=0,272$).

Таблица 7 – Физическая активность обследованных женщин

Группа	Доля женщин, приверженных к умеренной физической активности		p
	абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	1	2,1	0,001* p ₁₋₃ =0,041* p ₂₋₃ =0,006*
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	9	7,7	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	46	33,8	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 8 – Частота работающих женщин в обследованных группах

Группа	Доля работающих женщин		p
	абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	30	62,5	0,272
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	87	74,4	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	82	60,3	

Частота курения среди обследованных женщин представлена в Таблице 9. Из таблицы видно, что данный показатель не имел статистически значимой разницы между группами (p=0,546).

Таблица 9 – Частота курения среди обследованных женщин

Группа	Доля курящих женщин		p
	абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	12	25,0	0,546
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	30	25,6	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	22	16,2	

Вместе с тем в данном исследовании проведено сравнение сроков беременности при первой явке в женскую консультацию (Таблица 10). Распределение изучаемых признаков отличное от нормального. Результаты сроков беременности представлены в днях, рассчитанных по дате первого дня последней менструации. Срок первой явки в женскую консультацию не имел в группах статистического значимого различия ($p=0,455$).

Таблица 10 – Срок гестации при первой явке в женскую консультацию

Группа	Срок гестации, дней		p
	Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	48,5	39,0-60,0	0,455
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	44,0	36,0-56,0	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	47,5	37,0-64,5	

Возраст менархе обследованных женщин имел распределение, отличное от нормального (Таблица 11). Оценка данного показателя показала, что статистических различий в группах обнаружено не было ($p=0,186$).

Таблица 11 – Возраста менархе обследованных женщин

Группа	Возраст менархе, полных лет		p
	Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	13,0	11,5-14,0	0,186
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	13,0	12,0-14,0	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	13,5	12,0-14,0	

Оценка регулярности менструального цикла, продолжительности, умеренности и болезненности менструации представлена в Таблице 12. Статистически значимых различий по данным признакам выявлено не было ($p=0,438$, $p=0,676$, $p=0,214$ и $p=0,329$ соответственно).

Таблица 12 – Характеристика менструальной функции

Группа	Регулярный менструальный цикл		р	Нормальная продолжительность менструации		р	Умеренные менструации		р	Болезненные менструации		р
	абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	42	87,5	0,438	45	93,8	0,676	39	81,3	0,214	15	31,3	0,329
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	87	74,4		111	94,9		105	89,7		24	20,5	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	122	89,7		132	97,1		130	95,6		52	38,2	

Возраст начала половой жизни показан в Таблице 13. Возраст коитархе в среднем составил 18 лет во всех исследуемых группах, статистических различий не выявлено ($p=0,329$).

Таблица 13 – Возраст начала половой жизни обследованных женщин

Группа	Возраст начала половой жизни, полных лет		p
	Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	18,0	17,0-19,0	0,329
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	18,0	17,0-19,0	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	18,0	18,0-20,5	

При изучении репродуктивного анамнеза беременных (Таблица 14) установлено, что среди пациенток с ожирением и ГСД большая часть имела роды в анамнезе в сравнении с беременными с нормальной массой тела и без ГСД (различия статистически значимы, $p=0,040$). Достоверных различий в частоте искусственных абортов, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся и внематочных беременностей обнаружено не было ($p=0,755$, $p=0,872$, $p=0,626$ и $p=0,385$ соответственно).

Сравнение частоты крупных детей в анамнезе среди рожавших женщин представлен в Таблице 15. Статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,108$).

Семейный анамнез по СД статистически значимо различался в исследуемых группах ($p=0,030$). Так, 31,3% женщин с ожирением и ГСД имели отягощенный анамнез по диабету, в сравнении с беременными с нормальной массой тела и без ГСД, у которых семейный анамнез по данному заболеванию был отягощен у 5,9% ($p=0,019$). Таким образом, прослеживается прямая связь по наследованию предрасположенности к нарушениям углеводного обмена у пациенток с ожирением (Таблица 16).

Таблица 14 – Репродуктивный анамнез обследованных женщин

Группа	Роды		р	Артифици- альные аборты		р	Самопро- извольные выкидыши		р	Неразвиваю- щиеся беременности		р	Внематочные беременности		р
	абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	33	68,7	<0,001* p ₁₋₃ =0,040* p ₂₋₃ =0,040*	12	25,0	0,755	6	12,5	0,872	9	18,8	0,626	3	6,3	0,385
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	75	64,1		30	25,6		12	10,3		18	15,4		0	0	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	52	38,2		28	20,6		12	8,8		22	16,2		4	2,9	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).															

Таблица 15 – Частота крупных детей в анамнезе среди рожавших женщин

Группа	Доля рождения крупных детей в анамнезе		p
	абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=33)	3	9,1	0,108
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=75)	12	16,0	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=52)	2	3,8	

Таблица 16 – Наследственность по сахарному диабету у обследованных женщин

Группа	Доля сахарного диабета у ближайших родственников		p
	абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	15	31,3	0,030* p ₁₋₃ =0,019*
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	18	15,4	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	8	5,9	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Исследовались также САД и ДАД при первой явке в женскую консультацию (Таблица 17). Распределение данных показателей в обследуемых группах было отличное от нормального. Отмечались статистически значимые различия САД и ДАД у исследуемых ($p < 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно). При сравнении групп попарно было установлено, что САД и ДАД у женщин с ожирением в двух группах (с ГСД/без ГСД) были существенно выше, чем у беременных с нормальной массой тела и без нарушения углеводного обмена (для САД – $p_{1-3} < 0,001$ и $p_{2-3} = 0,043$; для ДАД – $p_{1-3} = 0,013$ и $p_{2-3} = 0,018$).

Значения ОТ беременных при первой явке в женскую консультацию имели распределение, отличное от нормального. При сравнении беременных с нормальной массой тела и ожирением по размерам ОТ при первой явке в женскую консультацию были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Таблица 17 – Артериальное давление при первой явке в женскую консультацию

Группа	Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.		р	Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.		р
	Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	120,0	117,5-122,5	<0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ =0,043*	80,0	70,0-81,5	p=0,001* p ₁₋₃ =0,013* p ₂₋₃ =0,018*
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	115,0	110,0-120,0		78,0	70,0-81,0	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	111,5	105,5-116,0		70,0	66,5-77,0	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Значения ОТ среди беременных с ожирением были существенно выше, чем у беременных с нормальным весом (Таблица 18).

Таблица 18 – Окружность талии беременных при первой явке в женскую консультацию

Группа	Окружность талии, см		р
	Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	97,5	93,5-111,0	<0,001* p ₁₋₃ <0,001* p ₂₋₃ <0,001*
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	96,0	94,0-99,0	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	80,0	76,0-84,0	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Размеры таза в обследуемых группах имели «ненормальное» распределение. При сравнении групп были установлены статистически значимые различия (для *distantia spinarum* p<0,001, *distantia cristarum* – p<0,001, *distantia intertrochanterica* – p=0,006). Размеры таза при наружной пельвиометрии у женщин с ожирением в группах с ГСД и без гестационного диабета были больше, чем у пациенток с нормальной массой тела и без ГСД. Медианы *distantia spinarum*, *distantia cristarum*,

distantia intertrochanterica в группе женщин с нормальным весом и без нарушений углеводного обмена были 25-28-31, тогда как у пациенток с ожирением и ГСД эти значения были статистически значимо выше и составили 27-29-32,5 ($p_{1-3}=0,002$, $p_{1-3}=0,007$, $p_{1-3}=0,020$ соответственно). У беременных с ожирением и без ГСД достоверно различались *distantia spinarum* и *distantia cristarum*, в сравнении с нормовесными женщинами без гестационного диабета ($p_{2-3}=0,010$ и $p_{2-3}=0,007$ соответственно). Данные изучаемые показатели представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Размеры таза обследованных женщин

Группа	Distantia spinarum, см		p	Distantia cristarum, см		p	Distantia intertrochanterica, см		p
	Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	27,0	25,5-28,0	<0,001* $p_{1-3}=0,002^*$ $p_{2-3}=0,010^*$	29,0	28,0-31,0	<0,001* $p_{1-3}=0,007^*$ $p_{2-3}=0,007^*$	32,5	31,5-33,5	$p=0,006^*$ $p_{1-3}=0,020^*$
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	26,0	25,0-27,0		29,0	28,0-29,0		32,0	31,0-33,0	
4. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	25,0	24,0-26,0		28,0	27,0-28,0		31,0	30,0-32,0	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

Величины наружной конъюгаты и индекса Соловьева в обследуемых группах также статистически значимо различались ($p<0,001$). Значения данных измерений были достоверно выше в группах беременных с ожирением с ГСД/без ГСД, чем у нормовесных женщин без гестационного диабета. Уровень значимости при сравнении наружной конъюгаты в исследуемых группах составил $p_{1-3}=0,002$ и $p_{2-3}<0,001$, при сравнении индекса Соловьева – $p_{1-3}<0,001$ и $p_{2-3}=0,006$ (Таблица 20).

Изучение частоты прегравидарной подготовки обследованных женщин показано в Таблице 21. Статистически значимых различий по данному показателю выявлено не было ($p=0,212$).

Таблица 20 – Наружная конъюгата и индекс Соловьева обследованных женщин

Группа	Conjugata externa, см		p	Индекс Соловьева, см		p
	Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	21,0	20,0-22,0	< 0,001* p ₁₋₃ =0,002 p ₂₋₃ <0,001	17,0	15,5-17,0	< 0,001* p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,006
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	21,0	20,0-22,0		16,0	16,0-17,0	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	20,0	19,0-21,0		15,0	15,0-16,0	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 21 – Прегравидарная подготовка в обследуемых группах

Группа	Доля женщин, проходивших прегравидарную подготовку		p
	абс.	%	
Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	18	37,5	0,212
Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	33	28,2	
Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	38	27,9	

Кроме того, в группах оценивался срок начала приема витаминов в дозах, рекомендуемых клиническим протоколом «Прегравидарная подготовка» (2020 г.): 400 мкг фолиевой кислоты, 600 МЕ витамина D и 150 мкг калия йодида в сутки (Таблица 22). Сравнение сроков начала витаминизации не выявило статистически значимых различий (p=0,513).

Таблица 22 – Срок начала приема витаминов в обследуемых группах

Группа	Срок начала приема витаминов										p
	До беременности		До 5 нед. 6 дн.		С 6 нед. до 11 нед. 6 дн.		С 12 нед. и выше		Не принимали витамины		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	18	37,5	6	12,5	18	37,5	3	6,25	3	6,25	0,513
Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	36	30,8	30	25,6	48	41,0	3	2,6	0	0	
Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	38	27,9	30	22,1	62	45,6	4	2,9	2	1,5	

Структура гинекологических заболеваний продемонстрирована в Таблице 23. При исследовании распространенности гинекологических заболеваний в анамнезе у обследованных женщин в зависимости от наличия ожирения и ГСД были получены статистически значимые различия по АМК ($p=0,038$) и аденомиозу ($p=0,043$). Выявленные различия были обусловлены более высокой частотой данных заболеваний в группе женщин с ожирением и ГСД в сравнении с женщинами с нормальным весом и без нарушений углеводного обмена (для АМК $p_{1-3}=0,044$, для аденомиоза $p_{1-3}=0,041$).

Распространенность экстрагенитальных заболеваний в обследуемых группах представлен в Таблице 24. Статистически значимые различия были выявлены по частоте встречаемости следующих заболеваний: хронический панкреатит (ХП), ХАГ, остеохондроз позвоночника ($p=0,007$, $p=0,016$ и $p=0,018$ соответственно). ХП достоверно чаще встречался у беременных с ожирением и ГСД по сравнению с нормовесными женщинами без диабета ($p<0,001$). ХАГ и остеохондрозом позвоночника чаще страдали женщины с ожирением как с ГСД, так и без данного заболевания, чем пациентки с нормальной массой тела и без ГСД (для ХАГ $p_{1-3}=0,029$ и $p_{2-3}=0,026$; для остеохондроза $p_{1-3}=0,048$ и $p_{2-3}=0,048$).

Таблица 23 – Структура гинекологических заболеваний у обследованных в анамнезе

Группа	Аномальное маточное кровотечение (МКБ-10: N92.0, N92.3)		p	Аденомиоз (МКБ-10: N80.0)		p	Миома матки (МКБ-10: D25)		p	Синдром поликистозных яичников (МКБ-10: E28.2)		p
	абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	12	25,0	0,038* p ₁₋₃ =0,044*	18	37,5	0,043* p ₁₋₃ =0,041*	3	6,3	0,337	3	6,3	0,933
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	18	15,4		27	23,1		24	20,5		9	7,7	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	6	4,4		14	10,3		18	13,2		8	5,9	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 24 – Структура экстрагенитальных заболеваний в обследуемых группах

Группа	Гипотиреоз (МКБ-10: E03)		p	Хронический гастрит (МКБ-10: K29.3)		p	Хронический панкреатит (МКБ-10: K86.1)		p	Жировой гепатоз (МКБ-10: K76.0)		p	Хроническая артериальная гипертензия (МКБ-10: O10)		p	Хронический пиелонефрит (МКБ-10: N11.0, N11.1)		p	Остеохондроз позвоночника (МКБ-10: M42.1)		
	абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	3	6,3	0,907	21	43,8	0,558	18	37,5	0,007* p ₁₋₃ <0,001*	3	6,3	0,163	12	25,0	0,016* p ₁₋₃ =0,029* p ₂₋₃ =0,026*	9	18,8	0,480	24	50,0	0,018* p ₁₋₃ =0,048* p ₂₋₃ =0,048*
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	18	15,4		33	28,2		15	12,8		6	5,1		27	23,1		18	15,4		51	43,6	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	20	14,7		36	26,5		8	5,9		0	0		8	5,9		14	10,3		28	20,6	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Проводилась оценка баллов по шкале перинатального риска при постановке женщин на учет по беременности (Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н., 2018). Числовые значения баллов имели распределение, отличное от нормального (Таблица 25). Отмечались статистически значимые различия в общем количестве баллов у исследуемых ($p=0,024$). При сравнении групп попарно было установлено, что женщины с ожирением и ГСД, а также без нарушения углеводного обмена имели значительно выше баллы перинатального риска, чем нормовесные беременные без гестационного диабета ($p_{1-3}=0,025$, $p_{2-3}=0,014$).

Таблица 25 – Подсчет баллов перинатального риска при постановке женщин на учет по беременности

Группа	Количество баллов		p
	Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	13,5	9,0-18,5	0,024* $p_{1-3}=0,025$ $p_{2-3}=0,014$
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	13,0	9,0-16,0	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	9,0	5,0-14,0	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

3.3 Особенности течения беременности у исследуемых женщин

Количественные показатели прибавки массы тела по триместрам и ОПВ имели «ненормальное» распределение (Таблица 26). При сравнении динамики прибавки веса в обследуемых группах выявлены статистически значимые различия в увеличении веса во втором триместре беременности и общей прибавке ($p=0,004$ и $p=0,022$ соответственно). Обнаружено, что у пациенток с ожирением и ГСД во втором триместре значительно меньше отмечался прирост веса по сравнению с нормовесными беременными без нарушений углеводного обмена ($p_{1-3}=0,032$). ОПВ также статистически значимо была меньше в группе женщин с ожирением и ГСД, чем у беременных с нормальным весом и без гестационного диабета ($p_{1-3}=0,012$).

Таблица 26 – Прибавка массы тела за беременность

Группа	Прибавка веса в I триместре, кг		p	Прибавка веса во II триместре, кг		p	Прибавка веса в III триместре, кг		p	Общая прибавка веса за беременность, кг		p
	Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	0,5	-2,25-1,5	0,270	5,0	3,0-6,5	0,004* p ₁₋₃ =0,032*	4,75	2,5-6,0	0,569	10,25	6,0-13,25	0,022* p ₁₋₃ =0,012*
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	1,0	0,0-1,5		5,5	3,5-8,0		5,0	4,0-7,0		11,5	10,0-15,0	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	1,0	0,35-2,0		7,0	6,0-8,0		5,5	4,0-7,25		13,5	11,0-16,25	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

При исследовании частоты встречаемости типов ГСД среди беременных с ожирением было выявлено, что в данной когорте превалировал ГСД на инсулинотерапии, который был у 54,2% женщин.

Сравнение структуры осложнений течения беременности в обследуемых группах показана в Таблице 27. Выявлены статистически значимые различия по возникновению ПЭ, ВХБ, НМПК и многоводия ($p=0,001$, $p=0,011$, $p=0,038$ и $p=0,002$ соответственно). ПЭ встречалась чаще в группе женщин с ожирением и ГСД, а также без данного заболевания, в сравнении с распространенностью данной нозологии у беременных с нормальной массой тела и без нарушений углеводного обмена ($p_{1-3}=0,019$ и $p_{2-3}=0,002$ соответственно). ВХБ чаще был у женщин с ожирением и ГСД по сравнению с нормовесными пациентками без ГСД ($p_{1-3}=0,012$). НМПК значимо больше имело частоту у беременных с ожирением и без ГСД по сравнению с пациентками с нормальной массой тела и без нарушений углеводного обмена ($p_{2-3}=0,040$). Многоводие достоверно чаще встречалось у пациенток с ожирением и ГСД, чем у нормовесных женщин ($p_{1-3}=0,001$). Значимых различий в частоте встречаемости анемии, угрозы самопроизвольного выкидыша, рвоты беременных, угрожающих ПР, ЗРП, дистресса плода и маловодия между группами выявлено не было.

3.4 Особенности течения родов и послеродового периода

Сроки родов в обследуемых группах, представленные в неделях беременности, имели распределение, отличное от нормального (Таблица 28). Сравнение данного показателя по группам не выявило статистически значимых различий ($p=0,836$).

Изучение частоты программированных родов в обследуемых группах показана в Таблице 29. При сравнении данной частоты были выявлены статистически значимые различия ($p=0,004$). Данные различия обусловлены высокой частотой программированных родов у беременных с ожирением в обеих группах по сравнению с женщинами с нормальной массой тела и без ГСД ($p_{1-3}=0,028$ и $p_{2-3}=0,013$).

Таблица 27 – Структура осложнений течения беременности в обследуемых группах

Группа	Анемия (МКБ-10: O99.0)		p	Угроза самопроизвольного выкидыша (МКБ-10: O20.0)		p	Рвота беременных (МКБ-10: O21.0)		p	Угрожающие преждевременные роды (МКБ-10: O47.0)		p	Преэклампсия (МКБ-10: O11, O14)		p	Внутрипеченочный холестаз беременных (МКБ-10: O26.6)		p
	абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	3	6,3	0,267	15	31,3	0,970	6	12,5	0,189	10	20,8	0,295	22	45,8	0,001* p ₁₋₃ =0,019* p ₂₋₃ =0,002*	12	25,0	0,011* p ₁₋₃ =0,012*
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	15	12,8		39	33,3		36	30,8		27	23,1		60	51,3		10	8,5	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	18	13,2		63	30,9		20	14,7		14	10,3		24	17,6		4	2,9	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).																		

Продолжение таблицы 27 – Структура осложнений течения беременности в обследуемых группах

Группа	Нарушение маточно-плацентарного кровотока (МКБ-10: O43.8)		p	Задержка роста плода (МКБ-10: O36.5)		p	Дистресс плода (МКБ-10: O36.3)		p	Маловодие (МКБ-10: O41.0)		p	Многоводие (МКБ-10: O40)		p
	абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	9	18,8	0,038* p ₂₋₃ =0,040*	6	12,5	0,840	3	6,3	0,906	6	12,5	0,971	18	37,5	0,002* p ₁₋₃ =0,001*
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	39	33,3		9	7,7		6	5,1		18	15,4		12	10,3	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	18	13,2		12	8,8		10	7,4		16	11,8		6	4,4	

Таблица 28 – Срок родов в обследуемых группах

Группа	Срок родов, нед.		p
	Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	39,3	38,2-39,5	0,836
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	39,4	38,4-40,5	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	39,6	39,0-40,4	

Таблица 29 – Частота программированных родов в обследуемых группах

Группа	Доля программированных родов		p
	абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	19	39,6	0,004* p ₁₋₃ =0,028* p ₂₋₃ =0,013*
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	48	41,0	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	20	14,7	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).			

Продолжительность родов оценивалась у женщин, рожавших через естественные родовые пути, и представлена в минутах (Таблица 30). Данный количественный показатель имел «ненормальное» распределение. При сравнении продолжительности родов по периодам в обследуемых группах статистически значимых различий выявлено не было (p>0,05).

Частота КС в группах продемонстрирована в Таблице 31. При анализе количества выполненных оперативных родоразрешений в группах были выявлены статистически значимые различия (p=0,047). Операция КС выполнялась достоверно чаще беременным с ожирением и ГСД, чем нормовесным женщинам без ГСД (p₁₋₃=0,012). Распределение КС по неотложности (плановое, запланированное, экстренное) и структура показаний к операции представлена на Рисунках 6-7. У женщин с ожирением превалировало запланированное КС после программированных родов. Частым показанием к абдоминальному родоразрешению в группах пациенток с ожирением как с ГСД, так и без данного заболевания служила слабость родовой деятельности, тогда как в группе нормовесных женщин – дистресс плода.

Таблица 30 – Продолжительность родов в обследуемых группах

Группа	I период родов, мин		p	II период родов, мин		p	III период родов, мин		p	Общая продолжительность родов, мин		p
	Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=27)	390,0	272,5-550,0	0,277	25,0	20,0-30,0	0,099	10,0	10,0-10,0	0,107	430,0	307,5-585,0	0,225
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=84)	390,0	270,0-452,5		20,0	19,0-28,0		10,0	10,0-10,0		420,0	307,5-485,0	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=116)	300,0	262,5-457,5		27,5	20,0-30,0		10,0	10,0-15,0		352,5	295,0-510,0	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 31 – Частота кесаревых сечений в обследуемых группах

Группа	Доля кесаревых сечений		p
	абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	21	43,8	0,047* p ₁₋₃ =0,012*
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	33	28,2	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	20	14,7	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

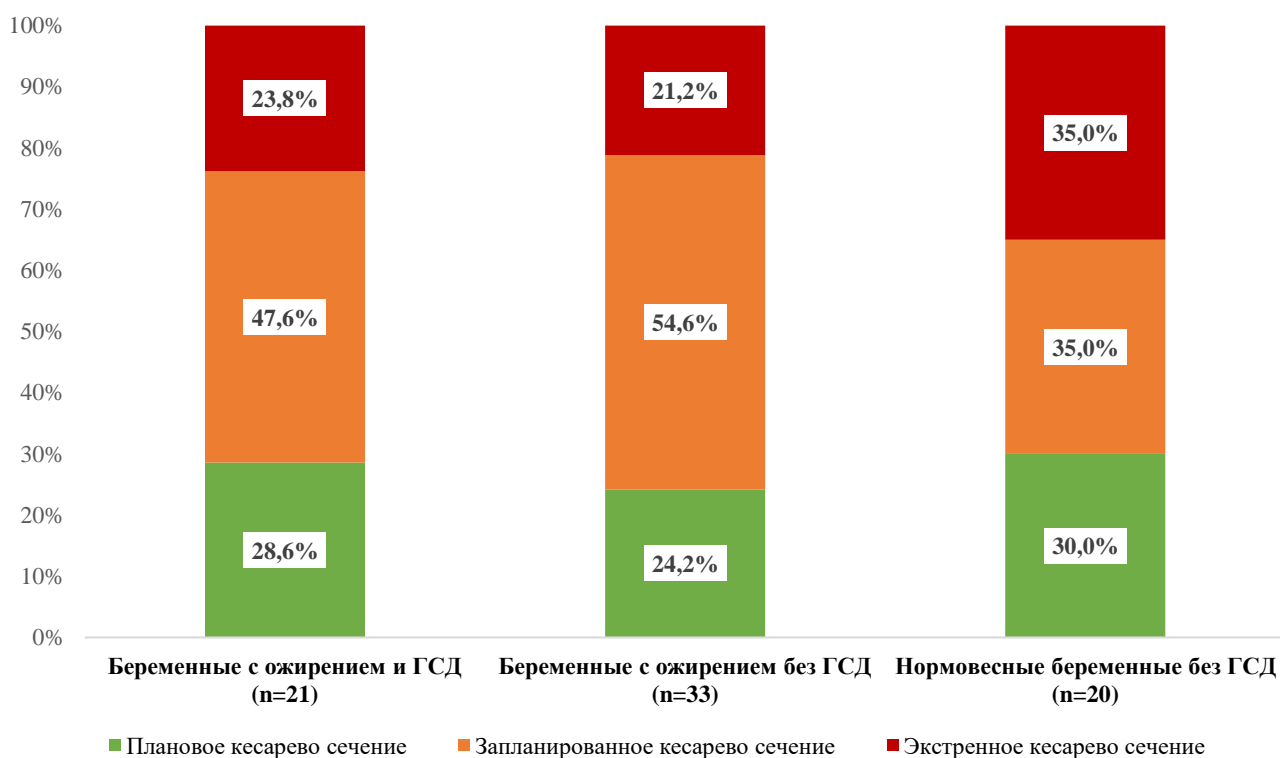


Рисунок 6 – Распределение абдоминального родоразрешения в обследуемых группах по неотложности выполнения

Структура акушерских осложнений у рожавших женщин через естественные родовые пути продемонстрирована в Таблице 32. Сравнивая частоту встречаемости гипотонического кровотечения, разрыва влагалища и промежности между группами, статистически значимых различий выявлено не было, тогда как по частоте разрывов шейки матки эти различия обнаружены ($p=0,001$). Разрывы шейки матки встречались чаще у женщин с ожирением и ГСД, в сравнении с группами пациенток без нарушений углеводного обмена ($p_{1-2}=0,019$, $p_{1-3}=0,005$).

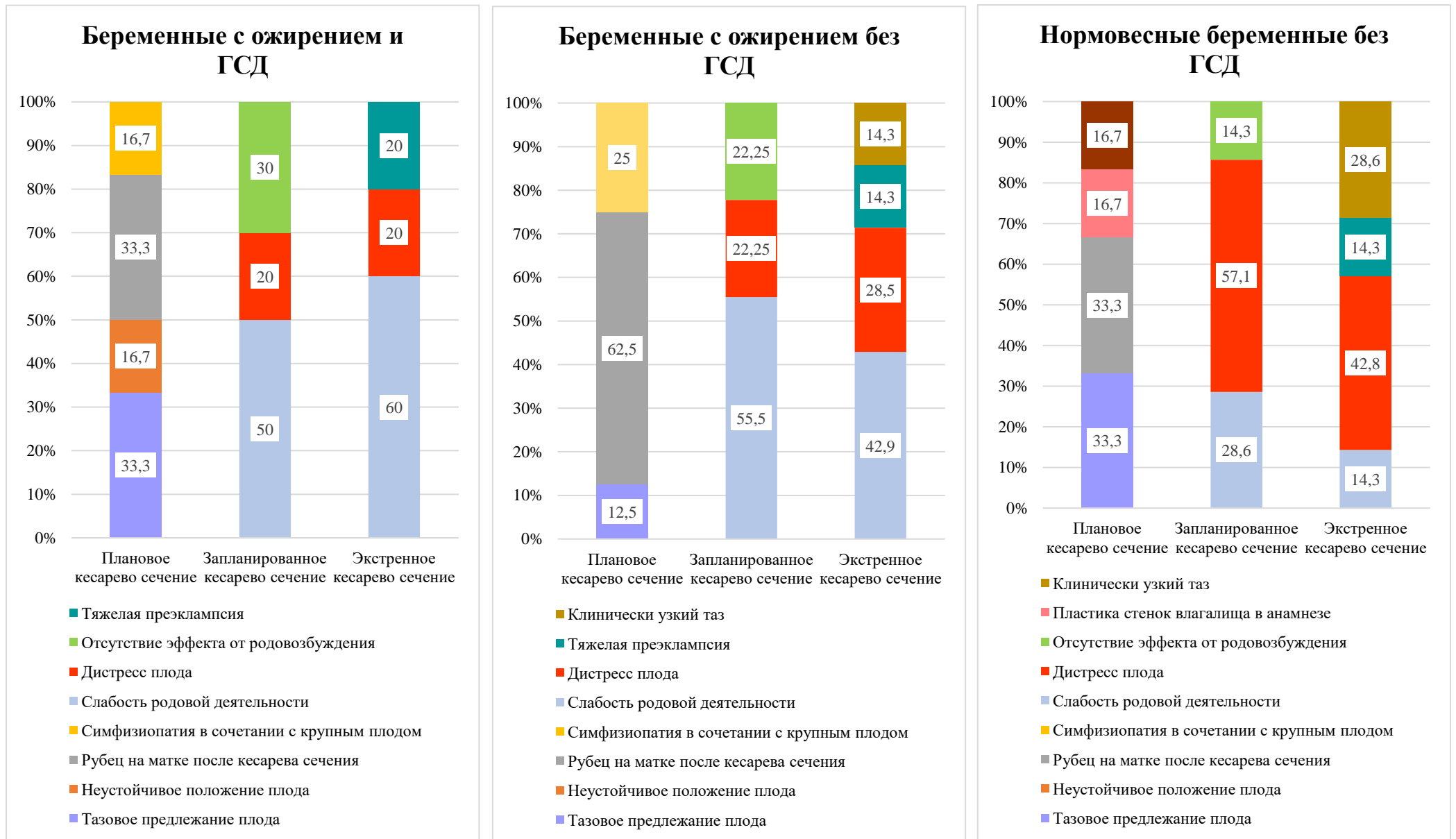


Рисунок 7 – Структура показаний к абдоминальному родоразрешению

Таблица 32 – Сравнение акушерских осложнений в обследуемых группах

Группа	Гипотоническое кровотечение (МКБ-10: O72.1)		p	Разрыв шейки матки (МКБ-10: O71.3)		p	Разрыв влагалища (МКБ-10: O71.4)		p	Разрыв промежности (МКБ-10: O70)		p
	абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=27)	1	3,7	0,567	8	29,6	0,001* p ₁₋₂ =0,019* p ₁₋₃ =0,005*	9	33,3	0,485	9	33,3	0,700
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=84)	4	4,8		3	3,6		33	39,3		24	28,6	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=116)	4	3,4		4	3,4		32	27,6		24	20,7	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Поздний послеродовой период у части пациенток в обследуемых группах осложнился субинволюцией матки (Таблица 33). Статистически значимых различий по данному осложнению выявлено не было ($p=0,704$).

Таблица 33 – Частота субинволюции матки в позднем послеродовом периоде в обследуемых группах

Группа	Частота субинволюции матки (МКБ-10: N85.3)		p
	абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	3	6,3	0,704
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	18	15,4	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	18	13,2	

Сравнение гендерной принадлежности новорожденных в обследуемых группах показана в Таблице 34. Статистически значимых различий получено не было ($p=0,472$).

Таблица 34 – Пол новорожденных в обследуемых группах

Группа	Девочки		Мальчики		p
	абс.	%	абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	21	43,75	27	56,25	0,472
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	42	35,9	75	64,1	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	70	51,5	66	48,5	

Антропометрические показатели новорожденных в обследуемых группах имели нормальное распределение (Таблица 35), а также статистически значимые различия (для веса $p=0,023$; для длины тела $p=0,049$). С помощью апостериорного критерия Геймса – Хоуэлла были установлены следующие различия: вес и длина тела у новорожденных от матерей с ожирением и ГСД были значимо больше, чем у нормовесных женщин без гестационного диабета ($p_{1-3}=0,047$ и $p_{1-3}=0,005$).

Таблица 35 – Антропометрические показатели новорожденных

Группа	Вес, г		p	Длина тела, см		p
	M±SD	95% ДИ		M±SD	95% ДИ	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	3682,2 ± 508,7	3291,2-4073,3	0,023* p ₁₋₃ =0,047*	52,8 ± 1,4	51,7-53,9	0,049* p ₁₋₃ =0,005*
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	3447,7 ± 563,9	3262,3-3633,0		51,8 ± 3,2	50,7-52,9	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	3210,3 ± 508,0	3085,5-3335,2		50,5 ± 3,1	49,7-51,3	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Состояние здоровья новорожденных по шкале Апгар в обследуемых группах оценивалась в баллах на 1-й и 5-й минуте после рождения (Таблица 36). Данные показатели имели «ненормальное» распределение и не обладали статистически значимыми различиями в обследуемых группах (p=0,564 и p=0,425).

Таблица 36 – Состояние здоровья новорожденных по шкале Апгар

Группа	Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллов		p	Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллов		p
	Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	9,0	8,0-9,0	0,564	10,0	9,0-10,0	0,425
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	9,0	8,5-9,0		10,0	9,0-10,0	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	9,0	8,0-9,0		9,0	9,0-10,0	

После рождения детей оценивалось наличие врожденных пороков развития. В группе женщин с ожирением и ГСД у новорожденных пороков выявлено не было. В группе пациенток с нарушением жирового обмена и без гестационного диабета у одного ребенка выявлен порок развития ЦНС – порэнцефалическая киста теменно-затылочной области слева. Среди нормовесных женщин без нарушения углеводного обмена у новорожденных выявлено наибольшее количество пороков:

у одного ребенка обнаружена добавочная левая верхняя полая вена, у двух детей – пиелокаликоектазия.

ДФ в группе женщин с ожирением и ГСД была у 6 новорожденных, что составило 12,5%.

Выписка родильниц из родильного дома проводилась в среднем на третьи сутки после родов. В Таблице 37 показана частота выписки женщин с детьми. Значимых статистических различий по данной частоте не выявлено ($p=0,428$). Часть детей были оставлены на дообследование, лечение и раннюю реабилитацию в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей.

Таблица 37 – Частота выписки родильниц с детьми из родильного дома

Группа	Доля выписанных родильниц с детьми из родильного дома		p
	абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	39	81,3	0,428
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	108	92,3	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	116	85,3	

Резюме

Распространенность СД среди беременных в Московском мегаполисе за период 2021–2023 гг. составляет 11,4%. В его структуре преобладает ГСД (94,7%), СД 1 типа составляет 4,4%, СД 2 типа – 0,9%.

Основными особенностями анамнеза обследованных беременных с ожирением и с ГСД явились:

- низкая физическая активность ($p=0,041$);
- наличие прегестационного абдоминального ожирения ($p<0,001$);
- наличие родов в анамнезе ($p=0,040$);
- отягощенный семейный анамнез по СД ($p=0,019$);
- более высокие цифры систолического и диастолического артериального давления при первой явке в женскую консультацию ($> 120/80$ мм рт. ст.; $p<0,001$ и

$p=0,013$ соответственно);

- большие наружные размеры таза: d. spinarum, d. cristarum, d. intertrochanterica ($p=0,002$, $p=0,007$ и $p=0,020$ соответственно);

- conjugata externa более 21 см ($p=0,002$);

- индекс Соловьева более 17,0 см ($p<0,001$);

- наличие экстрагенитальных заболеваний, таких как ХП, ХАГ и остеохондроз позвоночника ($p<0,001$, $p=0,029$ и $p=0,048$ соответственно);

- отягощенный гинекологический анамнез: АМК в анамнезе и аденомиоз ($p=0,044$ и $p=0,041$ соответственно);

- средняя степень перинатального риска при первой явке в женскую консультацию ($p=0,025$).

Основными особенностями анамнеза обследованных беременных с ожирением без ГСД явились:

- низкая физическая активность ($p=0,006$);

- наличие прегестационного абдоминального ожирения ($p<0,001$);

- наличие родов в анамнезе ($p=0,040$);

- более высокие цифры систолического и диастолического артериального давления при первой явке в женскую консультацию ($> 120/80$ мм рт. ст.; $p=0,043$ и $p=0,018$ соответственно);

- большие наружные размеры таза: d. spinarum и d. cristarum ($p=0,010$ и $p=0,007$ соответственно);

- conjugata externa более 21 см ($p<0,001$);

- индекс Соловьева более 16,0 см ($p=0,006$);

- наличие экстрагенитальных заболеваний, таких как ХАГ и остеохондроз позвоночника ($p=0,026$ и $p=0,048$ соответственно);

- средняя степень перинатального риска при первой явке в женскую консультацию ($p=0,014$).

Основными особенностями анамнеза обследованных беременных с нормальной массой тела без ГСД явились:

- высокая физическая активность ($p=0,006$);

- отсутствие прегестационного абдоминального ожирения ($p < 0,001$);
- отсутствие родов в анамнезе ($p = 0,040$);
- отсутствие отягощенного семейного анамнеза по СД ($p = 0,019$);
- нормальный уровень систолического и диастолического артериального давления при первой явке в женскую консультацию ($p < 0,001$ и $p = 0,013$ соответственно);
- наружные размеры таза меньше, чем у женщин с ожирением: d. spinarum, d. cristarum, d. intertrochanterica ($p = 0,002$, $p = 0,007$ и $p = 0,020$ соответственно);
- conjugata externa менее 21 см ($p < 0,001$);
- индекс Соловьева менее 17,0 см ($p < 0,001$);
- низкая частота таких экстрагенитальных заболеваний, как ХП, ХАГ и остеохондроз позвоночника ($p < 0,001$, $p = 0,026$ и $p = 0,048$ соответственно);
- низкая частота таких гинекологических заболеваний в анамнезе, как АМК и аденомиоз ($p = 0,044$ и $p = 0,041$ соответственно);
- низкая степень перинатального риска при первой явке в женскую консультацию ($p = 0,014$).

Основными особенностями течения беременности и родов обследованных беременных с ожирением и с ГСД явились:

- низкая прибавка веса во втором триместре беременности ($p = 0,032$);
- низкая ОПВ за беременность ($p = 0,012$);
- осложненное течение беременности, характеризующееся развитием ПЭ, ВХБ и многоводия ($p = 0,019$, $p = 0,012$ и $p = 0,001$ соответственно);
- высокая частота инсулинотерапии;
- высокая частота программированных родов и оперативного родоразрешения путем операции КС ($p = 0,028$ и $p = 0,012$ соответственно);
- высокая частота разрывов шейки матки во время родов через естественные родовые пути ($p = 0,005$);
- более высокие показатели веса и длины тела новорожденных ($p = 0,047$ и $p = 0,005$ соответственно).

Основными особенностями течения беременности и родов обследованных беременных с ожирением без ГСД явились:

- осложненное течение беременности, характеризующееся развитием ПЭ и НМПК ($p=0,002$ и $p=0,040$ соответственно);
- высокая частота программированных родов ($p=0,013$);
- низкая частота разрывов шейки матки во время родов через естественные родовые пути ($p=0,014$).

Основными особенностями течения беременности и родов обследованных беременных с нормальной массой тела без ГСД явились

- большая ОПВ за беременность ($p=0,012$);
- низкая частота развития ПЭ, ВХБ, НМПК и многоводия ($p=0,002$, $p=0,012$, $p=0,040$ и $p=0,001$ соответственно);
- низкая частота программированных родов и оперативного родоразрешения путем операции КС ($p=0,013$ и $p=0,012$ соответственно);
- длительный второй период родов ($p=0,040$);
- низкая частота разрывов шейки матки во время родов через естественные родовые пути ($p=0,004$);
- наименьшие показатели веса и длины тела новорожденных, по сравнению с детьми, рожденных от матерей с ожирением и ГСД ($p=0,047$ и $p=0,005$ соответственно).

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном разделе представлены результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, проведенные в первом триместре беременности в обследуемых группах. Все лабораторные показатели имели распределение, отличное от нормального.

4.1 Биохимическое исследование

Биохимические показатели крови (щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ, фракции билирубина, общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, мочевая кислота) представлены в Таблице 38. При сравнении данных показателей у исследуемых отмечались статистически значимые различия по уровню АЛТ ($p=0,001$), прямого билирубина ($p=0,018$) и мочевой кислоты ($p=0,033$). АЛТ и мочевая кислота были существенно выше у беременных с ожирением и ГСД, чем у женщин с нормальной массой тела и без нарушений углеводного обмена ($p_{1-3}=0,003$ и $p_{1-3}=0,048$ соответственно). Прямой билирубин был значительно выше в группе пациенток с ожирением и гестационным диабетом по сравнению с женщинами с ожирением без данного заболевания ($p_{1-2}=0,037$).

Показатели липидного обмена (общие холестерин и ТГ, липопротеины низкой и высокой плотности) показаны в Таблице 39. При сравнении показателей данного профиля выявлены статистически значимые различия между группами в уровне общего холестерина и ЛПНП ($p=0,009$ и $p=0,011$ соответственно). Общий холестерин и ЛПНП были достоверно выше в группе женщин с ожирением и гестационным диабетом в сравнении с нормовесными беременными без ГСД ($p_{1-3}=0,019$ и $p_{1-3}=0,028$ соответственно).

4.2 Диагностика нарушений углеводного обмена

Диагностика нарушений углеводного обмена проводилась в 2 фазы: при первом обращении беременной к врачу – акушеру-гинекологу и на 24-28 неделе беременности на основании данных ОГТТ с применением 75 г глюкозы.

Таблица 38 – Показатели биохимического анализа крови обследованных женщин

Группа	Щелочная фосфатаза, ЕД/л		р	АЛТ, ЕД/л		р	АСТ, ЕД/л		р	Общий билирубин, мкмоль/л		р	Прямой билирубин, мкмоль/л		р	Непрямой билирубин, мкмоль/л		р
	Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	127,0	91,0-139,5	0,607	23,2	17,0-33,0	0,001* p ₁₋₃ =0,003*	22,0	19,0-23,0	0,059	10,1	7,6-11,9	0,259	6,4	4,0-8,9	0,018* p ₁₋₂ =0,037*	9,4	8,4-11,0	0,091
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	124,0	107,0-130,5		17,0	12,6-22,0		20,0	17,9-22,0		8,0	6,9-9,4		1,8	1,5-2,3		4,6	4,4-4,6	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	113,0	93,0-145,5		15,0	12,0-18,0		18,0	16,4-22,0		8,3	6,9-10,4		3,2	2,4-3,6		4,6	3,8-5,6	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Продолжение таблицы 38 – Показатели биохимического анализа крови обследованных женщин

Группа	Общий белок, г/л		р	Альбумин, г/л		р	Креатинин, мкмоль/л		р	Мочевина, ммоль/л		р	Мочевая кислота, мкмоль/л		р
	Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	67,5	66,2-71,1	0,644	43,5	43,0-47,0	0,659	50,5	44,0-54,0	0,501	3,1	2,6-4,0	0,821	243,0	206,5-265,5	0,033* p ₁₋₃ =0,048*
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	68,9	66,3-71,7		45,0	40,0-46,0		47,5	44,0-53,0		3,1	2,5-3,6		241,5	159,0-257,0	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	69,9	66,5-73,0		43,0	43,0-45,0		48,0	41,0-51,0		3,1	2,8-3,4		179,0	156,0-197,5	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 39 – Показатели липидного профиля обследованных женщин

Группа	Общий холестерин, ммоль/л		p	Общие триглицериды, ммоль/л		p	Лipoproteины низкой плотности, ммоль/л		p	Лipoproteины высокой плотности, ммоль/л		p
	Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	5,3	4,7-6,0	0,009* p ₁₋₃ =0,019*	1,1	0,9-1,1	0,345	2,9	2,8-3,1	0,011* p ₁₋₃ =0,028*	1,7	1,1-2,0	0,265
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	4,9	4,0-5,1		1,0	0,9-1,3		2,5	2,0-2,7		1,6	1,5-1,7	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	4,1	3,5-4,7		0,9	0,6-0,9		1,8	1,7-2,1		2,4	1,6-2,7	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

При выявлении ГСД на 1-й фазе исследования 2-я фаза пациенткам не проводилась.

При проведении 1-й фазы скрининга между исследуемыми группами были выявлены статистически значимые различия ($p=0,001$). Уровни глюкозы венозной плазмы при первой явке в группах с выявленным ГСД как у женщин с ожирением, так и с нормальной массой тела, были статистически значимо выше, чем у нормовесных беременных без ГСД ($p_{1-4}=0,004$ и $p_{3-4}=0,030$). Первый этап скрининга позволил выявить в группе пациенток с ожирением и ГСД 9 случаев данного заболевания (20,0%), а в группе нормовесных женщин с ГСД – 12 (44,4%). Статистически значимых различий между этими двумя группами выявлено не было ($p=0,208$). Результаты 1-й фазы представлены в Таблице 40.

Таблица 40 – Диагностика нарушений углеводного обмена (1-я фаза) в обследуемых группах при первой явке в женскую консультацию

Группа	Глюкоза венозной плазмы при первом посещении, ммоль/л		p	Выявлено ГСД при первом посещении		p
	Me	Q1-Q3		абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	4,72	4,12-4,92	0,001* $p_{1-4}=0,004*$ $p_{3-4}=0,030*$	9	20,0	0,208
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	4,00	3,78-4,32		-	-	
3. Нормовесные беременные с ГСД (n=27)	4,87	3,99-5,34		12	44,4	
4. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	4,02	3,75-4,19		-	-	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

При проведении 2-й фазы скрининга на ГСД статистически значимые различия между группами были выявлены по уровню глюкозы венозной плазмы до проведения ОГТТ и через 1 час после теста ($p<0,001$). При сравнении групп попарно было установлено, что в группах пациенток с ГСД до проведения нагрузочного теста и через 1 час после него показатели глюкозы были существенно выше по сравнению с женщинами с нормальной массой тела без ГСД ($p_{1-4}<0,001$ и

$p_{3-4}=0,011$ – различия между группами по уровню глюкозы венозной плазмы перед ОГТТ; $p_{1-4}=0,002$ и $p_{3-4}=0,03$ – различия между группами по уровню глюкозы через час после ОГТТ). В группах беременных с ГСД до проведения нагрузочного теста глюкозой 18 случаев данного заболевания выявлено у женщин с ожирением (46,2%) и 3 случая (20%) у нормовесных; через час после ОГТТ у пациенток с ожирением обнаружено 12 случаев (30,8%), а у беременных с нормальным весом – 9 случаев (60%); через два часа после глюкозотолерантного теста ГСД идентифицировано у 9 беременных с ожирением (23%) и у 3 – с нормальной массой тела (20%). Статистически значимых различий между группами пациенток с ГСД по каждому этапу 2-й фазы скрининга не выявлено ($p>0,05$). Результаты 2-й фазы скрининга показаны в Таблице 41.

4.3 Иммуноферментный анализ ЭЛИ-П-Тест-1

Анализ иммунологической реактивности проводился среди 48 беременных с ожирением и гестационным диабетом, а также 48 женщин с ожирением без ГСД (Таблица 42). Нормальность распределения определялась благодаря критерию Шапиро – Уилка. Числовые значения полуколичественного определения аАТ к ОБМ, белку S100, АСВР-С и МР-С имели распределение, отличное от нормального. Так как сравнивались между собой две группы, с целью оценки статистической значимости использовался критерий Манна – Уитни. При сравнении групп между собой по результатам ЭЛИ-П-Теста-1 были выявлены статистически значимые различия в определении аАТ к ОБМ ($p<0,001$).

Интерпретация результатов ЭЛИ-П-Теста-1 исследуемых групп представлены в Таблице 43. При сравнении иммунологической реактивности по результатам ЭЛИ-П-Теста-1 у исследуемых групп были получены статистически значимые различия ($p=0,013$). Выявленные различия были обусловлены более высокой частотой гипореактивности у женщин с ожирением и ГСД по сравнению с группой женщин с ожирением без ГСД, у которых подавляющее число сывороток было нормореактивными ($p_{1-2}=0,009$).

Таблица 41 – Диагностика нарушений углеводного обмена (2-я фаза) на сроке 24-28 недель беременности

Группа	Глюкоза венозной плазмы перед ОГТТ, ммоль/л		р	Выявлено ГСД перед ОГТТ		р	Глюкоза венозной плазмы через 1 час после ОГТТ, ммоль/л		р	Выявлено ГСД через 1 час после ОГТТ		р	Глюкоза венозной плазмы через 2 часа после ОГТТ, ммоль/л		р	Выявлено ГСД через 2 часа после ОГТТ		р
	Me	Q1-Q3		абс.	%		Me	Q1-Q3		абс.	%		Me	Q1-Q3		абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=39)	4,70	4,60-5,20	<0,001* p ₁₋₄ <0,001* p ₃₋₄ =0,011*	18	46,2	0,324	9,70	7,50-10,50	<0,001* p ₁₋₄ =0,002* p ₃₋₄ =0,003*	12	30,8	0,272	7,01	4,50-8,70	0,326	9	23,0	0,701
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	4,45	4,22-4,62		-	-		7,03	6,25-8,20		-	-		6,00	5,10-6,29		-	-	
3. Нормовесные беременные с ГСД (n=15)	4,80	4,60-5,05		3	20,0		9,60	7,95-11,20		9	60,0		6,80	5,25-7,45		3	20,0	
4. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	4,30	4,00-4,50		-	-		6,30	5,80-7,95		-	-		6,00	5,05-6,50		-	-	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 42 – Полуколичественные значения оценки иммунологической реактивности обследованных женщин

Группа	ОБМ		p	Белок S100		p	АСВР-С		p	МР-С		p
	Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3	
Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	-61,5	-64,5-53,0	0,001*	-34,0	-50,5-24,0	0,715	-50,5	-57,0-42,5	0,087	-26,0	-34,5-18,5	0,293
Беременные с ожирением без ГСД (n=48)	-35,0	-58,0-30,0		-40,0	-55,0-22,0		-36,0	-55,0-27,0		-18,0	-37,0-6,0	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 43 – Интерпретация результатов ЭЛИ-П-Теста-1

Группа	1. Гипореактивность		2. Нормореактивность		3. Гиперреактивность		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	42	87,5	6	12,5	0	0	0,013* $p_{1-2} = 0,009$
Беременные с ожирением без ГСД (n=48)	14	28,0	33	66,0	3	6,0	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

4.4 Масс-спектрометрический анализ

В исследовании проведен протеомный анализ, направленный на выявление возможных маркеров прогнозирования ГСД у женщин с ожирением, а также осложненного течения беременности в данной когорте. Для поставленной задачи нами выделено 2 идентификационных группы: в первую вошли беременные с ожирением и ГСД (n=48), во вторую – с ожирением и без ГСД (n=48). По результатам масс-спектрометрического анализа между группами обнаружено 56 общих белков (Таблица 44).

Таблица 44 – Состав общего протеома двух групп исследования

№	Идентификатор белка	Ген	Наименование белка
1	P01011	SERPINA3	Alpha-1-antichymotrypsin
2	P01019	AGT	Angiotensinogen
3	P69905	HBA1	Hemoglobin subunit alpha
4	P04433	IGKV3-11	Immunoglobulin kappa variable 3-11
5	P05155	SERPING1	Plasma protease C1 inhibitor
6	P02753	RBP4	Retinol-binding protein 4
7	P02766	TTR	Transthyretin
8	P43652	AFM	Afamin
9	P02768	ALB	Albumin
10	P02763	ORM1	Alpha-1-acid glycoprotein 1
11	P19652	ORM2	Alpha-1-acid glycoprotein 2
12	P01009	SERPINA1	Alpha-1-antitrypsin
13	P04217	A1BG	Alpha-1B-glycoprotein
14	P02765	AHSG	Alpha-2-HS-glycoprotein
15	P01023	A2M	Alpha-2-macroglobulin
16	P02647	APOA1	Apolipoprotein A-I
17	P02652	APOA2	Apolipoprotein A-II
18	P06727	APOA4	Apolipoprotein A-IV
19	P04114	APOB	Apolipoprotein B-100
20	P02654	APOC1	Apolipoprotein C-I
21	P02656	APOC3	Apolipoprotein C-III
22	P02649	APOE	Apolipoprotein E
23	P02749	APOH	Beta-2-glycoprotein 1 GPI
24	P00450	CP	Ceruloplasmin
25	P10909	CLU	Clusterin
26	P01024	C3	Complement C3
27	P00751	CFB	Complement factor B
28	P08603	CFH	Complement factor H
29	P02751	FN1	Fibronectin
30	P00738	HP	Haptoglobin
31	P68871	HBB	Hemoglobin subunit beta
32	P02790	HPX	Hemopexin
33	P01857	IGHG1	Immunoglobulin heavy constant gamma 1
34	P01859	IGHG2	Immunoglobulin heavy constant gamma 2
35	P01860	IGHG3	Immunoglobulin heavy constant gamma 3
36	P01871	IGHM	Immunoglobulin heavy constant mu

Продолжение таблицы 44 – Состав общего протеома двух групп исследования

№	Идентификатор белка	Ген	Наименование белка
37	P01834	IGKC	Immunoglobulin kappa constant
38	P01593	IGKV1D-33	Immunoglobulin kappa variable 1D-33
39	P01619	IGKV3-20	Immunoglobulin kappa variable 3-20
40	P0CG04	IGLC1	Immunoglobulin lambda constant 1
41	P01700	IGLV1-47	Immunoglobulin lambda variable 1-47
42	P80748	IGLV3-21	Immunoglobulin lambda variable 3-21
43	P19827	ITIH1	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H1
44	P19823	ITIH2	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H2
45	Q14624	ITIH4	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4
46	P01042	KNG1	Kininogen-1
47	P02750	LRG1	Leucine-rich alpha-2-glycoprotein
48	P20929	NEB	Nebulin
49	P00747	PLG	Plasminogen
50	P02760	AMBP	Protein AMBP
51	P00734	F2	Prothrombin
52	P02787	TF	Serotransferrin
53	P35542	SAA4	Serum amyloid A-4 protein
54	P02774	GC	Vitamin D-binding protein
55	P04004	VTN	Vitronectin
56	P25311	AZGP1	Zinc-alpha-2-glycoprotein

При использовании критерия Манна – Уитни выявлен ряд белков, различия в спектральной распространенности которых между группами были статистически значимыми ($p < 0,05$). Для полуколичественного определения белка при масс-спектрометрии рассчитывали NSAF для каждого идентифицированного протеида, а для описания количественной разницы между NSAF в исследуемых группах применяли коэффициент изменения (Fold change, FC). При сравнении состава белковых фракций исследуемых групп выделено 7 молекул, концентрация которых достоверно отличалась между группами (Рисунок 8).

Как видно из представленных данных, протеомный профиль женщин с ожирением и ГСД достоверно отличается от такового при ожирении без ГСД по 7 белкам (Таблица 45), а именно: повышением α -1-антихимотрипсина в 1,3 раза ($p = 0,001$), АТГ – в 1,2 раза ($p = 0,002$), α -субъединицы гемоглобина – в 2,4 раза ($p < 0,001$), легких цепей иммуноглобулина к 3-11 – в 1,7 раза ($p < 0,001$), а также снижением ингибитора плазменной протеазы С1 на 57,3% ($p < 0,001$), ретинол-связывающего белка 4 – на 63,2% ($p < 0,001$), транстиретина – на 67,1% ($p < 0,001$).

Полученные белки статистически значимо отличают группу женщин с ожирением и ГСД от группы беременных с ожирением без ГСД ($p < 0,05$).

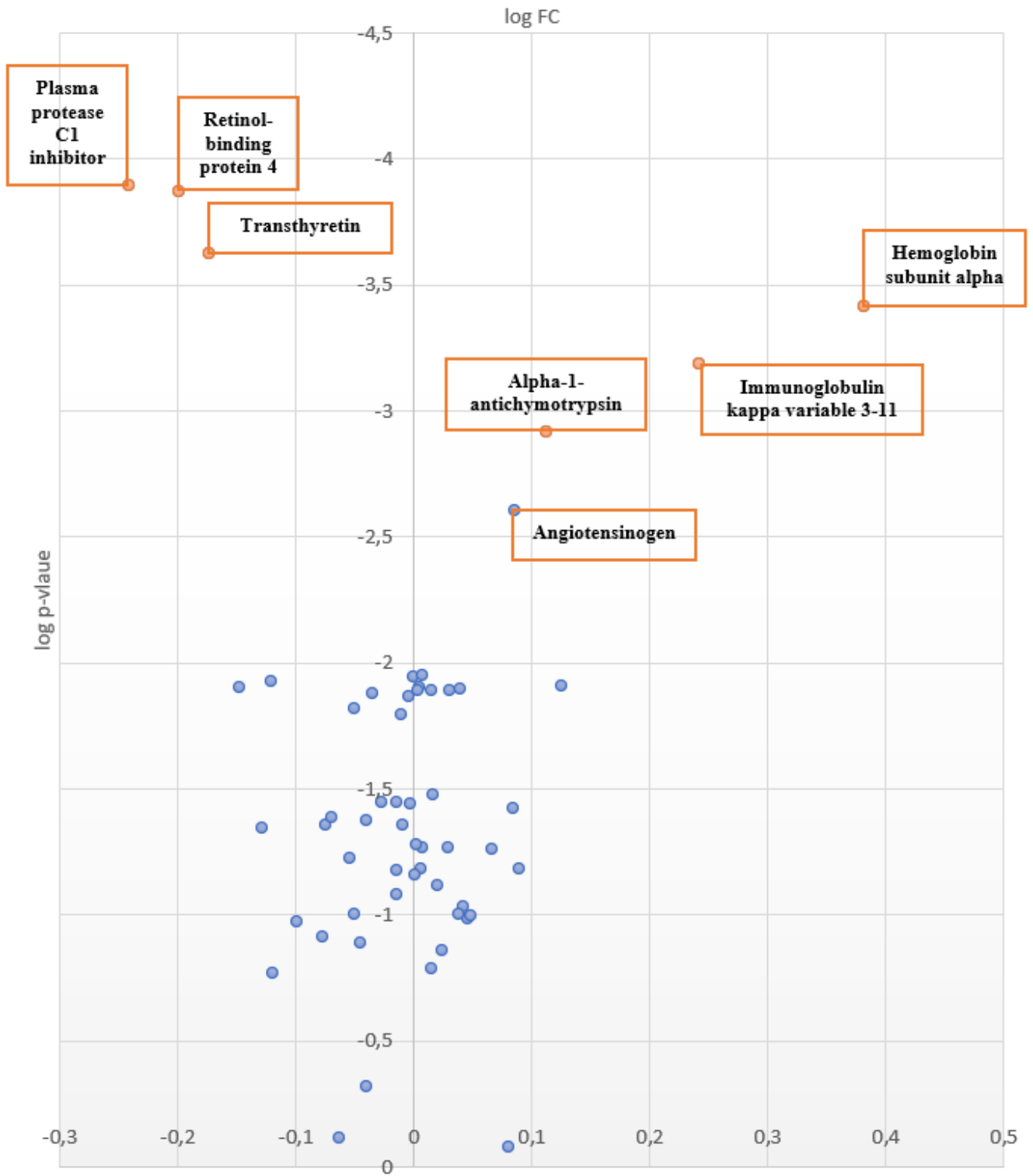


Рисунок 8 – Белки, значимо отличающиеся между группами ($p < 0,05$)

Таблица 45 – Белки, значительно отличающиеся между группами, с указанием нормализованного коэффициента спектральной распространенности (NSAF)

Группа	α-1-антихимотрипсин		р	Ангиотензиноген		р	α-субъединица гемоглобина		р	Легкая цепь иммуноглобулина к 3-11		р
	М±SD	95% ДИ		М±SD	95% ДИ		М±SD	95% ДИ		М±SD	95% ДИ	
Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	0,534±0,224	0,361-0,706	0,001*	0,697±0,343	0,434-0,961	0,002*	1,236±1,312	0,228-2,244	<0,001*	2,545±1,869	1,108-3,981	<0,001*
Беременные с ожирением без ГСД (n=48)	0,412±0,133	0,310-0,514		0,573±0,289	0,351-0,795		0,514±0,385	0,218-0,810		1,460±1,084	0,627-2,292	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).												

Продолжение таблицы 45 – Белки, значительно отличающиеся между группами, с указанием нормализованного коэффициента спектральной распространенности (NSAF)

Группа	Ингибитор плазменной протеазы С1		р	Ретинол-связывающий белок 4		р	Транстретин		р
	М±SD	95% ДИ		М±SD	95% ДИ		М±SD	95% ДИ	
Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	0,291±0,217	0,125-0,458	<0,001*	0,281±0,174	0,147-0,415	<0,001*	1,467±0,803	0,849-2,085	<0,001*
Беременные с ожирением без ГСД (n=48)	0,508±0,287	0,288-0,729		0,445±0,312	0,205-0,685		2,186±0,713	1,638-2,734	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).									

4.5 Пренатальный скрининг первого триместра беременности

Всем женщинам, вошедшим в исследование, проводился пренатальный скрининг первого триместра беременности на сроке 11-13 недель 6 дней, который включал в себя биохимическое исследование материнской сыворотки и УЗИ.

Оценка показателей биохимического скрининга (β -ХГЧ, PAPP-A и PIGF) представлена в Таблице 46. Полученные результаты демонстрируют, что уровень PAPP-A у женщин с ожирением и развившимся в будущем ГСД статистически значимо ниже в сравнении с нормовесными пациентками ($p_{1-3}=0,048$). Значения β -ХГЧ и PIGF между группами не имели статистически значимых различий ($p>0,05$).

Таблица 46 – Биохимический скрининг первого триместра беременности

Группа	β -ХГЧ, МЕ/л		p	PAPP-A, МЕ/л		p	PIGF, пг/мл		p
	Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	50,50	26,20-78,20	0,867	1,45	1,25-3,52	p=0,017* p ₁₋₃ =0,048*	36,0	21,20-51,90	0,912
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	44,10	28,30-56,90		2,05	1,50-3,15		29,70	22,60-38,30	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	40,75	29,90-55,50		3,20	1,94-4,57		30,40	21,90-37,60	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

Анализ ультразвукового скрининга продемонстрирован в Таблицах 47 и 48. Различия между группами как в антропометрических (КТР, ТВП, БПР, ОГ, окружность живота и ДлБ), так и доплерометрических показателях (ЧСС, ПИ венозного протока и маточных артерий) УЗИ были статистически незначимы ($p>0,05$).

Результаты цервикометрии показаны в Таблице 49. Согласно полученным данным статистически значимой разницы в длине сомкнутой части цервикального канала при скрининговом УЗИ выявлено не было ($p=0,127$).

Таблица 47 – Антропометрические показатели ультразвукового скрининга первого триместра беременности

Группа	Копчиково-теменной размер, мм		р	Толщина воротникового пространства, мм		р	Бипариетальный размер, мм		р	Окружность головки, мм		р	Окружность живота, мм		р	Длина бедренной кости, мм		р
	Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	59,0	56,0-63,5	0,728	1,8	1,6-1,9	0,146	20,0	19,0-22,0	0,802	71,0	69,0-79,0	0,964	59,0	55,0-64,0	0,872	7,5	6,5-8,3	0,322
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	61,5	57,0-66,0		1,8	1,5-2,0		20,5	19,0-22,0		71,5	68,0-80,0		61,0	55,0-67,0		7,5	7,0-9,0	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	61,0	58,0-65,0		1,7	1,3-1,9		21,0	19,3-22,0		73,0	67,5-78,5		61,0	56,0-62,0		8,0	7,2-9,0	

Таблица 48 – Допплерометрические показатели ультразвукового скрининга первого триместра беременности

Группа	Частота сердечных сокращений плода, уд/мин		p	Индекс пульсации венозного протока		p	Индекс пульсации маточных артерий		p
	Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3		Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	155,0	152,50-159,50	0,068	1,0	0,91-1,09	0,701	1,58	1,15-1,81	0,553
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	161,50	159,0-167,0		0,99	0,83-1,07		1,50	1,30-2,15	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	162,0	156,50-165,50		0,99	0,85-1,05		1,73	1,36-1,97	

Таблица 49 – Результаты цервикометрии при ультразвуковом скрининге первого триместра беременности

Группа	Длина сомкнутой части цервикального канала, мм		p
	Me	Q1-Q3	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	40,0	40,0-40,5	0,127
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	40,0	39,0-43,0	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	39,0	36,0-40,0	

Обработка результатов пренатального скрининга первого триместра беременности осуществлялась с помощью программы ASTRAIA (Fetal Medicine Foundation, Великобритания), благодаря которой оценивался риск ХА, развития ПЭ и ЗРП в каждом конкретном случае (Таблица 50). При сравнении беременных между группами по частоте возникновения высокого риска указанных нозологий статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Всем женщинам с высоким риском ПЭ с 14 недель беременности назначалась ацетилсалициловая кислота в дозе 150 мг в сутки.

Таблица 50 – Интерпретация результатов пренатального скрининга первого триместра беременности

Группа	Доля беременных с высоким риском хромосомных аномалий		р	Доля беременных с высоким риском задержки роста плода		р	Доля беременных с высоким риском преэклампсии		р
	абс.	%		абс.	%		абс.	%	
1. Беременные с ожирением и ГСД (n=48)	7	14,6	0,714	10	20,8	1,000	17	35,4	0,364
2. Беременные с ожирением без ГСД (n=117)	10	8,6		22	18,8		32	27,4	
3. Нормовесные беременные без ГСД (n=136)	10	7,4		26	19,1		27	19,9	

Резюме

Основными особенностями результатов лабораторных методов исследования в первом триместре у беременных с ожирением и ГСД явились:

- более высокие уровни АЛТ ($p=0,003$), мочевой кислоты ($p=0,048$) и прямого билирубина ($p=0,037$) по данным биохимического анализа;
- более высокие уровни общего холестерина ($p=0,019$) и ЛПНП ($p=0,011$) по данным липидограммы;
- более высокие уровни глюкозы венозной плазмы при первой явке в женскую консультацию ($p=0,004$) и перед проведением ОГТТ ($p<0,001$), а также через час после нагрузочного теста глюкозой ($p=0,002$);
- низкие значения аАТ к ОБМ ($p=0,001$) и гипореактивность иммунной системы ($p=0,009$) по результатам ЭЛИ-П-Теста-1;
- выявление специфических серологических маркеров по данным масс-спектрометрии: α -1-антихимотрипсина, АТГ, α -субъединицы гемоглобина, легкой цепи иммуноглобулина к 3-11, ингибитора плазменной протеазы С1, ретинола-связывающего белка 4, транстиретина ($p<0,05$);

– более низкие уровни PAPP-A в сыворотке крови при прохождении пренатального скрининга первого триместра беременности ($p=0,048$).

Основными особенностями результатов лабораторных методов исследования в первом триместре у беременных с ожирением без ГСД явились:

– более низкий уровень прямого билирубина по данным биохимического анализа ($p=0,037$);

– нормореактивность иммунной системы ($p=0,009$) по результатам ЭЛИ-П-Теста-1.

Основными особенностями результатов лабораторных методов исследования в первом триместре у беременных с нормальной массой тела без ГСД явились:

– более низкие уровни АЛТ ($p=0,003$) и мочевой кислоты ($p=0,048$) по данным биохимического анализа;

– более низкие уровни общего холестерина ($p=0,019$) и ЛПНП ($p=0,011$) по данным липидограммы;

– более низкие уровни глюкозы венозной плазмы при первой явке в женскую консультацию ($p=0,004$) и перед проведением ОГТТ ($p<0,001$), а также через час после нагрузочного теста глюкозой ($p=0,002$);

– более высокие уровни PAPP-A в сыворотке крови при прохождении пренатального скрининга первого триместра беременности ($p=0,048$).

Глава 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

С целью определения значимых факторов риска и разработки модели прогнозирования ГСД у женщин с ожирением были проанализированы показатели, изученные в первом триместре беременности, у пациенток с поставленным диагнозом «гестационный сахарный диабет» (n=48) и без данного диагноза (n=48) по методу «случай – контроль».

Анализ количественных показателей в обследуемых группах параметрическим методом представлен в Таблице 51.

Таблица 51 – Анализ количественных показателей в обследуемых группах параметрическим методом

Факторы	Группы				P
	Беременные с ожирением и ГСД (n=48)		Беременные с ожирением без ГСД (n=48)		
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
Количество баллов по шкале перинатального риска при первой явке в женскую консультацию	14,3±7,7	10,2-18,3	11,8±5,8	8,7-14,9	0,318
Уровень общего холестерина, ммоль/л	5,5±1,38	4,51-6,49	4,71±0,74	4,26-5,16	0,091
ЛПНП, ммоль/л	2,93±0,3	2,56-3,30	2,72±0,85	1,38-4,07	0,621
Уровень глюкозы венозной плазмы при первой явке в женскую консультацию, ммоль/л	4,59±0,64	4,24-4,95	4,14±0,46	3,9-4,39	0,031*
РАРР-А, МЕ/л	2,23±1,77	0,87-3,59	2,52±1,29	1,53-3,52	0,695

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

У женщин с ожирением и ГСД уровень глюкозы венозной плазмы при первой явке в женскую консультацию был выше, чем у беременных с ожирением и без гестационного диабета. При сравнении показателя с помощью t-критерия

Стьюдента были установлены статистически значимые различия ($p=0,031$). Различия по количеству баллов по шкале перинатального риска при первой явке в женскую консультацию, уровням общего холестерина, ЛПНП и РАРР-А между группами были статистически не значимыми ($p>0,05$).

Анализ количественных показателей в обследуемых группах непараметрическим методом описан в Таблице 52.

Таблица 52 – Анализ количественных показателей в обследуемых группах непараметрическим методом

Факторы	Группы				p
	Беременные с ожирением и ГСД (n=48)		Беременные с ожирением без ГСД (n=48)		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Окружность талии при первой явке в женскую консультацию, см	97,5	93,5-111,0	94,0	90,0-97,0	0,007*
Индекс Соловьева, см	17,0	15,5-17,0	16,0	16,0-17,0	0,284
САД при первой явке в женскую консультацию, мм рт. ст.	120,0	117,5-122,5	112,0	110,0-120,0	0,007*
ДАД при первой явке в женскую консультацию, мм рт. ст.	80,0	70,0-81,5	80,0	70,5-83,0	0,939

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).

При сравнении групп между собой были уставлены значимые статистические различия по ОТ и величине САД при первой явке в женскую консультацию ($p=0,007$). ОТ и цифры САД были существенно выше у женщин с ожирением и ГСД, чем у пациенток с ожирением без ГСД ($p=0,007$ и $p=0,07$ соответственно). Различия по индексу Соловьева и значениям ДАД в зависимости от наличия ГСД в исследуемых группах были статистически не значимы ($p>0,05$).

Анализ номинальных показателей в обследуемых группах продемонстрирован в Таблице 53. Статистически значимых различий между группами по номинальным показателям выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 53 – Анализ номинальных показателей в обследуемых группах

Факторы	Группы				P
	Беременные с ожирением и ГСД (n=48)		Беременные с ожирением без ГСД (n=48)		
	абс.	%	абс.	%	
Низкая приверженность к занятиям спортом	45	93,8	42	87,5	1,0
Повторные предстоящие роды	33	68,8	33	68,8	1,0
Отягощенный семейный анамнез по СД	15	31,3	9	18,8	0,685
Наличие хронического панкреатита	18	37,5	9	18,8	0,217

Была построена ROC-кривая, характеризующая зависимость бинарного исхода развития ГСД у женщин с ожирением от показателя ОТ при первой явке в женскую консультацию (Рисунок 9).

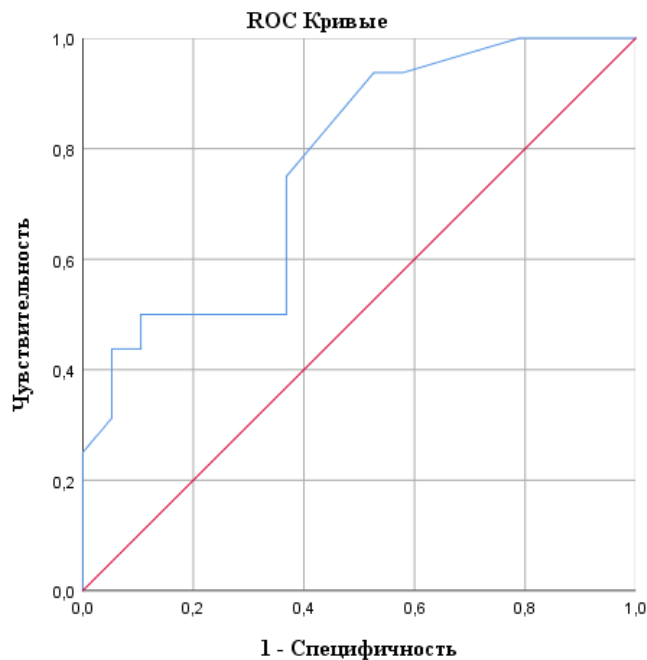


Рисунок 9 – ROC-кривая, характеризующая связь между развитием ГСД у женщин с ожирением и показателем ОТ

Площадь под ROC-кривой составила $0,766 \pm 0,08$ с 95%-й ДИ: 0,610–0,923. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,007$).

Пороговое значение ОТ при первой явке в точке cut-off равно 93,5 см. При ОТ равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск ГСД. Чувствительность и специфичность метода составили 75,0% и 63,2% соответственно.

ROC-кривая, определяющая связь бинарного исхода развития гестационного диабета у женщин с ожирением от уровня САД при первой явке в женскую консультацию, представлена на Рисунке 10.

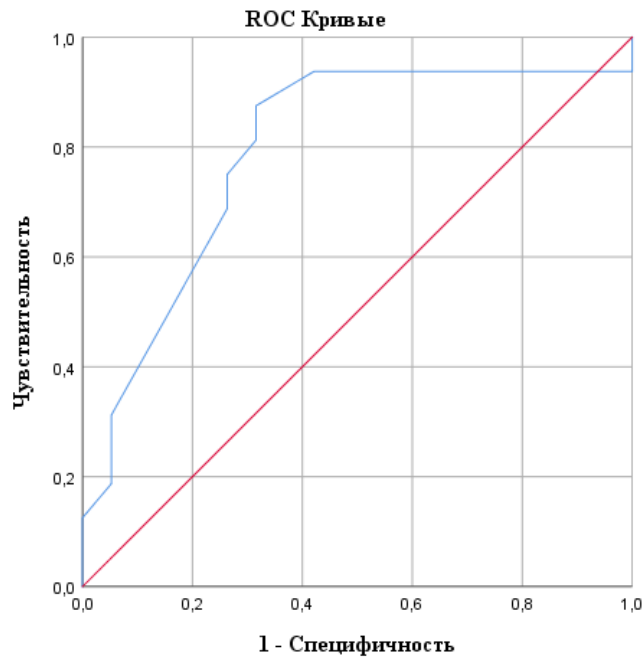


Рисунок 10 – ROC-кривая, характеризующая связь между развитием ГСД у женщин с ожирением и уровнем САД

Площадь под ROC-кривой составила $0,793 \pm 0,081$ с 95%-й ДИ: 0,634–0,951. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,003$).

Пороговое значение уровня САД при первой явке в точке cut-off равно 117,5 мм рт. ст. При САД равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск ГСД. Чувствительность и специфичность метода составили 75,0% и 73,7% соответственно.

ROC-кривая, описывающая связь бинарного исхода развития диабета беременных у женщин с ожирением от показателя глюкозы венозной плазмы крови при первой явке в женскую консультацию, изображена на Рисунке 11.

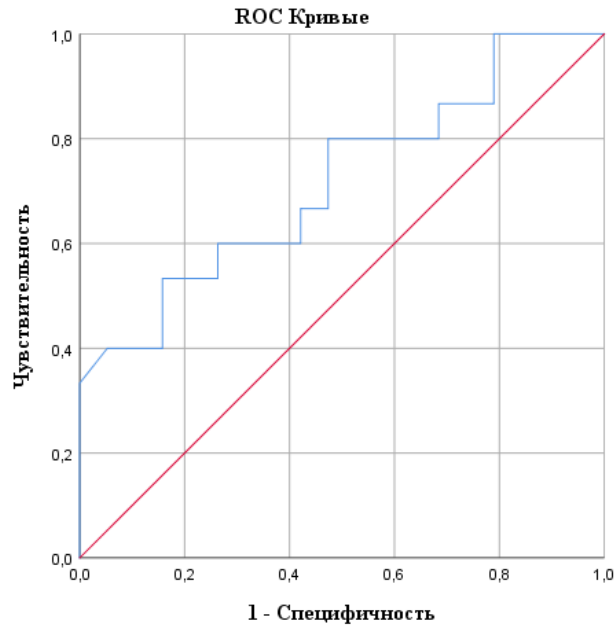


Рисунок 11 – ROC-кривая, характеризующая связь между развитием ГСД у женщин с ожирением и показателем глюкозы венозной плазмы

Площадь под ROC-кривой составила $0,718 \pm 0,032$ с 95%-й ДИ: 0,540–0,895. Полученная модель была статистически значимой ($p=0,032$).

Пороговое значение глюкозы венозной плазмы крови при первой явке в женскую консультацию в точке cut-off равно 4,42 ммоль/л. При глюкозе равном или превышающем данное значение прогнозировался высокий риск ГСД. Чувствительность и специфичность метода составили 60,0% и 73,7% соответственно.

На основании выявленных статистически значимых предикторов риска развития ГСД у женщин с ожирением (уровень глюкозы венозной плазмы, ОТ и величина САД при первой явке в женскую консультацию) была разработана математическая модель прогнозирования. С помощью метода дискриминантного анализа была получена следующая модель (3):

$$Y_{\text{ГСД}} = -17,042 + 0,931 \times X_{\text{ГЛ}} + 0,080 \times X_{\text{САД}} + 0,038 \times X_{\text{ОТ}} \quad (3)$$

где $Y_{\text{ГСД}}$ – дискриминантная функция, характеризующая вероятность развития ГСД у женщин с ожирением, $X_{\text{ГЛ}}$ – глюкоза венозной плазмы натощак при первой явке беременной (ммоль/л), $X_{\text{САД}}$ – САД при первой явке (мм рт. ст.), $X_{\text{ОТ}}$ – ОТ при первой явке (см).

Константа дискриминации, разделяющая исследуемых на две группы, определялась как значение функции, равноудаленное от центроидов, которые составили в группе беременных с ожирением и без ГСД -0,636, а при наличии ГСД – 0,806. Соответственно, константа дискриминации равна 0,17.

При сравнении средних значений дискриминантной функции в обеих группах с помощью коэффициента λ Уилкса были установлены статистически значимые различия ($p=0,004$).

Уровень глюкозы венозной плазмы, величина САД и ОТ характеризуются прямой связью с вероятностью развития ГСД у женщин с ожирением: при увеличении значений данных показателей риск возникновения гестационного диабета возрастает.

Принадлежность беременных с ожирением к группе высокого или низкого риска возникновения ГСД определялась исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции (3): при значении функции более 0,17 беременная относилась к группе высокого риска развития гестационного диабета, при значении функции менее 0,17 – к группе низкого риска.

Чувствительность модели составила 80,0%, специфичность – 89,5%.

Примером практического применения прогностической модели (3) для расчета риска возникновения ГСД у женщин с ожирением может служить клинический случай, описанный ниже.

Клинический случай

Пациентка К., 35 лет, пришла на прием к врачу – акушеру-гинекологу с результатом УЗИ органов малого таза, подтверждающим прогрессирующую маточную беременность 6-7 недель. Вес – 76 кг, рост – 159 см, ИМТ – 30,1 кг/м². Окружность талии – 102 см, АД – 121/81 мм рт. ст. Глюкоза венозной плазмы натощак – 4,2 ммоль/мл. Проведена оценка риска развития ГСД по прогностической модели (4):

$$Y_{\text{ГСД}} = -17,042 + 0,931 \times 4,2 + 0,080 \times 121 + 0,038 \times 102 = 0,424. \quad (4)$$

Значение функции было более 0,17, что говорило о высоком риске развития ГСД. Врачом – акушером-гинекологом были даны рекомендации о здоровом

образе жизни и соблюдении низкоуглеводной диеты. Беременная рекомендации не соблюдала. При проведении ОГТТ на сроке 26 недель получены следующие значения: глюкоза венозной плазмы натощак – 4,7 ммоль/л, через час после ОГТТ – 11,6 ммоль/л, через 2 часа – 5,8 ммоль/л. Пациентке по результатам ОГТТ выставлен диагноз гестационный сахарный диабет.

Разработан модифицированный алгоритм тактики ведения женщин с ожирением на этапе преконцепции и первого триместра беременности с целью минимизации осложнений, связанных с гестацией (Рисунок 12).

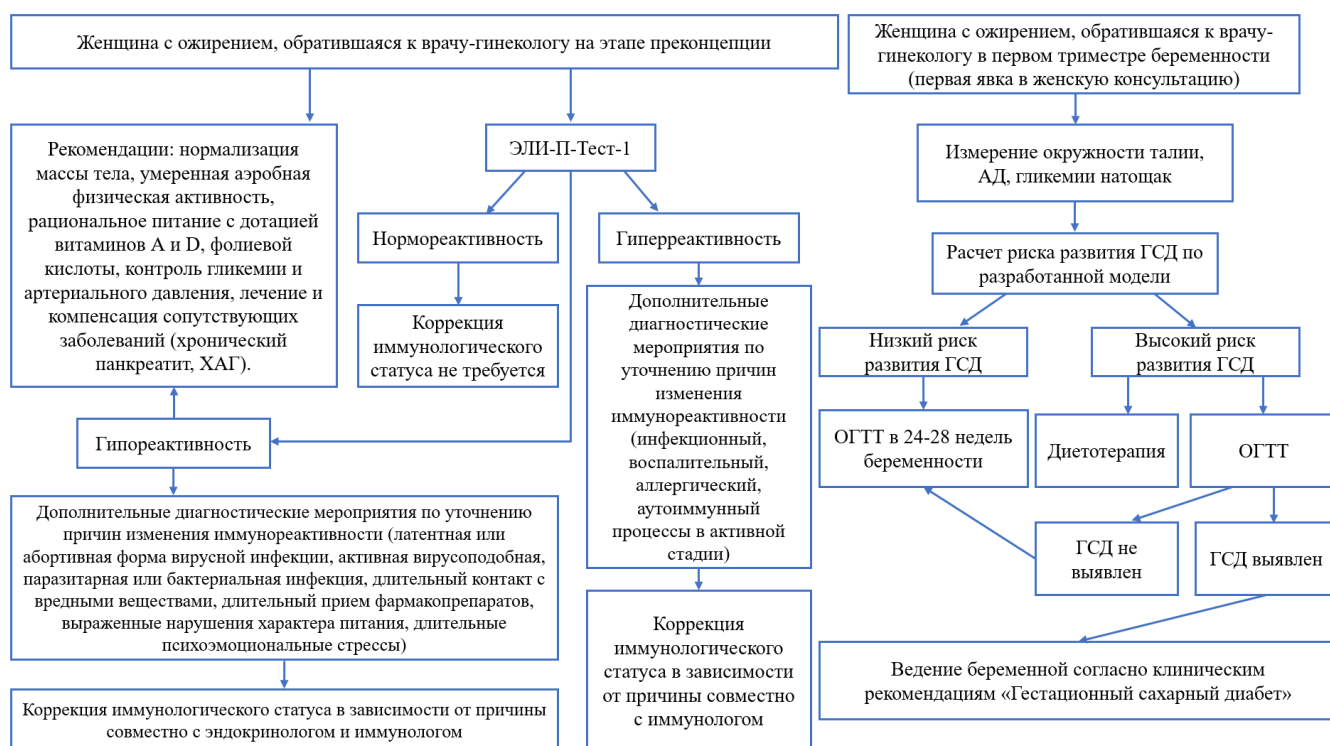


Рисунок 12 – Алгоритм тактики ведения женщин с ожирением на этапе преконцепции и первого триместра беременности

Резюме

При прогнозировании риска возникновения ГСД при ожирении учитывались следующие значимые предикторы риска: уровень глюкозы венозной плазмы натощак ($p=0,031$), величина САД ($p=0,007$) и значение ОТ ($p=0,038$) при первом визите беременной к врачу – акушеру-гинекологу. Чувствительность прогностической модели составила 80,0%, специфичность – 89,5%.

Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что распространенность СД среди беременных в Московском мегаполисе за период 2021–2023 гг. составляет 11,4%. В его структуре преобладает ГСД (94,7%), СД 1 типа составляет 4,4%, СД 2 типа – 0,9%. Полученные результаты сопоставимы с данными Росстата, согласно которым частота СД среди женщин, закончивших беременность в 2022 г., составила 10,4%.

Проведенный сравнительный анализ показал, что средний возраст обследованных женщин не имел статистически значимых различий ($p=0,099$). Многочисленные исследования демонстрируют, что возраст беременных старше 35 лет является достоверным фактором риска развития ГСД [32, 81, 106], однако ряд ученых считают, что этот риск возрастает с 30 лет [28, 99, 157]. В проведенном исследовании средний возраст в группе женщин с ожирением и гестационным диабетом был $30,4 \pm 7,0$ года, а подавляющее количество пациенток входило в возрастную группу 25-29 лет (43,75%). Таким образом можно заключить, что в инициации ГСД в данной когорте исследуемых играли другие факторы риска.

При анализе национальной принадлежности обследованных женщин статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p=0,097$). По данным литературы, ГСД чаще встречается у представителей народов Южной Азии, Ближнего Востока и тропической Африки [11]. Жители вышеуказанных территорий не принимали участия в исследовании. Сведений о частоте выявляемости гестационного диабета среди народов России в отечественной литературе недостаточно для того, чтобы сопоставить полученные результаты, в связи с чем имеется необходимость проведения крупных исследований по изучению данного вопроса.

Среди участниц исследования только 33,8% нормовесных женщин имели высокую приверженность к физической активности (с ожирением и ГСД – 2,1%; без ГСД – 7,7%, $p_{1-3}=0,041$, $p_{2-3}=0,006$). Положительное влияние физической активности на снижение частоты ожирения и ГСД подтверждено множеством исследований [129, 130, 132]. Кроме того, при развившемся ГСД умеренная физическая активность позволяет контролировать уровни глюкозы и HbA1c,

удерживая их в пределах целевых значений [69, 130, 131]. Проведенное исследование позволило установить, что низкая физическая активность повышает риск развития ГСД в 9,3 раза (ОШ=9,3; 95% ДИ: 1,2-74,5). Таким образом, умеренная аэробная физическая активность должна быть рекомендована всем женщинам на этапе прегравидарной подготовки и беременным в рамках профилактики и лечения ГСД.

Частота курения не имела значимых межгрупповых различий ($p=0,546$). Ряд исследователей утверждают, что активное и пассивное курение являются достоверным фактором риска ГСД, обосновывая это тем, что вдыхаемые продукты горения табака снижают секрецию инсулина и повышают риск ИР [48, 69, 126, 127]. В то же время Athanasiadou K.I. et al. утверждают, что активное курение во время беременности не оказывает влияния на риск ГСД [155]. К аналогичному заключению пришли Wang J.W. et al. в своем мета-анализе [43]. Однако, согласно современным представлениям, всем женщинам при планировании беременности и во время нее следует рекомендовать отказ от курения в связи с увеличением риска невынашивания беременности, ПЭ, ПН, задержки роста, врожденных пороков и гипоксии плода [39, 112, 116].

По возрасту менархе различий между группами обнаружено не было ($p=0,186$). Многие исследования демонстрируют, что высокий риск ГСД ассоциирован с первой менструацией до 11 лет включительно [40, 41, 70, 74, 118]. Вместе с тем Qiu C. et al. не выявили подобной связи [54]. По регулярности менструального цикла, продолжительности, умеренности и болезненности менструации значимых межгрупповых различий также выявлено не было ($p>0,05$).

Анализируя исходы предыдущих беременностей, было установлено, что пациентки с ГСД и ожирением преимущественно оказались повторнородящими (68,7%), тогда как нормовесные беременные в большинстве были первородящими (61,8%, $p=0,040$). Достоверных различий в частоте искусственных абортов, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся и внематочных беременностей обнаружено не было ($p>0,05$). Вместе с тем повторные предстоящие роды были определены как предиктор риска ГСД, повышающий его вероятность в 3,6 раза

(ОШ=3,6; 95% ДИ: 1,1-11,4). Схожие результаты получены в исследованиях Петросян Г.Т. и соавт., а также Грабовского В.М., которые тоже определили повторные роды как фактор риска развития ГСД [15, 28].

При сравнении частоты родов крупным плодом в анамнезе среди рожавших женщин значимых межгрупповых различий выявлено не было ($p=0,108$). Однако крупные дети у женщин с ожирением и ГСД рождались в 2,4 раза чаще (9,1%), а с ожирением без ГСД – в 4,2 раза чаще (16,0%) по сравнению с нормовесными (3,8%). Damhuis S.E. et al. объясняют данную тенденцию нерациональным питанием женщин с ожирением и наличием у них исходной гиперинсулинемии, при которой формируется нефизиологический трансплацентарный перенос глюкозы. Помимо этого, авторы связывают чрезмерную массу плода в данной когорте с низкой физической активностью матери, расовой принадлежностью, особенностями маточно-плацентарного кровотока и транспортных систем плаценты [38].

Интересно, что в исследуемых группах статистически значимо различался анамнез по СД ($p=0,030$). Так, 31,3% женщин с ожирением и ГСД имели отягощенный анамнез по диабету, в то время как среди беременных с нормальной массой тела и без ГСД семейный анамнез был отягощен только у 5,9% ($p=0,019$). Таким образом, прослеживается прямая связь в отношении наследования предрасположенности к нарушениям углеводного обмена у пациенток с ожирением. Проведенный анализ показал, что отягощенный семейный анамнез по СД связан с увеличением риска развития у беременной ГСД в 7,3 раза (ОШ=7,3; 95% ДИ: 1,7-31,4). Полученные результаты подтверждают современные представления о том, что СД у родственников 1-й линии является фактором риска ГСД [28, 98, 143].

Установлено, что уровни САД и ДАД обследованных женщин при первой явке в женскую консультацию между группами различались ($p<0,05$). Женщины с ожирением и ГСД имели достоверно более высокие цифры артериального давления, чем нормовесные без ГСД (для САД – $p_{1-3}<0,001$; для ДАД – $p_{1-3}=0,013$). Нами установлено, что САД $\geq 117,5$ мм рт. ст., определенное при измерении в

первом триместре беременности, повышает риск ГСД в 1,2 раза (ОШ=1,2; 95% ДИ: 1,0-1,4). Это согласуется с данными Virukov A. et al., установивших взаимосвязь ГСД у женщин с избыточной массой тела с повышением САД, тогда как у нормовесных женщин такой закономерности выявлено не было [84]. White S.L. et al. в своем исследовании включили САД, наряду с возрастом женщины и наличием в анамнезе ГСД, в модель прогноза ГСД при ожирении [97]. Возраст в нашем исследовании статистически значимо не различался между группами, а ГСД в анамнезе у женщин являлся критерием исключения из исследования. Следовательно, нами предложена другая прогностическая модель ГСД для женщин с ожирением, в которую вошло САД.

При сравнении беременных с нормальной массой тела и ожирением по размерам ОТ при первой явке в женскую консультацию были установлены статистически значимые различия. Беременные с ожирением и ГСД имели размеры ОТ больше, чем нормовесные ($p_{1-3} < 0,001$). По данным Song Z. et al., $OT > 80,3$ см, определенная в первом триместре беременности, является предиктором возникновения ГСД, так как абдоминальное ожирение в большинстве случаев ассоциировано с развитием ИР и гиперинсулинемии [23, 135]. Однако в настоящем исследовании в качестве параметра риска ГСД выступила $OT \geq 93,5$ см (ОШ=1,1; 95% ДИ: 1,0-1,3).

По частоте прегравидарной подготовки значимых различий между группами выявлено не было ($p=0,212$). Sampathkumar S. et al. подчеркивали в своем исследовании необходимость модификации образа жизни до беременности с целью профилактики развития ГСД. По мнению авторов, женщинам необходимо соблюдать диету с низким содержанием углеводов и достаточным потреблением овощей и фруктов, а также поддерживать достаточный уровень физической активности [83]. В исследовании Zhu L. et al. было выявлено, что отсутствие приема фолиевой кислоты за три месяца до планируемой беременности или ее прием в дозе более 800 мкг/сутки увеличивает риск ГСД, тогда как прием дозы 400-800 мкг/сутки не оказывает влияния на возникновение данного заболевания [50]. Избыточная дотация фолиевой кислоты приводит к снижению активности

метилентетрагидрофолатредуктазы и, как следствие, к повышению гомоцистеина. Высокий уровень гомоцистеина приводит к дисфункции β -клеток поджелудочной железы, что сопровождается недостаточной выработкой инсулина и развитием ГСД [103]. Многочисленные исследования подтверждают, что дефицит витамина D является таким же фактором риска ГСД, как и дефицит фолиевой кислоты [141, 154, 158]. Таким образом, всем женщинам изучаемой когорты на этапе преконцепции необходимо выявлять и восполнять дефициты фолиевой кислоты и витамина D, а после восполнения назначать профилактические суточные дозы данных витаминов.

Анализ распространенности гинекологических заболеваний среди беременных с ожирением и ГСД продемонстрировал более высокую частоту в анамнезе АМК и аденомиоза в сравнении с распространенностью данных нозологий у нормовесных без ГСД. АМК отмечены у 25,0% женщин с ожирением и ГСД (у нормовесных без ГСД – 4,4%, $p_{1-3}=0,044$), аденомиоз соответственно у 37,5% против 10,3% ($p_{1-3}=0,043$). Ряд авторов указывают на наличие у эндометриоза и ГСД общего патогенетического звена – хронического воспаления, которое характеризуется несбалансированной регуляцией иммунных реакций и выработкой провоспалительных цитокинов, что позволяет при ожирении поддерживать на локальном уровне активность очагов эндометриоза, а на системном – потенцировать состояние ИР в тканях, способствующее ГСД [35, 46]. В ходе исследования установлено, что аденомиоз сопряжен с увеличением риска ГСД в 5,2 раза (ОШ=5,2; 95% ДИ: 1,5-18,8), а наличие АМК в анамнезе – в 2,5 раза (ОШ=2,5; 95% ДИ: 1,1-9,7).

Анализ встречаемости экстрагенитальных заболеваний показал, что распространенность ХП у женщин с ожирением и ГСД достоверно выше, чем у беременных с нормальной массой тела без ГСД (соответственно 37,5% против 5,9%, $p_{1-3}<0,001$). Выявленная закономерность подтверждает данные Niu C. et al. На фоне ИР тканей у женщин с ожирением и ХП нарушается выработка инсулина β -клетками поджелудочной железы, что создает предпосылки к возникновению ГСД

[160]. В ходе исследования установлено, что наличие у беременной ХП сопряжено с увеличением риска ГСД в 9,6 раза (ОШ=9,6; 95% ДИ: 2,3-40,1).

Помимо ХП, у женщин с ожирением (как с ГСД, так и без него), достоверно чаще, чем в контрольной группе встречались ХАГ и остеохондроз позвоночника ($p<0,05$). Дисфункция адипоцитов висцеральной жировой ткани приводит к гиперсекреции различных вазоконстрикторных и провоспалительных медиаторов, способствующих активации звеньев, отвечающих за повышение артериального давления [17]. Проведенный анализ показал, что ХАГ в анамнезе повышает риск ГСД в 5,3 раза (ОШ=5,3; 95% ДИ: 1,2-24,3). Помимо ХАГ, ожирение повышает нагрузку на позвоночник, что является одной из причин развития остеохондроза [56].

Степень перинатального риска, оцененная по шкале Радзинского В.Е., Князева С.А., Костина И.Н. (2018) в сравниваемых группах значительно различалась ($p=0,024$). Женщины с ожирением, независимо от наличия ГСД, имели более высокую сумму баллов, нежели нормовесные беременные без ГСД. Это объясняется тем, что для данной когорты женщин, наряду с ожирением, более характерны сопутствующие экстрагенитальные заболевания и отягощённый акушерский анамнез.

При анализе динамики прибавки массы тела по триместрам обнаружено, что данный показатель у пациенток с ожирением и ГСД возрастал значительно меньше в сравнении с беременными контрольной группы. Достоверные различия между группами были выявлены по прибавке веса во втором триместре гестации ($p_{1-3}=0,032$) и по общей прибавке ($p_{1-3}=0,012$). Полученные данные косвенно свидетельствуют о качестве эндокринологического контроля за беременными с ожирением и ГСД.

При анализе особенностей ведения пациенток с ГСД и ожирением было выявлено, что в данной когорте превалировал ГСД на инсулинотерапии (54,2%). Схожие результаты были получены в исследовании Linder T. et al., где женщины с ожирением чаще нуждались в контроле гликемии инсулином, чем беременные с нормальной массой тела [107].

В ходе проведенного исследования установлено, что у пациенток с ожирением и ГСД значительно чаще развивались ВХБ и многоводие (соответственно 25,0% и 37,5%; в контрольной группе – 2,9% и 4,4%, $p_{1-3}=0,012$, $p_{1-3}=0,001$). На основании имеющихся сведений можно утверждать, что ВХБ может предрасполагать к более позднему началу ГСД. Эта связь обусловлена влиянием сывороточных желчных кислот на гомеостаз глюкозы и липидов [37, 47, 109]. По данным Бурумкуловой Ф.Ф. и Петрухина В.А., многоводие осложняет течение беременности при ГСД у 20-60% женщин. В его патогенезе основную роль играют полиурия плода, изменение функции амниотического эпителия в ответ на повышенное содержание глюкозы в околоплодных водах. Многоводие у беременных с СД также связывают с нарушением глотательных движений плода в условиях хронической гипоксии [8].

Установлено, что для женщин с ожирением, независимо от наличия ГСД, характерно развитие ПЭ. Так, ПЭ встречалась в группе с ожирением и ГСД у 45,8%, в группе с ожирением без ГСД – у 51,3%, в группе контроля – у 17,6% (соответственно $p_{1-3}=0,019$ и $p_{2-3}=0,002$). Многочисленными исследованиями доказано, что избыточная масса тела и ожирение повышают риск ПЭ в 2-3 раза, причем, чем выше ИМТ, тем ПЭ наблюдается чаще [20, 65, 115]. Развитие ПЭ у беременных с ожирением связано с метаболическими изменениями: дисфункцией эндотелия и системным воспалением, особенно выраженными у женщин, имевших абдоминальный тип ожирения до беременности [138].

В проведенном исследовании НМПК у беременных с ожирением без ГСД встречалось у 33,3%, а в группе пациенток контрольной группы у 13,2%. Различия между группами статистически значимы ($p_{2-3}=0,040$). Развитие НМПК в когорте женщин с ожирением связано с сосудистыми изменениями, имеющими мультифакторную природу и приводящими к эндотелиальной дисфункции сосудов маточно-плацентарного комплекса [25].

Значимых различий в частоте встречаемости анемии, угрозы самопроизвольного выкидыша, рвоты беременных, угрожающих ПР, ЗРП, дистресса плода и маловодия между группами выявлено не было ($p>0,05$).

При сравнении сроков родов исследуемые группы достоверно не различались ($p=0,836$). Однако частота программированных родов у беременных с ожирением, независимо от наличия ГСД, была выше (в группе с ГСД – 39,6%, без ГСД – 41,0%) по сравнению с женщинами контрольной группы, где этот показатель составил 14,7% ($p_{1-3}=0,028$ и $p_{2-3}=0,013$). Полученные результаты согласуются с данными Akgol S. et al., которые установили, что частота программированных родов при доношенной беременности у женщин с ожирением выше, чем у беременных с нормальной массой тела [159].

При анализе частоты оперативного родоразрешения в группах были выявлены статистически значимые различия ($p=0,047$). Установлено, что КС беременным с ожирением и ГСД выполняли достоверно чаще, чем нормовесным женщинам без ГСД ($p_{1-3}=0,012$). У женщин с ожирением, независимо от наличия ГСД, превалировало запланированное КС после программированных родов, а более частым показанием к абдоминальному родоразрешению в этих группах была слабость родовой деятельности, тогда как в группе нормовесных женщин показанием для КС служил дистресс плода. По данным литературы, у женщин с ожирением индукция родов имеет в 3 раза меньшую эффективность, чем у нормовесных, в результате чего данная когорта пациенток чаще нуждается в абдоминальном родоразрешении [5, 61, 114, 149].

По частоте встречаемости гипотонического кровотечения, разрыва влагалища, субинволюции матки значимых межгрупповых различий выявлено не было ($p>0,05$), однако по частоте разрывов шейки матки эти различия были обнаружены ($p=0,001$). Разрывы шейки матки встречались чаще у женщин с ожирением и ГСД (29,6%). В группе пациенток с ожирением без ГСД их частота составила 3,6%, у нормовесных беременных – 3,4% ($p_{1-2}=0,019$ и $p_{1-3}=0,05$). Схожие результаты были получены в исследовании Ушановой Ф.О., Лобановой К.Г. и Переходовым С.Н., в котором выявлено, что самопроизвольные роды у женщин с ГСД в 26,1% случаев осложнялись разрывами шейки матки и в 29,1% – промежности [9]. В настоящем исследовании женщины с ожирением и ГСД имели самую большую частоту разрывов промежности (33,3%) в сравнении с

другими группами, однако различия не имели статистической значимости ($p=0,700$). Разрывы шейки матки у женщин с ожирением и ГСД после естественных самопроизвольных родов логично связывать с размерами плода и его диспропорциональным телосложением. Однако существуют и контраверсионные данные: в исследовании Strand-Holm K.M. et al. частота разрывов мягких родовых путей у женщин с СД, родивших в срок, не отличалась от таковой в группе без нарушений углеводного обмена [71].

В соответствии с программой исследования в каждой из сравниваемых групп проводили оценку антропометрических характеристик новорожденных. Установлено, что масса и длина тела новорожденных от матерей с ожирением и ГСД были значимо больше, чем у нормовесных женщин без ГСД (соответственно $p_{1-3}=0,047$ и $p_{1-3}=0,005$). Полученные результаты закономерны и связаны с тем, что со второго триместра беременности в ответ на гипергликемию развиваются гиперплазия и гиперфункция клеток фетальной поджелудочной железы с последующей гиперинсулинемией у плода, которая приводит к быстрому росту и делению клеток вследствие избыточного потребления тканями глюкозы [20, 32]. Вместе с тем состояние новорожденных по шкале Апгар в сравниваемых группах значимо не различалось ($p>0,05$).

После рождения детей оценивали наличие врожденных пороков развития. У новорожденных матерей с ожирением и ГСД пороков выявлено не было. В группе пациенток с нарушением жирового обмена, но без ГСД у одного ребенка диагностирован порок развития центральной нервной системы – порэнцефалическая киста теменно-затылочной области слева. В группе нормовесных матерей без ГСД у одного ребенка выявлена добавочная левая верхняя полая вена, у двух детей – пиелокаликоектазия. Частота ДФ в группе женщин с ожирением и ГСД составила 12,5%. Были оставлены на дообследование, лечение и раннюю реабилитацию в отделении патологии новорожденных и недоношенных в группе женщин с ожирением и ГСД – 18,7% детей, с ожирением без ГСД – 7,7%, в контрольной группе – 14,7%.

Выписку родильниц из родильного дома осуществляли в среднем на третьи сутки после родов ($3,0 \pm 1,0$), различий между группами по данному показателю выявлено не было ($p=0,428$).

Проведенный с целью выявления ранних прогностических маркеров ГСД при ожирении в первом триместре беременности биохимический анализ показал, что уровень АЛТ в группе пациенток с ожирением и ГСД был выше, чем в контрольной группе ($p_{1-3}=0,003$). Кроме того, выявлены различия в уровне прямого билирубина, который был значимо выше в группе беременных с ожирением и ГСД, по сравнению с женщинами с ожирением без ГСД ($p_{1-2}=0,037$). Достоверное повышение АЛТ и прямого билирубина в первом триместре беременности в группе женщин с ожирением и ГСД можно связать с развитием ВХБ в данной когорте. В исследовании Zhang X. et al. АЛТ была включена в модель раннего прогноза ВХБ, а в работе Lifshitz I. et al. данный показатель совместно с общим билирубином вошли в лабораторную шкалу, позволяющую диагностировать ВХБ без определения уровня желчных кислот [33, 137]. Однако Zhang F. et al. не выявили в первом триместре беременности у женщин с развившимся ВХБ достоверного повышения сывороточных аминотрансфераз и билирубина [120].

Помимо АЛТ и прямого билирубина, у женщин с ожирением и ГСД был выявлен достоверно более высокий по сравнению с группой контроля уровень мочевого кислоты ($p_{1-3}=0,048$). Мочевая кислота рассматривается как показатель метаболического синдрома, так как гиперурикемия вызывает эндотелиальную дисфункцию и снижает чувствительность тканей к инсулину [152]. Подтверждено, что повышение мочевого кислоты в сыворотке крови является фактором риска ГСД и может рассматриваться в качестве прогностического маркера данного заболевания до 20-й недели беременности [117, 152, 153].

Уровни щелочной фосфатазы, АСТ, общего и непрямого билирубина, общего белка, альбумина, креатинина, мочевины между группами статистически не различались ($p>0,05$).

При сравнении показателей липидного профиля выявлены статистически значимые различия между группами по уровням общего холестерина и ЛПНП

(соответственно $p=0,009$ и $p=0,011$). Общий холестерин и ЛПНП были достоверно выше в группе женщин с ожирением и ГСД в сравнении с нормовесными беременными без ГСД ($p_{1-3}=0,019$ и $p_{1-3}=0,028$ соответственно). В мета-анализе Rahnamaei F.A. et al. установлено, что для беременных с ГСД характерны высокие уровни ТГ, общего холестерина, ЛПНП и низкий уровень ЛПВП [79]. Однако в данном исследовании концентрации ТГ и ЛПВП в сыворотке крови между группами не имели достоверных различий ($p>0,05$).

В ходе первой фазы скрининга на выявление углеводных нарушений были выявлены статистически значимые межгрупповые различия ($p=0,001$). Уровни глюкозы венозной плазмы при первой явке в женскую консультацию в группах с выявленным ГСД, как на фоне ожирения, так при нормальной массе тела, были достоверно выше, чем у нормовесных беременных без нарушений углеводного обмена ($p_{1-4}=0,004$ и $p_{3-4}=0,030$ соответственно). Первый этап скрининга позволил выявить в группе пациенток с ожирением и ГСД 9 случаев данного заболевания (20,0%), а в группе нормовесных женщин с ГСД – 12 (44,4%). Различия между этими группами выявлено не было ($p=0,208$). Обращает на себя внимание тот факт, что первая фаза скрининга оказалась гораздо эффективнее в когорте беременных с нормальной массой тела (практически половина случаев), что говорит о потенциально низкой выявляемости ГСД на ранних сроках беременности среди женщин с ожирением при рутинном подходе. Проведенный анализ показал, что уровень гликемии натощак $\geq 4,42$ ммоль/л, определенный при первой явке, сопряжен с повышением впоследствии риска ГСД в 7,2 раза (ОШ=7,2; 95% ДИ: 1,1-49,2).

В ходе второй фазы скрининга на ГСД различия между группами по уровню глюкозы венозной плазмы были выявлены до проведения ОГТТ и через 1 час после теста ($p<0,001$). При сравнении групп попарно было установлено, что у пациенток с ГСД до проведения нагрузочного теста и через 1 час после него показатели глюкозы были выше, по сравнению с женщинами контрольной группы ($p<0,05$). В группах беременных с ГСД до проведения нагрузочного теста глюкозой было выявлено 18 случаев заболевания у женщин с ожирением (46,2%) и 3 случая

(20,0%) у нормовесных; через час после ОГТТ – у пациенток с ожирением выставлено 12 диагнозов (30,8%), у нормовесных беременных – 9 (60,0%); через два часа после ОГТТ – диагноз ГСД был выставлен 9 беременным с ожирением (23,0%) и 3 с нормальной массой тела (20,0%). Значимых различий между группами пациенток с ГСД по каждому этапу второй фазы скрининга не установлено ($p > 0,05$). Следует отметить, что практически у половины пациенток с ожирением ГСД был выявлен перед проведением ОГТТ, тогда как большей половине нормовесных женщин этот диагноз был установлен при исследовании глюкозы венозной плазмы через час после нагрузочного теста. Таким образом, определение глюкозы натощак для выявления ГСД при ожирении на практике оказалось более информативно в сроках 24-28 недель.

Исследуя пренатальный скрининг первого триместра на сроке беременности 11-13 недель 6 дней было выявлено, что уровень PAPP-A у женщин с ожирением и развившимся в будущем ГСД статистически значимо ниже, в сравнении с нормовесными пациентками ($p_{1-3} = 0,048$). Полученные результаты согласуются с данными исследования Торосян А.О. и соавт., которые связывают высокий риск развития ГСД с уменьшением PAPP-A ниже 1,430 МЕ/мл [30].

Анализируя результаты ЭЛИ-П-Теста-1, были обнаружены различия в уровнях аАТ к ОБМ. Значения аАТ к ОБМ среди беременных с ожирением и ГСД были ниже, чем у женщин с ожирением без ГСД ($p < 0,001$). По остальным показателям ЭЛИ-П-Теста-1 различий выявлено не было ($p > 0,05$).

В то же время по результатам ЭЛИ-П-Теста-1 была выявлена более высокая частота гипореактивности у женщин с ожирением и ГСД в сравнении с группой с ожирением без ГСД (87,5% против 28,0%, $p = 0,009$). В настоящее время участие иммунной системы, в том числе аАТ класса IgG, в регуляции течения беременности и развитии связанных с ней осложнений не вызывает сомнений [16, 19, 31]. Изменения функциональных показателей иммунной системы вследствие влияния эндогенных или экзогенных факторов могут служить ранними маркерами неблагоприятных изменений в организме женщины, от которых зависит течение беременности. Продукция некоторых материнских аАТ с различной эпитопной

направленностью, проходящих через трансплацентарный барьер, является важным условием нормального развития эмбриона и плода. В условиях нормы сывороточное содержание аАТ поддерживается в определенных границах. Гипореактивность по ЭЛИ-П-Тесту-1 может наблюдаться при выраженных нарушениях питания: снижении потребления животных белков, витаминов, микроэлементов [26]. В данном исследовании у женщин с ожирением и ГСД по данным протеомного анализа был выявлен дефицит витамина А, что приводит к снижению пролиферативной активности лимфоцитов и гипореактивности иммунного ответа [171]. Таким образом, уровни аАТ, определяемые методом ЭЛИ-П-Тест-1 в первом триместре, могут служить ранним информативным показателем прогноза риска неблагоприятного течения гестации, а их отклонения как в сторону снижения, так и повышения, требует более детального обследования женщин для выявления причин этих изменений.

По результатам масс-спектрометрического анализа, между группами женщин с ожирением и ГСД и пациенток с ожирением без нарушений углеводного обмена было обнаружено 56 общих белков. При сравнении коэффициента изменения белковых фракций NSAF протеомный профиль женщин с ожирением и ГСД достоверно отличался от такового при ожирении без ГСД по 7 белкам, а именно: повышением ($p < 0,01$) уровня α -1-антихимотрипсина – в 1,3 раза, АТГ – в 1,2 раза, α -субъединицы гемоглобина – в 2,4 раза, легких цепей иммуноглобулина к 3-11 – в 1,7 раза, а также снижением ($p < 0,001$) ингибитора плазменной протеазы С1 на 57,3%, ретинол-связывающего белка 4 – на 63,2%, транстиретина – на 67,1%.

Согласно современным представлениям, изучаемые белки связаны друг с другом функционально. АТГ – сывороточный α -глобулин, вырабатываемый в основном клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин 1. В группе женщин с ожирением и ГСД его уровень значимо повышен. На ранних сроках беременности это может инициировать нарушения процессов инвазии цитотрофобласта, а впоследствии – привести к таким осложнениям гестации, как ПЭ, эклампсия и ПН. Полученные данные

патофизиологически обосновывают высокую частоту ПЭ у женщин с ожирением и ГСД. В то же время, на фоне высокого АТГ отмечается повышение такого фермента, как α -1-антихимотрипсина. Последний обладает ингибирующей активностью по отношению к химазе, которая участвует в превращении ангиотензина 1 в ангиотензин 2 (по альтернативному пути). Таким образом, α -1-антихимотрипсин выступает в роли антагониста АТГ, пытаясь компенсировать избыточный его синтез (Рисунок 13).

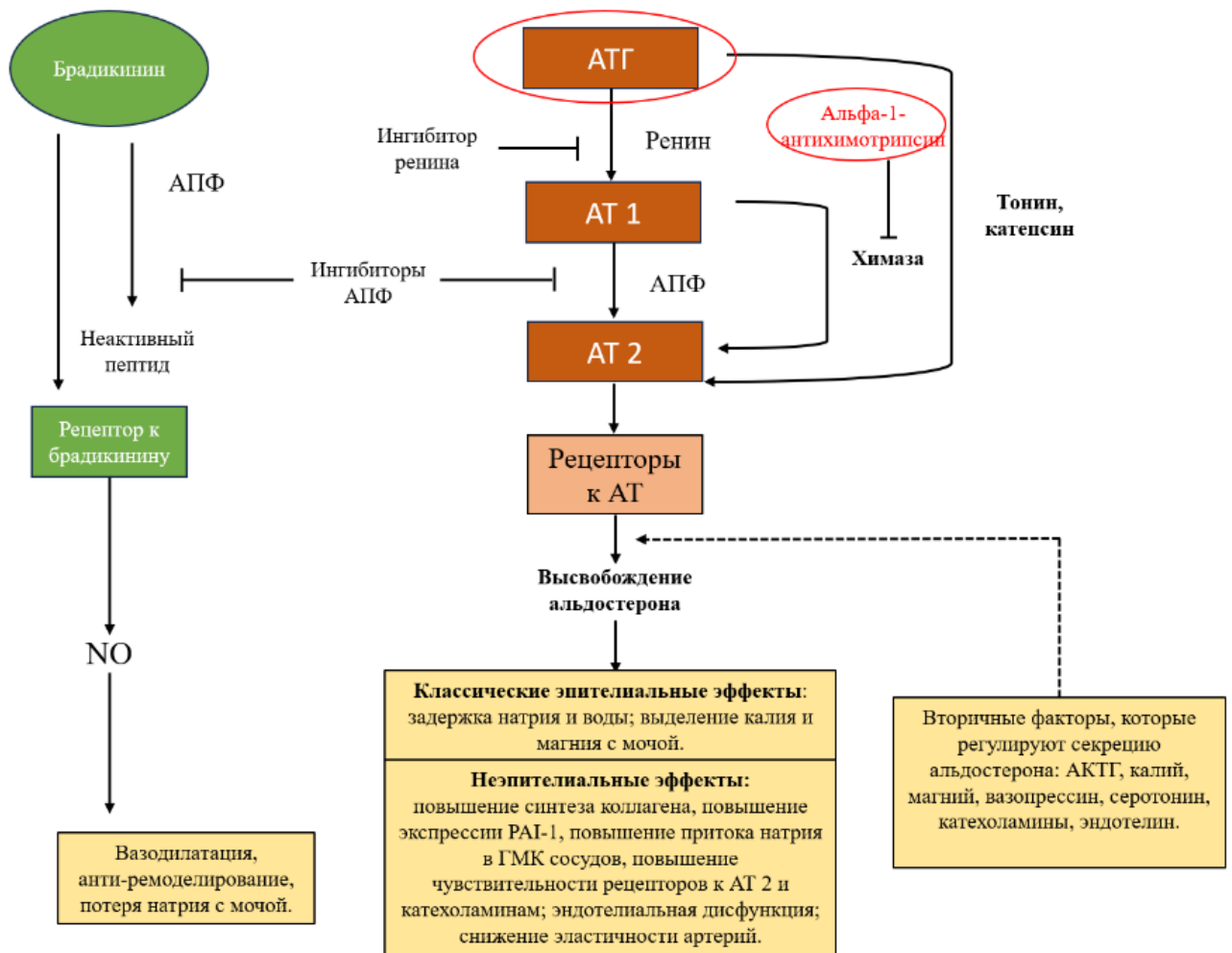


Рисунок 13 – Ренин-ангиотензин-альдостероновая и калликреин-кининовая системы

Транстиретин – белок, синтезируемый в печени, который обеспечивает транспорт тироксина и ретинола. Транспорт ретинола происходит при соединении транстиретина с ретинол-связывающим белком (Рисунок 14).

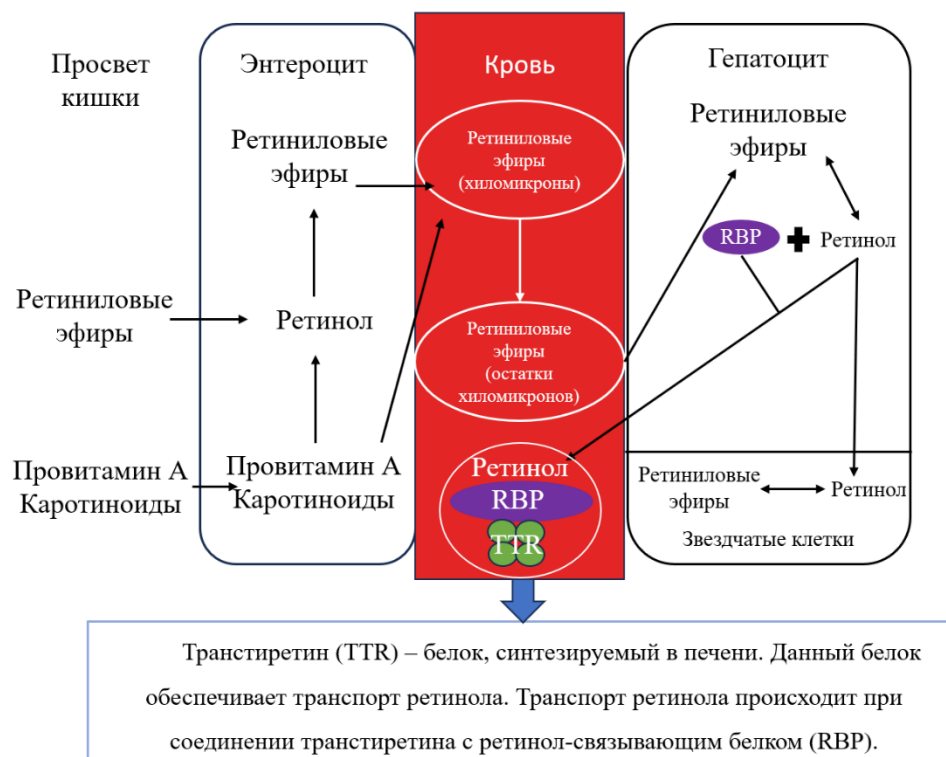


Рисунок 14 – Усвоение, транспортировка и хранение витамина А

Обращает на себя выявленная особенность – в группе женщин с ожирением и ГСД имеет место значимое снижение как транстиретина, так и ретинол-связывающего белка 4, что, в свою очередь, говорит о дефиците ретинола (витамина А) в данной когорте.

Система комплемента – это комплекс термолabileльных сывороточных белков, обладающих каскадной ферментативной активностью и участвующих в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета. Система регуляции активности комплемента в норме не дает накапливаться активным компонентам этой системы. Одним из ее механизмов выступает ингибитор плазменной протеазы C1 – фермент, снижающий активность расщепления C1 фактора и образования C1r/C1s субъединиц комплемента. У пациенток с ожирением и ГСД отмечается достоверное снижение уровня ингибитора плазменной протеазы C1 и повышение – легких цепей иммуноглобулина к 3-11. Таким образом, повышается активность системы комплемента по классическому пути и, как следствие, повышается концентрация легких цепей иммуноглобулина к 3-11 в виде побочного продукта (Рисунок 15).

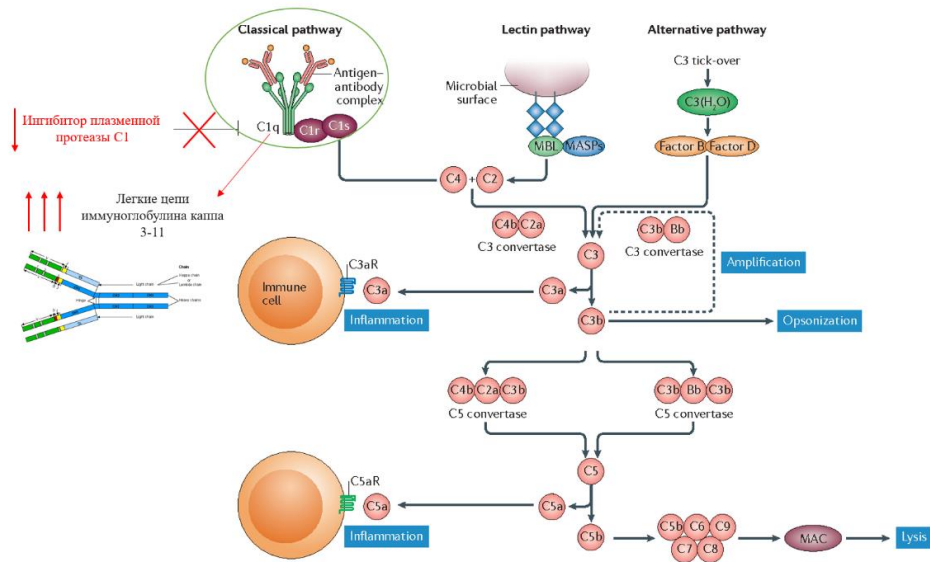


Рисунок 15 – Система комплемента у женщин с ожирением и ГСД

Следует подчеркнуть, что ингибитор плазменной протеазы C1 принимает участие в регуляции работы калликреин-кининовой системы. При снижении активности этого фермента происходит избыточное превращение прекалликреина в калликреин, под воздействием которого расщепляется высокомолекулярный кининоген с образованием брадикинина. Взаимодействие брадикинина с брадикининовыми рецепторами 2 типа приводит к вазодилатации, повышению проницаемости сосудистой стенки с экстравазацией жидкости, обуславливающей развитие отека различной локализации (Рисунок 16).

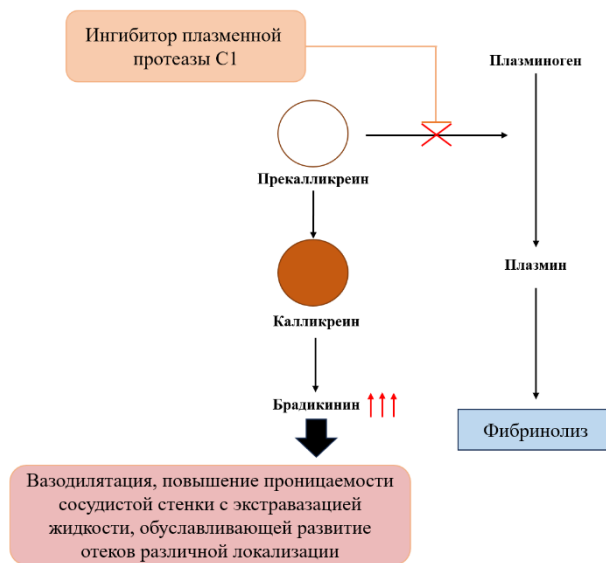


Рисунок 16 – Калликреин-кининовая система у женщин с ожирением и ГСД

Также в группе беременных с ожирением и ГСД отмечен значимо более высокий уровень α -субъединицы гемоглобина. Полученный результат согласуется с описательным анализом клинического анализа крови в исследуемых группах – в данной когорте отмечалась наибольшая медиана уровня гемоглобина (136 г/л).

Для определения вероятности наступления ГСД у женщин с ожирением, исходя из полученных результатов настоящего исследования, методом дискриминантного анализа была разработана прогностическая модель. Предикторами, обладающими наибольшей прогностической способностью, явились показатели, полученные при первой явке в женскую консультацию: ОТ $\geq 93,5$ см (ОШ=1,125; 95% ДИ: 0,97-1,31), САД $\geq 117,5$ мм рт. ст. (ОШ=1,205; 95% ДИ: 1,02-1,43) и уровень гликемии $\geq 4,42$ ммоль/л (ОШ=7,226; 95% ДИ: 1,06-49,20).

Систематизация результатов, полученных на всех этапах исследования, позволила создать и предложить модифицированный алгоритм тактики ведения женщин с ожирением на этапе преконцепции и первого триместра беременности с целью минимизации осложнений, связанных с гестацией. Также был разработан инструмент для прогнозирования персонального риска ГСД при наличии ожирения с чувствительностью и специфичностью 80,0% и 89,5% соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование дает основание сделать следующие **ВЫВОДЫ:**

1. Распространенность сахарного диабета среди беременных в Московском мегаполисе за период 2021–2023 гг. составляет 11,4%. В его структуре преобладает гестационный сахарный диабет (94,7%), сахарный диабет 1 типа составляет 4,4%, сахарный диабет 2 типа – 0,9%.

2. Факторами риска возникновения гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением при явке на учет в первом триместре беременности являются ($p < 0,05$): хронический панкреатит (ОШ=9,6; 95% ДИ: 2,3-40,1), низкая физическая активность (ОШ=9,3; 95% ДИ: 1,2-74,5), отягощенный семейный анамнез по сахарному диабету (ОШ=7,3; 95% ДИ: 1,7-31,4), уровень гликемии натощак $\geq 4,42$ ммоль/л (ОШ=7,2; 95% ДИ: 1,1-49,2), хроническая артериальная гипертензия (ОШ=5,3; 95% ДИ: 1,2-24,3), аденомиоз (ОШ=5,2; 95% ДИ: 1,5-18,8), повторные предстоящие роды (ОШ=3,6; 95% ДИ: 1,1-11,4), аномальные маточные кровотечения в анамнезе (ОШ=2,5; 95% ДИ: 1,1-9,7), уровень систолического артериального давления $\geq 117,5$ мм рт. ст. (ОШ=1,2; 95% ДИ: 1,0-1,4), окружность талии $\geq 93,5$ см (ОШ=1,1; 95% ДИ: 1,0-1,3).

3. Особенности течения беременности и родов у пациенток с ожирением и гестационным сахарным диабетом в сравнении с нормовесными беременными без гестационного сахарного диабета являются ($p < 0,05$): прибавка веса во втором триместре беременности $\leq 4,3$ кг, общая прибавка веса за беременность $\leq 10,3$ кг, преэклампсия (45,8% против 17,6%), внутripеченочный холестаз (25,0% против 2,9%), многоводие (37,5% против 4,4%), программированные роды (39,6% против 14,7%), родоразрешение путем операции кесарева сечения (43,8% против 14,7%); более высокая частота разрывов шейки матки при родах через естественные родовые пути (29,6% против 3,4%).

4. В первом триместре беременности у женщин с ожирением и развившимся впоследствии гестационным сахарным диабетом наблюдается снижение сывороточного содержания аутоантител к основному белку миелина (ОШ=7,6; 95% ДИ: 1,4-40,3).

5. Протеомный профиль женщин с ожирением и гестационным сахарным диабетом достоверно отличается от такового у пациенток с ожирением без гестационного сахарного диабета ($p < 0,01$) за счет повышения концентрации α -1-антихимотрипсина (в 1,3 раза), ангиотензиногена (в 1,2 раза), α -субъединицы гемоглобина (в 2,4 раза), легких цепей иммуно-глобулина к 3-11 (в 1,7 раза), а также за счет снижения уровней ингибитора плазменной протеазы C1 (на 57,3%), ретинол-связывающего белка 4 (на 63,2%), транстиретина (на 67,1%).

6. Разработанная на основании выявленных предикторов (уровень гликемии натощак, систолическое артериальное давление, окружность талии) математическая модель позволяет с высокой точностью прогнозировать риск возникновения гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением уже в первом триместре беременности (чувствительность – 80,0%, специфичность – 89,5%).

7. Предложенный алгоритм ведения женщин с ожирением с целью минимизации осложнений, связанных с гестацией, должен предусматривать: на этапе прекоцепции – выполнение ЭЛИ-П-Теста-1, восполнение дефицитных состояний (витамина А, фолиевой кислоты, витамина D), а также целенаправленную модификацию образа жизни в целях снижения массы тела; в первом триместре беременности – выделение контингента риска возникновения гестационного сахарного диабета с помощью прогностической модели.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Прегравидарная подготовка женщин с ожирением должна включать: информирование о необходимости мер по профилактике осложнений гестации, включая ГСД (нормализация массы тела, умеренная аэробная физическая активность, рациональное питание, обогащенное витамином А, дотация фолиевой кислоты и витамина D, контроль гликемии и артериального давления, лечение и компенсация сопутствующих заболеваний, прежде всего ХП и ХАГ), проведение ЭЛИ-П-Теста-1 с целью оценки иммунологической реактивности и выработки оптимальной тактики дальнейших диагностических и лечебно-профилактических мероприятий совместно с эндокринологом и иммунологом.

2. При первой явке в женскую консультацию у женщин с ожирением необходимо использовать предложенную математическую модель прогноза персонального риска ГСД. Для упрощения расчетов и быстроты интерпретации данных следует использовать разработанный онлайн-калькулятор (QR код). При выявлении риска развития ГСД при первом посещении врача – акушера-гинеколога беременной следует рекомендовать ОГТТ с 75 г глюкозы, не дожидаясь 24-28 недель, с последующим переводом на диету (стол №9).



Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными по проблематике диссертации являются исследования, посвященные прогнозированию различных акушерских осложнений у беременных с ожирением и/или нарушениями углеводного обмена, а также расширению представлений о патогенезе ГСД в популяции беременных с исходно низким его риском.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

аАТ – аутоантитела

АГ – артериальная гипертензия

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМК – аномальное маточное кровотечение

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АСТ – аспаратаминотрансфераза

АТ – ангиотензин

АТГ – ангиотензиноген

БПР – бипариетальный размер

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВХБ – внутripеченочный холестаза беременных

ГМК – гладкомышечные клетки

ГСД – гестационный сахарный диабет

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДлБ – длина бедренной кости

ДФ – диабетическая фетопатия

ЗРП – задержка роста плода

ИАЖ – индекс амниотической жидкости

ИМТ – индекс массы тела

ИЛ-6 – интерлейкин 6

ИР – инсулинорезистентность

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ОБМ – основной белок миелина

ОГ – окружность головки

ОГТТ – оральная глюкозотолерантная тест

ОПВ – общая прибавка веса

ОТ – окружность талии
ОШ – отношение шансов
ПИ – пульсационный индекс
ПН – плацентарная недостаточность
ПЭ – преэклампсия
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
ТВП – толщина воротникового пространства
ТГ – триглицериды
КС – кесарево сечение
КТГ – кардиотокография
КТР – копчико-теменной размер
ЛЗР – лобно-затылочный размер
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа
ФПН – фетоплацентарная недостаточность
ХА – хромосомные аномалии
ХАГ – хроническая артериальная гипертензия
ХП – хронический панкреатит
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений
 β -ХГЧ – свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина человека
АСВР-С – комплекс анионных негистоновых белков хроматина
ACOG – Американский колледж акушеров и гинекологов
АПОЕ – аполипопротеин Е
СРР – С-реактивный белок
ФС – коэффициент изменения
FIGO – Международная федерация гинекологии и акушерства
HbA1c – гликированный гемоглобин
HbF – фетальный гемоглобин

HOMA-IR – гомеостатическая модель для оценки инсулинорезистентности
IADPSG – Международная ассоциация групп изучения диабета и беременности
ИОМ – Институт медицины
MAC – мембраноатакующий комплекс
MASP – маннозосвязывающие лектин-ассоциированные сериновые протеазы
MBL – маннан-связывающий лектин
MP-C – комплекс мембранных белков
NDDG – Национальная группа изучения данных по диабету
NO – оксид азота
NSAF – нормализованный коэффициент спектральной распространенности
PAI-1 – ингибитор активации плазминогена первого типа
PAPP-A – ассоциированный с беременностью плазменный протеина А
PAPP-A2 – ассоциированный с беременностью плазменный протеина А2
PIGF – плацентарный фактор роста человека
RBP – ретинол-связывающий белок
TTR – транстиретин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анемический синдром при ожирении и гестационном сахарном диабете / Н.М. Старцева // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2021. – № 4. – С. 55-61.
2. Аракелян, Г.А. Резервы улучшения здоровья женщин с гестационным сахарным диабетом и их младенцев: автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.01.01. / Г.А. Аракелян; рук. работы А.А. Оразмурадов. – Москва : б. и., 2022. – С. 25.
3. Бекбаева, И.В. Дифференцированный выбор сроков и методов родоразрешения женщин с гестационным сахарным диабетом: автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.01.01. / И.В. Бекбаева; рук. работы А.А. Оразмурадов. – Москва : б. и., 2022. – С. 25.
4. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / Под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – 3-е изд., испр. и доп. – Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2020. – 798 с.
5. Беременность, роды и перинатальные исходы при метаболическом синдроме / Е.В. Муковникова, А.А. Оразмурадов, И.Н. Костин [и соавт.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12. – Спецвыпуск. – С. 128-133.
6. Гестационный сахарный диабет и анемия: контрарверсии патогенеза / А.А. Елишкина-Минина, М.Б. Хамошина, Н.М. Старцева [и соавт.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8. – № 3. Приложение. – С. 86-93.
7. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение : клинические рекомендации (протокол) / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2014. – С. 17.
8. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра / Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – № 10. – С. 109-115.
9. Гестационный сахарный диабет: особенности течения и исходы беременности в реальной клинической практике / Ф.О. Ушанова, К.Г. Лобанова,

С.Н. Переходов // Медицинский совет. – 2021. – № 7. – С. 184-191.

10. Гестационный сахарный диабет: патогенез, диагностика, протокол ведения / А.К. Рагозин, Н.Ю. Арбатская, И.Ю. Демидова, О.И. Колегаева // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – № 5. – С. 14-23.

11. Гестационный сахарный диабет: проблемы современного скрининга / Н.И. Волкова, С.О. Паненко // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25. – №1. – С. 72-80.

12. Диабетическая фетопатия – патогенез, прогнозирование, перинатальные и неонатальные исходы / О.И. Мищенко, П.М. Крюков, К.Б. Мозес [и соавт.] // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2020. – № 1 (80). – С. 4-9.

13. Здоровье новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом / О.В. Папышева, Н.М. Старцева, И.В. Савенкова [и соавт.] // Доктор.Ру. – 2019. – № 7 (162). – С. 12-18.

14. Здравоохранение в России / Федеральная служба государственной статистики (Росстат). – 2023. – С. 179.

15. Клинические особенности пациенток с гестационным сахарным диабетом в сочетании с ожирением и преэклампсией / В.М. Грабовский // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 11. – Спецвыпуск. – С. 67-73.

16. Клиническое значение определения уровня аутоантител в диагностике ранней и поздней формы задержки роста плода / И.В. Игнатко, Д.И. Якубова, А.Д. Меграбян, Е.В. Тимохина // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2022. – Т. 16. – № 4. – С. 450-462.

17. Многоликость артериальной гипертензии при ожирении / Г.А. Чумакова, Т.Ю. Кузнецова, М.А. Дружилов // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т. 28. – № 4. – С. 62-68.

18. Морфологическое строение плаценты при различных типах сахарного диабета / Р.В. Капустин, Е.В. Коптеева, Т.Г. Траль, Г.Х. Толибова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2021. – Т. 70. – № 2. – С. 13-26.

19. О возможностях использования некоторых аутоантител в диагностике преэклампсии / А.А. Мальсагова, С.Г. Цахилова, Д.Х. Сарахова [и соавт.] //

Акушерство и гинекология. – 2017. – № 4. – С. 27-32.

20. Ожирение – ведущее патогенетическое звено патологического течения беременности и родов / Д.С. Серегина, И.П. Николаенков, Т.У. Кузьминых // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 2. – С. 73-82.

21. Ожирение – угроза репродуктивного потенциала России / Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, В.А. Фурсенко // Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т.16. – № 3. – С. 20-28.

22. Ожирение : МКБ 10 : E66.0, E66.1, E66.2, E66.8, E66.9 : клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов. – Москва, 2020. – С. 35.

23. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики. Перспективы / Под ред. В.Е. Радзинского, Т.Л. Боташевой, Г.А. Котайш – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – С. 528.

24. Особенности состояния здоровья новорожденных от женщин с компенсированным гестационным сахарным диабетом / А.И. Кузнецова, И.Е. Бобошко, Л.А. Жданова, А.В. Ким // Медицина и организация здравоохранения. – 2022. – Т. 6. – № 4. – С. 24-32.

25. Особенности течения беременности у женщин с метаболическим синдромом, осложненным тромбофилией / Ю.А. Петров, Н.С. Калинина // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2020. – № 1. – С. 25-29.

26. Оценка условий развития эмбриона и плода с помощью метода ЭЛИ-П-ТЕСТ-1 : информационное письмо : учебно-методическое пособие / В.Е. Радзинский, С.Г. Морозов, А.А. Оразмурадов [и соавт.]. – Москва : РУДН, 2023. – С. 43.

27. Патофизиология плаценты и плода при сахарном диабете / Р.В. Капустин, А.Р. Оноприйчук, О.Н. Аржанова [и соавт.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 6. – С. 79-92.

28. Петросян Г.Т. Факторы риска гестационного сахарного диабета /

Петросян Г.Т., Прищеп М.В., Смирнова Т.И. // Смоленский медицинский альманах. – 2021. – №3. – С. 69-72.

29. Современные представления о здоровье детей, рожденных матерями с сахарным диабетом / Е.В. Логинова, Г.А. Аракелян, И.В. Савенкова [и соавт.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7. – № 3. Приложение. – С. 56-62.

30. Торосян, А.О. Прогнозирование гестационного сахарного диабета у женщин с избыточной массой тела и ожирением в ранние сроки беременности / А.О. Торосян, Ч.Г. Гагаев, Е.В. Логинова // Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века : сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием, Москва, 05-08 сентября 2022 года / ОО «Российская ассоциация эндокринологов»; ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. – Москва: Б. и., 2022. – С. 192.

31. Характеристика аутоантител, ассоциированных с невынашиванием беременности / С.В. Чепанов, М.И. Кривонос, О.Н. Аржанова [и соавт.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 3. – С. 72-77.

32. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus / A. Sweeting, J. Wong, H.R. Murphy, G.P. Ross // Endocrine reviews. – 2022. – Vol. 43. – № 5. – P. 763-793.

33. A model based on routine liver tests can reliably exclude intrahepatic cholestasis of pregnancy / I. Lifshitz, G. Kleinstern, O. Rottenstreich [et al.] // European journal of internal medicine. – 2021. – Vol. 90. – P. 66-70.

34. A Rare Case of Fetal Cardiac Hypertrophy Developing into Acute Circulatory Insufficiency and Fetal Compromise in Type 1 Diabetic Pregnancy / M. Toya, A. Sakai, N. Hidaka, K. Kiyoko // Journal of medical ultrasound. – 2021. – Vol. 30. – № 2. – P. 146-148.

35. A Relationship Between Endometriosis and Obstetric Complications / H. Kobayashi, N. Kawahara, K. Ogawa, C. Yoshimoto // Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.). – 2020. – Vol. 27. – № 3. – P. 771-778.

36. A systematic review to compare adverse pregnancy outcomes in women with pregestational diabetes and gestational diabetes / N. Malaza, M. Masete, S. Adam [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2022. – Vol. 19. – № 17. – Article ID 10846. – P. 1-15.

37. A terhességi intrahepaticus cholestasis és a gestációs diabetes mellitus összefüggése [Association between intrahepatic cholestasis of pregnancy and gestational diabetes mellitus] / M. Ozsvári-Vidákovich, A. Somogyi, K. Rosta // *Orvosi hetilap*. – 2023. – Vol. 164. – № 21. – P. 831-835.

38. Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology / S.E. Damhuis, W. Ganzevoort, S.J. Gordijn // *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. – 2021. – Vol. 48. – № 2. – P. 267-279.

39. Active and Passive Maternal Smoking During Pregnancy and Birth Outcomes: A Study From a Developing Country / S. Hamadneh, J. Hamadneh // *Annals of global health*. – 2021. – Vol. 87. – № 1. – Article ID 122. – P. 1-8.

40. Age at menarche and risk of gestational diabetes mellitus: a population-based study in Xiamen, China / L. Wang, B. Yan, X. Shi [et al.] // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – Article ID 138. – P. 1-7.

41. Age at menarche: risk factor for gestational diabetes / A. Ergin, Ü. Türkay, S. Özdemir [et al.] // *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. – 2022. – Vol. 42. – № 4. – P. 680-686.

42. Anemia of inflammation / G. Weiss, T. Ganz, L.T. Goodnough // *Blood*. – 2019. – Vol. 133. – № 1. – P. 40-50.

43. Association between cigarette smoking during pregnancy and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis / J.W. Wang, S.S. Cao, R.Y. Hu, M. Wang // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. – 2020. – Vol. 33. – № 5. – P. 758-767.

44. Association between C-reactive protein and gestational diabetes:

a prospective study / S.H. Alamolhoda, M. Yazdkhasti, M. Namdari [et al.] // *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. – 2020. – Vol. 40. – № 3. – P. 349-353.

45. Association between early-pregnancy serum C-peptide and risk of gestational diabetes mellitus: a nested case-control study among Chinese women / X. Yang, Y. Ye, Y. Wang [et al.] // *Nutrition & metabolism*. – 2022. – Vol. 19. – № 1. – Article ID 56. – P. 1-10.

46. Association between endometriosis and obstetric complications: Insight from the National Inpatient Sample / A. Abu-Zaid, A. Gari, M. Tulbah [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2024. – Vol. 292. – P. 58-62.

47. Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus. A retrospective analysis / A. Majewska, B. Godek, D. Bomba-Opon, M. Wielgos // *Ginekologia polska*. – 2019. – Vol. 90. – № 8. – P. 458-463.

48. Association Between Prenatal Smoking and Gestational Diabetes Mellitus / Y. Bar-Zeev, Z.T. Haile, I.A. Chertok // *Obstetrics and gynecology*. – 2020. – Vol. 135. – № 1. – P. 91-99.

49. Association between retinol-binding protein 4 concentrations and gestational diabetes mellitus (A1GDM and A2GDM) in different pregnancy and postpartum periods / X. Du, Y. Dong, L. Xiao [et al.] // *Annals of translational medicine*. – 2019. – Vol. 7. – № 18. – Article ID 479. – P. 1-10.

50. Association of Folic Acid Supplementation, Dietary Folate Intake and Serum Folate Levels with Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Matched Case-Control Study / L. Zhu, Y. Zhou, Y. Fu [et al.] // *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. – 2023. – Vol. 69. – № 1. – P. 28-37.

51. Association of gestational weight gain with adverse maternal and infant outcomes / LifeCycle Project-Maternal Obesity and Childhood Outcomes Study Group; E. Voerman, S. Santos, H. Inskip [et al.] // *JAMA*. – 2019. – Vol. 321. – № 17. – P. 1702-1715.

52. Association of glycated hemoglobin at an early stage of pregnancy with

the risk of gestational diabetes mellitus among non-diabetic women in Japan: The Japan Environment and Children's Study / T. Sekine, K. Tsuchiya, H. Uchinuma [et al.] // Journal of diabetes investigation. – 2022. – Vol. 13. – № 4. – P. 687-695.

53. Association of pre-/early pregnancy high blood pressure and pregnancy outcomes: a systemic review and meta-analysis / M. Jin, X. Liu, X. Liu [et al.] // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. – 2024. – Vol. 37. – № 1. – Article ID 2296366. – P. 1-12.

54. Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women / C. Qiu, H. Chen, J. Wen [et al.] // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. – 2013. – Vol. 98. – № 4. – P. 1612-1621.

55. Associations between maternal obesity and severe maternal morbidity: Findings from the French EPIMOMS population-based study / A. Siddiqui, E. Azria, E.A. Howell, C. Deneux-Tharaux; EPIMOMS Study Group // Paediatric and perinatal epidemiology. – 2019. – Vol. 33. – № 1. – P. 7-16.

56. Associations between Obesity and Spinal Diseases: A Medical Expenditure Panel Study Analysis / B. Sheng, C. Feng, D. Zhang [et al.] // International journal of environmental research and public health. – 2017. – Vol. 14. – № 2. – Article ID 183. – P. 1-11.

57. Carbohydrate metabolism in pregnancy. A study of 658 patients with the use of the oral glucose tolerance test and the prednisolone glucose tolerance test / J.H. Mestman, G.V. Anderson, P. Barton // American journal of obstetrics and gynecology. – 1971. – Vol. 109. – № 1. – P. 41-45.

58. Cardiac changes in infants of diabetic mothers / M. Al-Biltagi, O. El Razaky, D. El Amrousy // World journal of diabetes. – 2021. – Vol. 12. – № 8. – P. 1233-1247.

59. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of

glucose intolerance / National Diabetes Data Group // *Diabetes*. – 1979. – Vol. 28. – № 12. – P. 1039-1057.

60. Clinical Value of Early-Pregnancy Glycated Hemoglobin, Fasting Plasma Glucose, and Body Mass Index in Screening Gestational Diabetes Mellitus / Y. Lou, L. Xiang, X. Gao, H. Jiang // *Laboratory medicine*. – 2022. – Vol. 53. – № 6. – P. 619-622.

61. Cohort study of high maternal body mass index and the risk of adverse pregnancy and delivery outcomes in Scotland / L. Doi, A.J. Williams, L. Marryat, J. Frank // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10. – № 2. – Article ID e026168. – P. 1-9.

62. Commentary: short body height and pre-pregnancy overweight for increased risk of gestational diabetes mellitus: a population-based cohort study / G.R. Babu, A. Nakamura, D. Jurišić Eržen // *Frontiers in endocrinology*. – 2018. – Vol. 9. – Article ID 575. – P. 1-2.

63. Comprehensive assessment of the associations between maternal diabetes and structural birth defects in offspring: a phenome-wide association study / J.M. Schraw, P.H. Langlois, P.J. Lupo // *Annals of epidemiology*. – 2021. – Vol. 53. – P. 14-20.

64. Correlation Between Neck Circumference and Gestational Diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes / X. Li, L. Bai, Z. Niu, Q. Lu // *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. – 2023. – Vol. 16. – P. 4179-4185.

65. Correlation between obesity, gestational diabetes mellitus, and pregnancy outcomes: an overview / M. Zehravi, M. Maqbool, I. Ara // *International journal of adolescent medicine and health*. – 2021. – Vol. 33. – № 6. – P. 339-345.

66. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy / J.B. O'Sullivan, C.M. Mahan // *Diabetes*. – 1964. – Vol. 13. – P. 278-285.

67. CTRP-1 levels are related to insulin resistance in pregnancy and gestational diabetes mellitus / C. Deischinger, K. Leitner, S. Baumgartner-Parzer [et al.] // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – Article ID 17345. – P. 1-9.

68. Development and validation of an early pregnancy risk score for the prediction of gestational diabetes mellitus and menopause with cardiovascular

disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women / C. Qiu, H. Chen, J. Wen [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2013. – Vol. 98. – № 4. – P. 1612-1621.

69. Development and validation of an early pregnancy risk score for the prediction of gestational diabetes mellitus in Chinese pregnant women / S. Gao, J. Leng, H. Liu [et al.] // *BMJ open diabetes research & care*. – 2020. – Vol. 8. – № 1. – Article ID e000909. – P. 1-11.

70. Development and validation of risk prediction models for gestational diabetes mellitus using four different methods / N. Wang, H. Guo, Y. Jing [et al.] // *Metabolites*. – 2022. – Vol. 12. – № 11. – Article ID 1040. – P. 1-17.

71. Diabetes Mellitus and lower genital tract tears after vaginal birth: A cohort study / K.M. Strand-Holm, J. Fuglsang, P.G. Ovesen, R.D. Maimburg // *Midwifery*. – 2019. – Vol. 69. – P. 121-127.

72. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy / World Health Organization. – 2013. – P. 63.

73. Distinct metabolic profile in early pregnancy of overweight and obese women developing gestational diabetes / K. Morkkala, T. Vahlberg, O. Pellonperä [et al.] // *The Journal of nutrition*. – 2020. – Vol. 150. – № 1. – P. 31–37.

74. Early age at menarche and the risk of gestational diabetes mellitus: a cohort study / A. Angelopoulou, K.I. Athanasiadou, M. Zairi [et al.] // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 85. – № 3. – P. 1222-1227.

75. Early markers of gestational diabetes mellitus: what we know and which way forward? / J. Omazić, B. Viljetić, V. Ivić [et al.] // *Biochemia medica*. – 2021. – Vol. 31. – № 3. – Article ID 030502. – P. 1-15.

76. Early Pregnancy Blood Pressure Elevations and Risk for Maternal and Neonatal Morbidity / E.F. Sutton, S.C. Rogan, S. Lopa [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 2020. – Vol. 136. – № 1. – P. 129-139.

77. Early screening of gestational diabetes mellitus using hemoglobin A1C: Revising current screening guidelines / B. Pezeshki, H. Chiti, P. Arasteh [et al.] // *Caspian Journal of Internal Medicine*. – 2019. – Vol.10. – №1. – P.16-24.

78. Early-pregnancy maternal heart rate is related to gestational diabetes mellitus (GDM) / J. Qiu, L. Chen, X. Wang, W. Zhu // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. – 2022. – Vol. 268. – P. 31-36.

79. Effect of gestational diabetes mellitus on lipid profile: A systematic review and meta-analysis / F.A. Rahnemaei, R. Pakzad, A. Amirian [et al.] // *Open medicine (Warsaw, Poland)*. – 2021. – Vol. 17. – № 1. – P. 70-86.

80. Effect of maternal diabetes on fetal heart function on echocardiography: systematic review and meta-analysis / A.L. Depla, L. De Wit, T.J. Steenhuis [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2021. – Vol. 57. – № 4. – P. 539-550.

81. Effect of the interaction between advanced maternal age and pre-pregnancy BMI on pre-eclampsia and GDM in Central China / M. Sun, M. Luo, T. Wang [et al.] // *BMJ open diabetes research & care*. – 2023. – Vol. 11. – № 2. – Article ID e003324. – P. 1-10.

82. Effect of well-controlled gestational diabetes on left ventricular diastolic dysfunction in neonates / Y. Ghandi, D. Habibi, K. Nasri [et al.] // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. – 2019. – Vol. 32 – № 13. – P. 2101-2106.

83. Effectiveness of pre-pregnancy lifestyle in preventing gestational diabetes mellitus-a systematic review and meta-analysis of 257,876 pregnancies / S. Sampathkumar, D. Parkhi, Y. Ghebremichael-Weldeselassie [et al.] // *Nutrition & diabetes*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – Article ID 22. – P. 1-12.

84. Elevated blood pressure in pregnant women with gestational diabetes according to the WHO criteria: importance of overweight / A. Birukov, D. Glinborg, M.B. Schulze [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2022. – Vol. 40. – № 8. – P. 1614-1623.

85. Epishkina-Minina, A. Gestational diabetes mellitus early diagnosis / A. Epishkina-Minina, M. Khamoshina // *14th World Congress of Perinatal Medicine*

(WCPM) : September 11-14, 2019, Istanbul, Turkey : poster presentations / Journal of Perinatal Medicine. – 2019. – Vol. 47. – Article ID eA346.

86. Estimating the risk of gestational diabetes mellitus based on the 2013 WHO criteria: a prediction model based on clinical and biochemical variables in early pregnancy / K. Benhalima, P. Van Crombrugge, C. Moyson [et al.] // Acta diabetologica. – 2020. – Vol. 57. – № 6. – P. 661–671.

87. Eurostat regional yearbook: 2022 edition / European Commission, Eurostat // Publications Office of the European Union – 2022. – P. 226.

88. Evaluation of second-trimester maternal serum betatrophin levels and lipid and carbohydrate metabolism parameters in patients with gestational diabetes mellitus / F. Gülcü Bulmuş, R. Melekoğlu, M.F. Gürsu [et al.] // Turkish journal of obstetrics and gynecology. – 2020. – Vol. 17. – № 1. – P. 28-33.

89. Evidence-based recommendations for energy intake in pregnant women with obesity / J. Most, M.S. Amant, D.S. Hsia [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 2019. – Vol. 129. – № 11. – P. 4682-4690.

90. Excessive gestational weight gain in the first and second trimester is a risk factor for gestational diabetes mellitus among women pregnant with singletons: A repeated measures analysis / Y. Qi, X. Sun, J. Tan [et al.] // Journal of diabetes investigation. – 2020. – Vol. 11. – № 6. – P. 1651-1660.

91. Excessive gestational weight gain in the first trimester is associated with risk of gestational diabetes mellitus: a prospective study from Southwest China / X. Lan, Y.Q. Zhang, H.L. Dong [et al.] // Public health nutrition. – 2020. – Vol. 23. – № 3. – P. 394-401.

92. Fetal echocardiography at term in diabetic pregnancies helps predict the adverse neonatal outcome - Results of a prospective observational study from South India / G. Mrudhula Tejaswi, J. Samanth, A. Vasudeva [et al.] // Indian heart journal. – 2020. – Vol. 72. – № 6. – P. 576-581.

93. First trimester glycosylated hemoglobin as a predictor of gestational diabetes mellitus / N. Arbib, A. Shmueli, L. Salman [et al.] // International journal of gynaecology

and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. – 2019. – Vol. 145. – № 2. – P. 158-163.

94. First Trimester Screening for Gestational Diabetes Mellitus with Maternal Factors and Biomarkers / L. Shen, D.S. Sahota, P. Chaemsathong [et al.] // Fetal diagnosis and therapy. – 2022. – Vol. 49. – № 5-6. – P. 256-264.

95. Food consumption of branched chain amino acids and insulin resistance: a systematic review of observational studies in humans / E.E.S. Vieira, I.C. Pereira, A.F. Braz [et al.] // Clinical nutrition ESPEN. – 2020. – Vol. 40. – P. 277-281.

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

97. Gestational diabetes in women with obesity; an analysis of clinical history and simple clinical/anthropometric measures / S.L. White, D. Pasupathy, S. Begum [et al.] // PloS one. – 2022. – Vol. 17. – № 12. – Article ID e0279642. – P. 1-15.

98. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Risk for Declared Family History of Diabetes, in Combination with BMI Categories / M. Lewandowska // International journal of environmental research and public health. – 2021. – Vol. 18. – № 13. – Article ID 6936. – P. 1-16.

99. Gestational Diabetes Mellitus in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies / M.S. Paulo, N.M. Abdo, R. Bettencourt-Silva, R.H. Al-Rifai // Frontiers in endocrinology. – 2021. – Vol. 12. – Article ID 691033. – P. 1-20.

100. Gestational Diabetes Mellitus: Association with Maternal and Neonatal Complications / R. Karkia, T. Giacchino, S. Shah // Medicina (Kaunas, Lithuania). – 2023. – Vol. 59. – № 12. – Article ID 2096. – P. 1-15.

101. Gestational weight gain in obese women by class of obesity and select maternal/newborn outcomes: a systematic review / M.A. Faucher, M.K. Barger // Women and birth : journal of the Australian College of Midwives. – 2015. – Vol. 28. – № 3. – P. 70-79.

102. Gestational weight gain influences neonatal outcomes in women with obesity and gestational diabetes / A.M. Ramos-Leví, A. Fernández-Pombo, C. García-Fontao [et al.] // *Endocrinología, diabetes y nutrición*. – 2022. – Vol. 69. – № 10. – P. 852-858.

103. High Folate, Perturbed One-Carbon Metabolism and Gestational Diabetes Mellitus / J.M. Williamson, A.L. Arthurs, M.D. Smith [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – № 19. – Article ID 3930. – P. 1-24.

104. HOMA-IR as a risk factor of gestational diabetes mellitus and a novel simple surrogate index in early pregnancy / S. Song, Y. Zhang, X. Qiao // *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. – 2022. – Vol. 157. – № 3. – P. 694-701.

105. IDF Diabetes Atlas 10th edition / D.J. Magliano, E.J. Boyko, B. Balkau [et al.] // *International Diabetes Federation*. Brussels, Belgium. – 2021. – P. 141.

106. Impact of maternal age on obstetric outcome / J. Cleary-Goldman, F.D. Malone, J. Vidaver [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 2005. – Vol. 105. – № 5 Pt. 1. – P. 983-990.

107. Impact Of Prepregnancy Overweight And Obesity On Treatment Modality And Pregnancy Outcome In Women With Gestational Diabetes Mellitus / T. Linder, A. Eder, C. Monod [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – Article ID 799625. – P. 1-7.

108. Interpregnancy body mass index changes: distribution and impact on adverse pregnancy outcomes in the subsequent pregnancy / W. Bender, A. Hirshberg, L.D. Levine // *American journal of perinatology*. – 2019. – Vol. 36. – №5. – P. 517-521.

109. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes and preeclampsia / C. Liu, J. Gao, J. Liu [et al.] // *Annals of translational medicine*. – 2020. – Vol. 8. – № 23. – Article ID 1574. – P. 1-9.

110. Management of diabetes mellitus in pregnancy / American College of Obstetricians and Gynecologists // *Technical Bulletin* № 48. – 1978.

111. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis / J. Beta, N. Khan, A. Khalil [et al.] // *Ultrasound in obstetrics &*

gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2019. – Vol. 54. – № 3. – P. 308-318.

112. Maternal cigarette smoking before and during pregnancy and the risk of preterm birth: A dose-response analysis of 25 million mother-infant pairs / B. Liu, G. Xu, Y. Sun [et al.] // PLoS medicine. – 2020. – Vol. 17. – № 8. – Article ID e1003158. – P. 1-17.

113. Maternal metabolic factors and the association with gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis / N. Habibi, A. Mousa, C.T. Tay [et al.] // Diabetes/metabolism research and reviews. – 2022. – Vol. 38. – № 5. – Article ID e3532. – P. 1-41.

114. Maternal obesity in prolonged pregnancy: Labor, mode of delivery, maternal and fetal outcomes / C. Lauth, J. Huet, P. Dolley [et al.] // Journal of gynecology obstetrics and human reproduction. – 2021. – Vol. 50. – № 1. – Article ID 101909. – P. 1-16.

115. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the risk of preeclampsia: A meta-analysis of cohort studies / X.J. He, R.X. Dai, C.L. Hu // Obesity research & clinical practice. – 2020. – Vol. 14. – № 1. – P. 27-33.

116. Maternal pre-pregnancy/early-pregnancy smoking and risk of congenital heart diseases in offspring: A prospective cohort study in Central China / T. Wang, L. Chen, B. Ni [et al.] // Journal of global health. – 2022. – Vol. 12. – Article ID 11009. – P. 1-11.

117. Maternal uric acid levels and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies including 105,380 participants / A. Nikparast, J. Rahmani, R. Bagheri [et al.] // Journal of diabetes investigation. – 2023. – Vol. 14. – № 8. – P. 973-984.

118. Mendelian randomization identifies age at menarche as an independent causal effect factor for gestational diabetes mellitus / L. Lu, B. Wan, M. Sun // Diabetes, obesity & metabolism. – 2023. – Vol. 25. – № 1. – P. 248-260.

119. Metabolic profiling of gestational diabetes in obese women during pregnancy / S.L. White, D. Pasupathy, N. Sattar [et al.] // Diabetologia. – 2017. – Vol. 60. – № 10. – P. 1903-1912.

120. Metabolomic profiling of serum and tongue coating of pregnant women with intrahepatic cholestasis in pregnancy / F. Zhang, F. Liu, X. Xu [et al.] // *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. – 2024. – Vol. 557. – Article ID 117854. – P. 1-16.
121. Neck circumference as a predictor of gestational diabetes and risk of adverse outcomes in pregnancy of Brazilian woman with overweight and obesity / C.R. de Souza Carvalho, P.M. Dualib, R. Mattar // *Archives of endocrinology and metabolism*. – 2022. – Vol. 66. – № 4. – P. 439-445.
122. Neonatal Myocardial Infarction in Association With Gestational Diabetes / S. Aly, J. Aguet, A. Dragulescu, L. Grosse-Wortmann // *The Canadian journal of cardiology*. – 2021. – Vol. 37. – № 12. – P. 2083-2086.
123. Nomogram for prediction of gestational diabetes mellitus in urban, Chinese, pregnant women / F. Guo, S. Yang, Y. Zhang [et al.] // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – Article ID 43. – P. 1-8.
124. Obesity in pregnancy: a comparison of four national guidelines / D. Vitner, K. Harris, C. Maxwell, D. Farine // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. – 2019. – Vol. 32. – № 15. – P. 2580–2590.
125. Optimal Gestational Weight Gain for Women with Gestational Diabetes and Morbid Obesity / B. Barquiel, L. Herranz, D. Meneses [et al.] // *Maternal and child health journal*. – 2018. – Vol. 22. – № 9. – P. 1297-1305.
126. Passive Smoking and Risk of Gestational Diabetes Mellitus among Nonsmoking Women: A Prospective Cohort Study in China / J. Na, H. Chen, H. An [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – Vol. 19. – № 8. – Article ID 4712. – P. 1-8.
127. Passive smoking and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis / H. Zhang, X. Zhou, L. Tian [et al.] // *Tobacco induced diseases*. – 2023. – Vol. 21. – Article ID 115. – P. 1-7.

128. Performance of early pregnancy HbA_{1c} for predicting gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes in obese European women / J. Immanuel, D. Simmons, G. Desoye [et al.] // *Diabetes research and clinical practice*. – 2020. – Vol. 168. – Article ID 108378. – P. 1-9.
129. Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period / ACOG Committee Opinion, Number 804 // *Obstetrics and gynecology*. – 2020. – Vol. 135. – № 4. – P. 178-188.
130. Physical Activity during Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Review / C. Rute-Larrieta, G. Mota-Cátedra, J.M. Carmona-Torres [et al.] // *Life (Basel, Switzerland)*. – 2024. – Vol. 14. – № 6. – Article ID 755. – P. 1-21.
131. Physical Activity Programs during Pregnancy Are Effective for the Control of Gestational Diabetes Mellitus / J.A. Laredo-Aguilera, M. Gallardo-Bravo, J.A. Rabanales-Sotos [et al.] // *International journal of environmental research and public health*. – 2020. – Vol. 17. – № 17. – Article ID 6151. – P. 1-14.
132. Physical exercise in pregnancy: benefits, risks and prescription / M.M. Ribeiro, A. Andrade, I. Nunes // *Journal of perinatal medicine*. – 2021. – Vol. 50. – № 1. – P. 4-17.
133. Plasma lipidomics in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective nested case-control study in Chinese women / Y. Wang, Y. Huang, P. Wu [et al.] // *The American journal of clinical nutrition*. – 2021. – Vol. 114. – № 5. – P. 1763-1773.
134. Predictability of HOMA-IR for gestational diabetes mellitus in early pregnancy based on different first trimester BMI values / Y. Duo, S. Song, Y. Zhang [et al.] // *Journal of personalized medicine*. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – Article ID 60. – P. 1-11.
135. Prediction of gestational diabetes mellitus by different obesity indices / Z. Song, Y. Cheng, T. Li [et al.] // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – Article ID 288. – P. 1-8.
136. Prediction of Healthy Pregnancy Outcomes in Women with Overweight and

Obesity: The Role of Maternal Early-Pregnancy Metabolites / R.J. Wahab, V.W.V. Jaddoe, R. Gaillard // *Metabolites*. – 2021. – Vol. 12. – № 1. – Article ID 13. – P. 1-14.

137. Prediction of intrahepatic cholestasis of pregnancy in the first 20 weeks of pregnancy / X. Zhang, Y. Chen, S. Salerno [et al.] // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. – 2022. – Vol. 35. – № 25. – P. 6329-6335.

138. Preeclampsia and Obesity-The Preventive Role of Exercise / E. Poniedziałek-Czajkowska, R. Mierzyński, B. Leszczyńska-Gorzelać // *International journal of environmental research and public health*. – 2023. – Vol. 20. – № 2. – Article ID 1267. – P. 1-39.

139. Pregnancy-associated plasma protein-A2 levels are increased in early-pregnancy gestational diabetes: a novel biomarker for early risk estimation / J. Dereke, C. Nilsson, H. Strevens [et al.] // *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. – 2020. – Vol. 37. – № 1. – P. 131-137.

140. Preliminary metabolomics analysis of placenta in maternal obesity / C. Fattuoni, C. Mandò, F. Palmas [et al.] // *Placenta*. – 2018. – Vol. 61. – P. 89-95.

141. Prepregnancy habitual intake of vitamin D from diet and supplements in relation to risk of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study / W. Bao, Y. Song, K.A. Bertrand [et al.] // *Journal of diabetes*. – 2018. – Vol. 10. – № 5. – P. 373-379.

142. Prepregnancy obesity and the risk of birth defects: an update / A. Correa, J. Marcinkevage // *Nutrition reviews*. – 2013. – Vol. 71. – Suppl 1. – P. 68-77.

143. Prevalence of gestational diabetes mellitus in women with a family history of type 2 diabetes in first- and second-degree relatives / C. Monod, G. Kotzaeridi, T. Linder [et al.] // *Acta diabetologica*. – 2023. – Vol. 60. – № 3. – P. 345-351.

144. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in Fetuses of Mothers with Gestational Diabetes before Initiating Treatment / C.R. Palmieri, M.A. Simões, J.C. Silva [et al.] // *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao*

Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia. – 2017. – Vol. 39. – № 1. – P. 9-13.

145. Prevention of risks of overweight and obesity in pregnant women / A. Grünebaum, J.W. Dudenhausen // *Journal of Perinatal Medicine*. – 2023. – Vol. 51. – № 1 – P. 83-86.

146. Proteomics studies in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / N. Sriboonvorakul, J. Hu, D. Boriboonhirunsarn [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2022. – Vol. 11. – № 10. – Article ID 2737. – P. 1-17.

147. Relationship between C-reactive Protein and Screening Test Results of Gestational Diabetes in Pregnant Women Referred to Health Centers in Isfahan in 2013-2014 / M. Kianpour, F. Saadatmand, M. Nematbakhsh, F. Fahami // *Iranian journal of nursing and midwifery research*. – 2019. – Vol. 24. – № 5. – P. 360-364.

148. Risk Estimation of Gestational Diabetes Mellitus in the First Trimester / D. Gerszi, G. Orosz, M. Török [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2023. – Vol. 108. – № 11. – P. 1214-1223.

149. Risk factors for failed induction of labor among pregnant women with Class III obesity / Y. Kerbage, M.V. Senat, E. Drumez [et al.] // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. – 2020. – Vol. 99. – № 5. – P. 637-643.

150. Risk prediction model of gestational diabetes mellitus based on nomogram in a Chinese population cohort study / X. Zhang, X. Zhao, L. Huo [et al.] // *Scientific reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – Article ID 21223. – P. 1-7.

151. Role of apolipoprotein E in suppressing oxidative stress in gestational diabetes mellitus patients and mouse model / M. Li, X. Hou, R. Zhang [et al.] // *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. – 2022. – Vol. 159. – № 1. – P. 204-212.

152. Serum uric acid and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / S. Su, E. Zhang, S. Gao [et al.] // *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. – 2023. – Vol. 39. – № 1. – Article ID 2231101. – P. 1-8.

153. Serum uric acid in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: A cohort study of 85,609 pregnant women / Y. Zhao, Y. Zhao, K. Fan, L. Jin // *Diabetes & metabolism*. – 2022. – Vol. 48. – № 3. – Article ID 101293. – P. 1-7.
154. Serum Vitamin D levels and gestational diabetes mellitus: analysis of early pregnancy cohort from a teaching hospital of Kashmir Valley / S. Iqbal, M. Malik, G. Bano // *Journal of family medicine and primary care*. – 2020. – Vol. 9. – № 8. – P. 4323-4328.
155. Smoking during pregnancy and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / K.I. Athanasiadou, S.A. Paschou, E. Papakonstantinou [et al.] // *Endocrine*. – Vol. 82. – № 2. – P. 250-262.
156. The Association between Maternal Height, Body Mass Index, and Perinatal Outcomes / N.E. Marshall, F.M. Biel, J. Boone-Heinonen [et al.] // *American journal of perinatology*. – 2019. – Vol. 36. – № 6. – P. 632-640.
157. The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous pregnancies / G. Elçi, A. Çakmak, E. Elçi, S. Sayan // *Journal of perinatal medicine*. – 2022. – Vol. 50. – № 8. – P. 1087-1095.
158. The Effect of Dietary Intake of Vitamin D on Gestational Diabetes Mellitus / A. Aljanahi, H. Hadhiah, W. Al-Nasr [et al.] // *Nutrition and metabolic insights*. – 2020. – Vol. 13. – Article ID 1178638820932164. – P. 1-10.
159. The effect of obesity on the onset of spontaneous labor and scheduled delivery rates in term pregnancies / S. Akgol, A.M.C. Rapisarda, M.S. Budak [et al.] // *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. – 2020. – Vol. 59. – № 1. – P. 34-38.
160. The hidden dangers of chronic pancreatitis in pregnancy: Evidence from a large-scale population study / C. Niu, J. Zhang, K. Zhu [et al.] // *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. – 2023. – Vol. 55. – № 12. – P. 1712-1718.
161. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus / D.R. Coustan, L.P. Lowe, B.E. Metzger, A.R. Dyer; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2010.

– Vol. 202. – № 6. – Article ID 654. – P. 1-6.

162. The Impact of Higher Than Recommended Gestational Weight Gain on Fetal Growth and Perinatal Risk Factors-The IOM Criteria Reconsidered / S. Kirchengast, J. Fellner, J. Haury [et al.] // International journal of environmental research and public health. – 2024. – Vol. 21. – № 2. – Article ID 147. – P. 1-14.

163. The National Birth Defects Prevention Study / P.W. Yoon, S.A. Rasmussen, M.C. Lynberg [et al.] // Public health reports. – 2001. – Vol. 116. – Suppl 1. – P. 32-40.

164. The relationship between neck circumference and gestational diabetes mellitus in Iranian women / T.S. Barforoush, R. Ghadimi, Z. Pahlevan [et al.] // Clinical diabetes and endocrinology. – 2021. – Vol. 7. – № 1. – Article ID 22. – P. 1-7.

165. The relationship of maternal age, BMI, serum Tenascin-C, and HOMA-IR values with gestational diabetes mellitus / N. Feroz, F. Imtiaz, S. Siddiqui, L. Ali // JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association. – 2024. – Vol. 74. – № 1 (Supple-2). – P. 25-28.

166. The role of first trimester fetal heart rate in the prediction of gestational diabetes: A multicenter study / A. Sirico, A. Lanzone, I. Mappa [et al.] // European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. – 2019. – Vol. 243. – P. 158-161.

167. The role of first-trimester HbA1c in the early detection of gestational diabetes / M. Valadan, Z. Bahramnezhad, F. Golshahi, E. Feizabad // BMC pregnancy and childbirth. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – Article ID 71. – P. 1-7.

168. The yield of early-pregnancy homeostasis of model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) for predicting gestational diabetes mellitus in different body mass index and age groups / S. Hashemipour, M. Zohal, L. Modarresnia // BMC pregnancy and childbirth. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – Article ID 822. – P. 1-9.

169. Thrombophilia, Thrombosis and Thromboprophylaxis in Pregnancy: For What and in Whom? / S. Middeldorp, C. Naue, C. Köhler // Hamostaseologie. – 2022. – Vol. 42. – № 1. – P. 54-64.

170. Universal HbA1c screening and gestational diabetes: a comparison with

clinical risk factors / W. Bender, C. McCarthy, M. Elovitz [et al.] // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. – 2022. – Vol. 35. – № 25. – P. 6430-6436.

171. Vitamin A: its many roles-from vision and synaptic plasticity to infant mortality / J.E. Dowling // Journal of comparative physiology. A, Neuroethology, sensory, neural, and behavioral physiology. – 2020. – Vol. 206. – № 3. – P. 389-399.

172. Weight control before and during pregnancy for patients with gestational diabetes mellitus / S. Yasuda, T. Iuchi, A. Goto [et al.] // Journal of diabetes investigation. – 2019. – Vol. 10. – № 4. – P. 1075–1082.

173. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines / K.M. Rasmussen, A.L. Yaktine, editors; Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines, Food and Nutrition Board and Board on Children, Youth, and Families. – Washington : National Academies Press, 2009. – P. 868.

174. WHO acceleration plan to stop obesity / World Health Organization. – 2023. – P. 20.

175. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report / World Health Organization // World Health Organization technical report series. – 1980. – Vol. 646. – P. 80.

176. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour / World Health Organization. – 2021. – P. 104.

177. WHO Iron Deficiency Anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers / World Health Organization. – 2001. – P. 132.

178. World Obesity Atlas 2023 / T. Lobstein, R. Jackson-Leach, J. Powis [et al.]. – World Obesity Federation. London, United Kingdom. – 2023. – P. 232.

Приложение А (справочное)

АНКЕТА № ____

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН проводит АНОНИМНОЕ анкетирование в рамках исследования «Прогнозирование гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением». Мы Вам очень признательны за согласие ответить на вопросы анкеты. Здоровья Вам и Вашим близким!

1. Ваша национальность	_____
2. Ваш возраст	_____
3. Возраст Вашего супруга/партнера	_____
4. Состоите ли Вы в зарегистрированном браке?	<input type="checkbox"/> Нет, брак гражданский <input type="checkbox"/> Да, брак зарегистрирован
5. Ваши показатели	<ul style="list-style-type: none"> • Вес _____ кг • Рост _____ см • ИМТ _____ кг/см² • АД рабочее _____ мм рт. ст. • Пульс _____ уд/мин
6. Ваша группа крови и резус-принадлежность	_____
7. Группа крови и резус-принадлежность Вашего супруга/партнера	_____
8. Ваше образование	<input type="checkbox"/> Среднее общее <input type="checkbox"/> Среднее специальное <input type="checkbox"/> Неоконченное высшее <input type="checkbox"/> Высшее
9. Ваша профессия	_____
10. Работали ли Вы когда-либо на вредном производстве?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да Где? _____ _____

11. Связаны ли условия Вашего труда с интенсивными физическими нагрузками?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
12. Был ли у Вас когда-либо длительный контакт с вредными веществами?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да С какими? _____
13. Вы курите?	<input type="checkbox"/> Нет, никогда не курила <input type="checkbox"/> Нет, курила ранее (сколько _____) <input type="checkbox"/> Да, редко (раз в день/неделю/месяц) <input type="checkbox"/> Да, курю 5 сигарет в день <input type="checkbox"/> Да, курю 10 сигарет в день <input type="checkbox"/> Да, курю 20 сигарет в день <input type="checkbox"/> Да, курю более 20 сигарет в день
14. Употребляете ли Вы алкоголь?	<input type="checkbox"/> Нет, вообще не потребляю <input type="checkbox"/> Нет, ранее употребляла <input type="checkbox"/> Да, редко (раз неделю/месяц) <input type="checkbox"/> Да, ежедневное
15. Есть ли у Ваших ближайших родственников сахарный диабет?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да У кого? _____
16. Ваш возраст, когда пришла первая менструация?	_____
17. Сколько дней у Вас длится менструальное кровотечение?	_____ _____
18. Какая продолжительность Вашего менструального цикла? (Если менструальный цикл нерегулярный, то укажите минимальный и максимальный).	_____ _____ _____ _____ _____ _____ _____
19. Характер менструаций	<input type="checkbox"/> Скудный <input type="checkbox"/> Умеренный <input type="checkbox"/> Обильный

20. Болезненные ли у Вас менструации?	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да
21. Возраст начала половой жизни	<hr/>
22. Были/есть какие-либо гинекологические заболевания (подчеркните подходящие ответы, при необходимости напишите заболевание)	<input type="checkbox"/> Нет, я здорова <input type="checkbox"/> Бактериальный вагиноз <input type="checkbox"/> Острые воспалительные заболевания женских половых органов: - вульвит - бартолинит - вагинит - эндоцервицит - эндометрит - сальпингит - сальпингоофорит <input type="checkbox"/> Заболевания шейки матки: - эктопия - эктропион - рубцовая деформация - полип цервикального канала <input type="checkbox"/> Аномальные маточные кровотечения (кровотечения чрезмерные по длительности (более 8 дней), объему кровопотери (более 80 мл) и/или частоте (менее 24 дней) <input type="checkbox"/> Гиперплазия эндометрия <input type="checkbox"/> Полип эндометрия <input type="checkbox"/> Миома матки <input type="checkbox"/> Эндометриоз - шейки матки - тела матки (аденомиоз) - яичников - брюшины <input type="checkbox"/> Пороки развития половых органов <hr/> <input type="checkbox"/> Поликистоз яичников <input type="checkbox"/> Апоплексия яичников <input type="checkbox"/> Образования яичников <input type="checkbox"/> Заболевания молочных желез <hr/> <input type="checkbox"/> Другие заболевания (написать какие) <hr/> <hr/>

<p>23. Были/есть у Вас инфекции, передаваемые половым путем?</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет, никогда не было</p> <p><input type="checkbox"/> Сифилис</p> <p><input type="checkbox"/> Хламидийная инфекция</p> <p><input type="checkbox"/> Трихомонадная инфекция</p> <p><input type="checkbox"/> Гонококковая инфекция</p> <p><input type="checkbox"/> Вирус простого герпеса</p> <p><input type="checkbox"/> Вирус папилломы человека</p> <p><input type="checkbox"/> ВИЧ-инфекция</p> <p><input type="checkbox"/> Уреаплазменная инфекция</p> <p><input type="checkbox"/> Другая инфекция (написать какая)</p> <p>_____</p>
<p>24. Были ли у Вас госпитализации в гинекологический стационар?</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет</p> <p><input type="checkbox"/> Да По поводу _____</p> <p>_____</p>
<p>25. Были ли у Вас когда-либо внутриматочные вмешательства (гистероскопия (гистерорезектоскопия) / раздельное диагностическое выскабливание слизистой матки / вакуум-аспирация содержимого полости матки / установка внутриматочного контрацептива?</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет</p> <p><input type="checkbox"/> Да Какое именно?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>По поводу чего?</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>26. Имеется ли у Вас на что-нибудь аллергия? (если да, то указать на что имеется аллергия: лекарственные препараты, сезонная, шерсть животных, пыль, продукты питания и др.)</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет</p> <p><input type="checkbox"/> Да</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>27. Болели ли Вы за последние 2–3 месяца острой респираторной вирусной инфекцией?</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет, не болела</p> <p><input type="checkbox"/> Да</p>

<p>28. Были/есть какие-либо хронические экстрагенитальные заболевания (подчеркните подходящие ответы, при необходимости напишите заболевание)</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет, я здорова</p> <p><input type="checkbox"/> Да</p> <ul style="list-style-type: none"> - Тонзиллит - Заболевания органов дыхательной системы (гайморит, трахеит, бронхит, бронхиальная астма) - Заболевания сердца (врожденные пороки развития, нарушения ритма сердца, пролапс митрального клапана) - Заболевания сосудов (гипертоническая болезнь, гипотония, варикозное расширение вен нижних конечностей) - Заболевания желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастрит, панкреатит, жировой гепатоз, желчнокаменная болезнь) - Заболевания органов мочевыделительной системы (мочекаменная болезнь, пиелонефрит, цистит) - Заболевания щитовидной железы (узел/узлы, хронический аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, гипертиреоз) - Заболевания крови (анемия, тромбоцитопения, наследственная тромбофилия) - Миопия Какая степень? <hr/> - Остеохондроз позвоночника - Неврологическое заболевание Какое? <hr/> - Аутоиммунное заболевание Какое? <hr/>
<p>29. Были ли у Вас когда-либо гемотрансфузии?</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет</p> <p><input type="checkbox"/> Да По какому поводу</p> <hr/> <hr/>

<p>30. Были ли у Вас какие-либо оперативные вмешательства в течение жизни?</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет</p> <p><input type="checkbox"/> Да По какому поводу</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>31. Какая по счету данная беременность?</p>	<p>_____</p>
<p>32. Чем закончились Ваши предыдущие беременности?</p>	<p><input type="checkbox"/> Родами живым плодом (с 22 недель беременности)</p> <p><input type="checkbox"/> Родами мертвым плодом (с 22 недель беременности)</p> <p><input type="checkbox"/> Самопроизвольным выкидышем в раннем сроке (до 9 недель 6 дней)</p> <p><input type="checkbox"/> самопроизвольным выкидышем в большом сроке (с 10 недели беременности)</p> <p><input type="checkbox"/> Неразвивающейся беременностью</p> <p><input type="checkbox"/> Абортом по собственному желанию</p> <p><input type="checkbox"/> Прерывание беременности по медицинским показаниям</p> <p><input type="checkbox"/> Внематочной беременностью</p>
<p>33. Были ли у Вас роды? (если да, то указать в каком году и на каком сроке беременности, роды самопроизвольные или путем операции кесарево сечение, вес, рост и пол ребенка)</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет</p> <p><input type="checkbox"/> Да</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>34. Были ли у Вас осложнения во время предыдущих беременностей? (рвота беременных, угроза самопроизвольного выкидыша или преждевременных родов, ИЦН, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия и др.)</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет</p> <p><input type="checkbox"/> Да</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>35. Были ли у Вас осложнения в послеродовом периоде? (кровотечение; проводились ли ручное отделение плаценты и</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет</p> <p><input type="checkbox"/> Да</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

<p>выделение последа, ручное обследование стенок послеродовой матки или вакуум-аспирация содержимого полости матки; нагноение или расхождение послеоперационного шва; лактационный мастит и др.)</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>36. Принимали ли Вы комбинированные оральные контрацептивы до наступления данной беременности? (если да, то укажите название препарата и длительность приема)</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет, не принимала</p> <p><input type="checkbox"/> Да _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>37. Принимаете ли Вы в настоящее время какие-либо препараты? (если да, то укажите названия препаратов и дозировку)</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет, не принимаю</p> <p><input type="checkbox"/> Да _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>38. Принимали ли Вы во время данной беременности следующие препараты? (если да, то укажите название препаратов, длительность приема и с какой целью они назначались)</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет, не принимала</p> <p><input type="checkbox"/> Антибактериальные препараты _____</p> <p><input type="checkbox"/> Цитостатические препараты _____</p> <p><input type="checkbox"/> Психотропные препараты _____</p> <p><input type="checkbox"/> Противосудорожные препараты _____</p>
<p>39. Проходили ли Вы предгравидарную подготовку перед данной беременностью?</p>	<p><input type="checkbox"/> Нет</p> <p><input type="checkbox"/> Да</p>

Спасибо Вам большое за участие в анкетировании!

Приложение Б (справочное)

Шкала факторов перинатального риска (Радзинский В.Е., Князев С.А., Костин И.Н., 2018)

I скрининг — при первой явке беременной в ЖК (анамнестические факторы)

Социально-биологические факторы	
Возраст матери менее 18 лет	2
Возраст отца 40 лет и более	2
Профессиональные вредности:	
у матери	3
у отца	3
Вредные привычки:	
у матери:	
курение (1 пачка сигарет в день)	2
злоупотребление алкоголем	4
у отца:	
злоупотребление алкоголем	2
Семейное положение: одинокая	1
Эмоциональные нагрузки матери	1
Рост и весовые показатели матери:	
рост 158 см и менее	2
масса тела на 25% выше нормы	2
Сумма баллов А	

Акушерско-гинекологический анамнез	
Паритет (число предыдущих родов):	
4–7	1
8 и более	2
Фармакологический (медикаментозный) аборт, осложнившийся кровотечением	1
Хирургический аборт перед первыми предстоящими родами:	
1	2
2	3
3 и более	4
Хирургический аборт перед повторными родами или после последних родов:	
3 и более	2
Внутриматочные вмешательства	2
Преждевременные роды:	
1	2
2 и более	3
Мертворождение, невынашивание:	
1	3
2 и более	8
Смерть детей в неонатальном периоде:	
1	2
2 и более	7
Аномалии развития у детей, рождённых ранее	3
Неврологические нарушения у детей, рождённых ранее	2
Масса тела доношенных детей менее 2500 г или 4000 г и более	2
Бесплодие:	
в течение 2–4 лет	2
5 лет и более	4

Рубец на матке	4
Опухоли матки и/или яичников	4
ИЦН, доброкачественные заболевания, деформация, перенесённая деструкция шейки матки	2
Пороки развития матки	3
Хронические воспалительные заболевания матки и придатков, осложнения после аборт и родов, ВМК	3
Внематочная беременность	3
Вспомогательные репродуктивные технологии:	
ЭКО	1
ИКСИ	2
Сумма баллов Б	

Экстрагенитальные заболевания матери	
Сердечно-сосудистые:	
пороки сердца без нарушения кровообращения	3
пороки сердца с нарушением кровообращения	10
хроническая артериальная гипертензия (стадии):	
1	2
2	8
3	12
варикозная болезнь	2
гипотензивный синдром	2
Заболевания почек	4
Эндокринопатии:	
заболевания надпочечников, метаболический синдром	5–10
сахарный диабет	10
заболевания щитовидной железы	7
ожирение	2
Анемия (содержание гемоглобина):	
100–109 г/л	1
90–99 г/л	2
менее 90 г/л	4
Коагулопатии	2
Хронические инфекции (туберкулёз, бруцеллёз, токсоплазмоз и др.)	3
Положительная реакция на волчаночный антикоагулянт	4
Антитела к фосфолипидам:	
IgG от 9,99 и выше	2
IgM от 9,99 и выше	3
Сумма баллов В	
Сумма баллов анамнестических факторов Г=А+Б+В	

II (28–32 недели) и III (в конце беременности) скрининги (факторы беременности)

Осложнения беременности	II	III
Выраженный ранний токсикоз	2	2
Рецидивирующая угроза прерывания	2	2
Отёки беременных	2	2
Преэклампсия:		
умеренная	4	4
тяжёлая	10	10
Эклампсия	25	25
Обострение заболевания почек при беременности	4	4
Острые инфекции при беременности, в том числе ОРВИ	4	4
Резус-сенсibilизация	10	10
AB0-сенсibilизация	5	5
Многоводие	3	3
Маловодие	4	4
Тазовое предлежание плода, крупный плод, узкий таз	–	3
Многоплодие (каждый плод более одного + 5 баллов)	5	5
Перенашивание беременности (294 дня и более)	–	10
Неправильное положение плода (поперечное, косое)	–	3
Биологическая незрелость родовых путей в 41 неделю	–	4
Пренатальный скрининг		
β-ХГЧ:		
повышение содержания	3	3
снижение содержания	4	4

РАРР-А:		
повышение содержания	2	2
снижение содержания	3	3
Сумма баллов Д (II и III)		

Оценка состояния плода	II	III
Нарушение кровотока в маточных артериях в I триместре по данным доплерометрии	8	8
Задержка роста плода (степени):		
1	4	4
2	10	10
3	20	20
Оценка КТГ по шкале Fisher W.M. при 2 последовательных исследованиях (баллы):		
5–7	4	4
4 и менее	20	20
Сумма баллов Е (II и III)		
Сумма баллов факторов беременности Ж=Д+Е (II + III)		
Общая сумма баллов пренатальных факторов риска Г+Ж		

Определение степени перинатального риска (баллы)

Низкий	до 15
Средний	15–24
Высокий	25 и более

Приложение В (справочное)

Шкала Бишоп (Bishop score)

Состояние шейки матки	Баллы				Оценка
	0	1	2	3	
Положение шейки матки	кзади	по центру/ кпереди	-	-	
Консистенция шейки матки	плотная	умеренно размягчена	мягкая	-	
Длина шейки матки, см	>4	2-4	1-2	<1	
Открытие, см	<1	1-2	2-4	>4	
Положение головки	-3 над входом	-2 прижата	-1/0 малый/большой сегмент	+1/+2 в полости	
Общий балл по Бишоп					

Интерпретация:

Степень зрелости шейки матки	Незрелая	Недостаточно зрелая	Зрелая
Баллы по Бишоп	0-5	6-7	8-9 и более

**Приложение Г
(справочное)**

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар (Apgar score)

Клинические признаки	Баллы		
	0	1	2
Сердцебиение	Отсутствует	Менее 100 уд/мин	Более 100 уд/мин
Дыхание	Отсутствует	Брадикардия, нерегулярное	Ритмичное, крик громкий
Окраска кожи	Бледность или цианоз	Акроцианоз	Розовая
Мышечный тонус	Атония	Снижен	Активные движения
Рефлекторная возбудимость	Отсутствует	Гримаса или гипорефлексия	Удовлетворительная, громкий кашель