

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский университет дружбы народов»

*На правах рукописи*

**Логинова Екатерина Владимировна**

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И РАННЯЯ АНТЕНАТАЛЬНАЯ  
ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ И  
МАКРОСОМИИ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
**Гагаев Челеби Гасанович,**  
доктор медицинских наук, доцент

Москва – 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>4</b>
<b>Глава 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ (литературный обзор)</b> .....	<b>12</b>
1.1 Диабетическая фетопатия – основные понятия .....	12
1.2 Патогенез изменений у плода при сахарном диабете у матери .....	17
1.3 Макросомия плода у беременных с СД/ГСД .....	22
1.4 Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии .....	29
1.5 Размеры тимуса плода как предиктор диабетической фетопатии .....	33
<b>Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	<b>38</b>
2.1 Дизайн, программа, материалы исследования .....	39
2.2 Методы обследования.....	43
2.3 Методы статистического анализа данных .....	47
<b>Глава 3 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ</b> .....	<b>50</b>
3.1 Анамнез, течение беременности и родов.....	50
<b>Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ</b> .....	<b>61</b>
4.1 Особенности роста плода при сахарном диабете у матери во втором триместре (19–21-я недели). Ранние ультразвуковые предикторы макросомии и диабетической фетопатии .....	61
4.2 Особенности темпов роста плода в третьем триместре беременности при сахарном диабете у матери.....	65
<b>Глава 5. ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ И МАКРОСОМИИ</b> .....	<b>72</b>
5.1 Факторы риска и УЗИ признаки диабетической фетопатии.....	72
5.2 Математическая модель прогнозирования диабетической фетопатии ...	83
5.3 Алгоритм прогнозирования макросомии у беременных с сахарным диабетом .....	89
5.4 Особенности раннего неонатального периода .....	91
<b>Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ</b> .....	<b>97</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	<b>117</b>
Практические рекомендации.....	119
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	120
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	<b>121</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	<b>124</b>

<b>Приложение А (справочное). Анкета .....</b>	<b>140</b>
<b>Приложение Б (справочное). Форма информированного согласия .....</b>	<b>141</b>
<b>Приложение В (обязательное). Сопоставление групп .....</b>	<b>143</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Сахарный диабет (СД) во время беременности связан с увеличением осложнений для матери и плода, а также с неблагоприятными отдаленными последствиями для новорожденного. Распространённость СД среди беременных экспоненциально увеличивается с каждым годом, что обуславливает высокую актуальность данной темы. Несмотря на совершенствование методов диагностики и контроля гликемии у беременных с СД, осложнения беременности все еще очень распространены, и встречаются с частотой до 80% у женщин, страдающих СД (Харитоновна Л. А. и др., 2018; Радзинский В. Е. и др., 2019; Moll U. et al., 2020; Westcott G. P. et al., 2020; American Diabetes Association 2021; Seely E. W. et al., 2021; Durnwald C. et al., 2021).

При СД у матери, в зависимости от сроков формирования изменений у эмбриона и плода, выделяют: диабетическую эмбриопатию, которая проявляется врожденными пороками развития (ВПР) и формируется в период органогенеза (до 12 недель гестации); диабетическую фетопатию (ДФ) – патологическое состояние плода и новорожденного, фиксируемую с 57-го дня концептуального срока (12 и более недель гестационного срока) до начала родов и характеризуемую полисистемными изменениями, функционально-метаболическими и эндокринными дисфункциями, вызванными сочетанным влиянием гликемии матери и формирующимися изменениями в плаценте – фето-плацентарной недостаточности (Харитоновна Л. А. и др., 2018; Лысенко С. Н. и др., 2019; Wahlberg J. et al., 2021; Мищенко О. И. и др., 2020; Riskin A. et al., 2022).

Несмотря на то, что отдельным аспектам профилактики и прогнозирования неблагоприятных осложнений при беременности, отягощенной СД, посвящено много исследований, до настоящего времени ни в одном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) пока не установлен оптимальный уровень глюкозы в плазме, предупреждающий о повышении риска эмбриофетопатии. Большое внимание уделяется исследованиям как факторов риска, так и лабораторных, и ультразвуковых предикторов ДФ. Но несмотря на это, надежное прогнозирование ДФ у беременных с СД все еще затруднено, научный поиск предикторов в этой сфере

продолжается, ввиду отсутствия унифицированных и точных специфических маркеров ДФ и/или их комбинации (Мищенко О. И. и др., 2020; Pereda J. et al., 2020; Cetin I. et al., 2020; Bozkurt L. et al., 2020; Gáborová M. et al., 2021; Żurawska-Kliś M. et al., 2021; Лебедева М.А., 2021; Abramowicz J. S. et al., 2022).

**Степень разработанности темы.** Ультразвуковая диагностика (УЗИ) является золотым стандартом диагностики ДФ. В настоящее время предложено большое число УЗ-маркеров для оценки состояния плода у беременной с СД, но, из-за отсутствия четких методик измерений (стандартизации), существует много противоречий в отношении диагностической точности как отдельных УЗ-признаков ДФ, так и их сочетания. Исследования по поиску новых и эффективных пренатальных параметров продолжаются (Рожкова О. В. и др., 2020; Akkaya H. et al., 2020; Laoreti A. et al., 2020; Ghalandarpour-Attar S. N. et al., 2020; Stanirowski P. J. et al., 2021).

В последние годы стало появляться все больше сведений о исследовании нового пренатального маркера-предиктора неблагоприятных перинатальных осложнений у беременных с СД – размера вилочковой железы плода. Параметры тимуса отражают изменения в росте плода и любое значение, выходящее за пределы 95-го или 5-го перцентилей может быть использовано в качестве пренатального маркера иммуно-эндокринных нарушений плода. Неоднократные исследования указывают на то, что размеры тимуса плода у беременных с любым типом СД существенно меньше референсных значений при неосложненной беременности (Borgelt J. et al., 2016; Dörnemann R. et al., 2017; Asghar A. et al., 2020; Ghalandarpour-Attar S. N. et al., 2020).

Макросомия – одно из основных проявлений ДФ. Повышенное внимание к макросомии обусловлено большим количеством перинатальных осложнений, таких как: дистоция плечиков, аномалии родовой деятельности, острая гипоксия плода, родовые травмы, увеличение частоты оперативных родов, неонатальной гипогликемии, гипербилирубинемии, респираторный дистресс-синдром плода (РДС) и другие (Радзинский В. Е. и др., 2019; Scott E. et al., 2020; Pereda J. et al., 2020; Cetin I. et al., 2020; American Diabetes Association 2021; Abramowicz J., 2022).

Именно с макросомией и отсутствием унифицированных методов связаны сложности определения предполагаемой массы плода (ПМП) у беременных с СД. Увеличение ПМП сопровождается снижением точности фетометрии – рост погрешности и ложных диагностических результатов. Диспропорциональный рост, многоводие и снижение визуализации вследствие избыточной массы тела и ожирения усугубляет проблему. Предложено большое количество формул, направленных на усовершенствование определения ПМП и прогнозирования макросомии, но ни одна из них не является достаточно точной и проблема продолжает оставаться нерешенной и актуальной (Одинокова В. А. и др., 2018; Moraitis A. et al., 2020; Goto E. et al., 2020; Cetin I. et al., 2020; Cesnaite G. et al., 2020; Kang L. et al., 2021; Riskin A. et al., 2022).

Несмотря на то, что определение УЗ-признаков не дает четкого прогноза о наличии или отсутствии ДФ и окончательный диагноз устанавливается только после родов, антенатальная диагностика УЗ-маркеров ДФ и макросомии является показанием к назначению или коррекции инсулинотерапии и ставит вопрос о сроке и способе родоразрешения (Рожкова О. В., Брусенцов И. Г., 2020; Лебедева М. А., 2021).

Таким образом, поиск и определение ранних достоверных пренатальных маркеров и разработка метода прогнозирования ДФ и макросомии позволит усовершенствовать подходы к ведению беременных с СД, выбрать оптимальную тактику родоразрешения, что поможет улучшить перинатальные исходы у беременных с СД.

**Цель исследования:** улучшить перинатальные исходы у женщин с сахарным диабетом.

#### **Задачи исследования**

1. Выявить клиничко-анамнестические и лабораторные факторы риска формирования диабетической фетопатии и макросомии у женщин изучаемой когорты.
2. Выявить особенности роста плода и ранние УЗ-маркеры диабетической фетопатии, определить сроки их верификации при сахарном диабете у матери.

3. Оценить возможности пренатального исследования тимуса плода для прогнозирования и ранней диагностики диабетической фетопатии и макросомии у беременных изучаемой когорты.

4. Проанализировать особенности раннего неонатального периода у детей с верифицированной ДФ.

5. Разработать математические модели прогнозирования риска формирования ДФ и макросомии у беременных с СД.

**Научная новизна.** В диссертации разработана новая научная идея, существенно обогащающая современную концепцию прогнозирования риска неблагоприятных перинатальных исходов у матерей с СД. Расширены представления о патогенетически обоснованных критериях динамической оценки состояния плода у беременных с СД.

Выявлены и описаны ранние ультразвуковые маркеры ДФ и макросомии, подтверждена их прогностическая ценность, доказана возможность использования на практике.

Впервые определена частота сонографически определяемой гипоплазии тимуса плода у беременных с СД. Установлено пороговое значение тимо-торакального индекса (ТТИ), позволяющее повысить точность ранней антенатальной диагностики и прогнозирования ДФ. Установлена причинно-следственная связь хронической гипергликемии и гипоплазии тимуса плода.

Определены анамнестические, лабораторные и ультразвуковые предикторы риска ДФ и макросомии в зависимости от постнатальной верификации ДФ. Разработаны математические модели, позволяющие рассчитать персонализированный риск формирования ДФ и макросомии у беременных с СД. Для применения в клинической практике и быстрой интерпретации персональных данных создан и апробирован сайт (<http://medical.dzrise.ru>).

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Расширены современные представления о патогенезе ДФ и макросомии у беременных с СД. Подтверждены имеющиеся сведения о влиянии ИМТ до беременности и его динамического гестационного прироста на показатели массы плода и новорожденного при СД у

матери. Научно обоснована взаимосвязь нарушений компенсации СД у матери и гипоплазии тимуса плода. Дополнены имеющиеся сведения об особенностях течения раннего неонатального периода у детей от матерей с СД.

Доказана эффективность комплексной оценки клиничко-анамнестических факторов риска и данных ультразвукового исследования в ранней диагностике и прогнозировании ДФ и макросомии.

Практическому здравоохранению предложена модификация рутинного алгоритма ведения беременных с СД, с использованием методики расчета значения ГТИ при УЗИ, а также разработанных математических моделей прогноза риска формирования ДФ и макросомии с расчетом на предложенном онлайн-калькуляторе (<http://medical.dzrise.ru>).

**Методология и методы исследования.** Исследование проводилось в 2 этапа: *1-й этап* – когортное продольное исследование (2-й, 3-й скрининги, УЗИ перед родами, анализ исходов родов), в результате которого изучались: особенности темпов роста плодов от матерей с СД (фетометрия), антенатальное исследование тимуса и других внутренних органов и экстраэмбриональных структур, выявление ранних предикторов ДФ и макросомии. Параллельно с пренатальной диагностикой выполнялся сбор сведений о течении и осложнениях настоящей беременности, и клинических факторах риска ДФ и макросомии.

Для поиска причинно-следственных связей между воздействием (факторами риска) и исходом (ДФ), связей между выявленными пренатальными маркерами ДФ и постнатальной верификацией фетопатии, оценки методов прогнозирования ДФ, на *2-м этапе* было выполнено аналитическое обсервационное исследование «случай – контроль». Для достоверности результатов, исключения систематической ошибки исследования (selection/systematic bias) и ошибочного подтверждения верной альтернативной гипотезы (ошибки первого рода или ошибки  $\alpha$ ) была соблюдена репрезентативность по числу «случаев» к «контролю» 1 : 1. Подбор пары «контроля» выполнялся методом matched case-control study (подобранных пар/копия-пара) или псевдорандомизацией по методу PSM (сопоставление оценок склонности) по 3 признакам: наличие такого же типа СД, наличие анамнестических и/или



лабораторных факторов риска ДФ, наличие пренатальных маркеров ДФ. Таким образом, собранные данные на 1-м этапе исследования были проанализированы у 106 матерей с СД и их новорожденных (53 – с ДФ, 53 – без ДФ).

Для реализации поставленной задачи применялись методы: социологический (анкетирование на предмет наличия факторов риска ДФ и макросомии), клинко-лабораторный (сбор данных анамнеза, объективного исследования, лабораторных данных), ультразвуковой диагностики (стандартная фетометрия, доплерометрия, динамическая оценка маркеров ДФ и макросомии), аналитический – анализ исходов родов (выкопировка данных из истории родов и истории новорожденного), методы статистического анализа, программного моделирования – математические методы прогнозирования: бинарная логистическая регрессия (с указанием Adjusted Odds Ratio факторов, входящих в модель), уравнение линейной регрессии, дискриминантный анализ.

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

1. Неиспользованным резервом улучшения перинатальных исходов у женщин с СД является ранняя антенатальная диагностика и прогнозирование риска диабетической фетопатии и макросомии, которые встречаются соответственно у 32,7% и 48,1% женщин изучаемой когорты. Достоверные различия в темпах роста плодов от матерей с СД начинают выявляться только с 29-30-й недели беременности и максимально проявляются в конце её. Ранними (обнаруживаемыми с 19-й недели беременности) маркерами ДФ являются: гепатомегалия, кардиомегалия, плацентомегалия и гипоплазия тимуса. Макросомия плодов при СД обусловлена не только ДФ, но и такими независимыми факторами как избыточная масса тела и ожирение матери ( $p = 0,464$ ,  $p < 0,001$ ).

2. Риск развития диабетической фетопатии и макросомии зависит, в первую очередь, от степени компенсации СД ( $p < 0,001$ ). Прегравидарная подготовка снижает вероятность формирования ДФ в 4,3 раза, своевременная коррекция гликемии, строгое соблюдение рекомендуемой диеты и кратности самоконтроля глюкозы во время гестации – в 3,4 и 4,3 раз снижает риск развития ДФ ( $p < 0,01$ ).

3. Резервом повышения эффективности ранней диагностики диабетической фетопатии у беременных с СД является расчет показателя тимо-торакального индекса, начиная с 19-й недели гестации. При его значении  $\leq 0,34$  вероятность манифестации диабетической фетопатии составляет 84,9%. Гипоплазия тимуса плода выявляется у 40,8% беременных с СД и значимо коррелирует с тяжестью нарушений углеводного обмена у матери ( $\rho = -0,504$ ,  $p < 0,001$ ).

4. Математические модели, разработанные с учетом комплексной оценки анамнестических, лабораторных и ультразвуковых предикторов позволяют прогнозировать персональный риск формирования диабетической фетопатии с точностью до 90,6%, макросомии – до 82,4% ( $p < 0,001$ ). Модель прогноза риска диабетической фетопатии может применяться уже с 19-й недели беременности.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных результатов исследования основана на репрезентативном объеме исследуемой выборки. Определение объема выборочных совокупностей (сравниваемых групп) проводилось по соответствующим формулам, обеспечивающим репрезентативность полученных сведений на уровне не менее 95%, с уровнем требуемой мощности исследования повышенной точности – 90%. Статистический анализ данных был выполнен с помощью программы IBM SPSS Statistics, version 26,0 for Windows (IBM Corporation, Somers, NY, USA), Jamovi, version 1.2.27, StatTech v.1.2.0 (номер регистрации 2020615715).

Результаты исследования и основные положения диссертации представлены на XV Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2021); на IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, 2022).

Апробация диссертации состоялась 23 июня 2021 года на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии – заслуженный деятель науки РФ,

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Радзинский Виктор Евсеевич) Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Протокол № 19 от 23.06.2021).

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу перинатального центра родильного дома ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана, а также в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН.

**Личный вклад автора.** Автором лично проведен анализ литературных источников по теме диссертационной работы, определены объем и состав изучаемой выборки, сбор материала, сонографические исследования, выбор методов для обработки полученных данных, статистический анализ и методы программного моделирования (математические методы прогнозирования). При оценке УЗ маркеров-предикторов ДФ для исключения inter-observer (межисследовательской) погрешности скрининговые УЗИ выполнялись одними и теми же исследователями (Гагаев Ч. Г.; Логинова Е. В.).

**Соответствие паспорту научной специальности.** Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах из перечня ВАК РФ или РУДН, 4 – в изданиях, индексируемых в Scopus.

## Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ (литературный обзор)

### 1.1 Диабетическая фетопатия – основные понятия

Диабетическая фетопатия представляет собой серьезную медицинскую и социальную проблему в связи с повышенной частотой неблагоприятных исходов. Распространённость СД среди беременных экспоненциально увеличивается с каждым годом, что обуславливает высокую актуальность данной темы [11, 13, 18, 19, 36, 62, 102, 106].

Неблагоприятные исходы условно можно разделить на краткосрочные или ранние (анте-, интра- и неонатальные):

- осложнения во время беременности (врожденные пороки развития (ВПР), **диабетическая фетопатия**, антенатальная гибель плода);

- осложнения во время родов (дистоция плечиков, родовые травмы, интранатальная гибель);

- осложнения неонатального периода (недоношенность, морфофункциональная незрелость, включая респираторный дистресс-синдром, метаболические осложнения (гипогликемия, гипербилирубинемия, гипокальциемия, гипوماгнемия, полицитемия), висцеромегалия (гепатоспленомегалия, кардиомиопатия) и другие;

- долгосрочные (поздние осложнения) – неблагоприятные исходы, относящиеся к отдаленным последствиям: нарушение толерантности к глюкозе, избыточный вес и ожирение, повышенный риск развития СД 2-го типа, метаболический синдром с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний и неврологические изменения [22, 25, 26, 46, 62, 102].

При СД у матери, в зависимости от сроков формирования изменений у эмбриона и плода, выделяют: диабетическую эмбриопатию, которая проявляется врожденными пороками развития (ВПР) и формируется в период органогенеза (до 12 недель гестации); ДФ – патологическое состояние плода и новорожденного, фиксируемое с 57-го дня концептуального срока (12 и более недель гестационного срока) до начала родов и характеризуемое полисистемными изменениями, функциональными, метаболическими и эндокринными дисфункциями [7, 10, 18, 26, 28, 61,

102]. В свою очередь, ДФ может сочетаться как с макросомией, так и с задержкой/замедлением роста плода (ЗРП), что зависит, прежде всего, от типа СД и уровня гликемии у беременной [10, 15, 25, 46, 117, 134].

Согласно современным представлениям, ДФ – это комплекс морфофункциональных изменений плода и новорожденного, развивающийся вследствие недостаточной компенсации гликемии матери во время беременности, сопровождающийся нарушениями эндокринной, а, впоследствии, и остальных функций плаценты и являющийся их следствием. ДФ – одна из основных причин перинатальных потерь у женщин с любым типом СД [10, 15, 25, 46, 117, 134].

Эпидемиология ДФ при прегестационном диабете (ПГСД) и ГСД вариабельна. Литературные данные о частоте ДФ противоречивы. Мнения разных исследователей расходятся. Одни авторы считают, что риск формирования ДФ при СД и ГСД не одинаков, и ДФ чаще реализуется при СД 1-го типа [10, 119]. Объясняют это прямой линейной зависимостью между уровнем гипергликемии матери и риском возникновения ДФ. Также существует и противоположное мнение о том, что риск развития фетопатии есть при любом типе СД, даже в условиях его компенсации [25, 28, 46]. По мнению ВОЗ, даже небольшая гипергликемия у матери во время беременности может привести к развитию ДФ плода [88]. По мнению отечественных авторов, частота ДФ варьирует от 49–60% [10, 28]. Согласно данным мировой статистики, заболеваемость ДФ находится в интервале значений от 5,7% до 75,5% и зависит от типа и степени компенсации материнского СД, наличия сосудистых осложнений, сопутствующих акушерских и экстрагенитальных заболеваний, а также особенностей исследуемой популяции [32, 46, 68, 91, 106]. Согласно данным Л. А. Харитоновой и соавт. (2018) при наличии у матери СД1, частота ДФ у новорожденных достигает 75% в то время, как при ГСД – встречается только у 25% новорожденных [26]. Противоположного мнения о повышенных рисках развития ДФ именно при ГСД придерживаются другие авторы, утверждающие, что ГСД с ранней манифестацией (до 24–28 нед.) является инициальной формой манифестного СД 2, часто остающейся недиагностированной. По мнению авторов, если нет выраженной гипергликемии натощак и/или на нее не обращают внимания в

1-м триместре беременности, то постановка диагноза ГСД может быть запоздалой (лишь в конце 2-го / 3-го триместров), что приводит к высокой вероятности развития у плода ДФ [48, 79, 90, 99]. М. Feghali (2018) предлагает выделять беременных с ГСД, диагностированным до 24-й недели, в особую группу, считая, что частота ДФ у данной когорты превышает среднюю частоту ДФ в 2 раза [99].

Также нельзя не отметить, что в современном мире введение единых стандартов определения гипергликемии во время беременности (IADPSG) привело к тому, что частота регистрируемой ДФ стала значительно ниже, чем 20 лет назад, когда отсутствовали единые, клинически доказанные на популяционном масштабе критерии диагностики. Так, в 2000 г. частота ДФ, как осложнения ГСД, наблюдалась у 44–60% беременных, а после введения унифицированных критериев скрининга – не более 12–28% [22, 89].

Наиболее частыми проявлениями симптомокомплекса эмбриофетопатии являются: ВПР, диспропорция телосложения, макросомия, ЗРП, отечность мягких тканей, диспластические изменения органов, метаболические нарушения (гипогликемия, гипопроотеинемия, гипокальциемия и др.) [17, 29, 46, 102].

Интересно, что сам термин «диабетическая фетопатия», главным образом, используют авторы РФ, в то время как в англоязычной литературе привычнее встретить термин «диабетическая макросомия» или плод большой для гестационного возраста (LGA), с акцентом на интранатальные осложнения, обусловленные крупными диспропорциональными размерами плода, такими как дистоция плечиков, гипоксия и другие [46].

До настоящего времени ни в одном РКИ пока не установлен оптимальный уровень глюкозы в плазме, предупреждающий о повышении риска эмбриофетопатии [59, 117, 130]. Американский колледж акушеров и гинекологов, Американская диабетическая ассоциация, Национальный институт здоровья и оказания помощи (ACOG, ADA, NICE) и отечественные рекомендации по ведению беременных с СД – советуют ориентироваться на следующие целевые уровни глюкозы плазмы крови во время беременности: глюкоза натощак менее 5,3 ммоль/л (95 мг/дл); постпрандиальный уровень глюкозы по данным рекомендации ACOG, ADA, РФ: через час

после основного приема пищи – не более 7,8 ммоль/л (140 мг/дл); через 2 часа после еды – не более 6,7 ммоль/л (120 мг/дл) [7, 36, 37, 38, 39, 97]. В рекомендациях NICE – постпрандиальная глюкоза через час после еды – 7,8 ммоль/л, через 2 часа после еды – 6,4 ммоль/л [131].

Международная ассоциация групп по исследованию диабета во время беременности, международная федерация гинекологов и акушеров (IADPSG, FIGO), отечественные рекомендации по «Гестационному сахарному диабету» отличаются уровнем гликемии натощак, который составляет не выше 5,1 ммоль/л [7, 90, 131]. В рекомендациях NICE – не выше 5,6 ммоль/л [131]. Целевые уровни глюкозы в родах: 4,7 ммоль/л (78–126 мг/дл). Целевые показатели гликированного гемоглобина по данным международных FIGO, NICE, IADPSG, ACOG, ADA, РФ сообществ не должны превышать значений выше 6–6,5% (FIGO, NICE, IADPSG, ACOG, ADA, РФ) [7, 36, 53, 68, 90, 131]. Некоторые исследования говорят о понижении границы целевого уровня гликированного гемоглобина у беременных с ГСД и предлагают с целью прогнозирования осложнений (макросомия, ЗРП и др.) использовать значения гликированного гемоглобина до 5,7% [39, 90]. В исследовании L. Mañé и соавт. (2017) при анализе гликированного гемоглобина (HbA1c) у 1228 беременных было показано, что превышение порога 5,9% связано с трехкратным повышением риска макросомии плода. Исследователь Walker A. R. (2020) также указывает на пороговое значение 5,9% [103, 129].

Одним из основных методов диагностики и прогнозирования ДФ в современном акушерстве и перинатологии является ультразвуковая диагностика. Согласно проекту клинических рекомендаций «Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение», 2020 г., УЗ-диагностика ДФ проводится на основании:

– выявления асимметричной макросомии (увеличение размеров живота плода более 90% для данного гестационного срока при нормальных показателях размеров головы и длины бедра);

– диагностики фенотипических признаков ДФ (двойной контур головки; увеличение буккального индекса более 0,9; увеличение толщины подкожно-жировой клетчатки в области шеи более 0,32 см, в области груди и живота – более 0,5 см);

– выявления висцеральных признаков ДФ (гепатомегалия, кардиомегалия [увеличение кардиоторакального индекса более 25%]) [7].

Согласно американским данным, УЗ-диагностика изменения состояния плода у беременных с СД базируется, в основном, на определении наличия, формы (симметричная и асимметричная) и выраженности макросомии плода. Это необходимо, в первую очередь, для выбора правильной акушерской тактики родоразрешения и предупреждения материнских и неонатальных осложнений, связанных с макросомией плода [32, 46, 117].

Такого же мнения придерживаются и некоторые отечественные авторы, считая асимметричную макросомию главным специфичным симптомом ДФ. По мнению С. Н. Лысенко и соавт. (2019), основой ранней антенатальной диагностики ДФ является именно своевременное выявление макросомии [15, 28].

Однако, по данным В. А. Мудрова (2017), причины развития макросомии полиэтиологичны, и большая их часть не связана с СД [16]. В ретроспективном исследовании 356 беременных с нормальными показателями глюкозы, К. Такака и соавт. (2018) показали, что такой фактор как ожирение матери является сильным и независимым фактором, оказывающим влияние на рост плода [71]. М. Lewandowska и соавт. (2021) тоже утверждают, что формирование макросомии у плода связано не только с самим диабетом (гипергликемией), а еще и таким значимым фактором как избыточная масса тела и ожирение матери [81].

О. В. Папышева и соавт. (2019) считают, что проблема ДФ не должна быть акцентирована только на такой симптом как макросомия [11]. Помимо фенотипических признаков и метаболических расстройств (гипогликемия, гипербилирубинемия, полицитемия и др.), к симптомокомплексу ДФ относятся также и функциональные отклонения: нарушение периода адаптации, морфофункциональная незрелость, перинатальные поражения ЦНС, возникающие у новорожденного в раннем



неонатальном периоде и обусловленные патологической незрелостью всех [52] органов и систем [22]. В исследовании О. В. Папышевой и соавт. (2019) 97 новорожденных с ДФ показано, что макросомия не являлась ведущим симптомом ДФ, и среди внешних признаков наиболее часто встречались пастозность мягких тканей, кушингоидный тип телосложения, признаки морфофункциональной незрелости и синдром угнетения ЦНС [11].

Проявлением ДФ может быть также ЗРП. В ретроспективном исследовании Т. Ф. Esakoff и соавт. (2017) 114 199 беременных с ГСД, ЗРП было отмечено у 5,6% новорожденных (6446/114199). В когорте детей с ЗРП у беременных с ГСД авторы описали значительно повышенный риск неблагоприятных исходов по сравнению с когортой ГСД без ЗРП. Основными среди них (в срок 37,0–41+6) были: повышенный риск развития респираторного дистресс-синдрома (РДС), антенатальной гибели плода, смерти новорожденного, гипогликемии и гипербилирубинемии [60]. В свою очередь, L. Adamczak и соавт. (2021) в исследовании темпов роста плодов у 200 беременных с ПГСД показали, что частота ЗРП составила 4,5% [52], что говорит об одинаковой частоте встречаемости ЗРП как при прегестационном сахарном диабете (ПГСД), так и при ГСД. ЗРП рассматривается как крайне тяжелый вариант осложнения беременности, при котором риск постнатальных потерь в 4,5 раза выше в сравнении с нормовесными новорожденными [49].

Надежное прогнозирование ДФ у беременных с СД, ГСД затруднено, научный поиск предикторов в этой сфере продолжается ввиду отсутствия унифицированных и точных отдельных маркеров ДФ и/или их комбинации. Именно поэтому риск формирования ДФ считается одинаково высоким при любой форме СД во время беременности (ПГСД, ГСД), и зависит от особенностей течения и степени компенсации СД у матери [15, 28, 117].

## **1.2 Патогенез изменений у плода при сахарном диабете у матери**

До настоящего времени не существует единой теории развития ДФ.

Согласно теории Педерсена (Pedersen J., 1954), ДФ и макросомия плодов у беременных с СД являются результатом материнской гипергликемии, что связано

с ее повышенным трансплацентарным переносом, приводящей к фетальной гипергликемии и гиперинсулинемии [92].

Эмбрион и в дальнейшем плод трансплацентарно получают от матери необходимые питательные вещества, среди которых глюкоза служит основным источником энергии. До 12-й недели гестации эндокринные функции поджелудочной железы (ПЖ) у эмбриона и плода не сформированы, и собственный инсулин отсутствует [10, 15, 26, 28]. К плоду трансплацентарно не проникает материнский инсулин, но поступление глюкозы осуществляется беспрепятственно путем облегченной диффузии [46, 117].

После 13-й недели беременности избыточное поступление глюкозы к плоду приводит к гипертрофии и гиперплазии  $\beta$ -клеток и активации островкового аппарата его ПЖ. Стимулирование выработки инсулина фетальными  $\beta$ -панкреатическими клетками, приводит к гиперинсулинемии и в дальнейшем к гипофункции ПЖ плода. Гиперинсулинемия плода вызывает повышенное использование клеточной глюкозы, что способствует отложению гликогена в печени, уменьшает мобилизацию липидов и увеличивает производство белка. Инсулин стимулирует продукцию белка, а у беременных с диабетом повышает ассимиляцию и синтез белка и снижает их катаболизм [117].

Так как инсулин является основным анаболическим фактором при росте плода, именно гиперинсулинемия и обуславливает основные патологические изменения у плода (макросомия, висцеромегалия, отек и утолщение подкожно-жировой клетчатки, кардиомиопатия, многоводие, гипоксия) [10, 25, 46].

После 28-й недели беременности, когда плод становится способным самостоятельно синтезировать триглицериды, участвующие в формировании подкожно-жировой клетчатки, фетальная гиперинсулинемия является основной этиологической причиной опережения гестационного роста плода (макросомии) в связи с повышенной активацией у него липогенеза. В течение последних 12 недель беременности плод от матери с СД запасает на 50–60% больше жира, чем плод матери без СД [10, 15, 22, 25, 46].

Теория Педерсена является фундаментальной для понимания патофизиологических последствий СД во время беременности. Позже эта теория была дополнена включением в этиопатогенез влияния других питательных веществ в повышенных концентрациях (аминокислоты, липиды, фактор роста инсулина), которые могут внести свой вклад в патогенез гиперинсулинемии плода. Одним из дополнений являются сведения о трансплацентарном переносе аминокислот, который значительно отличается по механизму от транспорта переноса глюкозы. Глюкоза переносится без затрат энергии за счет разницы градиента концентрации между кровотоком матери и плода [91]. Перенос аминокислот же происходит с участием АТФ, то есть энергозависим, и поэтому по мере роста эмбриона (плода) расходуется большая часть гликогена, накопленного в печени матери. В результате данного механизма у матери происходит активация альтернативных механизмов получения энергии: усиление липолиза, который сопровождается повышением уровня свободных жирных кислот, триглицеридов и кетоновых тел в крови [10].

Также существует мнение, что гипергликемия стимулирует у плода синтез инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) и инсулиноподобного фактора роста протеина 3 (IGFBP-3), что вызывает макросомию, висцеромегалию и другие признаки фетопатии [107]. В исследовании Т. Геца (2020) проведен анализ концентрации IGF-1, IGF-2 и IGFBP-3 (в периферической крови матери и в пуповинной крови новорожденных) у беременных с ГСД и в группе контроля. Статистически значимой разницы между группами выявлено не было. Но в то же время авторы описали значимую положительную корреляцию между концентрацией IGF-1 в сыворотке пуповины новорожденных от матерей с ГСД и длиной ребенка при рождении [60].

Согласно неалиментарной теории, высокая перинатальная заболеваемость и смертность плодов и новорожденных при гестационных нарушениях углеводного обмена являются следствием функциональных и трофических нарушений в фетоплацентарной системе – нарушения поступления нутриентов к плоду связаны с формированием плацентарной недостаточности и хронической тканевой гипоксии (нарастающей под влиянием обменных сдвигов и изменений в процессах микроциркуляции матери и плода) [15, 113, 117].

У беременных с СД гипергликемия и возможные имеющиеся сосудистые осложнения приводят к морфологическим изменениям плаценты, а именно: утолщению стенок сосудов, атеросклеротическим изменениям спиральных артерий, локальным некрозам синтициотрофобласта, увеличению количества склерозированных и фибринозно-измененных ворсин, компенсаторной пролиферации трофобласта. Происходит снижение объема межворсинчатого пространства, приводящее к снижению кровотока в фетоплацентарном комплексе (ФПК). Ангиопатия плацентарных сосудов приводит к гипоксии, нарушению трофики плода, что может привести к рождению детей с ВПР, ЗРП [26, 46, 95, 108].

При СД также изменяются и биохимические процессы в плаценте, нарушается глюкозотранспортная функция плаценты, происходит дисрегуляция экспрессии трансплацентарного переносчика глюкозы – GLUT-1 в везикулах базальной мембраны плаценты, что приводит к увеличению облегченной диффузии глюкозы к плоду. Таким же образом через плаценту проникают и кетоновые тела. Гипергликемия и кетонемия – основные триггерные механизмы в развитии ДФ [36, 46, 68, 117]. При СД функционирование фетоплацентарной системы осуществляется в условиях нарушения микроциркуляции, клеточного метаболизма и, как следствие – хронической гипоксии, а степень выраженности изменений зависит от длительности заболевания, выраженности сосудистых изменений и возможностей компенсаторных механизмов организма [46]. Хроническую гипоксию плода усугубляет также и высокий уровень материнского HbA1c, имеющего высокое сродство к молекулам кислорода. Хроническая кислородная недостаточность плода повышает синтез фетального гемоглобина, имеющего еще большее сродство к глюкозе и кислороду, чем HbA1c, что способствует дальнейшему прогрессированию и нарастанию гипоксии. В результате у плода активируется эритропоэз, и повышается синтез эритропоэтина [20].

Существует также теория «окислительного стресса»: во время эмбриогенеза усиливается генерация активных форм кислорода в сочетании со снижением экспрессии и активности основных ферментов, продуцирующих активные формы кислорода

(антиоксиданты) – супероксиддисмутаза (Sod1) и глутатионпероксидаза (Gpx). Окислительный стресс непосредственно вызывает повреждение ДНК и вызывает окисление белков/липидов. Окислительный стресс также оказывает косвенное влияние на множество клеточных процессов включая апоптоз, пролиферацию, воспаление. В дополнение к увеличенной выработке активных форм кислорода снижается биодоступность оксида азота (NO), что приводит к дисфункции эндотелия. Снижение NO происходит в результате увеличения выработки активных форм кислорода, расщепления эндотелиальной синтетазы оксида азота (eNOS) и/или снижение доступности хроматина в локусе eNOS на 7-й хромосоме. Весь этот механизм у беременных с СД может быть причиной нарушений в ФПК, ВПР, ЗРП [42].

Многие авторы отмечают, что диабетическая трансформация ФПК и плацентарные нарушения при гестационной гипергликемии могут в дальнейшем стать причиной дисфункциональных и дисморфологических отклонений в организме плода [10, 15, 46, 69, 117]. Таким образом, гипоксия плода и измененная продукция инсулина являются ключевыми моментами в определении дисморфогенеза плода при беременности, осложненной СД, а гипергликемия и кетонемия – основные механизмы в развитии ДФ [15, 17, 22, 26, 29]. С другой стороны, повторяющаяся гипогликемия матери стимулирует выработку у плода глюкокортикоидов и глюкагона, поэтому при систематическом варьировании у беременной гипергликемии и гипогликемии у плода развивается гиперкортицизм [10].

Формирование аномалий развития и роста плода на фоне измененной метаболической обеспеченности у матери с СД (в частности, гипергликемии и нарушение в ФПК) напрямую зависит от гестационного возраста. Если это воздействие произошло в 1-м триместре беременности, то может возникнуть как ЗРП, так и /или мальформация органа, что может привести к ВПР – субстрат-опосредованный тератогенез [46, 117]. Во 2-м триместре, в период активного развития и дифференцировки ЦНС, такой дисметаболизм может привести к поведенческим и/или интеллектуальным изменениям. Для 3-го триместра характерна гиперплазия бета-клеток

ПЖ, аномальная пролиферация адипоцитов и миоцитов плода, что во внутриутробном периоде ведет к макросомии, висцеромегалии, а во взрослой жизни ребенка может стать причиной развития ожирения, СД 2, гипертонии [21, 46].

Хотя в настоящее время существует относительно четкое представление о патогенезе фетальных и неонатальных осложнений при сахарном диабете у матерей и их взаимосвязи, глубинные молекулярные механизмы еще далеки от ясного понимания. Открытие новых звеньев патогенетической цепи формирования ДФ будет способствовать эффективному прогнозированию и предупреждению ближайших и отдаленных осложнений у детей, рожденных матерями с СД [10, 46, 117].

### **1.3 Макросомия плода у беременных с СД/ГСД**

Макросомия при ДФ развивается вследствие стимулирующего влияния инсулина на выработку соматотропного гормона, который, в свою очередь, активизирует анаболическую фазу азотистого обмена, усиливая синтез белка в тканях. В ответ на материнскую гипергликемию у плода происходит активация центров периферической гипофизарно-надпочечниковой оси, что вызывает гипертрофию зародышевой зоны коры надпочечников. Эти механизмы и приводят к формированию кушингоидного фенотипа новорожденных. Еще одним вариантом патогенеза макросомии является усиленная выработка плодом лептина под влиянием гипергликемии и гиперинсулинемии, что модулирует метаболический ответ гипоталамуса и приводит к развитию макросомии новорожденного. Она проявляется повышенным отложением у плода жировой ткани, особенно в области грудной клетки и живота при отсутствии роста костей скелета. Увеличенный межакромиальный размер и создает риск дистонии плеч в родах [10, 22, 32, 92, 117].

Многие клинические исследования подтверждают, что гиперинсулинемия плода ассоциируется с макросомией и, собственно, увеличением жировой ткани. Однако частота макросомии у беременных с СД с адекватным гликемическим контролем и у беременных без СД подтверждает участие факторов, отличных от материнской гипергликемии и гиперинсулинемии плода [10, 32, 78, 81]. Не только плохой гликемический контроль до и на протяжении беременности является причиной развития

макросомии, но также гормональные, генетические, экологические, и конституциональные факторы, ангиопатия маточно-плацентарных сосудов с последующей гипоксией плода – все это способствует развитию макросомии [16, 46]. Тем не менее, гипергликемия, прегестационное ожирение, патологическая прибавка веса во время беременности, макросомия в анамнезе и паритет являются основными факторами риска развития макросомии. Но даже несмотря на известные триггеры, многие аспекты веса при рождении остаются необъяснимыми [63, 93, 117, 132].

Факторы риска макросомии плода можно разделить на немодифицируемые: генетические предпосылки, мужской пол, паритет, возраст и рост матери. И модифицируемые: индекс массы тела до беременности, патологическое увеличение веса во время беременности, курение, потребление большого количества углеводной и жирной пищи, низкий уровень физической активности, метаболические нарушения, особенно СД и дислипидемия [16, 25, 59, 126].

Высокий ИМТ до беременности и большая гестационная прибавка массы тела представляют собой основные модифицируемые факторы риска макросомии [59, 65, 93, 122]. В мета-анализе Y. E. Timmermans и соавт. (2020), включающего 30 исследований, было показано, что ИМТ до беременности более 25 кг/м<sup>2</sup> и увеличение ИМТ между беременностями – являются прямыми значимыми факторами риска макросомии плода [116].

Литературные данные о частоте макросомии существенно различаются по странам. Распространенность макросомии в развитых странах составляет от 5% до 20%, а в развивающихся странах – от 0,5% до 14,9% [46, 119]. Частота рождения крупных детей в мире значительно варьируется от 1% (Тайвань), 5,4% (Мексика), 8,6% Турция, с самыми высокими показателями (20%) в странах севера [46, 59, 126].

Общая частота макросомии при физиологически протекающей беременности – 7–9%, в то время как при беременности, осложненной диабетом, этот показатель возрастает до 20–45% [10, 18, 46]. В последние 2–3 десятилетия частота встречаемости макросомии увеличилась на 15–25%, что во всем мире связано с ростом ожирения и инсулинрезистентности [16, 25, 32, 119]. По мнению J. Abramowicz (2018),

в связи с увеличением распространенности в мире беременных с избыточной массой тела и ожирением, именно материнское ожирение и чрезмерное увеличение веса во время беременности и оказывают большее влияние на распространенность макросомии, чем сам материнский СД [32].

У беременных с СД макросомия является распространенным осложнением и может встречаться при беременности, осложненной любой формой СД [15, 25, 88]. Частота макросомии варьируется в зависимости от уровня гликемии матери [46, 59, 74, 78, 97]. В мета-анализе Н. Q. Wang и соавт. (2016) было показано, что превышение целевых значений глюкозы во время беременности является независимым фактором макросомии плода [50]. Некоторые исследователи считают, что макросомия чаще формируется у детей, рожденных от матерей с ПГСД, что связано с систематической гипергликемией еще на начальном этапе беременности [42, 98, 101]. J. L. Tarry-Adkins и соавт. (2020) считают, что рост плода, наличие явной асимметрии при ПГСД также напрямую связаны с уровнем гликемии, однако это соотношение может быть изменено приемом беременной пероральных антигипергликемических средств, которые, в отличие от инсулина матери, переходят через трансплацентарный барьер и могут оказывать независимое воздействие на ткани плода и плаценты. Таким образом, пероральные антидиабетические препараты, проникающие через плаценту (глибурид, метформин, лекарственные препараты инсулина), могут воздействовать на ускоренный рост плода при беременности, отягощенной прегестационным СД [111].

По мнению R. T. McGrath и соавт. (2017), макросомия с одинаковой частотой встречается как при ПГСД, так и при ГСД. Авторы считают, что гликемические параметры в третьем триместре являются более сильными предикторами роста плода, чем уровни глюкозы в крови в I и II триместрах или в прегравидарный период, поэтому макросомия с одинаковой частотой встречается как при ПГСД, так и при ГСД [38].

В первом метаанализе, опубликованном в 2015 году, X. J. He и соавт. изучали, является ли наличие ГСД независимым фактором риска развития макросомии. Анализ включал 12 исследований, в том числе 5 когортных и 7 исследований случай –



контроль. Авторы показали, что ГСД связан с макросомией независимо от других факторов риска (прегестационный индекс массы тела, ожирение до беременности, патологическая прибавка веса при беременности) [74].

По данным когортного исследования, включающего 2458 беременных, была выявлена прямая связь макросомии с ГСД. Начальные признаки были уже на 20-й неделе, а к 28-й неделе беременности становились выраженными. Усилия по замедлению темпа избыточного роста плода, связанного с ГСД, следует начинать до 24–28 недель беременности, когда обычно только проводят скрининг на ГСД [64]. В исследовании X. Kang и соавт. (2020) при анализе факторов риска макросомии у беременных с ГСД исследователи доказывают, что не только гипергликемия является фактором риска макросомии, но и уровень триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), кетоновые тела являются значимыми предикторами макросомии [97].

По мнению некоторых авторов, сочетание СД 2 или ГСД с прегестационным ожирением имеет наибольшую вероятность развития макросомии [25, 63, 83].

Ряд исследований показывают, что при оценке факторов риска макросомии важно учитывать не только показатели глюкозы натощак. Доказано, что постпрандиальная гипергликемия во 2-м и 3-м триместрах находится в прямой корреляции с риском макросомии [10, 32, 37]. В исследовании M. Żurawska-Kliś и соавт. (2021) исследователи предложили снизить границу значений постпрандиальной глюкозы через 1 час после еды до  $< 120$  мг/дл (не более 6,7 ммоль/л), говоря о том, что это значительно снижает риск LGA и макросомии, подчеркивая простоту, эффективность метода, а также возможность снижения затрат на диагностику для системы здравоохранения [31]. В исследовании W. Wanasinghe и соавт. (2021) исследователи сравнили: какое время назначения самоконтроля постпрандиальной глюкозы (через час/2 часа после еды) лучше использовать для снижения риска развития макросомии. По их данным с целью снижения риска макросомии у беременных с СД лучше ориентироваться на целевые значения часового уровня постпрандиальной глюкозы [130]. Противоположного мнения придерживается М. А. Беловоденко (2018), выбирая в своем исследовании

довании именно двухчасовой интервал оценки постпрандиальной глюкозы как наиболее информативный с позиции рисков макросомии плода. По данным автора значения глюкозы более 7,0 ммоль/л через 2 часа после еды сопровождаются выраженными изменениям плаценты, многоводием и ДФ [3].

Известно, что выделяют два типа макросомии. При симметричном варианте (примерно 70% наблюдений) имеется пропорциональное увеличение значений фетометрических показателей. При данном типе ускоренный рост плода предопределен наследственно и не зависит от гипергликемии матери во время беременности. Асимметричный тип – наблюдается при ДФ. Непропорциональный рост плода отражается в увеличении пондерального индекса (*ponderal index* – отношение массы тела (кг) к длине тела (см)  $\times 100$ ) и в повышении соотношений окружности груди к окружности головы, и окружности плеч к окружности головы, а также в большем количестве подкожно-жировой клетчатки в верхней части плечевого пояса по сравнению новорожденными с аналогичными весом и длиной от здоровых матерей [15, 73, 102].

По мнению некоторых авторов, асимметричная макросомия как проявление ДФ наиболее характерна для ГСД, в то время как для СД 1-го типа характерно ЗРП [46]. По данным отечественных авторов асимметричная макросомия чаще наблюдается при прегестационном диабете (СД 1, СД 2) [28].

Нет единого мнения по основополагающим принципам определения макросомии. В разных странах существуют свои определения этого термина. Одни из последних исследований и мета-анализы дают определение, что макросомия – это вес при рождении более 4000 г. Американский колледж акушеров-гинекологов рекомендует в качестве ориентира вес более 4500 г, в связи со значительным повышением перинатальных осложнений при массе плода, превышающей или равной данной величине. Тем не менее имеются значительные вариации в определении макросомии ( $\geq 4000$  г,  $\geq 4100$  г,  $\geq 4200$  г,  $\geq 4500$  г,  $\geq 4536$  г независимо от гестационного возраста и/или  $> 90\%$ ,  $> 95\%$  или 2 стандартных отклонения выше среднего веса для данного гестационного возраста, пола и этнической принадлежности плода) [16, 32, 36, 63, 68, 78, 112, 128]. Определение макросомии с точки зрения превышения порога фиксированной цифры массы тела при рождении имеет только

одно преимущество – легко запомнить и поставить диагноз, но такая тактика не учитывает влияние гестационного возраста на вес при рождении. Определение же термина «большой для гестационного срока» (LGA), наоборот, показывает соотношение (увеличение) массы плода к данному гестационному сроку. По данным J. Abramowicz и соавт. (2021), при интерпретации оценки веса плода и новорожденного рекомендуется использовать современные гендерные таблицы процентилей для конкретных стран, так как расовые и этнические различия влияют на массу тела при рождении, и их также, как и гендерные различия следует учитывать при интерпретации предполагаемой массы плода и новорожденного [32].

В РФ макросомия – это превышение 75-го перцентиля (П) массы плода на диаграмме масса-ростовых показателей для данного гестационного возраста или рождение ребенка с массой тела более 4000 г при доношенной беременности [7].

Макросомия плода может быть оценена с использованием клинических данных (анамнестические факторы риска, оценка высоты стояния матки, умноженная на окружность живота, приемы Леопольда – Левицкого) и УЗИ. В современном акушерстве ультразвуковое сканирование плода является незаменимой составляющей частью акушерского обследования и является наиболее точным методом для оценки предполагаемой массы плода (ПМП). Средняя ошибка УЗ-фетометрии в определении ПМП варьируется в пределах 300–550 г, и ультразвуковая оценка веса плода лишь добавляет некоторую дополнительную информацию к клиническим данным в диагностике макросомии [16, 32, 46].

По данным последних исследований, применение формулы Hadlock, Coombs, Ott предпочтительнее в ПМП, особенно в оценке массы плода менее 2500 и более 4000 г, так как в данных формулах объединены 3 параметра: бипариетальный размер (БПД), длина бедренной кости (ДБ), окружность живота (ОЖ), что обеспечивает наиболее точную оценку массы плода [32, 42]. Большинство измерений при оценке макросомии основаны на ультразвуковых измерениях одного параметра (окружность живота или толщина подкожно-жировой клетчатки [ПЖК]) или комбинации измерений (БПД, ФОД, ОЖ, ДБ, МДМ) для оценки веса плода [46, 51].

В метаанализе 2020 г. на основании 11 проспективных когортных исследований ( $n = 9986$  беременных), 1-го рандомизированного контролируемого исследования (РКИ,  $n = 367$ ) и 29 ретроспективных когортных исследований ( $n = 101681$ ) – такие параметры как ПМП более 4000 г или более 90П для данного гестационного возраста, так и увеличение ОЖ более 36 см (более 90П) имели чувствительность более 50% для прогнозирования рождения крупного плода (более 4000 г). С высокой диагностической эффективностью – PLR (положительное отношение правдоподобия) – 8,74 (для антенатального увеличения ПМП более 90П) и 7,56 (для антенатального увеличения ОЖ более 90П) [128].

Противоположные данные получены в метаанализе 2020 г., в котором авторы указывают на то, что ОЖ и другие антропометрические показатели при антенатальной фетометрии имеют низкую чувствительность и, следовательно, малополезны для выявления макросомии. Исключение составила формула Hadlock-4, которая по данным метаанализа может быть полезна для вторичного скрининга макросомии [66].

Принято определять ПМП путем интеграции фетометрических измерений (2D) в формулы или с помощью различных онлайн-калькуляторов, и поскольку плод представляет собой трехмерную структуру различной плотности, способность любой формулы предсказать плотность или вес плода ограничена. Было предложено около трех десятков формул для сонографической оценки веса плода, что свидетельствует о недостаточной точности всех методов. Доступные формулы и калькуляторы более точны в оценке ПМП у плодов нормального размера, чем у макросомных плодов [33, 42, 76].

В исследовании G. Cesnaite мета-анализе (2020) оценивалась точность 22 формул для оценки ПМП плодов ( $n = 317$ ) от матерей с СД. Большинство формул показали тенденцию к занижению массы плода по сравнению с фактической массой тела при рождении. Авторы предложили для оценки ПМП плода у беременных с СД использовать формулу Hsieh, также они считают, что комбинация формул может повысить точность оценки. Но ни одна фетометрическая формула не оказалась достаточно точной, чтобы прогнозировать макросомию плода [112].

Мнения о большей эффективности 3D-УЗИ для оценки веса плода тоже противоречивы. В исследовании M. G. Tuuli (2016) показано, что для прогнозирования ПМП у женщин с диабетом, 2D сонография (формула Hadlock) более точна, чем 3D [125]. В свою очередь, в исследовании L. Kang (2021) показано, что алгоритм прогнозирования ПМП, созданный на основе полуавтоматического трехмерного измерения, показывает более высокую точностью, особенно для диагностики макросомии [96].

Многие авторы для наиболее точной оценки макросомии предлагают использовать таблицы ВОЗ (WHO) и *intergrowth21* [33, 124].

Повышенное внимание к макросомии продиктовано значительным повышением риска развития таких перинатальных осложнений как: дистоция плечиков, аномалии родовой деятельности, острая гипоксия плода, родовые травмы, увеличение частоты оперативных родов, неонатальной гипогликемии, гипербилирубинемии, респираторный дистресс-синдром и другие [22, 33, 46, 59, 106, 108].

#### **1.4 Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии**

УЗ-диагностика ДФ основывается на выполнении стандартной фетометрии, выявлении ассиметричной макросомии или ЗРП, выявлении фенотипических и висцеральных признаков ДФ, определении зрелости плода (на основании измерения ядра Беклара), параметров гемодинамики и состояния экстраэмбриональных структур [7, 28]. Такие УЗ-маркеры ДФ, как: ассиметричная макросомия, висцеромегалия (гепатомегалия), утолщение ПЖК, ЗРП – обладают наибольшей прогностической точностью, в то время как прогностическая ценность отдельных ультразвуковых маркеров не превышает 50%. Сочетание четырех и более ультразвуковых предикторов повышает точность антенатальной диагностики ДФ [13, 15, 23, 33, 115].

Одним из ранних УЗ признаком ДФ является диспропорциональное увеличение размеров туловища плода, особенно его живота [15, 42]. По мнению P. J. Stanіrowski и соавт. (2021) увеличение ОЖ является независимым предиктором макросомии плода у беременных с любым типом СД, что связано с увеличением размеров печени плода, в связи с избыточным депонированием гликогена,

вызванным гипергликемией [127]. Гепатомегалия плода может быть визуализирована на УЗИ уже во втором триместре беременности (с 18–19-й недель) [15]. Диагностировать гепатомегалию можно путем сравнения продольного, вертикального и поперечного размера печени плода с нормативными значениями для данного гестационного срока. В современной антенатальной диагностике косой вертикальный размер печени является наиболее легко воспроизводимым [4, 42, 76].

Еще одним из антенатальных признаков ДФ является увеличение толщины ПЖК плода. Описано множество методик измерения ПЖК в области головки, живота, плеча, бедра, щек, лопаток и даже эпикардального жира, как возможных маркеров прогнозирования ДФ. Но нет единой техники выполнения измерений, метод не стандартизирован, и результаты довольно противоречивы [13, 15, 33, 45, 70].

По данным P. J. Stanіrowski и соавт. (2021) БПД, ОЖ, ДБ, ПЖК являются независимыми предикторами для оценки макросомии у беременных с СД, а для наиболее точной антенатальной диагностики макросомии у беременных с диабетом можно использовать измерение толщины ПЖК на животе в сочетании с измерениями ОЖ и ДБ (чувствительность – 93,8%, специфичность – 77,7%, PPV = 54,5%, NPV = 97,8% [127].

При выраженном увеличении ПЖК и/или ее отеке, некоторые авторы используют термин «двойной контур» По их мнению, данных признак свидетельствует о декомпенсированном течении СД у матери и, следовательно, выраженной ДФ у плода [28, 45, 115]. Лысенко и соавт. (2019) считают «двойной контур» – субъективным критерием [15]. Однако этот критерий входит в один из первых при антенатальной диагностике фетотипических признаков ДФ по новым клиническим рекомендациям ГСД 2020 [7].

Еще одним из основных мест локализации жировых клеток плода является щечная область. В 1997 г. J. S. Abramowicz и соавт. ввели понятие «буккальный индекс» – отношение расстояния между наиболее удаленными местами обеих щек плода к его БПД головы. По референсным нормам авторов, у плодов здоровых беременных это отношение находилось в пределах 0,6 (в 20 нед.) – 0,7 (в 41 нед.).

Было отмечено, что при асимметричной макросомии (ДФ), буккальный индекс превышал предложенные нормативные значения, в то время как при макросомии, не связанной с СД, соответствовал нормативным показателям [33]. В клинических рекомендациях по диагностике ГСД (2020) признаком ДФ является увеличение буккального индекса больше 0,9 [7].

Еще одним информативным признаком ДФ считается толщина ПЖК шеи. Этот показатель напрямую коррелирует с ПМП у LGA новорождённых, даже у женщин без СД [46]. По данным Лысенко С. Н. увеличение ПЖК в области шеи обнаружено у всех плодов с ДФ после 30 недель и является наиболее ранним маркером хронической материнской гипергликемии. Согласно клиническим рекомендациям «Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение» 2020 г. (проект), признаком ДФ следует считать толщину ПЖК шеи больше 0,32 см [7].

А. Weissman и соавт. (1997) впервые установили, что у плодов от матерей с диабетом визуализируется увеличение диаметра пуповины [133]. В связи с этим явлением авторы предложили использовать данный антенатальный маркер как признак макросомии при ДФ. Площадь вартонова студня у плодов с макросомией при ДФ значимо больше, чем у нормовесных детей. Значимые статистические различия можно обнаружить уже после 15-й недели беременности [5, 13, 15, 127]. Авторы М. Kadivar и соавт. (2020) также отмечают, что толщина пуповины значительно отличается (увеличена) в группе беременных с диабетом [69].

Одним из новых изучаемых маркеров ДФ и макросомии является поджелудочная железа плода. Номограммы для оценки ее размеров были предложены Z. Kivilevitch и соавт. в 2017 г. [118]. В литературных источниках пока мало сведений о размерах и структуре поджелудочной железы у плодов от матерей с СД. По данным Лысенко (2019) поджелудочная железа уменьшена у плодов с ДФ и может быть использована как ранний маркер диагностики осложнений у плода от матери с СД [15]. В исследовании Н. Аккауа и соавт. (2020) была выявлена связь гиперэхогенной поджелудочной железы и ГСД. Авторы предлагают использовать этот

маркер с целью дополнительного маркера в диагностике ГСД и связанных с ней осложнений у плода [34].

Одним из наиболее серьезных проявлений ДФ также считается гипертрофическая кардиомиопатия. Для диабетической кардиомиопатии (ДК) характерны утолщения миокарда, межжелудочковой перегородки, стенки левого желудочка, приводящие к диастолической дисфункции левого желудочка с увеличением других камер сердца [15, 22]. Максимально ранняя антенатальная диагностика ДК является лучшей профилактикой сердечной недостаточности в раннем неонатальном периоде [15]. ЭХО-признаки ДК информативны уже с 24 недель беременности [70]. Е. В. Шелаева и соавт. (2017) считают ДК наиболее специфическим симптомом при ДФ, и даже изолированное наличие в виде моносимптома является основанием для постановки диагноза ДФ [12].

Частота такого УЗ-признака, как многоводие у беременных с СД варьируется от 6,5 до 70% [15, 46]. Многоводие вызвано повышением диуреза плода вследствие ответной гипергликемии, а также может быть связано с нарушением осморегуляции объема околоплодных вод из-за снижения уровней пролактина в амниотической жидкости и плазме матери [15, 22].

Некоторые авторы отмечают, что в большинстве случаев многоводие носит идиопатический характер и не является признаком, специфичным для ДФ. Оно также может диагностироваться при инфицировании возбудителями TORCH комплекса, гемолитической болезни плода, ВПР, неимунной водянке плода [13, 15].

К УЗ-признакам ДФ также относится фетоплацентарная недостаточность (ФПН), которая оценивается на основании доплерометрии и изменения толщины плаценты. По мнению С. Н. Лысенко и соавт. (2019), ФПН развивается у 100% беременных с СД, независимо от наличия его осложнений и компенсации. В 68% ФПН является первичной [28].

Несмотря на то, что данные ультразвуковой диагностики не объективны в отношении точного ответа наличия или отсутствия проявлений ДФ у плода или новорожденного, и окончательный диагноз устанавливается только после рождения,



антенатальная диагностика признаков ДФ и макросомии существенно влияет на тактику ведения беременности и родоразрешения [13].

В настоящее время предложено большое число УЗ-маркеров для оценки состояния плода у беременной с СД, но из-за отсутствия четких методик измерений (стандартизации) их воспроизведение затруднено и приводит к увеличенному проценту ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов.

Исследования по поиску новых пренатальных маркеров продолжаются. Малоизученным критерием является вилочковая железа (тимус).

### **1.5 Размеры тимуса плода как предиктор диабетической фетопатии**

Закладка тимуса начинается на 4-й неделе эмбрионального развития из энтодермы и фрагмента эктодермы вентральной части 3-й и 4-й пар жаберных карманов. Эпителиальные зачатки железы растут в каудальном направлении. Дистальная часть зачатков утолщается, образуя тело железы, а проксимальная вытягивается в тимо-глоточный проток, который в дальнейшем редуцируется, и железа обособляется от жаберного кармана. Первые лимфоидные клетки локализуются в печени, а вилочковая железа (ВЖ) начинает дистантно секретировать тимические факторы, ответственные за дифференцировку Т-лимфоцитов. На 6-7-й неделе дистальные части закладок сближаются, и тимус приобретает строение лимфоэпителиального органа, происходит его перемещение к своему окончательному положению за грудину, формирование капсулы, появление в крови первых лимфоцитов. На 11-12-й неделе ВЖ приобретает дольчатое строение, происходит дифференцировка коркового и мозгового вещества. На 14–17-й неделях происходит окончательное формирование всех зон тимуса, определение Т-лимфоцитов в периферических лимфоидных органах. К 19–24-й неделе завершается формирование тимуса и начинается активный рост его паренхимы. Кора тимуса содержит высокие концентрации клеток-предшественников Т-лимфоцитов, в то время как в мозговом веществе они находятся в незначительном количестве. В мозговом веществе определяются: эпителиальные клетки тимуса, мезенхимальные клетки, происходящие из нервного гребня, эндотелиальные и дендритные клетки [14, 57, 123].

Размер тимуса коррелирует с массой тела новорожденного, не имеет гендерных различий, и у доношенных плодов размер тимуса не меняется в зависимости от способа родоразрешения [55, 110, 123].

Первые референсные нормативы для антенатального измерения периметра тимуса были разработаны в 2002 г. авторами Y. Zalel и соавт. [114]. Со временем, улучшение разрешающей способности УЗ-аппаратов позволило разработать новые методы для антенатальной оценки вилочковой железы. В настоящее время международными сообществами УЗ-диагностики в акушерстве и гинекологии для визуализации тимуса используется стандартный четырехкамерный срез сердца плода и используются нормативы ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) guidelines [75, 76, 124].

В РФ ассоциацией врачей пренатальной диагностики под руководством М. В. Медведева также разработаны справочные референсные таблицы размеров тимуса плода при здоровой одноплодной беременности на сроках 19–37 недель гестации [4]. Из всех методов измерения размеров тимуса плода, наиболее простым и воспроизводимым является метод R. Chaoui и соавт. (2011) – измерение тимоторакального индекса (ТТИ) [121]. Метод удобен тем, что это отношение не коррелирует с гестационным возрастом или биометрией плода и составляет в среднем у здоровых плодов  $0,44 \pm 0,04$  на протяжении всей беременности [123]. В антенатальном исследовании Y. Wang и соавт., проведенном на 317 здоровых плодах, средние значения ТТИ составили  $0,45 \pm 0,03$  [50]. Авторы Y. Wang и соавт. (2017) и S. Pitayanont и соавт. (2017) также указали на отсутствие корреляции со сроком беременности [50, 94].

Изменение размеров ВЖ плода описано при различных заболеваниях. Chaoui R. и соавт. (2011 г.) в своем проспективном исследовании показали значительное снижение ТТИ у плодов с микроделецией 22q11. Средние значения коэффициента в группе здоровых плодов были – 0,44, а у 95% плодов с микроделецией 22q11 – 0,25 [121]. В исследовании Karl K. и соавт. (2012) показано, что плоды с трисомией 18 или 21 также имели сниженный размер ТТИ [127].

Y. Sciaky-Tamir и соавт. (2015), в своем исследовании показали, что тимус у плодов с аус группой контроля. В своем исследовании авторы предлагают беременным, поступившим с преждевременными родами и неповрежденными плодными оболочками, а также беременным с признаками хориоамнионита, проводить сонографическое исследование тимуса плода как маркера оценки состояния плода, а также для прогнозирования неблагоприятного перинатального исхода [123]. В свою очередь, J. S. Brandt и соавт. (2016), исследовав 520 тимусов плода, утверждали, что размер тимуса не связан с неблагоприятными перинатальными исходами, такими как преждевременные роды и внутриутробное инфицирование плода [105].

T. G. Nau и соавт. (2018) обнаружили у плодов, зачатых с помощью методов ВРТ, значительное уменьшение размера тимуса плода. Таким образом, авторы сделали вывод, что методы ВРТ могут привести к определенным отклонениям в органогенезе, в том числе и в тимусе [58].

В исследовании G. I. Battistoni и соавт. (2020) продемонстрировано, что гипоплазия тимуса, выявленная антенатально путем вычисления отношения ТТИ, может использоваться как маркер для диагностики конотрункальных дефектов сердца у плодов с риском данного порока, даже без хромосомных делеций, с пороговым значением ТТИ = 0,35 [72].

Несмотря на достаточное количество исследований тимуса у плода при различных заболеваниях и рисках, список опубликованных работ по антенатальной визуализации тимуса у плодов от беременных с СД довольно ограничен. В 2016 г. Borgelt J. и соавт. измеряли тимус плода в первом триместре беременности путем определения переднезаднего диаметра средостения в сагиттальном срезе. Они пришли к выводу, что тимус плодов у матерей с СД существенно отстает в размерах от нормальных значений [35]. В 2017 г. Dorneman R. и соавт. в исследовании на 161 беременной с СД и 161 пациентке группы контроля измеряли ТТИ и ТН-ratio – отношение переднезаднего диаметра тимуса к окружности головки плода и показали, что данные параметры были уменьшены у беременных с любым типом СД во время беременности. Их выводы подтвердили результаты исследования Borgelt J. и соавт.

о том, что размеры тимуса плода у беременных с СД существенно меньше референсных значений для неосложненной беременности [56].

Интересное исследование в 2019 г. провели Asghar A. и соавт. Для исследования были отобраны формализованные 140 плодов из музея кафедры анатомии медицинских колледжей. Авторы определяли массу тимуса, поперечный диаметр и периметр в соотношении с гестационным возрастом и массой плода, и анализировали связь между показателями с помощью регрессионного анализа. Была выявлена прямая связь между размером тимуса и гестационным возрастом и весом, которая по мнению авторов может быть использована для разработки точных референсных значений антенатальной номограммы. Авторы показали, что параметры размера тимуса отражают изменения в росте плода и любое значение, выходящее за пределы 95-го или 5-го перцентилей, может быть использовано в качестве пренатального маркера иммунно-эндокринных нарушений плода [104].

Одно из последних исследований по антенатальной оценке размеров тимуса провели в 2020 г. Ghalandarpoor-Attar S. N. и соавт., измерив ТТИ плодов у 80 беременных с СД и 80 плодов контрольной группы и сделав вывод о том, что у беременных с СД тимус плода оказался значительно меньших размеров [82].

Контраверсионное мнение об увеличенном размере тимуса у плодов в 2017 году было выдвинуто учеными Yildirim M. и соавт. Они провели исследование тимуса плодов у 41 беременных с ожирением и 97 беременных с нормальными значениями ИМТ и описали, что размер вилочковой железы плода был увеличен у женщин с ожирением, что может указывать на иммунологические нарушения у плода [109].

Об увеличенном размере тимуса плода у беременных с СД, а также показателей размера тимуса у плода с синдромомДФ и/или макросомии по доступным литературным источникам сведений не найдено. Не описаны размеры тимуса для оценки неблагоприятных исходов у плодов от матерей с СД.

Аntenатальная диагностика УЗ-маркеров ДФ является показанием к назначению или коррекции инсулинотерапии и определяет вопрос о сроке и способе родоразрешения [7]. Прогнозирование и ранняя диагностика ДФ позволят усовершенствовать подходы к ведению беременных с СД, выбрать наиболее оптимальную тактику родоразрешения, что поможет улучшить перинатальные исходы у беременных с СД.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее двунаправленное обсервационное исследование проводилось на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», на базе перинатального центра родильного дома ГKB № 29 им. Н. Э. Баумана (заместитель главного врача по акушерству и гинекологии – засл. врач РФ, Есипова Л. Н.). Одобрено Комитетом по этике Медицинского института Российского университета дружбы народов (протокол № 2 от 18.10.2018).

Ведение беременности, консультации эндокринолога, пренатальная диагностика, родоразрешение и наблюдение новорожденных проводились на базе перинатального центра ГKB № 29 им. Н. Э. Баумана.

### **Критерии включения:**

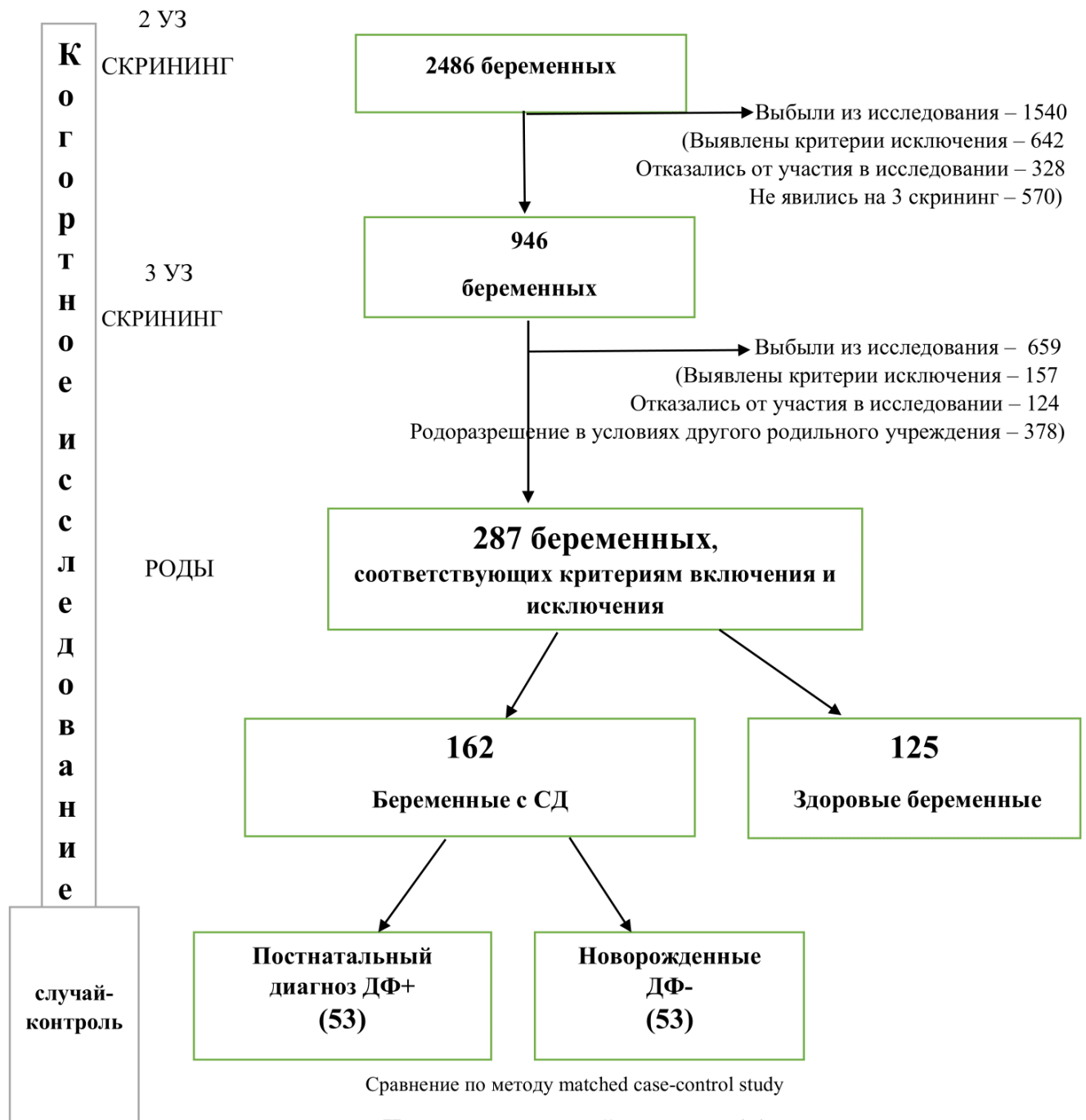
- 1) СД 1-го, 2-го типа, гестационный сахарный диабет;
- 2) пренатальные исследования (скрининг 2 (19–21 нед.) и 3 (29–33 нед.) в кабинете пренатальной диагностики перинатального центра родильного дома ГKB № 29 им. Н. Э. Баумана;
- 3) родоразрешение в родильном отделении ГKB № 29 им. Н. Э. Баумана;
- 4) подписанное информированное согласие на исследование (Приложение Б).

### **Критерии исключения:**

- 1) многоплодная беременность;
- 2) ВПР плода;
- 3) гемолитическая болезнь плода;
- 4) признаки инфицирования плода;
- 5) беременность, наступившая с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий;
- 6) среднетяжелая и тяжелая степень хронических экстрагенитальных заболеваний;
- 7) аутоимунные заболевания;
- 8) ИМТ более 35 кг/м<sup>2</sup>;
- 9) ОРВИ, в том числе SARS-CoV-2 в анамнезе за 2 недели до исследования;
- 10) возраст более 35 лет.

## 2.1 Дизайн, программа, материалы исследования

Для дизайна исследования были использованы рекомендации STROBE (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology) [24]. Дизайн исследования представлен в виде схемы на Рисунке 2.1.



Исследование «случай-контроль» 1:1

дизайн STROBE checklist for cohort, case-control, and cross-sectional studies

**Рисунок 2.1 – Дизайн исследования**

С 1 октября 2018 по 1 января 2021 г. нами проспективно были обследованы 2486 беременных. 88,5% (2199) пациенток выбыли из исследования (Рисунок 2.1).

Минимальное число исследуемых было рассчитано по формуле Лера (2.1) для относительных величин (определяет размер каждой сравниваемой группы) с уровнем требуемой мощности исследования повышенной точности – 90% [80]:

$$N = \frac{21}{((p_1 - p_2) / \sqrt{\bar{p}(100 - \bar{p})})^2} \quad (2.1)$$

где  $N$  – минимальное число исследуемых;

$p_1$  – значение ожидаемой частоты явления (осложнения) в основной группе (%);

$p_2$  – значение ожидаемой частоты осложнения в контрольной группе (%) [80].

За осложнение между сравниваемыми группами было принято взять частоту макросомии. При подстановке в формулу данных литературных источников о частоте встречаемости макросомии у беременных с СД = 30% –  $p_1$ , у соматически здоровых беременных = 10% –  $p_2$  [1],  $N = 84$ . Исходя из формулы Лера (2.1), в одной группе должно было быть не менее 84 исследуемых. А минимальный для доказательности исследования общий (суммарный) объем выборки/когорты, объединяющий основную и контрольную группу – не менее 168 пациенток. Таким образом, объем выборки нашего исследования (Рисунок 2.1) может считаться убедительным/доказательным для получения статистически значимых выводов.

Критерии включения и исключения были соблюдены у 287 беременных. Они были разделены на 2 группы: 162 беременных с СД (основная группа/І) и 125 – без СД (контрольная/ІІ). Структуру І группы составили: 21% (34/162) беременных с СД 1-го типа, 12,3% (20/162) с СД 2-го типа и 66,7% (108/162) ГСД. При этом, ГСД-Д (ГСД-диетотерапия) – 42,6% (46/108), ГСД-И (ГСД-инсулинотерапия) – 57,4% (62/108). Решение объединить беременных с СД 1, СД 2 и ГСД в одну (основную) группу было принято в связи с тем, что несмотря на несколько различные схемы патогенеза данных типов СД, все они способствуют развитию схожего осложнения у плода, а именно – симптомокомплекса диабетической эмбриофетопатии.

Программа исследования включала 2 этапа (Рисунок 2.1).



*1-й этап* – когортное продольное исследование (2-й и 3-й УЗ-скрининги, УЗИ перед родами, анализ исходов родов), в результате которого изучались: особенности темпов роста плодов от матерей с СД (фетометрия), антенатальное исследование тимуса и других внутренних органов и экстраэмбриональных структур, выявление ранних предикторов ДФ и макросомии.

Параллельно с пренатальной диагностикой выполнялся сбор сведений о течении и осложнениях настоящей беременности из обменной карты/индивидуальной карты беременной (форма 113/у-20, 096/у). Для изучения факторов риска ДФ и макросомии у беременных с СД выполнялся опрос/анкетирование (Приложение А). Пристальное внимание уделялось сбору сведений о течении заболевания (СД), лабораторных данных (показатели гликемии), назначениях эндокринолога. Далее осуществлялся анализ исходов родов (особенности родоразрешения, осложнения, сведения о новорожденных). Сравнение выполнялось с контрольной группой (II) соматически здоровых беременных. Искажающие факторы (Confounding factors) были проверены методом стратификации.

*2-й этап* – для поиска причинно-следственных связей между воздействием (факторами риска) и исходом (ДФ), связей между выявленными пренатальными маркерами ДФ и постнатальной верификацией фетопатии, для применения методов прогнозирования ДФ, было выполнено аналитическое обсервационное исследование case-control (случай – контроль). Для достоверности результатов, исключения систематической ошибки исследования (selection/systematic bias) и ошибочного подтверждения верной альтернативной гипотезы (ошибки первого рода/ошибки  $\alpha$ ) соблюдена репрезентативность по числу «случаев» к «контролю» 1 : 1.

В I группе (беременные с СД) родилось 53 новорожденных с диагнозом: «синдром новорожденного от матери с сахарным диабетом» (ДФ) – case «случаи». Подбор пары «контроля» выполнялся методом matched case-control study (подобранных пар/копия-пара) или псевдодорандомизацией по методу PSM по 3 признакам: наличие такого же типа СД, наличие анамнестических и/или лабораторных факторов риска ДФ, наличие пренатальных маркеров ДФ [8]. Таким образом, собранные данные на 1-м этапе исследования были анализированы у 106 матерей с

СД и их новорожденных (53 – с ДФ, 53 – без ДФ). Пошаговый алгоритм исследования представлен в Таблице 2.1.

**Таблица 2.1** – Пошаговый алгоритм исследования

<i>Ступени (стадии)</i>	<i>Методы</i>	<i>Материалы, объекты</i>
1. Изучение литературных источников во вопросам эпидемиологии, факторов риска, патогенеза, антенатальной диагностики и методов прогнозирования ДФ у беременных с СД	Описательный, сравнительный анализ	134 источников литературы (29 российских и 105 зарубежных)
2. а) Анкетирование беременных и сбор сведений из обменной карты б) Пренатальная диагностика: – фетометрия – оценка экстраэмбриональных структур – доплерометрия (оценка фето-плацентарного кровотока) – исследование УЗ-маркеров ДФ – исследование тимуса плода	Опрос  УЗИ  Аналитический, сравнительный анализ	287 беременных – анкета (Приложение А); – обменная карта беременной (форма 113/у-20); – индивидуальная карта беременной (форма 096/у).
3. Анализ исходов родов	Сравнительный статистический анализ	287 беременных (162- I, 125- II) – история родов (форма 096/у); – история новорожденных (форма 097/у)
4. Определение частоты и изучение влияния факторов риска на вероятность возникновения ДФ. Определение связей между выявленными пренатальными маркерами ДФ (в том числе ГПИ) и постнатальной верификацией фетопатии. Определение диагностической значимости маркеров ДФ	Ретроспективный сравнительный статистический анализ, ROC-анализ, расчет ОШ	106 беременных с СД (53 новорожденных с постнатальным диагнозом ДФ, 53 – без ДФ). – анкета (Приложение А); – данные из 1-го этапа исследования; – индивидуальная карта беременной и родильницы (форма 111/у); история родов (форма 096/у); история новорожденных (форма 097/у).
5. Анализ состояния новорожденных	Сравнительный статистический анализ	53 новорожденных с ДФ, 53 новорожденных без ДФ. – история новорожденных (форма 097/у).
6. Разработка методов прогнозирования ДФ и макросомии у беременных с СД, оценка его эффективности.	Метод статистического программного моделирования: бинарная логистическая регрессия (с указанием Adjusted Odds Ratio факторов, входящих в модель), дискриминантный анализ	106 беременных с СД (53 ДФ+, 53 ДФ-). Оценка эффективности – группа II (n = 167).

Достаточный объем выборки (пациенток) 2-го этапа исследования (случай – контроль) был проверен с помощью формулы Лера (2.1). За явление между сравниваемыми «случаями» и «контролем» (ДФ+, ДФ-), исходя из задач исследования, выбрана частота факторов риска и наличия ДФ признаков. Подставляя в формулу Лера (2.1) значения частоты факторов риска, полученные в исследовании:  $p_1 = 83\%$ ,  $p_2 = 43\%$ ,  $N =$  не менее 32 исследуемых в одной группе  $\times 2 = 64$ , получили требуемое количество для репрезентативности выборки. Таким образом, объем выборки нашего исследования ( $n = 106$ ) может считаться убедительным/доказательным для статистически значимых выводов.

## 2.2 Методы обследования

При анализе клинических данных нами были учтены следующие сведения: возраст, антропометрические данные (рост, вес), ИМТ до беременности, наличие ожирения, прегравидарной подготовки (ППП). Срок беременности рассчитывался от даты последней менструации и первого УЗИ. Также учитывались: срок постановки на учет в женскую консультацию (ЖК); общая прибавка массы тела за настоящую беременность, прибавка массы тела по триместрам; репродуктивный анамнез (паритет, особенности течения, сроки и методы родоразрешения, исходы предыдущих беременностей); особенности менструальной функции (возраст менархе, длительность цикла, регулярность, длительность менструации, обильность, болезненность); гинекологический анамнез; наличие экстрагенитальных заболеваний; осложнения течения беременности по триместрам.

При анализе анамнестических факторов риска ДФ изучались: тип СД; длительность заболевания; особенности терапии; превышение целевых значений глюкозы в 1-м, 2-м, 3-м триместрах беременности; уровень гликированного гемоглобина и глюкозы венозной плазмы натощак при постановке на учет в ЖК; максимальные показатели глюкозы венозной плазмы натощак (в любом сроке беременности); показатели постпрандиальной глюкозы; комплаентность (выполнение рекомендаций эндокринолога, в том числе своевременное посещение); соблюдение диетотерапии; инсулинотерапия; самоконтроль уровня гликемии.

Анамнестические факторы риска макросомии: возраст, рост матери и отца; ИМТ матери; наличие ожирения; крупный плод в анамнезе; увеличение веса между беременностями более 4–5 кг; вес матери и отца при рождении; переносимая беременность; пол плода, физическая активность во время беременности, общая прибавка массы тела за беременности, прибавка массы по триместрам.

ИМТ был рассчитан по формуле (2.2):

$$\text{ИМТ} = \frac{m}{\text{рост}^2}, \quad (2.2)$$

где  $m$  – масса (кг);  
рост – рост (м).

Перед родами у каждой беременной был выполнен подсчет баллов для вычисления степени перинатального риска по модифицированной шкале В. Е. Радзинского [21].

Оценка родов и послеродового периода: срок; длительность; метод родоразрешения; показания к оперативному родоразрешению; методы преиндукции и индукции родов; длительность безводного промежутка; осложнения родов; наличие кровотечения в родах; последовом и послеродовом периоде; осложнения послеродового периода.

При оценке состояния новорожденных исследовались следующие показатели: масса; рост; оценка состояния по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни; потребность в реанимационных мероприятиях; окружность головы и груди; наличие фенотипических признаков ДФ; морфофункциональной незрелости; дыхательной недостаточности (респираторный дистресс-синдром); гипогликемии; гипербилирубинемии; инфекционных заболеваний; синдрома угнетения ЦНС; синдрома нарушения постнатальной адаптации (НПА). Также: потеря массы тела новорожденного к 3-м суткам жизни и сутки, на которые выписан/переведен на дальнейшее лечение.

Ультразвуковое и доплерометрическое исследование новорожденных выполнялось при помощи ультразвукового аппарата Samsung Medison V-20. Оценивали

УЗИ брюшной полости (наличие гепатомегалии), сердца (кардиомиопатия, врожденных пороков), тимуса (гипоплазия/тимомегалия). При нейросонографии оценивался диаметр рогов боковых желудочков, эхогенность перивентрикулярной зоны.

УЗИ беременным проводилось при помощи аппарата Philips EPIQ 5, GE Voluson S 6.

Расширенная фетометрия включала следующие параметры: бипариетальный диаметр головки (БПД); фронтоокципитальный диаметр (ФОД); окружность головы (ОГ); межполушарный диаметр мозжечка (МДМ); окружность живота (ОЖ); диаметр живота (ДЖ); длина правой и левой бедренной кости (ДБ); длина костей голени (ДГ); плечевой кости (ДП); длина стопы (ДС); наличие ядра окостенения бедренной кости (ядро Беклара) – фетометрические измерения проводились по стандартным методикам [4, 53].

При изучении анатомии плода оценивали: боковые желудочки мозга, лицевые структуры, профиль, большую цистерну головного мозга, глазницы, носогубный треугольник, длину носовой кости, позвоночник, легкие, желудок, 4-камерный срез сердца, кишечник, почки, мочевого пузыря.

Оценка экстраэмбриональных структур включала: расположение, количество сосудов, диаметр пуповины; описание локализации, толщины и структуры плаценты. Степень зрелости оценивалась по шкале P. Grannum и соавт. [67].

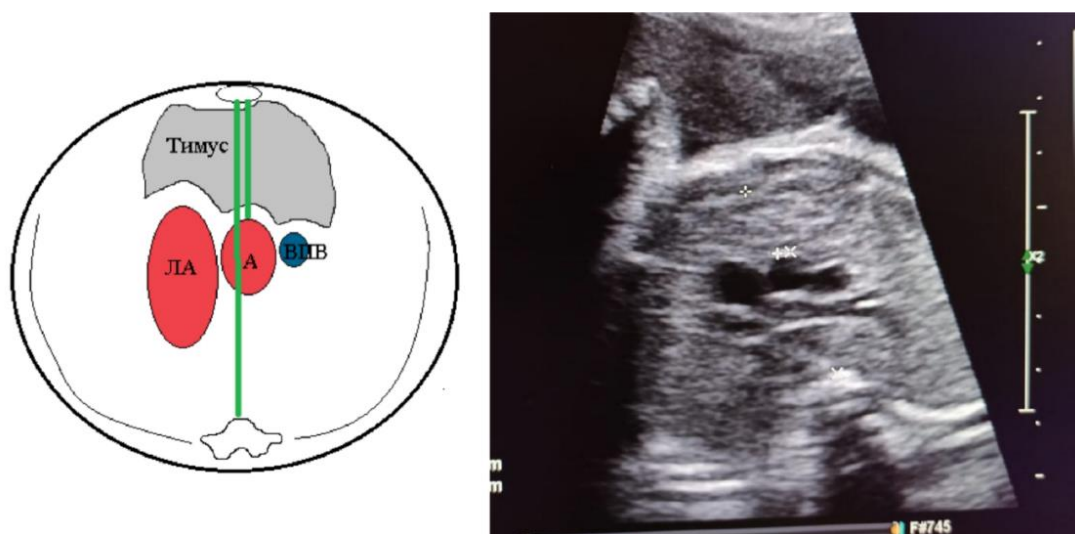
Количество околоплодных вод определяли измерением максимально-вертикального квадранта и четырехквadrантным методом определения индекса амниотической жидкости (ИАЖ) по таблице Moore T. R. [84].

Изучение гемодинамики проводилось с помощью доплеровского исследования кровотока в обеих маточных артериях, артериях пуповины путем вычисления пульсационного индекса (ПИ) [4, 54, 77, 100].

Коэффициенты пропорциональности телосложения: СДЖ/ДБ, ОГ/ОЖ, ДБ/ОЖ (для оценки ассиметричной формы макросомии) и предполагаемая масса плода (ПМП) рассчитывалась на УЗ аппарате в автоматическом режиме (формула Hadlock-4, расчет коэффициентов).

Оценка маркеров ДФ проводилась согласно проекту клиническим рекомендациям «Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение» (2020) [7], оценивались следующие параметры: мягкие ткани в области головы плода (выполнялись на стандартном срезе БПД, в теменной области), ПЖК на животе (на передней полуокружности брюшной стенки на 2 сантиметра латеральнее пупочного кольца), шеи (в области подзатылочной ямки), буккальный индекс (отношение межщечного диаметра к БПД в максимально удаленных точках щек на уровне углов рта). Кардиомегалия оценивалась при помощи измерения толщины межжелудочковой перегородки, стенки левого желудочка (на стандартном 4-камерном срезе). Гепатомегалия – при помощи измерения косо-вертикального размера правой доли печени. Диаметр пуповины измерялся на равноудаленном участке от пупочного кольца и плаценты [5]. Тимус измерялся на уровне стандартного среза через три сосуда, по методу Chaoui R. – измерением тимо-торакального отношения (индекса) – отношение переднезаднего диаметра тимуса к интраторакальному диаметру средостения [121]. Референсные нормы 0,40–0,44, для РФ нижняя граница ТТИ является 0,36 [4].

Переднезадний диаметр тимуса измерялся путем определения расстояния от внутреннего края грудины до передней стенки дуги аорты, интраторакальный диаметр средостения – от внутреннего края грудины до переднего края грудных позвонков плода (Рисунок 2.2). Всего при анализе были учтены 332 переменные.



Примечание – ЛА – легочная артерия, А – аорта, ВПВ – верхняя полая вена  
**Рисунок 2.2** – Измерение тимо-торакального индекса

### 2.3 Методы статистического анализа данных

Статистический анализ данных был выполнен с помощью программы IBM SPSS Statistics, version 26,0 for Windows (IBM Corporation, Somers, NY, USA), Jamovi, version 1.2.27, StatTech v.1.2.0 (номер регистрации 2020615715).

Категориальные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот. Все 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. Для количественных переменных с ненормальным распределением были рассчитаны медианы – Me (50%) и интерквартильные отклонения –  $Q_1$ – $Q_3$  (25–75%).

Учитывая ненормальное распределение показателей, различия в основной и контрольной группах оценивались с помощью непараметрических методов анализа для независимых групп – критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности при значениях ожидаемого явления менее 10 – выполнялось с помощью точного критерия Фишера, при значениях ожидаемого явления более 10 – с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнения между несколькими группами проводились с использованием критерия Краскела – Уоллиса для независимых выборок и попарного post-hoc анализа. Значимым считалось значение  $p < 0,5$ . Для исключения смешивающего влияния переменных друг на друга был использован регрессионный многофакторный анализ.

Сравнение группы «случай – контроль» проводилось методом matched case-control study или псевдорандомизацией по методу PSM (сопоставление оценок склонности).

Для оценки количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался параметр отношения шансов (Odds ratio) с 95%-м доверительным интервалом (ОШ; 95%-й ДИ). ОШ рассчитывались с указанием силы связи – V-Крамера (0,1–0,199 – слабая, 0,2–0,399 – средняя, 0,4–0,599 – относительно сильная, 0,6–0,799 – сильная).

Корреляция между переменными была проверена с помощью корреляционного анализа по методу  $\rho$  Спирмена. Оценка тесноты корреляционной связи оценивалась по шкале Чеддока (менее 0,1 – связь отсутствует, 0,1–0,3 – слабая, 0,3–0,5 – умеренная, 0,5–0,7 – заметная, 0,7–0,9 – высокая, более 0,9 – очень высокая). Вклад каждого отдельного фактора в дисперсию заболеваемости ДФ определялся по коэффициенту  $R^2$ . Оценка диагностической значимости количественных переменных при прогнозировании бинарного исхода, определялась методом анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Наконец, прогностическая модель вероятности наличия ДФ у плода (ДФ у новорожденного) была выполнена методом бинарной логистической регрессии с определением порогового значения логистической функции  $P$  (2.3) с помощью ROC-анализа. Перевод в упрощенную модель (2.4) был выполнен с помощью метода множественной линейной регрессии. При прогнозировании макросомии у беременных с СД – был применен метод дискриминантного анализа (2.5).

Уравнение прогностической модели с помощью метода бинарной логистической регрессии:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-z}}, \quad z = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n, \quad (2.3)$$

где  $P$  – вероятность формирования ДФ;

$e$  – основание натурального логарифма (число Эйлера);

$x_1 \dots x_n$  – значения факторов риска, измеренные в количественной, номинальной или порядковой шкале;

$a_0$  – константа уравнения;

$a_1 \dots a_n$  – коэффициенты.

Отбор независимых переменных выполнялся методом пошагового отбора. Статистическая значимость модели определялась с помощью критерия хи-квадрат. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии выбран показатель  $R^2$  Найджел-



керка. Пороговое значение определялось с помощью ROC-анализа. Характеристика влияния факторов на вероятность Р (формирования ДФ) была рассчитана с помощью метода скорректированного отношения шансов (Adjusted odds ratio).

Уравнение прогностической модели с помощью метода множественной линейной регрессии:

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n, \quad (2.4)$$

где  $y$  – вероятность формирования ДФ;

$x_1 \dots x_n$  – значения факторов риска, измеренные в количественной, номинальной или порядковой шкале;

$a_0$  – константа уравнения;

$a_1 \dots a_n$  – коэффициенты.

Уравнение прогностической модели с помощью метода дискриминантного анализа:

$$Y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n, \quad (2.5)$$

где  $Y$  – значение дискриминантной функции, характеризующее вероятность развития макросомии у беременных с СД;

$x_1 \dots x_n$  – значения факторов риска, измеренные в количественной, номинальной или порядковой шкале;

$a_0$  – константа уравнения;

$a_1 \dots a_n$  – коэффициенты.

Пороговое значение дискриминантной функции (константа дискриминации), бинарно разделяющая исследуемых на группы по риску развития определенного исхода, определялась как значение функции, равноудаленное от центроидов (средние значения  $y$  в группах). Статистическая значимость различий центроидов определялась при помощи коэффициента  $\lambda$  Уилкса.

Оценка прогностической значимости моделей основывалась на определении **чувствительности, специфичности и диагностической эффективности.**

### Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ

Нами были обследованы 162 беременных с СД и 125 – без СД. В основной группе было: 21% (34/162) беременных с СД 1-го типа, 12,3% (20/162) с СД 2-го типа и 66,7% (108/162) ГСД. При этом ГСД-Д – 42,6% (46/108), ГСД-И – 57,4% (62/108).

Решение объединить беременных с СД 1, СД 2 и ГСД в одну (основную) группу было принято в связи с тем, что несмотря на несколько различные схемы патогенеза данных типов СД, все они способствуют развитию схожего осложнения у плода, а именно – **симптомокомплекса диабетической эмбриофетопатии**.

Медиана возраста выявления СД 1-го типа составила 10,5 года [5,5–14,0]. СД 2-го типа – 28,0 [26,0–34,5]. ГСД – 11,5 недели беременности [9,2–18,0].

Инсулинотерапия (ИТ) была у 100% беременных с СД 1, 2.

Средний срок назначения ИТ пациенткам с СД 2 – 21,2 недели [14,0–29,3]. Средний срок назначения ИТ беременным с ГСД – 29,5 недели [24,2–35,0].

#### 3.1 Анамнез, течение беременности и родов

Медиана (Ме),  $Q_1$ – $Q_3$  [25–75%] полных лет у беременных с СД составила 30 [27–32] года, без СД – 29 [28–30], статистически значимых различий не выявлено,  $p = 0,06$ .

Данные о прегестационном ИМТ, частоте встречаемости избыточной массы тела и ожирения представлены в Таблице 3.1.

**Таблица 3.1** – Индекс массы тела исследуемых, частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения

Параметры	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), Ме, $Q_1$ – $Q_3$ [25–75%]	<b>25,7 [23,4–27,1]</b>	23,1 [21,6–24,1]	< 0,001*
Избыточная масса тела и ожирение, %(n)	<b>58,6 (95)</b>	25,6 (32)	< 0,001*
<i>Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p &lt; 0,05)</i>			

Показатели ИМТ были значимо выше у пациенток с СД. Избыточная масса тела и ожирение достоверно чаще встречались у беременных с СД,  $p < 0,001$ .

Общая прибавка массы тела за беременность и прибавка по триместрам представлена в Таблице 3.2.

**Таблица 3.2** – Прибавка массы тела женщин исследуемых групп, кг (Me, Q1–Q3 [25–75%])

Прибавка массы тела, кг	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Общая	13 [11–14]	13 [11–15]	0,8
I триместр	3 [2–5]	3 [2–5]	0,001*
II триместр	4 [3–6]	5 [2–6]	
III триместр	<b>6 [4–8]</b>	5 [3–5]	
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )			

Различий в общей прибавке веса (ОПВ) выявлено не было. При анализе прибавки массы тела по триместрам в контрольной группе наблюдалась равномерная прибавка массы тела за беременность в то время, как в основной – наибольшее количество кг было набрано за 3 триместр беременности ( $p = 0,001$ ).

Частота прегравидарной подготовки (ПГП) представлена в Таблице 3.3.

**Таблица 3.3** – Частота прегравидарной подготовки, % (n)

Параметры	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Прегравидарная подготовка	<b>15,4 (25)</b>	7,2 (9)	0,03*
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )			

ПГП значимо чаще наблюдалась в группе беременных с СД,  $p < 0,05$ .

Достоверные различия были выявлены также по частоте встречаемости соматических заболеваний: у беременных с СД – 67,2% (109/162) против 46,4% (58/125) без СД,  $p < 0,001$ .

Сведения об экстрагенитальных заболеваниях (ЭГЗ) по группам представлена в Таблице 3.4.

**Таблица 3.4** – Структура экстрагенитальных заболеваний, % (n)

Заболевания	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Артериальная гипертензия	<b>21,6 (35)</b>	7,2 (9)	< 0,001*
Щитовидная железа	<b>27,1 (44)</b>	9,6 (12)	< 0,001*
Желудочно-кишечный тракт	27,1 (44)	32,8 (41)	0,3
Легкие	6,7 (11)	4,8 (6)	0,5
Почки и мочеполовая система	12,9 (21)	5,6 (7)	0,06
Органы зрения	<b>31,5 (51)</b>	15,2 (19)	< 0,001*
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Артериальная гипертензия, заболевания щитовидной железы, глаз достоверно чаще встречались у беременных с СД (p < 0,05).

Сведения о менструальной функции представлены в Таблице 3.5.

**Таблица 3.5** – Менструальная функция

Параметры	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Менархе, полных лет (Me, Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> [25–75%])	13 [12–14]	13 [12–14]	0,9
Длительность цикла, дни (Me, Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> [25–75%])	30 [24–36]	30 [26–34]	0,8
Длительность менструации, дни (Me, Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> [25–75%])	4 [3–6]	5 [3–6]	0,9
Нерегулярность менструального цикла, % (n)	<b>39,5 (64)</b>	17,6 (22)	< 0,001*
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

По анализу менструальной функции обе группы были сопоставимы. Нарушения (нерегулярность) менструального цикла достоверно чаще встречалась у беременных с СД, p < 0,001. Частота гинекологических заболеваний и их структура представлены в Таблицах 3.6 и 3.7. Статистически значимых различий между группами выявлено не было (p > 0,05).

**Таблица 3.6** – Гинекологические заболевания в анамнезе, % (n)

Параметр	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Частота гинекологических заболеваний в анамнезе	52,4 (85)	59,2 (74)	0,3

**Таблица 3.7** – Структура гинекологических заболеваний в анамнезе, % (n)

Заболевания	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Миома матки	15,4 (25)	19,2 (24)	0,4
Эндометриоз	12,3 (20)	11,2 (14)	0,8
Заболевания шейки матки	14,8 (24)	20,8 (26)	0,2
Гиперпластические процессы эндометрия	15,4 (25)	14,4 (18)	0,9
Бесплодие	3,0 (5)	2,4 (3)	0,7
Синдром поликистозных яичников	<b>25,3 (41)</b>	7 (5,6)	< 0,001*
<i>Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p &lt; 0,05)</i>			

Гинекологические заболевания встречались с одинаковой частотой в обеих группах ( $p > 0,05$ ). Различия были только в частоте синдрома поликистозных яичников (СПЯ), которая достоверно чаще отмечалась у беременных с СД ( $p < 0,001$ ). Данные о репродуктивной функции представлены в Таблице 3.8.

**Таблица 3.8** – Репродуктивная функция

Параметры	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Первородящие, % (n)	77,7 (126)	71,2 (89)	0,2
Аборт в анамнезе, % (n)	17,3 (28)	25,6 (32)	0,08
Неразвивающаяся беременность, % (n)	7,4 (12)	6,4 (8)	0,7
Возраст начала половой жизни, Ме	18,0	18,5	0,2

По паритету обе группы были сопоставимы. Различия не выявлены ( $p > 0,05$ )

Структура осложнений 1 триместра беременности представлена в Таблице 3.9.

**Таблица 3.9** – Структура осложнений I триместра, % (n)

Осложнения	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Без осложнений	52,4 (85)	55,2 (69)	0,7
Токсикоз	22,8 (37)	24,0 (30)	0,8
Угроза прерывания	13,0 (21)	10,4 (13)	0,5
ОРВИ	3,08 (5)	4,8 (5)	0,9
Анемия	17,3 (28)	9,6 (12)	0,06

Осложнения I триместра встречались с одинаковой частотой у женщин обеих групп. Достоверных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Осложнения II триместра беременности представлены в Таблице 3.10.

**Таблица 3.10** – Структура осложнений II триместра, % (n)

Осложнения	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Без осложнений	34,0 (55)	31,2 (39)	0,8
Угроза прерывания	12,9 (21)	9,6 (12)	0,4
Истмико-цервикальная недостаточность	5,5 (9)	5,6 (7)	0,9
ОРВИ	4,3 (7)	6,4 (8)	0,8
Анемия	14,1 (23)	9,6 (12)	0,2

Достоверных различий выявлено не было.

Представленные осложнения встречались с одинаковой частотой у женщин обеих групп ( $p > 0,05$ ).

Осложнения III триместра беременности представлены в Таблице 3.11.

**Таблица 3.11** – Структура осложнений III триместра, % (n)

Осложнения	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Без осложнений	37,0 (60)	36,8 (46)	0,9
Угроза преждевременных родов	14,1 (23)	7,2 (9)	0,06
Преэклампсия	<b>23,4 (38)</b>	12,8 (16)	<b>0,02*</b>
ОРВИ	1,85 (3)	4,8 (6)	0,8
Анемия	<b>23,4 (38)</b>	12,0 (15)	<b>0,01*</b>
<i>Примечание – * – различия показателей статистически значимы (<math>p &lt; 0,05</math>)</i>			

Осложнения III триместра беременности были у 63,0% (102/162) беременных основной против 63,2 % (79/125) контрольной группы.

Преэклампсия и анемия – достоверно чаще осложняли течение 3-го триместра у беременных с СД,  $p = 0,02$ .

Данные о степени перинатального риска по группам представлены в Таблице 3.12.

**Таблица 3.12** – Распределение обследованных беременных по степени перинатального риска, % (n)

Осложнения	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Низкий	5,5 (9)	<b>30,2 (49)</b>	0,001*
Умеренный	66,6 (108)	54,4 (68)	
Высокий	<b>27,7 (45)</b>	6,4 (8)	
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

При определении степени перинатального риска (баллы) между группами были выявлены статистически значимые различия (p = 0,001). Низкий риск (до 15 баллов) был выявлен всего у 5,5% беременных с СД, в то время как в контрольной группе он составил 30,2%. Частота по среднему риску в основной и контрольной группах была сопоставима. По частоте высокого риска отмечено существенное превышение в основной группе.

Факторы риска макросомии были распределены на анамнестические, модифицируемые и немодифицируемые – Таблица 3.13.

**Таблица 3.13** – Факторы риска макросомии

Факторы	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
<b>Анамнестические, % (n)</b>			
Крупный плод в анамнезе	5,5 (9)	8,8 (11)	0,3
Увеличение массы тела между беременностями более 4–5 кг	8,0 (13)	5,6 (7)	0,4
Отец/мать родились массой тела более 4000 г	14,1 (23)	12,8 (16)	0,7
Переносимая беременность в анамнезе	6,7 (11)	12,8 (16)	0,1
<b>Немодифицируемые</b>			
Возраст, полных лет (Me)	30	29	0,06
Рост, см (Me)	172	170	0,2
Мужской пол плода, % (n)	54,3 (88)	56,8 (71)	0,7
<b>Модифицируемые</b>			
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (Me)	<b>25,7</b>	23,1	< 0,001*
Избыточная масса тела и ожирение, % (n)	<b>58,6 (95)</b>	25,6 (32)	< 0,001*

Продолжение таблицы 3.13

Факторы	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
<b>Физическая активность во время беременности**, % (n)</b>			
Низкая	<b>52,5 (85)</b>	27,2 (34)	< 0,001*
Умеренная	34,6 (56)	59,2 (74)	
Высокая	12,9 (21)	13,6 (17)	
Общая прибавка массы тела за беременность, кг (Me)	13	13	0,8
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05); ** – рекомендуемый объем активности при отсутствии противопоказаний составляет не менее 150–270 минут в неделю (аэробные физические нагрузки (ходьба) не менее 25–35 минут в день) [7]			

К значимым факторам макросомии можно отнести: ИМТ матери до беременности/наличие избыточной массы тела и ожирения, низкую физическую активность во время беременности.

Сведения о сроках и методах родоразрешения представлены в Таблицах 3.14, 3.15, 3.16.

**Таблица 3.14** – Сроки родоразрешения, нед.

Параметры	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Me (50%)	39,1	39,6	0,7
Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> [25–75%]	38,0–40,2	39,0–40,3	
Разброс значений	35,5–42,3	36,4–42,5	

**Таблица 3.15** – Метод родоразрешения, % (n)

Осложнения	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Вагинальные роды	72,2 (117)	81,6 (102)	0,08
Кесарево сечение	<b>27,7 (45)</b>	17,6 (22)	0,04*
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Раньше 37,0 недель в основной группе родились 14,8% (24/162) детей. В контрольной – 12,5% (10/125), p = 0,1. Переношенная беременность (более 41 нед. +



6 дней) наблюдалась у 4,3% (7/162) пациенток основной против 12% (15/125) беременных контрольной группы ( $p = 0,02$ ).

**Таблица 3.16** – Методы родоразрешения, % (n)

Осложнения	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Программированные роды	<b>42,6 (69)</b>	17,6 (22)	< 0,001*
Оперативные вагинальные роды	1,85 (3)	2,5 (2)	0,9
Плановое кесарево сечение	<b>22,2 (36)</b>	8,0 (10)	0,003*
Экстренное кесарево сечение	6,2 (10)	9,6 (12)	0,3
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )			

Достоверных различий не было выявлено и в продолжительности 1-го периода родов, которая в основной группе составила 7,3 (6,1–8,5) часа, в контрольной – 7,0 (5,5–8,3) часов ( $p > 0,05$ ). Безводный промежуток в основной группе был 4,3 (2,2–6,5), в контрольной – 5,1 (1,5–8,5) часов ( $p > 0,05$ ).

Абдоминальное родоразрешение достоверно чаще было выполнено у беременных с СД,  $p = 0,04$ .

Индукция родов с помощью амниотомии проводилась в основной группе у 36,4% (59/162) беременных, в контрольной у 15,2% (19/125),  $p < 0,001$ . Родостимуляция окситоцином применялась с одинаковой частотой в обеих группах: у 19,1% (31/162) беременных с СД против 18,4% (23/125) без СД,  $p = 0,8$ .

Программированные роды, плановое кесарево сечение (КС) достоверно чаще встречались у беременных с СД,  $p < 0,05$ .

Основные осложнения родов представлены в Таблице 3.17.

Аномалии родовой деятельности, мекониальные воды, разрыв влагалища, промежности – достоверно чаще встречались у беременных с СД ( $p < 0,05$ ). Клинически узкий таз отмечался у 1,8% пациенток основной группы, что было связано с макросомией плода.

Осложнения послеродового периода (дефект последа) встречались у 14,8% беременных (24/162) основной и у 21,6% пациенток (27/125) контрольной групп,  $p = 0,7$ . Кровотечение в раннем послеродовом периоде встречалось с одинаковой

частотой в обеих группах: 16,6% (27/162) в основной против 16,8 (21/125) в контрольной,  $p=0,8$ .

**Таблица 3.17** – Осложнения родов, % (n)

Осложнения	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Преждевременное излитие околоплодных вод (искл. случаи преждевременных родов, планового КС)	27,7 (45)	24,8 (31)	0,5
Аномалии родовой деятельности	<b>27,1 (40)</b>	16,8 (21)	0,03*
Острая гипоксия	6,4 (8)	5,6 (7)	0,7
Клинически узкий таз	1,8 (3)	0,8 (1)	0,8
Разрыв влагалища	<b>35,2 (57)</b>	23,2 (29)	0,03*
Разрыв шейки матки	8,6 (14)	7,2 (9)	0,7
Разрыв промежности	<b>30,2 (49)</b>	16,0 (20)	0,03*
Мекониальные воды	<b>28,3 (46)</b>	16,8 (21)	0,03*
Вакуум-экстракция	1,23 (2)	1,6 (2)	0,8
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )			

Перинатальной смертности в группах не было, родилось 287 детей.

Основные антропометрические данные новорожденных, и оценка по шкале Апгар представлены в Таблице 3.18.

**Таблица 3.18** – Сведения о новорожденных, Me, Q1–Q3 [25–75%]

Осложнения	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Рост, см	<b>53,0 [49,0–56,5]</b>	51,5 [50–53,5]	0,01*
Масса, кг	<b>3855 [3430 – 4255]</b>	3560 [3250 – 3870]	< 0,001*
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	<b>7,0 [6,0–9,0]</b>	8,0 [7,0–10,0]	< 0,001*
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы	<b>8,0 [6,0–9,0]</b>	9,0 [8,0–10,0]	< 0,001*
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )			

Статистически значимые различия были выявлены при анализе роста, массы новорождённых и оценки состояния по шкале Апгар.

Диабетическая фетопатия (ДФ) была верифицирована у 32,7% (53/162) новорожденных от матерей с СД. Медиана срока выявления признаков ДФ на УЗИ составила 33,0 недель беременности [Q1–Q3 = 27,5–34,0]. Частота рождения крупного плода в основной группе – 48,1% (78/162), в контрольной – 20,8 (26/125). ОШ = 3,5, 95%-й ДИ: 2,0–6,0,  $p < 0,001$ .

При оценке взаимосвязи массы тела новорожденного и ИМТ матери была выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь ( $\rho = 0,464$ ,  $p < 0,001$ ).

Подробные сведения о состоянии новорожденных от матерей с СД и осложнениях раннего неонатального периода описаны в главе 5.

### **Резюме**

При оценке клинико-anamнестических данных большая часть параметров значимо не отличались между группами. Достоверные отличия беременных с СД от соматически здоровых женщин: двукратно увеличенная частота избыточной массы тела и ожирения (58,6% против 25,6%); других экстрагенитальных заболеваний: троекратно – АГ (21,6% против 7,2%), щитовидной железы (27,1% против 9,6%) и двукратно – глаз (31,5% против 15,2%); увеличенная частота гинекологических заболеваний – СПЯ (25,3% против 7%). Достоверно более частыми осложнениями беременности были: ПЭ (23,4% против 12,8%) и анемии (23,4% против 12%), что может быть причиной увеличения частоты оперативных родов (27,7% против 17,6%), программированных родов (42,6% против 17,6%), в том числе в связи с «мекониальными водами» (28,3% против 16,8%). У беременных основной группы отмечен рост акушерского травматизма: разрывы влагалища (35,2% против 23,2%), промежности (30,2% против 16,0%), вероятно, в связи с повышенной частотой рождения крупного плода: у беременных с СД – 48,1% против 20,8% – у соматически здоровых женщин ( $p < 0,001$ ).

К значимым факторам макросомии можно отнести: прегестационный ИМТ  $> 25,0$  кг/м<sup>2</sup>, низкую физическую активность во время беременности, неравномерную прибавку массы тела в 3-м триместре беременности ( $p < 0,05$ ).

Вероятность рождения крупного плода у беременных с СД в 3,5 раз выше, чем у соматически здоровых беременных (ОШ = 3,5, 95%-й ДИ: 2,0–6,0,  $p < 0,001$ ) и составляет 48,1%.

Все статистически значимые различия между группами были связаны с основным состоянием беременных 1-й (основной) группы – сахарным диабетом, следовательно, являлись звеньями одной патогенетической цепи. Confounding factors (факторы, искажающие результаты исследования) были проверены методом стратификации, что позволило нам сделать вывод о сопоставимости обследованных беременных и продолжить дальнейший сравнительный анализ по антенатальному изучению особенностей роста плодов (фетометрии), внутренних органов, экстраэмбриональных структур, УЗ-маркеров ДФ.

## Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

### 4.1 Особенности роста плода при сахарном диабете у матери во втором триместре (19–21-я недели). Ранние ультразвуковые предикторы макросомии и диабетической фетопатии

Для оценки роста плодов при СД матери было выполнено динамическое определение размеров головы, туловища, конечностей и внутренних органов плода.

Средние размеры бипариетального диаметра (БПД), фронтальноокципитального диаметра (ФОД), межмозжечкового диаметра (МДМ) в 19–21-й неделе беременности у исследуемых представлены в Таблице 4.1.

**Таблица 4.1** – Размеры головы плода, мм (Me, Q1–Q3 [25–75%])

Параметры	Клинические группы		P
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
БПД	51,3 [48,5–53,2]	50,2 [46,5–54,7]	0,2
ФОД	67,5 [60,2–71,6]	68,2 [59,3–73,7]	0,4
МДМ	21,5 [19,2–22,7]	22,1 [19,5–23,0]	0,7

Данные измерений головы плода у 100% беременных основной и контрольной групп находились в интервале 25–75 перцентилей (П).

Статистически значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Сведения об окружности живота (ОЖ), среднего диаметра живота (СДЖ) представлены в Таблицах 4.2, 4.3.

**Таблица 4.2** – Размеры живота плода, мм (Me, Q1–Q3 [25–75%])

Параметры	Клинические группы		P
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
ОЖ	158,5 [142,2–168,5]	162,2 [134,5–180,7]	0,08
СДЖ	52,7 [48,7–57,6]	51,0 [49,2–56,4]	0,09

Значения параметров не выходили за пределы 25–75П.

Различия в измерениях ОЖ были не значимы ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 4.3** – Распределение исследуемых по процентилю размеров живота (ОЖ), % (n)

Параметры	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
10–25П	4,3 (7)	4,8 (6)	0,8
25–75П	90,7 (147)	91,2 (114)	
75–90П	5,0 (8)	4,0 (5)	

Диаметр плеча (ДП) и диаметр бедра (ДБ) у 100% плодов основной и контрольной групп находились в интервале 25–90П. Коэффициент ДБ/ОЖ был снижен у 2,4% (4/162) плодов основной и у 3,7% (6/125) контрольной групп. Отклонений в коэффициенте ОГ/ОЖ ни в одной группе выявлено не было. ПМП (формула Hadlock-4) всех плодов была в интервале 25–60П. Медиана массы плода в основной группе – 453,2 г. В контрольной – 475,5 г ( $p > 0,05$ ).

Для изучения информативности, достоверности и воспроизводимости ранних УЗ предикторов макросомии и фетопатии мы также измеряли их в группе контроля. Данные представлены в Таблице 4.4.

**Таблица 4.4** – Ранние УЗ маркеры макросомии и фетопатии, % (n)

Параметры	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Увеличение ПЖК в обл. шеи	4,3 (7)	3,2 (4)	0,7
Увеличение ПЖК в обл. головы	1,2 (2)	1,6 (2)	0,8
Увеличение ПЖК в обл. живота	2,4 (4)	1,6 (2)	0,8
Увеличение преназальной складки	–	2,4 (3)	–
Увеличение буккального индекса	–	–	–
Увеличение толщины ПЖ	0,6 (1)	–	–
Увеличение размеров печени (КВР, передне-задний диаметр)	<b>1,8 (3)</b>	–	–
Кардиомегалия (увеличение т. МЖП, т. ЛЖ)	<b>1,2 (2)</b>	–	–
Увеличение толщины плаценты	<b>15,4 (25)</b>	3,2 (4)	< 0,001*
Увеличение диаметра пуповины	<b>1,2 (2)</b>	–	–
Уменьшение ТТИ	<b>36,4 (59)</b>	8,8 (11)	< 0,001*

*Примечание* – \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ); ПЖК – подкожно-жировая клетчатка, ПЖ – поджелудочная железа, КВР – косой-вертикальный размер, т. МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, т. ЛЖ – толщина левого желудочка, ТТИ – тимо-торакальный индекс

Достоверные различия были выявлены в таких критериях как: увеличение толщины плаценты, уменьшение тимо-торакального индекса.

Гепатомегалия, кардиомегалия, увеличение диаметра пуповины встречались только у плодов основной группы (у беременных с СД 1-го типа). Увеличение пре-назальной складки – только у плодов контрольной группы.

Воспроизведение (визуализация) у 75% исследуемых таких параметров как: толщина поджелудочной железы, оценка буккального индекса были затруднительными в связи с особенностями положения, частыми шевелениями плода во время проведения исследования.

Сведения об оценке ИАЖ представлены в Таблице 4.5.

**Таблица 4.5** – Распределение исследуемых по количеству объема околоплодных вод при проведении 2 скринингового исследования, % (n)

<i>Параметры</i>	<i>Клинические группы</i>		<i>p</i>
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Маловодие	9,9 (16)	11,2 (14)	0,9
Нормоводие	79,6 (129)	79,2 (99)	
Многоводие	10,5 (17)	9,6 (12)	

Нормоводие, маловодие, многоводие встречалось с одинаковой частотой в обеих группах, достоверных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

При оценке кровообращения в системе мать–плацента–плод были получены следующие сведения: в основной группе нарушение кровообращения (НК) в маточных артериях (1а степень) встречалось у 22,2% (36/162), НК в артериях пуповины (1б степень) – у 11,1% (18/162), НК в маточных артериях и артериях пуповины (2 степень) – у 4,3% (7/162).

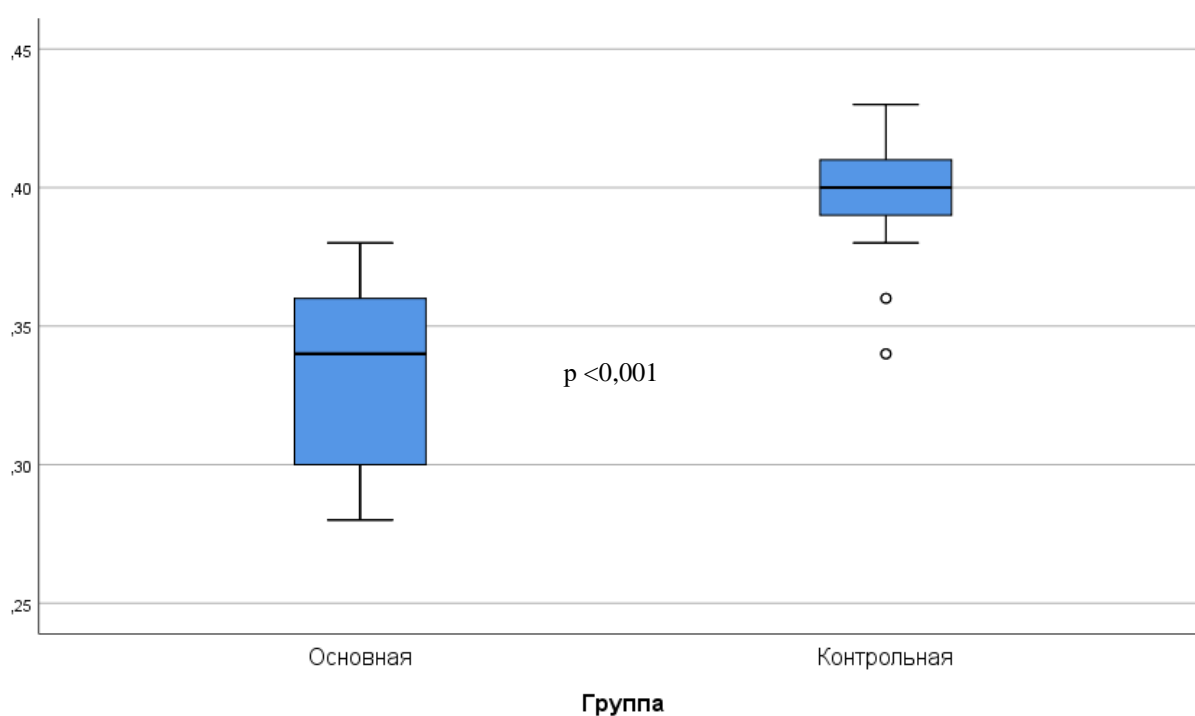
В контрольной группе у 9,6% (12/125) – НК 1а степени, 2,4% (3/125) – НК-1б степени. Различия были статистически значимы,  $p < 0,001$ .

Для изучения размеров тимуса у плодов от матерей с СД был определен ТТИ. Нижняя граница нормы для РФ – 0,36 [4]. Сведения о средних значениях показателя ТТИ представлены в Таблице 4.6.

**Таблица 4.6** – Показатели ТТИ у обследуемых

Параметры ТТИ	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Me (50%)	<b>0,34</b>	0,40	<0,001*
Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> [25–75%]	0,30–0,36	0,39–0,41	
Разброс значений	0,28–0,38	0,36–0,43	
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Показатели ТТИ у плодов матерей с СД были существенно ниже, чем у здоровых плодов. Медианы значений составляли 0,34 – у беременных с СД и 0,40 – без СД (Рисунок 4.1).

**Рисунок 4.1** – Сравнение размера тимо-торакального индекса плода в 19–21-й неделе гестации

Учитывая значительную разницу в ИМТ между группами, при сравнении размеров тимуса мы также использовали метод многофакторного регрессионного анализа, чтобы исключить смешивающее влияние показателей на размер тимуса. Тем не менее разница в размерах ТТИ плода оставалась значительной (p < 0,05). Другими словами, хотя медиана ИМТ была выше у беременных с диабетом, медиана размера тимуса у плодов была меньше, чем в контрольной группе.



### Резюме к подразделу 4.1

Темпы роста плодов от матерей с СД во втором триместре (19–21 нед.) незначительно отличаются от роста здоровых плодов,  $p > 0,05$ .

Нарушения кровообращения в маточных и/или плацентарных артериях достоверно чаще встречалось у беременных с СД (37,6% против 12,0%,  $p < 0,001$ ).

Значимые различия среди ранних маркеров ДФ (обнаруживаемых с 19-й недели беременности) были выявлены в таких параметрах, как: увеличение толщины плаценты (15,4% против 3,2%, ОШ = 5,3, 95%-й ДИ: 5,3 – 15,7,  $p < 0,001$ ), уменьшение ТТИ (0,34 против 0,40,  $p < 0,001$ ). Гипоплазия тимуса достоверно чаще встречалась у беременных с СД (36,4% против 8,8%, ОШ = 5,9, 95%-й ДИ: 2,9–15,9,  $p < 0,001$ ). Кардиомегалия (1,2%) и гепатомегалия (1,8%) встречались только в основной группе (у беременных с СД 1).

При выполнении 2-го скрининга к ранним, хорошо воспроизводимым, предикторам (маркерам) ДФ можно отнести: гепатомегалию, кардиомегалию, плацентомегалию и сниженный размер ТТИ/гипоплазию тимуса ( $p < 0,001$ ).

### 4.2 Особенности темпов роста плода в третьем триместре беременности при сахарном диабете у матери

Средние размеры БПД, ФОД, МДМ в 29–33-й недели беременности у исследуемых представлены в Таблице 4.7.

**Таблица 4.7** – Размеры головы плода, мм (Me, Q1–Q3 [25–75%])

Параметры	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
БПД	79,5 [73,7–84,2]	81,2 [75,5–83,7]	0,1
ФОД	104,5 [98,3–103,3]	102,2 [99,5–102,7]	0,2
МДМ	37,5 [35,7–41,2]	38,2 [36,5– 40,0]	0,1
Примечание – * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )			

Данные измерений головы плода у 100% плодов беременных основной и контрольной групп находились в интервале 25–90П. Статистически значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

Сведения о размерах живота плодов исследуемых групп представлены в Таблицах 4.8, 4.9.

**Таблица 4.8** – Размеры живота плода, мм (Me, Q1–Q3 [25–75%])

Параметры	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
ОЖ	294,5 [261,2–302,5]	274,2 [264,5–284,7]	0,001*
СДЖ	98,1 [82,1–92,4]	87,9 [83,2–91,5]	0,001*
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Темпы роста параметров ОЖ, СДЖ значимо увеличены у плодов матерей с СД по сравнению с темпами роста размеров живота плодов контрольной группы, p = 0,001.

**Таблица 4.9** – Распределение исследуемых по процентилю размеров живота, % (n)

Окружность живота, процентиль	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Менее 25	6,7 (11)	4,8 (6)	< 0,001*
25–75	68,5 (111)	<b>88,0 (110)</b>	
75 и более	<b>24,7 (40)</b>	7,2 (9)	
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Увеличение ОЖ достоверно чаще отмечалось у беременных с СД. Различия в измерениях ОЖ были значимы (p < 0,001).

Показатели ДБ и ДП у 100% плодов основной и контрольной групп находились в интервале 25–90П. При анализе показателей пропорциональности телосложения были получены следующие различия: коэффициент ДБ/ОЖ был снижен (10–25П) у 8,6% (14/162) плодов основной против 2,4% (3/125) контрольной групп (p = 0,05). Снижение коэффициента ОГ/ОЖ отмечалось только в основной группе – у 13,5 (22/162) плодов.

УЗ-признаки-предикторы ДФ и макросомии в 29–33 недели беременности представлены в Таблице 4.10.

**Таблица 4.10** – Ультразвуковые критерии диабетической фетопатии и макросомии в 29–33 недели беременности, % (n)

Параметры	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Увеличение ПЖК в обл. шеи	1,85 (3)	1,6 (2)	0,8
Увеличение ПЖК в обл. головы	<b>18,5 (30)</b>	3,2 (4)	< 0,001*
Увеличение ПЖК в обл. живота	8,4 (14)	–	–
Увеличение буккального индекса	2,4 (4)	3,2 (4)	0,7
Диспропорция телосложения	8,6 (14)	2,4 (3)	0,05
Увеличение размеров печени	<b>23,4 (38)</b>	3,2 (4)	< 0,001*
Кардиомегалия	3,7 (6)	0,8 (1)	0,2
Плацентомегалия	<b>20,9 (34)</b>	12,0 (15)	0,03*
Увеличение диаметра пуповины	<b>19,7 (32)</b>	6,4 (8)	0,002*
Уменьшение ТТИ	<b>40,8 (66)</b>	11,2 (14)	< 0,001*
Многоводие	<b>53,7 (87)</b>	18,4 (23)	< 0,001*
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Увеличение ПЖК на голове плода, гепатомегалия, плацентомегалия, увеличение диаметра пуповины, снижение ТТИ и многоводие – достоверно чаще встречались у беременных с СД, p < 0,05.

Данные о ПМП представлены в Таблице 4.11.

**Таблица 4.11** – Предполагаемая масса плода на 29–33-й неделе беременности, г (Me, Q1–Q3 [25–75%])

Клинические группы		p
СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
1840 [1525–2150]	1767 [1375–2025]	< 0,001*
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)		

Наибольшая ПМП была в группе беременных с СД, p < 0,001.

При оценке кровообращения в системе мать–плацента–плод (в 29–33 недель) были получены следующие сведения: в основной группе нарушение кровообраще-

ния (НК) в маточных артериях (1а степень) встречалось у 23,4% (38/162), НК в артериях пуповины (1б степень) – у 11,7% (19/162), НК в маточных артериях и артериях пуповины (2 степень) – у 4,3% (7/162). В контрольной группе у 13,6% (17/125) – НК 1а, 5,6% (7/125) – НК-1б. Различия были статистически значимы,  $p < 0,001$ .

Сведения о размерах тимуса (ТТИ) представлены в Таблице 4.12.

**Таблица 4.12** – Показатели ТТИ в 29–33 недели гестации

Параметры ТТИ	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Me (50%)	<b>0,35</b>	0,42	< 0,001*
Q1–Q3 [25–75%]	<b>0,32–0,36</b>	0,38–0,44	
Разброс значений	<b>0,28–0,41</b>	0,36–0,44	
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )			

Показатели ТТИ у плодов от матерей с СД были существенно ниже, чем у здоровых плодов,  $p < 0,001$ .

Значения ТТИ при разных типах СД представлены в Таблице 4.13.

**Таблица 4.13** – Показатели ТТИ плода у беременных с СД

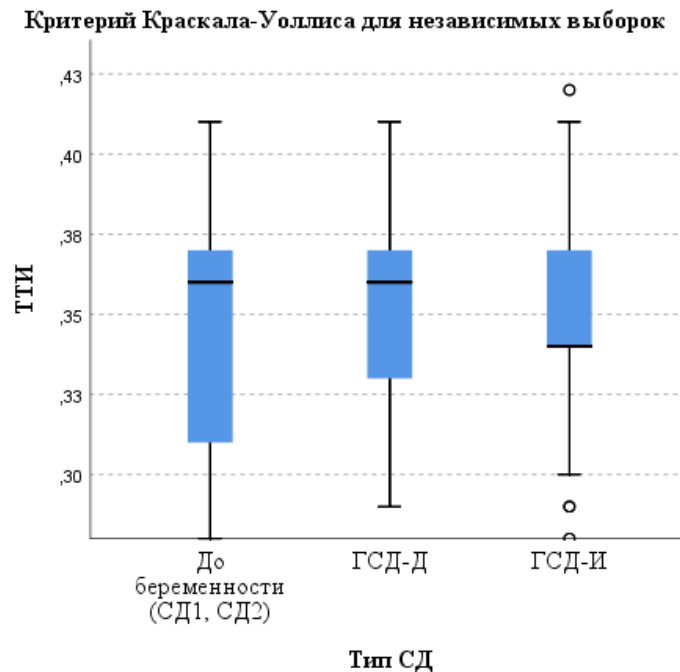
СД, группы	ТТИ		p
	Me (50%)	Q1–Q3 (25–75%)	
СД до беременности (n = 54)	0,36	0,31–0,37	0,6
ГСД-Д (n = 46)	0,36	0,33–0,37	
ГСД-И (n = 62)	0,34	0,34–0,37	

При сравнении средних значений ТТИ плода у беременных с разными типами СД различий не выявлено (Рисунок 4.2).

В ходе проведенного исследования также были оценены гендерные различия размера тимуса плодов: при сравнительном анализе ТТИ в зависимости от пола плода статистически значимых различий получено не было ( $p > 0,05$ ).

При анализе УЗИ перед родами достоверные различия были выявлены в таких показателях как: увеличение окружности живота более 75П – у 43,8 % (71/162) плодов беременных СД против 14,4% (18/125) плодов здоровых беременных

( $p < 0,001$ ). Гепатомегалия – 22,2% (36/162) плодов матерей с СД. Плацентомегалия была выявлена у 15,4% (25/162) беременных с СД против 12,0% (15/125) без СД ( $p = 0,5$ ). Увеличение диаметра пуповины – 19,1% (31/162) СД против 10,4% (13/125) без СД ( $p = 0,04$ ). Оценка ТТИ перед родами была выполнена не всем обследованным, ввиду особенностей положения плода и ограниченного времени исследования, снижение ТТИ было отмечено у 37,4% (49/131) плодов беременных с СД против 9,4% (9/95) плодов контрольной группы ( $p < 0,001$ ).



**Рисунок 4.2** – Показатели тимо-торакального индекса плода при разных типах сахарного диабета у матери

Такой маркер ДФ и макросомии как увеличение ПЖК головы плода, не всегда можно было измерить, ввиду особенностей положения плода перед родами (низкое расположение головы плода в тазу матери). Но наличие «двойного контура головки» достоверно чаще (встречалось в группе беременных с СД. Увеличение ПЖК на животе плода более 5 мм на УЗИ перед родами было отмечено у 9,8% (16/162) плодов от матерей с СД против 2,4% (3/125) плодов беременных без СД ( $p = 0,01$ ). Многоводие – 35,1% (57/162) против 16,8% (21/125),  $p < 0,001$ . При фетометрии перед родами ПМП > 75П была у 53,7% (87/162) основной против 18,4% (23/125) контрольной группы ( $p = 0,001$ ). Диспропорция телосложения у плодов от

матерей с СД (СДГ/БПД, СДЖ/ДБ) – 29,0% (47/162), против 5,6% (7/125) без СД (ОШ = 6,8, 95%-й ДИ: 2,9–15,8,  $p < 0,001$ ). Диагноз на УЗИ крупный плод и/или тенденция к крупному плоду достоверно чаще встречался у беременных с СД (53,7% против 18,4%; ОШ = 3,8, 95%-й ДИ: 3,0–8,9,  $p < 0,001$ ).

#### **Резюме к подразделу 4.2**

К значимым различиям в темпах роста плодов матерей с СД в третьем триместре, начиная с 29-й недели, можно отнести: увеличение параметров ОЖ (294,5 мм против 274,2 мм), СДЖ (98,1 мм против 87,9 мм),  $p = 0,001$ ; Максимальные различия в опережении темпов роста живота у плодов от матерей с СД были выявлены к концу третьего триместра (43,8% против 14,4%; ОШ = 4,6; 95%-й ДИ: 2,5–8,3;  $p < 0,001$ ), Значимое снижение коэффициентов пропорциональности телосложения также отмечалось в конце третьего триместра (29,0% против 5,6%; ОШ = 6,8; 95%-й ДИ: 2,9–15,8;  $p < 0,001$ ) Таким образом, опережение темпов роста живота и диспропорция телосложения достоверно указывают на то, что асимметричная макросомия – характерный признак ДФ.

Начиная с 29-й недели предполагаемая масса плода (ПМП) при СД матери была достоверно больше, чем у плодов контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

Достоверно чаще встречались у беременных с СД:

- гепатомегалия (23,4% против 3,2%; ОШ = 7,4; 95%-й ДИ: 2,8–19,4;  $p < 0,001$ );
- увеличение толщины плаценты (20,9% против 12,0%; ОШ = 1,9; 95%-й ДИ: 1,0–3,7;  $p < 0,001$ );
- увеличение диаметра пуповины (19,7% против 6,4%; ОШ = 3,6; 95%-й ДИ: 1,5–8,1;  $p < 0,001$ );
- снижение ТТИ (40,8% против 11,2%; ОШ = 6,0; 95%-й ДИ: 3,1–11,4;  $p < 0,001$ );
- увеличение ПЖК на голове плода (18,5% против 3,2%; ОШ = 6,4; 95%-й ДИ: 2,2–18,6;  $p < 0,001$ );
- нарушение маточно-плацентарного кровотока (39,5% против 17,6%; ОШ = 3,0; 95%-й ДИ: 1,7–5,3;  $p < 0,001$ );

многоводие (53,7% против 18,4%; ОШ = 5,1; 95%-й ДИ: 2,9–8,9;  $p < 0,001$ ).

При сравнении размеров тимуса у беременных с разными типами СД – различий не выявлено. Значения ГТИ были схожими (0,35), что достоверно ниже, чем в группе контроля (0,42),  $p < 0,001$ .

## Глава 5. ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ И МАКРОСОМИИ

С целью определения значимых пренатальных (УЗ-маркеров) факторов риска ДФ и разработки прогностической модели вероятности формирования ДФ был выполнен анализ данных показателей у детей с постнатальным диагнозом «синдром новорожденного от матери с сахарным диабетом» (ДФ) и детей без ДФ по методу «случай – контроль» (копия – пара, см. главу 2).

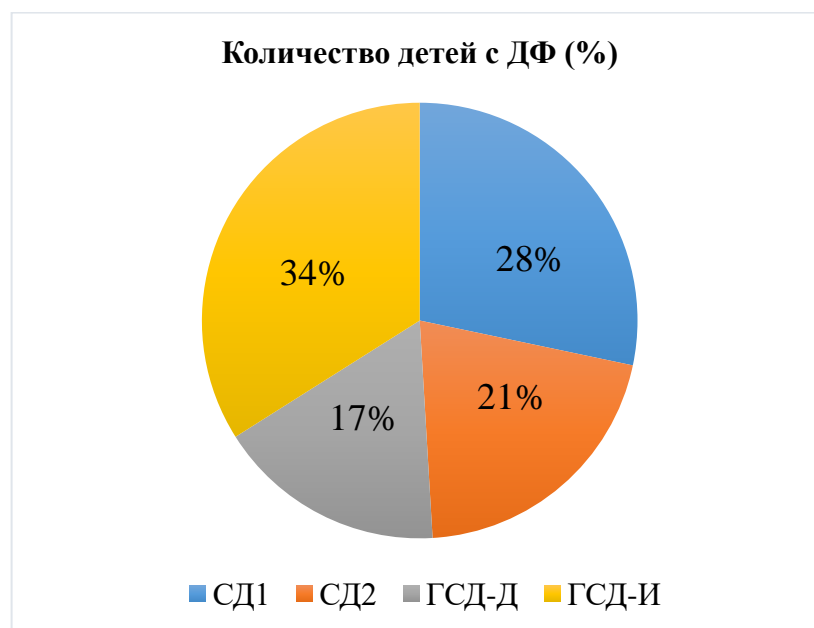
### 5.1 Факторы риска и УЗИ признаки диабетической фетопатии

Частота ДФ при разных типах СД представлена в Таблице 5.1, на Рисунке 5.1.

**Таблица 5.1** – Частота встречаемости диабетической фетопатии в зависимости от типа сахарного диабета

Параметры	Тип СД			
	СД 1	СД 2	ГСД-Д	ГСД-И
Число детей с ДФ (n)	15	11	9	18

Наибольшая частота рождения детей с ДФ наблюдалась при СД 1 и ГСД-И. Несколько реже встречалась у матерей с СД 2 и ГСД-Д.



**Рисунок 5.1** – Частота встречаемости диабетической фетопатии в зависимости от типа сахарного диабета



Средний возраст матери у детей с ДФ составил 30,0 [27,0–32,0] года, у детей без ДФ – 30,5 [28–33], достоверных различий не выявлено,  $p = 0,3$ . ИМТ матери у детей с ДФ – 25,7 [23,4–27,5], без ДФ – 25,1 [22,5–26,4] кг/м<sup>2</sup>,  $p = 0,1$ .

Планирование беременности (ПГП) наблюдалось с большей частотой в когорте ДФ-: 35,8% (19/53) против 11,3% (6/53) ДФ+, различия статистически значимые ( $p = 0,003$ ).

Превышение целевого уровня глюкозы крови (более 5,1 ммоль/л) при первой явке в ЖК отмечалось у 69,8% (37/53) беременных, родивших детей с ДФ против 22,6% (12/53) в группе сравнения – без ДФ ( $p < 0,001$ ). Показатели венозной плазмы натощак у беременных с СД представлены в Таблице 5.2.

**Таблица 5.2** – Глюкоза венозной плазмы натощак при первой явке в женскую консультацию, ммоль/л

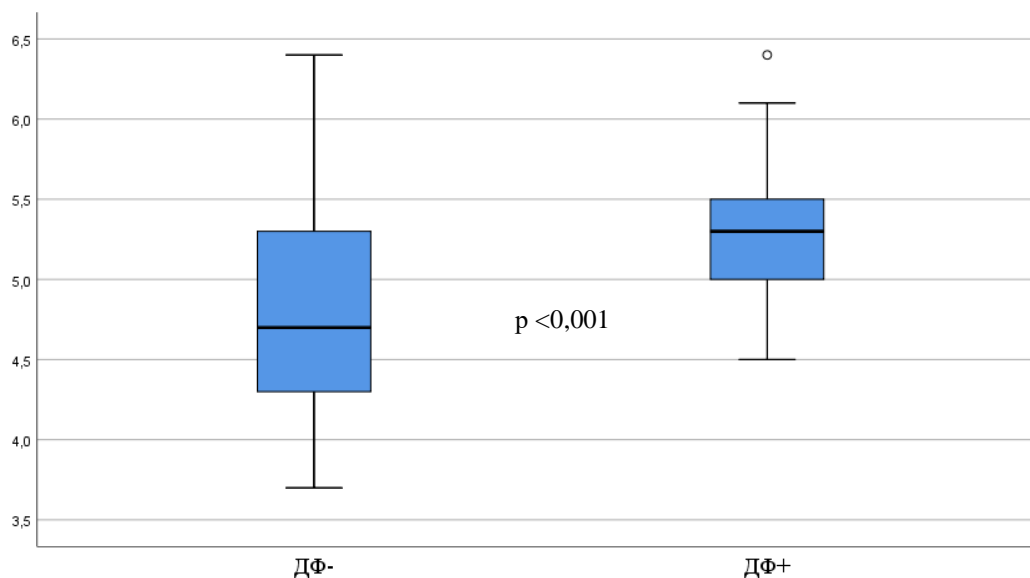
Параметры	Когорты/подгруппы		p
	ДФ+ (n = 53)	ДФ- (n = 53)	
Me (50%)	<b>5,3</b>	4,7	< 0,001*
Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> [25–75%]	<b>5,0–5,5</b>	4,3–5,3	
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )			

В когорте детей с ДФ отмечалось статистически значимое увеличение у матери уровня глюкозы натощак в первом триместре беременности (Рисунок 5.2).

Неоднократное увеличение целевых значений глюкозы во время беременности достоверно чаще встречалось в когорте детей с ДФ: 33,9% против 13,2% без ДФ ( $p = 0,006$ ).

Показатели постпрандиальной глюкозы во время беременности у сравниваемых подгрупп представлены в Таблице 5.3.

В когорте детей с ДФ средние значения постпрандиального уровня глюкозы во время беременности были достоверно больше ( $p < 0,001^*$ ). Изменения (превышения целевых значений) постпрандиальной глюкозы во время беременности наблюдались у 73,5% в когорте ДФ+ против 32,0% ДФ- (ОШ = 5,9; 95%-й ДИ: 2,54–13,66;  $p < 0,001$ ).



**Рисунок 5.2** – Уровень глюкозы матери в 1 триместре беременности в зависимости от наличия у новорожденного диабетической фетопатии

**Таблица 5.3** – Средние значения послепрандиального уровня глюкозы во время беременности, ммоль/л

Параметры	Когорты/подгруппы		p
	ДФ+ (n = 53)	ДФ- (n = 53)	
Me (50%)	<b>7,2</b>	6,2	< 0,001*
Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> [25–75%]	<b>6,7–7,8</b>	5,8–6,7	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Итоговый анализ анамнестических и лабораторных факторов риска и отношения шансов (ОШ) ДФ представлены в Таблице 5.4.

ПГП у матерей с СД уменьшает шансы развития ДФ в 4,3 раза (95%-й ДИ: 0,08–0,64). Различия статистически значимые. Связь обратная, средней силы, V-Крамера = 0,289

Своевременный визит к эндокринологу (своевременная коррекция гликемии) в 3,4 раза снижает шансы формирования ДФ у плода/новорожденного (95%-й ДИ: 0,11–0,79). Различия статистически значимые. Связь обратная, умеренная, V-Крамера = 0,244.

Строгое соблюдение диетотерапии и частоты самоконтроля глюкозы в 4,3 раза снижает шансы формирования ДФ у плода/новорожденного (95%-й ДИ:

0,10–0,53). Различия статистически значимые. Связь обратная, умеренная, V-Крамера = 0,345.

**Таблица 5.4** – Анамнестические и лабораторные факторы риска диабетической фетопатии

Факторы	Когорты/подгруппы		p	ОШ (COR); 95%-й ДИ; V-Крамера.
	ДФ + (n = 53)	ДФ – (n = 53)		
ИМТ до беременности (кг/м <sup>2</sup> ); Me	25,7	25,1	0,1	–
Общая прибавка массы тела за беременность (кг); Me	14,0	13,0	0,8	–
Прегравидарная подготовка; n (%)	6 (11,3)	<b>19 (35,8)</b>	0,003*	0,23; 0,08–0,64; 0,289
Своевременный визит к эндокринологу/ своевременная коррекция гликемии; n (%)	35 (66,0)	<b>46 (86,8)</b>	0,01*	0,29; 0,11–0,79; 0,244
Строгое соблюдение диетотерапии и частоты самоконтроля глюкозы; n (%)	22 (41,5)	<b>40 (75,5)</b>	0,001*	0,23; 0,10–0,53; 0,345
Инсулиноterapia; n (%)	44 (77,4)	44 (77,4)	1,0	–
Смена дозы/назначение препарата ИТ во 2-м триместре; n (%)	5 (9,4)	–	–	–
Смена дозы/назначение препарата ИТ в 3-м триместре; n (%)	<b>30 (56,6)</b>	7 (13,2)	< 0,001*	8,5; 3,27–22,45; 0,455
Превышение целевых значений глюкозы в 1-м триместре; n (%)	<b>37 (69,8)</b>	12 (22,6)	< 0,001*	7,9; 3,31–18,87; 0,473
Во втором; n (%)	15 (28,3)	14 (24,6)	0,7	–
В третьем; n (%)	<b>24 (45,3)</b>	7 (13,2)	< 0,001*	5,4; 2,08–14,22; 0,353
HbA1c (в 1-м триместре), Me (%)	5,6	5,8	0,6	–

*Примечание* – \* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05); данные представлены в виде медианы или относительных частот (%). Одномерные p-значения вычислялись с при помощи точного критерия Фишера или критерия Манна – Уитни. ОШ (COR) – crude odds ratio (грубое отношение шансов)

Коррекция дозы или назначение препарата ИТ в 3 триместре в 8,5 раз увеличивает шансы формирования ДФ у плода/новорожденного (95%-й ДИ: 3,27–22,45). Различия статистически значимые. Связь прямая, относительно сильная, V-Крамера = 0,455.

Превышение целевых значений глюкозы в первом триместре в 7,9 раз увеличивает шансы формирования ДФ (95%-й ДИ: 3,31–18,87). Различия статистически значимые. Связь прямая, относительно сильная, V-Крамера = 0,473.

Превышение целевых значений глюкозы в третьем триместре в 5,4 раз увеличивает шансы формирования ДФ у плода/новорожденного (95%-й ДИ: 2,08–14,22). Различия статистически значимые. Связь прямая, умеренная, V-Крамера = 0,353.

Анализ УЗ маркеров-предикторов ДФ представлен в Таблице 5.5.

Наличие «двойного контура головки» увеличивает вероятность точной диагностики ДФ в 22,7 раз (95%-й ДИ: 5,02–103,30). Выявлена прямая, относительно сильная связь. Средний срок выявления при ДФ – 34,4 [31,1–37,5].

Гепатомегалия у плода в 35,9 раза увеличивает вероятность точного антенатального диагноза ДФ (95%-й ДИ: 7,9–163,4), связь прямая, сильная. Средний срок выявления при ДФ – 28,6 [24,5–33,2].

Увеличение диаметра пуповины в 3,47 раз увеличивает вероятность точной диагностики ДФ (95%-й ДИ: 2,3–13,5). Связь прямая, умеренная. Средний срок обнаружения данного УЗ-маркера при ДФ – 34,4 [31,1–37,5].

Многоводие в 5,6 раза увеличивает вероятность точной диагностики ДФ (95%-й ДИ: 3,0–18,3). Выявлена прямая, относительно сильная связь. Средний срок выявления при ДФ – 30,0 [20,2–39,6].

Шансы формирования макросомии при ДФ в 1,5–1,7 раз выше, чем у плодов от матерей с СД без ДФ. (95%-й ДИ: 1,5–19,8). Связь прямая, умеренная. Средний срок выявления при ДФ – 36,0 [30,2–39,6].

Гипоплазия тимуса плода увеличивает шансы точной диагностики ДФ в 5,6 раза (95%-й ДИ: 2,3–13,47), связь прямая, умеренная, относительно сильная. Средний срок выявления при ДФ – 26,2 [19,0–33,2].

Диспропорция телосложения на 3 УЗ – скрининге была выявлена лишь у 10/53 плодов (18,8%) в группе ДФ+. В то время как при анализе этих показателей на УЗИ перед родами – диспропорция была у 28/53 плодов (52,8%) в группе ДФ+ против 11/53 (20,8%) ДФ-.

**Таблица 5.5** – Анализ ультразвуковых маркеров диабетической фетопатии; n (%)

УЗ-маркеры	Когорты/подгруппы		p	ОШ (COR); 95%-й ДИ; V-Крамера.
	ДФ+ (n = 53)	ДФ– (n = 53)		
Двойной контур головки (увеличение ПЖК в обл. головы)	<b>25 (47,2)</b>	2 (3,8)	< 0,001*	22,7; 5,02–103,30; 0,498
Увеличение ПЖК в обл. живота > 5мм	6 (11,3)	9 (16,8)	0,6	–
Увеличение ПЖК в обл. шеи > 3мм	5 (9,4)	–	–	–
Увеличение ОЖ, СДЖ	32 (60,3)	23 (43,3)	0,08	–
Увеличение размеров печени (КВР, передне-задний диаметр)	<b>31 (58,5)</b>	2 (3,8)	< 0,001*	35,9; 7,9–163,4; 0,591
Кардиомегалия (Увеличение т. МЖП, т. ЛЖ*)	5 (9,4)	–	–	–
Плацентомегалия	14 (26,4)	11 (20,7)	0,9	–
Увеличение диаметра пуповины	<b>22 (41,5)</b>	9 (17,0)	< 0,006*	3,47; 1,41–8,55; 0,270
Многоводие	<b>30 (56,6)</b>	10 (18,9)	< 0,001*	5,6; 2,3– 13,5; 0,389
Маловодие	7 (13,2)	9 (17,0)	0,7	–
Признаки ФПН (НК)	40 (75,5)	29 (54,7)	0,03	2,5; 1,1–5,8; 287
ПМП > 75П (макросомия)	<b>48 (90,5)</b>	31 (58,5)	0,001*	1,5; 2,3–19,8; 0,511
ПМП > 90П (макросомия)	<b>35 (66,0)</b>	20 (37,7)	0,004*	1,7; 1,5–7,1; 0,209
ПМП < 10П	2 (3,8)	2 (1,8)	0,9	–
Снижение ТТИ	<b>43 (81,1)</b>	23 (43,4)	< 0,001*	5,6; 2,3–13,47; 0,389
Диспропорция телосложения	<b>28 (52,8)</b>	11 (20,8)	0,001	4,3; 1,81–10,0; 0,333

*Примечание* – \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ); ПЖК – подкожно-жировая клетчатка; ОЖ – окружность живота; СДЖ – средний диаметр живота; КВР – косо-вертикальный размер; т. МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; т. ЛЖ – толщина миокарда левого желудочка; ФПН (НК) – фето-плацентарная недостаточность (недостаточность кровообращения); ПМП – предполагаемая масса плода; ТТИ – тимо-торакальный индекс

Средний срок выявления диспропорции плода при ДФ – 36 недель [32,0–39,5]. Это говорит о том, что данный показатель не может быть рассмотрен с целью ранней диагностики ДФ, а больше подходит для анализа ее выраженности (степени тяжести). Выявление диспропорции увеличивает шансы точности антенатальной диагностики ДФ в 4,3 раза (95%-й ДИ: 1,81–10,0; 0,333). Признаки ФПН (НК) отмечались у 75,5% (40/53) против 54,7% (29/53) (ОШ = 2,5; 95%-й ДИ: 1,1–5,8;  $p = 0,03$ ).

С целью поиска более эффективных антенатальных маркеров для точной диагностики и прогнозирования ДФ был выполнен более детальный анализ некоторых УЗ маркеров, показавших большой разброс данных (толщина мягких тканей на голове плода, диаметр пуповины, ГТИ).

Медианы и интерквартильный размах (Q1–Q3) толщины мягких тканей (ПЖК) представлены в Таблице 5.6.

**Таблица 5.6** – Показатели толщины мягких тканей головы плодов от матерей с сахарным диабетом в зависимости от наличия диабетической фетопатии, мм

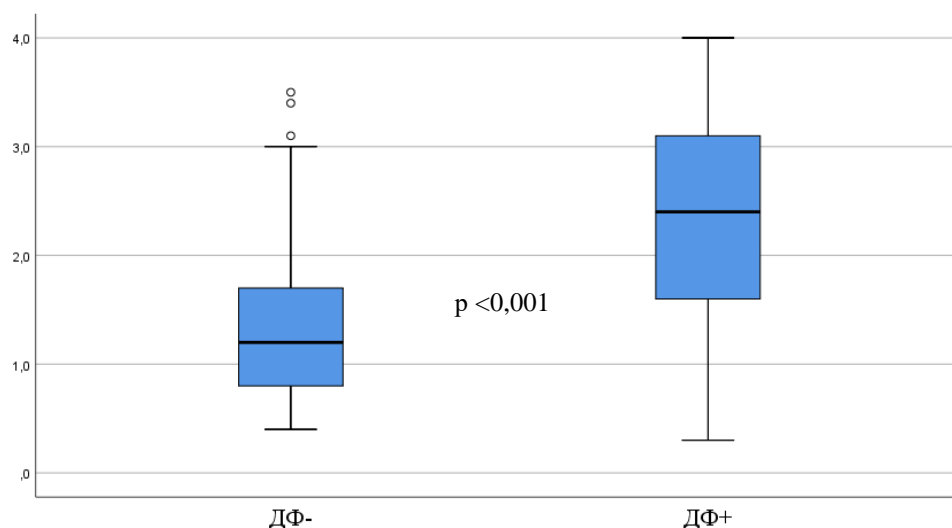
Параметры	Когорты/подгруппы		p
	ДФ+ (n = 53)	ДФ- (n = 53)	
Me (50%)	<b>2,4</b>	1,2	< 0,001*
Q1–Q3 [25–75%]	1,6–3,1	0,8–1,7	
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )			

Толщина мягких тканей головы при ДФ была статистически значимо больше, чем у плодов без ДФ (Рисунок 5.3) и достоверно больше референсных норм, и группы контроля (0,75 [0,3–1,2]).

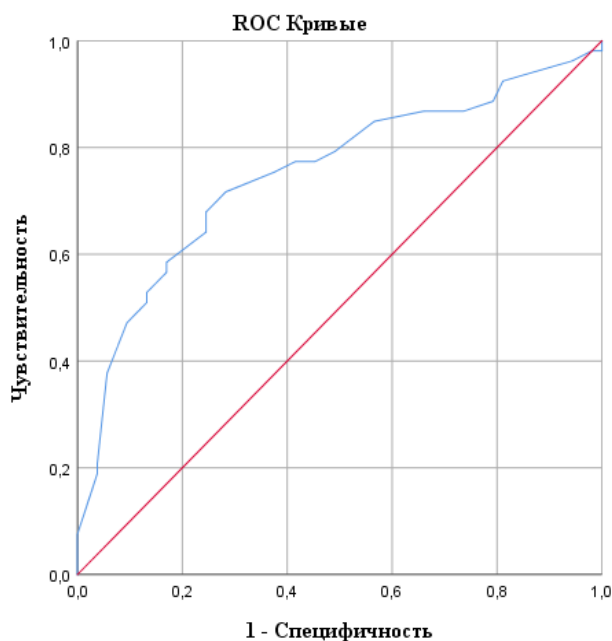
Для определения диагностической значимости данного параметра при диагностике ДФ, мы применили метод анализа ROC-кривых (Рисунок 5.4).

При оценке зависимости вероятности антенатального выявления ДФ от размера мягких тканей на голове плода была получена ROC-кривая, представленная на Рисунке 5.4. Площадь под ROC-кривой составила  $0,750 \pm 0,48$  с 95%-й ДИ: 0,655–0,845. Пороговое значение при прогнозировании ДФ в точке cut-off составило 1,9 мм. Таким образом при значении толщины мягких тканей (ПЖК) выше или равно

данной точки-отсечки – предполагалось наличие у плода ДФ. Чувствительность и специфичность метода составили 64,1% и 75,5% соответственно. Диагностическая эффективность = 69,9%. Несмотря на то, что полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ) в связи с низкой точностью метода мы не можем рекомендовать этот критерий для диагностики ДФ (пороговая точка отсечки соответствовала нормативным значениям – до 3,0 мм (90П).



**Рисунок 5.3** – Толщина мягких тканей на голове плода (мм)



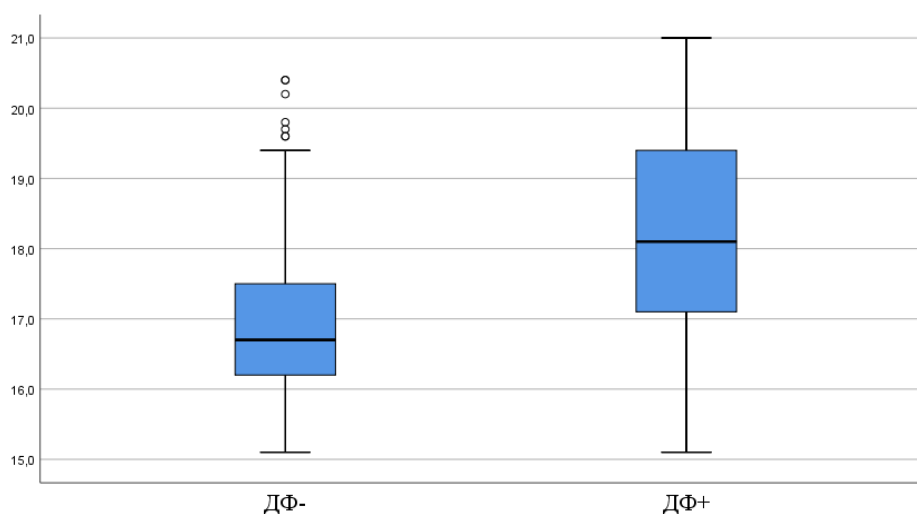
**Рисунок 5.4** – ROC-кривая толщины мягких тканей на голове плода при антенатальном прогнозировании диабетической фетопатии

Увеличение диаметра пуповины (более 50П) в 3-м триместре было выявлено у 22/53 (41,5%) плодов с ДФ и у 9/53 (17,0%) без ДФ. Медианы и ИКР диаметра пуповины представлены в Таблице 5.7.

**Таблица 5.7** – Показатели диаметра пуповины, мм

Параметры	Когорты/подгруппы		p
	ДФ+ (n = 53)	ДФ- (n = 53)	
Me (50%)	<b>18,1</b>	16,7	< 0,001*
Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> [25–75%]	17,1–19,4	16,2–17,5	
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Диаметр пуповины при ДФ+ в третьем триместре был статистически значимо больше, чем в когорте без ДФ (Рисунок 5.5) и достоверно больше референсных норм [5] и группы контроля (16,1 [14,9–17,2]). Но не смотря на статистически значимые различия, средние значения диаметра пуповины у плодов когорты ДФ+ находились в пределах 50–90П.

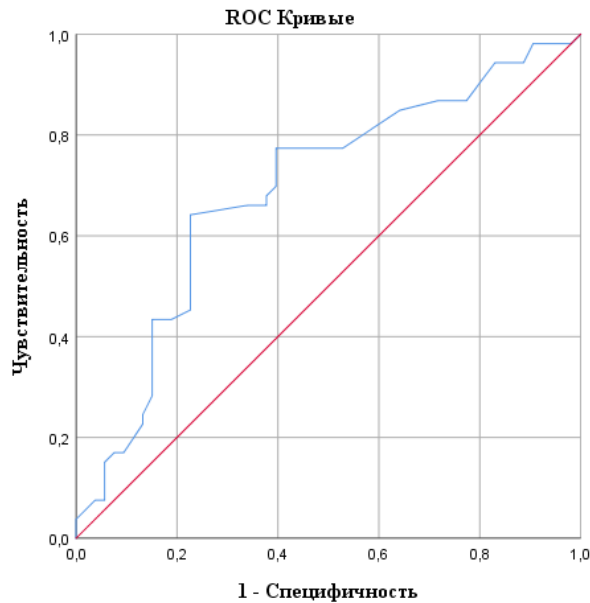


**Рисунок 5.5** – Значения диаметра пуповины, мм

Для определения диагностической значимости диаметра пуповины при диагностике ДФ, мы применили метод анализа ROC-кривых (Рисунок 5.6).

При оценке зависимости вероятности антенатального выявления ДФ от диаметра пуповины была получена следующая ROC-кривая:





**Рисунок 5.6** – ROC-кривая диаметра пуповины при антенатальном прогнозировании диабетической фетопатии

Площадь под ROC-кривой составила  $0,690 \pm 0,052$  с 95%-й ДИ: 0,588–0,793. Чувствительность и специфичность выше 50% при определении пороговых значений была определена только в точке cut-off 17,7 мм. И составила 62,3% и 77,4%. Диагностическая эффективность = 69,8%. Несмотря на то, что полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,001$ ), мы не можем рекомендовать ее к практическому применению в связи с низкой эффективностью, недостаточной воспроизводимостью и стандартизацией метода, большими разбросами размера (диаметра) пуповины с 20-й по 41-ю недели беременности.

Показатели ТТИ при наличии ДФ представлены в Таблице 5.8.

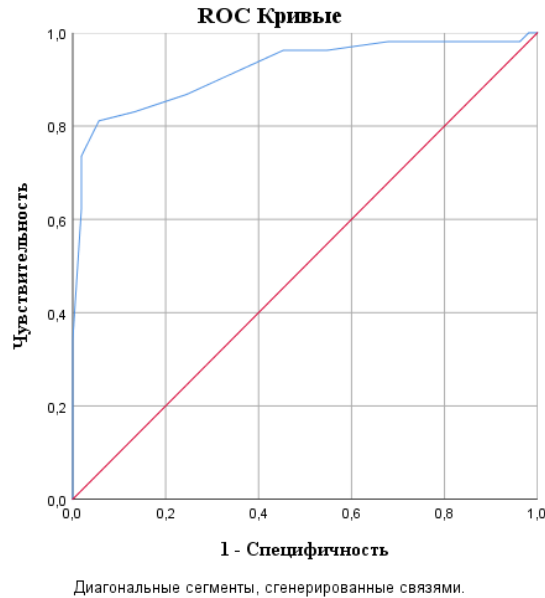
**Таблица 5.8** – Значения тимо-торакального индекса при диабетической фетопатии

Параметры	Когорты/подгруппы		p
	ДФ+ (n = 53)	ДФ- (n = 53)	
Me (50%)	<b>0,33</b>	0,37	< 0,001*
Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> [25–75%]	0,29–0,35	0,34–0,39	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )			

Показатели ТТИ у плодов с ДФ были значимо меньше, чем у плодов без ДФ и меньше референсных норм [4], и группы контроля (0,42 [0,38–0,44]).

Для определения диагностической значимости ТТИ при прогнозировании ДФ, мы применили метод анализа ROC-кривых (Рисунок 5.7).

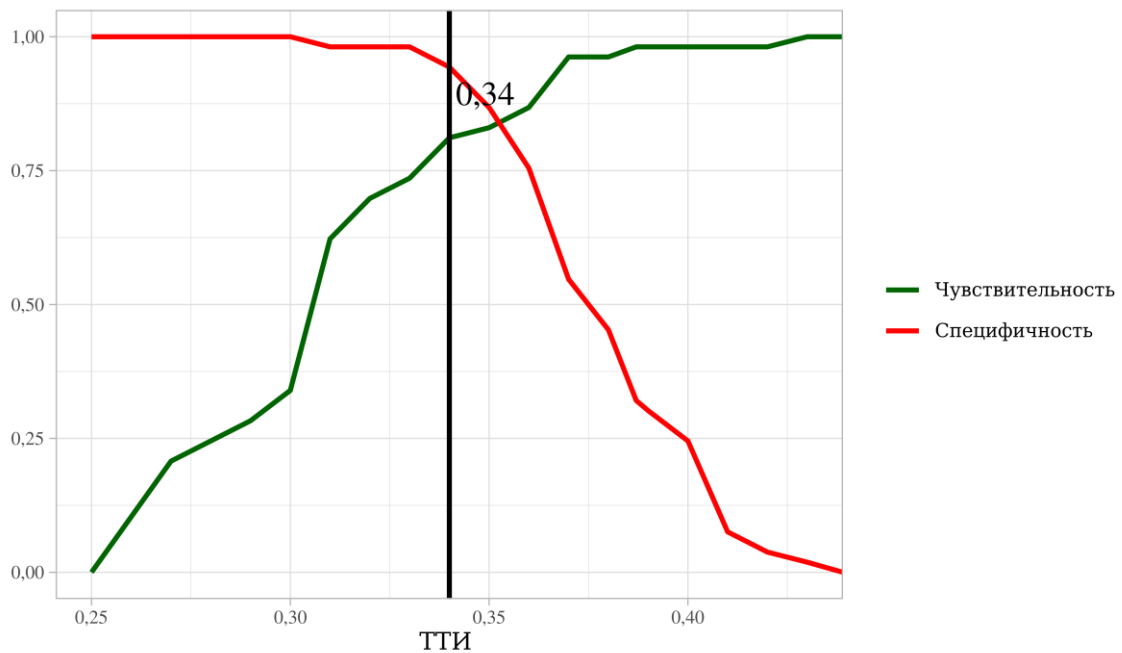
При оценке зависимости вероятности развития ДФ от размера ТТИ была получена следующая ROC-кривая:



**Рисунок 5.7** – ROC-кривая тимо-торакального индекса при антенатальном прогнозировании диабетической фетопатии

Площадь под ROC-кривой составила  $0,921 \pm 0,028$  с 95%-м ДИ: 0,867–0,975. Пороговое значение ТТИ в точке cut-off – 0,34 (Youden's index, Рисунок 5,8). Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). При значении ТТИ ниже или равно данной точки-отсечки – прогнозировалось развитие у плода ДФ. Чувствительность и специфичность метода составили 83,0% и 86,8% соответственно. Диагностическая точность – 84,9%.

При анализе корреляционной связи между значениями ТТИ и параметрами глюкозы у матерей, родивших детей с ДФ была выявлена статистически значимая обратная (чем ниже ТТИ, тем выше показатели глюкозы) корреляционная связь заметной тесноты по шкале Чеддока / средней силы ( $\rho$  Спирмена = -0,504,  $p = 0,001$ ). Таким образом, ТТИ плода является значимым отражением нарушения гликемического профиля матери с СД.



**Рисунок 5.8** – Анализ чувствительности и специфичности тимо-торакального индекса при антенатальном прогнозировании диабетической фетопатии

Корреляционная связь также была оценена между размерами:

- толщиной МЖП/толщиной миокарда левого желудочка сердца плода и целевыми показателями глюкозы крови беременных с СД – была выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь умеренной силы ( $\rho$  Спирмена = 0,543,  $p = 0,001$ );

- косо-вертикальным размером печени плода и целевыми значениями глюкозы крови беременных с СД – статистически значимая прямая корреляционная связь умеренной силы ( $\rho$  Спирмена = 0,566,  $p = 0,001$ );

- толщиной плаценты и целевыми значениями глюкозы крови беременных с СД – статистически значимая прямая корреляционная связь умеренной силы ( $\rho$  Спирмена = 0,323,  $p = 0,01$ ).

## 5.2 Математическая модель прогнозирования диабетической фетопатии

В связи с тем, что методики измерения отдельных и/или совокупностей наиболее воспроизводимых и достоверных УЗ маркеров (предикторов ДФ) в современной перинатологии и УЗ-диагностике все еще не стандартизованы и сложно ис-

ключить inter-observer-погрешность, а на основании только анамнестических и лабораторных данных можно лишь предположить фетопатию – решено было совместить наиболее значимые ультразвуковые, лабораторные и анамнестические признаки. И на основании полученных данных была разработана математическая модель прогнозирования ДФ.

При прогнозировании риска ДФ в зависимости от анамнестических факторов, УЗ-маркеров и лабораторных данных, с помощью метода бинарной логистической регрессии была получена следующая модель:

$$P_{ДФ} = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

$$z = -11,1 + 2,11 \times X_{ГЛ.НАТОЩАК} + 1,15 \times X_{ПОСТПРАНДИАЛЬНАЯ ГЛ.} + \quad (5.1)$$

$$+ 2,24 \times X_{ГЕПАТОМЕГАЛИЯ} + 1,58 \times X_{ТТИ} + 0,93 \times X_{ИАЖ},$$

где  $P_{ДФ}$  – риск ДФ в долях, единицы;

$e$  – основание натурального логарифма (число Эйлера=2,71828...);

$X_{ГЛ.НАТОЩАК}$  – глюкоза венозной плазмы натощак более 5,1 ммоль/л при постановке на учет в ЖК (0 – нет, 1 – да);

$X_{ПОСТПРАНДИАЛЬНАЯ ГЛ.}$  – средние значения постпрандиальной глюкозы через час после еды/максимальные значения постпрандиальной глюкозы через 2 часа (на любом сроке беременности), ммоль/л;

$X_{ГЕПАТОМЕГАЛИЯ}$  – наличие у плода гепатомегалии на УЗИ (0 – нет, 1 – да);

$X_{ТТИ}$  – уменьшение ТТИ на УЗИ (0 – ТТИ не снижен, 1 – снижен);

$X_{ИАЖ}$  – индекс амниотической жидкости (0 – нормоводие, 1 – маловодие, 2 – многоводие).

В соответствии с коэффициентами регрессии, было установлено, что вероятность антенатального формирования ДФ (проявлений ДФ у новорожденного) увеличивалась при превышении целевых значений уровня постпрандиальной глюкозы (в любом сроке беременности) – в 3,1 раза, глюкозы венозной плазмы натощак более 5,1 ммоль/л в первом триместре (вероятность развития ДФ увеличивалась в 8,3 раза), при снижении ТТИ (в 4,9 раз), наличия гепатомегалии (9,4 раза) и многоводия (ИАЖ) на УЗИ (в 2,5 раза). Характеристики влияния каждого фактора на шансы формирования ДФ представлены в Таблице 5.9.

**Таблица 5.9** – Характеристика влияния факторов, включенных в прогностическую модель (5.1), на вероятность формирования диабетической фетопатии

Наименование фактора	AOR	95%-й ДИ	p
Глюкоза натощак более 5,1 ммоль/л (при постановке на учет в ЖК)	8,32	1,82–36,82	0,005*
Превышение целевых значений постпрандиальной глюкозы (ммоль/л)	3,15	1,45–6,84	0,004*
Гипоплазия тимуса на УЗИ	4,87	1,18–20,05	0,017*
Гепатомегалия на УЗИ	9,43	1,48–59,92	0,007*
Индекс амниотической жидкости	2,54	1,17–5,54	0,018*
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ); AOR – Adjusted Odds Ratio (скорректированное отношение шансов)			

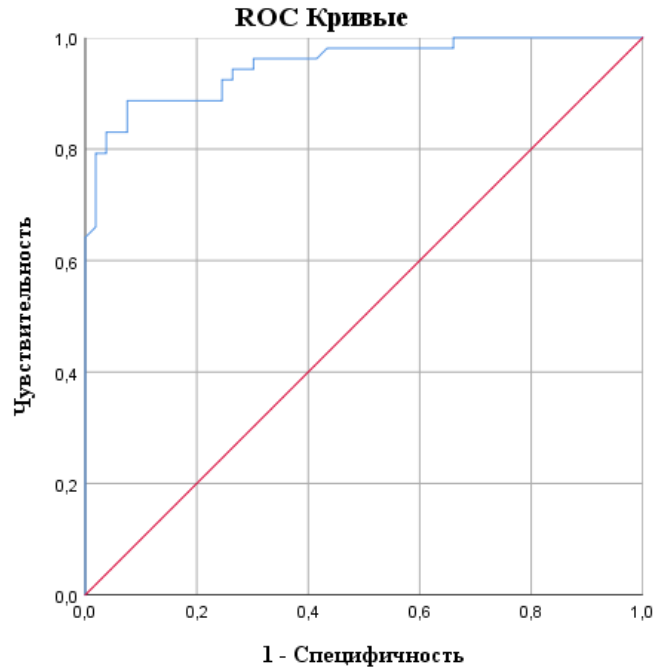
Полученная прогностическая модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из показателя коэффициента детерминации  $R^2$  Найджелкерка, в модели были учтены 75,9% факторов, оказывающих влияние на вероятность формирования ДФ. Пороговое значение логистической функции РДФ было определено с помощью ROC-анализа и составило 0,47. При значении РДФ  $< 0,47$  прогнозировался низкий риск ДФ. При значениях РДФ  $> 0,47$  – высокий риск. Чувствительность модели составила 88,7%, специфичность 92,5%. Диагностическая точность = 90,6%; PPV 92,1%, NPV 89,1%. Площадь под ROC-кривой (AUG) составила  $0,951 \pm 0,019$  (0,913–0,989).

Полученная кривая представлена на Рисунке 5.9.

Примером практического применения прогностической модели (5.1) для расчета вероятности антенатального формирования ДФ (наличия симптомов ДФ у новорожденного) может служить клинический случай, описанный ниже.

#### **Клинический случай**

Пациентка О., 32 года, диагноз: беременность 38–39 недель. ГСД-И. На учете в ЖК с 8 недель. Диагноз ГСД установлен в первом триместре беременности на основании повышенного уровня глюкозы венозной плазмы натощак. Наблюдается у эндокринолога, в 28,5 недель диетотерапия была дополнена назначением инсулинотерапии. Значения постпрандиального уровня глюкозы (через 2 часа) – 7,1 ммоль/л. На УЗИ из признаков ДФ – гепатомегалия, многоводие.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

**Рисунок 5.9** – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности формирования у плода ДФ/ ДФ у новорожденного от значений логистической функции Р

Соответственно, у данной беременной были установлены следующие значения факторов, учитываемых при подсчете риска формирования ДФ:

- глюкоза венозной плазмы натощак более 5,1 ммоль/л в первом триместре беременности ( $X_{\text{ГЛ.НАТОЩАК}} = 1$ );
- максимальные значения постпрандиального уровня глюкозы (через 2 часа) – 7,1 ммоль/л;
- гепатомегалия на УЗИ ( $X_{\text{ГЕПАТОМЕГАЛИЯ}} = 1$ );
- данных за гипоплазию тимуса на УЗИ нет ( $X_{\text{ТТИ}} = 0$ );
- многоводие ( $X_{\text{ИАЖ}} = 2$ )

Подставив полученные значения в формулу (5.1), была рассчитана вероятность ДФ ( $P_{\text{ДФ}}$ ), которая в данном клиническом случае составила 0,91. При сравнении с пороговым значением = 0,47 пациентка была отнесена к группе высокого риска ДФ ( $0,91 > 0,47$ ). Беременность у данной пациентки осложнилась рождением крупного плода с диагнозом синдром новорожденного от матери с ГСД (ДФ).

Таким образом, подставив персонифицированные данные пациентки в предложенную формулу (5.1) можно рассчитать риск формирования ДФ. Технически

данным методом прогнозирования можно воспользоваться как в любой статистической программе (excel, statistica, spss и др.), так и с помощью инженерного калькулятора. Но, учитывая трудоемкость процесса и временные затраты при математическом вычислении на калькуляторе, для использования в клинической практике была выполнена трансформация модели в упрощённый вид (при помощи метода множественной линейной регрессии). В качестве зависимой переменной было выбрано значение прогноза, то есть риска формирования ДФ, выраженного в %, а в качестве факторных переменных – те же 5 показателей, указанных в первичной формуле (5.1). В результате было получено следующее уравнение (модель 5.2):

$$Y_{ДФ} = -0,97 + 0,29 \times X_{ГЛ.НАТОЩАК} + 0,15 \times X_{ГЛ.ПОСТПР.} + 0,28 \times X_{ГЕПАТОМЕГАЛИЯ} + 0,18 \times X_{СНИЖ.ТТИ} + 0,10 \times X_{ИАЖ}. \quad (5.2)$$

Для удобства расчета риска ДФ все показатели были умножены на 100 (%).

$$Y_{ДФ\%} = -97 + 29 \times X_{ГЛ.НАТОЩАК} + 15 \times X_{ГЛ.ПОСТПР.} + 28 \times X_{ГЕПАТОМЕГАЛИЯ} + 18 \times X_{СНИЖ.ТТИ} + 10 \times X_{ИАЖ},$$

где  $Y_{ДФ\%}$  – вероятность прогноза ДФ, выраженная в процентах; пороговое значение  $Y_{ДФ}$  определено в формуле (4.1) ROC-анализом =  $0,47 \times 100 = 47\%$ ;

**97** – константа, %;

**29, 15, 28, 18, 10** – коэффициенты регрессии, определяющие на сколько процентов увеличится риск формирования ДФ у плода (симптомов ДФ у новорожденного) при наличии соответствующего/ соответствующих факторов риска;

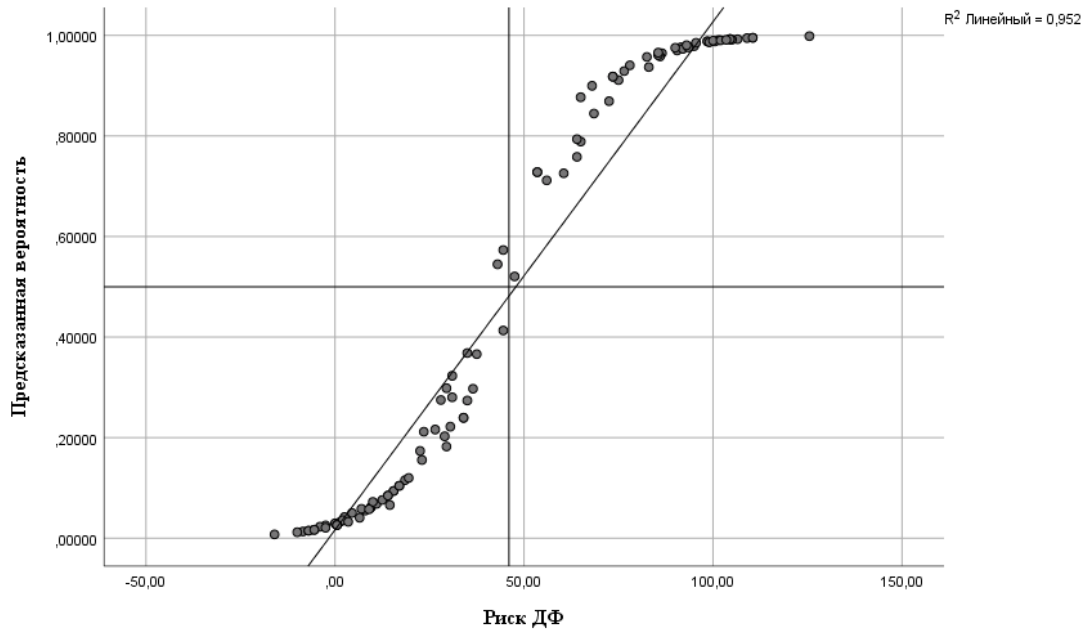
остальные переменные ( $X_{ГЛ.НАТОЩАК}$ ,  $X_{ГЛ.ПОСТПР.}$  и т. д) соответствуют расшифровке, указанным для прогностической модели (5.1).

Для понимания расчета риска ДФ по модели (5.2) можно подставить факторы риска беременной О. из клинического примера, описанного выше.

$$Y_{ДФ\%} = -97 + 29 \times 7,1 + 15 \times 7,1 + 28 \times 1 + 18 \times 0 + 10 \times 2 = 86,5\%,$$

$47\% < 86,5\%$ , следовательно, данная беременная была отнесена в группу высокого риска формирования ДФ (симптомов ДФ у новорожденного).

На Рисунке 5.10 представлены сопоставленные значения прогнозирования ДФ, рассчитанные по формулам (5.1) и (5.2). Полученный график отражает высокую корреляцию указанных показателей.



**Рисунок 5.10** – График оценки прогнозирования диабетической фетопатии по формулам (5.1), (5.2)

Регрессионная модель (5.2) имела прямую, статистически значимую корреляционную связь прогнозирования ДФ при учтенных факторах риска и отличалась высокой теснотой по шкале Чеддока ( $r_p = 0,952$ ).

Согласно полученной величине коэффициента детерминации  $R^2$ , доля учтенных в полученной модели факторов составила 95,2%.

Чувствительность данной прогностической модели составила 84,9%. Специфичность – 92,5%.

Диагностическая точность (доля верно прогнозируемых результатов: наличия или отсутствия у плода/новорожденного ДФ) – 88,7%; PPV – 91,8%, NPV – 85,9%.

Высокая диагностическая эффективность прогностической значимости моделей (5.1) и (5.2) позволяет рекомендовать их использование в клинической практике врача акушера-гинеколога и врача-эндокринолога.



### 5.3 Алгоритм прогнозирования макросомии у беременных с сахарным диабетом

В связи с тем, что у беременных с СД нет унифицированных признаков макросомии плода, а наличие избыточной массы тела и многоводия может сильно искажать реальные показатели ПМП, в дополнение к УЗ-фетометрии (и приемам ручного определения массы плода) решено было разработать прогностическую модель макросомии плода на основании наиболее значимых анамнестических факторов риска (глава 3).

В результате дискриминантного анализа зависимости вероятности развития макросомии плода у беременных с СД от количественных анамнестических факторов была получена следующая модель (5.3):

$$Y_{MC} = -10,84 + 0,15 \times X_{ИМТ} + 0,36 \times X_{ОПВ} + 1,36X_{ГЛ}, \quad (5.3)$$

где  $Y_{MC}$  – дискриминантная функция, характеризующая вероятность развития макросомии у беременных с СД;

-10,84 – константа функции;

$X_{ИМТ}$  – прегестационный индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>);

$X_{ОПВ}$  – общая прибавка массы тела за беременность;

$X_{ГЛ}$  – глюкоза венозной плазмы натощак (ммоль/л) в 1-м триместре беременности при постановке на учет в ЖК (1 – менее 5,1; 2 – 5,1–7,0; 3 – более 7,0 ммоль/л).

Константа дискриминации, разделяющая исследуемых на две группы, определялась как значение функции, равноудаленное от центроидов, которые в группе плодов с отсутствием макросомии составили – 1,026, а при макросомии – 0,622. Соответственно, константа дискриминации равна -0,202.

При сравнении средних значений дискриминантной функции в обеих группах с помощью коэффициента  $\lambda$  Уилкса, были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,00001$ ).

Исходя из коэффициентов в уравнении (5.3), вероятность формирования макросомии у беременных с СД возрастала при увеличенном ИМТ, ОПВ и повышенном уровне глюкозы в первом триместре беременности.

Принадлежность беременных с СД к группе высокого или низкого рисков по формированию макросомии (с ДФ или без нее) определялась, исходя из рассчитанных значений прогностической дискриминантной функции (5.3): при значении функции более  $-0,202$  пациентка относилась к группе высокого риска развития макросомии, при значении функции менее  $-0,202$  – к группе низкого риска. Чувствительность модели составила 77,3%, специфичность – 87,5%, диагностическая точность – 82,4%.

Учитывая, что немаловажным фактором (после хронической гипергликемии) развития макросомии у беременных с СД является избыточный вес матери, то для исключения смешивающего влияния показателей ИМТ на оценку частоты выявления макросомии у беременных с СД была проанализирована корреляционная связь между массой тела новорожденного и ИМТ матери, и частота рождения крупного плода у беременных с СД и избыточной массой тела и ожирением.

При оценке взаимосвязи массы тела новорожденного и ИМТ матери была выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь ( $\rho = 0,513$ ,  $p = 0,0001$ ).

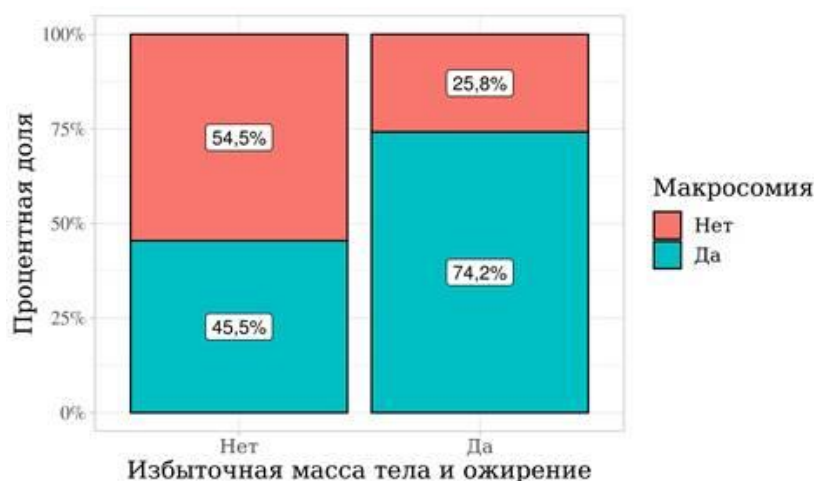
Прегестационный ИМТ более  $25 \text{ кг/м}^2$  имели 61/106 беременных с СД (57,5%), данные представлены в Таблице 5.10.

**Таблица 5.10** – Частота встречаемости крупного плода у беременных с сахарным диабетом и избыточной массой тела и ожирением

Беременные с СД (n = 106)		Крупный плод, % (n)		p
		Нет (n = 30)	Да (n = 66)	
Избыточная масса тела и ожирение	Нет (n = 45)	54,5 (24)	45,5 (20)	0,003*
	Да (n = 61)	25,8 (16)	<b>74,2 (46)</b>	
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )				

Рождение крупного плода при избыточной массе тела и ожирении у беременных с СД встречалось достоверно чаще,  $p = 0,003$  (Рисунок 5.11).

Вероятность рождения крупного плода у беременных с избыточной массой тела и ожирением были в 3,4 раз выше, чем у беременных с нормальной массой тела, различия были статистически значимыми (95%-й ДИ: 1,5–7,84). V-Крамера = 0,301.



**Рисунок 5.11** – Частота рождения крупного плода в зависимости от наличия избыточной массы тела и ожирения у беременных с сахарным диабетом

#### 5.4 Особенности раннего неонатального периода

Частота рождения крупного плода и антропометрические характеристики новорожденных в зависимости от наличия ДФ представлена в Таблицах 5.11, 5.12.

**Таблица 5.11** – Частота рождения крупного плода при диабетической фетопатии

Параметры	Когорты/подгруппы		p	ОШ (COR); 95%-й ДИ; V-Крамера.
	ДФ + (n = 53)	ДФ - (n = 53)		
Крупный плод, % (n)	<b>77,4 (41)</b>	47,2 (25)	0,001*	3,8; 1,65–8,85; 0,311
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

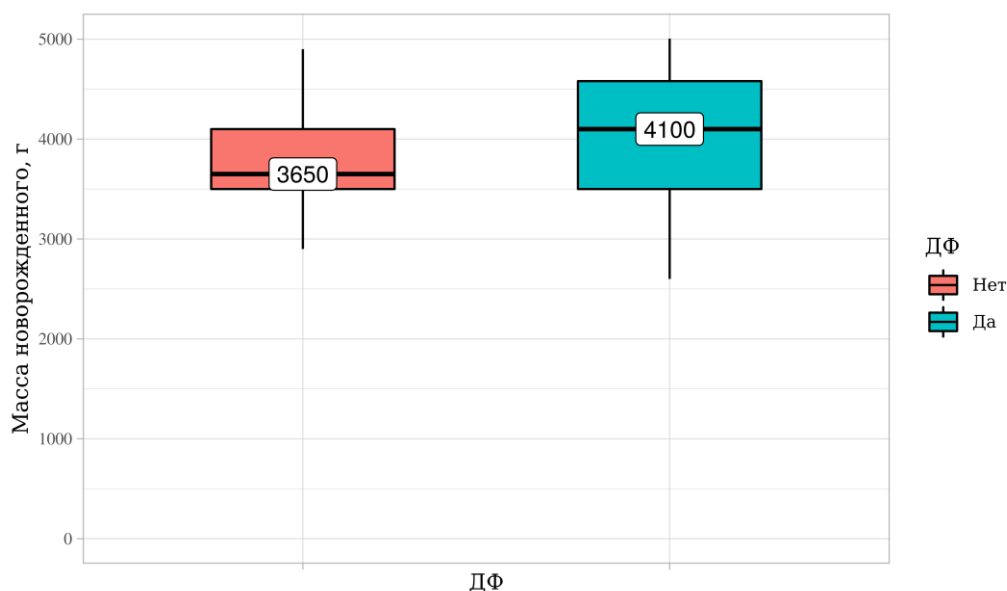
**Таблица 5.12** – Антропометрические характеристики новорождённых и оценка состояния по шкале Апгар (Me, Q1–Q3 [25–75%])

Параметры	Когорты/подгруппы		p
	ДФ+ (n = 53)	ДФ- (n = 53)	
Масса, г	<b>4100 (3500 – 4580)</b>	3650 (3500–4100)	0,029*
Рост, см	<b>53,5 (49,0–57,5)</b>	52,5 (49,0–56,0)	0,001*
Индекс Кетле-1	<b>77,5 (76,1–88,0)</b>	71,0 (69,5–76,0)	< 0,001*
Апгар (1-я минута), баллы	7,0 (7,0–8,0)	8,5 (7,0–9,0)	0,03*
Апгар (5-я минута), баллы	8,0 (8,0–9,0)	9,0 (8,0–9,0)	0,001*
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Крупный плод достоверно чаще встречался при наличии ДФ.

Шансы рождения крупного плода при ДФ увеличиваются в 3,8 раза. Выявлена прямая связь, средней силы (p = 0,001).

Диспропорциональная макросомия достоверно чаще встречалась в когорте детей с ДФ (77,4% против 47,2%,  $p = 0,001$ ), что также видно по достоверно различившимся у детей с ДФ показателям: массы, роста и индекса Кетле-1 ( $p < 0,05$ ). Различия по массе плода представлены на Рисунке 5.12.



**Рисунок 5.12** – Масса новорожденных, г

При оценке состояния новорожденных более низкие баллы были у детей с ДФ ( $p < 0,05$ ).

Реанимационные мероприятия были проведены 9,4% (5/53) новорожденным с ДФ против 3,7% (2/53) без ДФ, без статистически значимых различий ( $p = 0,3$ ).

Среди фенотипических признаков ДФ (в когорте ДФ) встречались: короткие конечности – 18,9% (10/53), короткая шея – 69,8% (37/53), лунообразное лицо – 32,0% (17/53), пастозность мягких тканей – 84,9% (45/53).

Структура основных осложнений раннего неонатального периода новорожденных от матерей с СД представлена в Таблице 5.13.

**Таблица 5.13** – Осложнения раннего неонатального периода, % (n)

Параметры	Когорты/подгруппы		p
	ДФ+ (n = 53)	ДФ- (n = 53)	
Морфофункциональная незрелость	<b>58,4 (31)</b>	20,7 (11)	< 0,001*
Респираторный дистресс	9,4 (5)	5,6 (3)	0,2
Снижение мышечного тонуса	<b>71,7 (38)</b>	30,1 (16)	< 0,001*
Снижение сосательного рефлекса	<b>75,4 (40)</b>	28,3 (15)	< 0,001*
Синдром угнетения ЦНС	<b>64,4 (34)</b>	22,6 (12)	0,001*
Нарушение процессов адаптации	<b>96,2 (51)</b>	73,6 (39)	0,003*
Гипогликемия в 1-е сутки жизни	<b>58,4 (31)</b>	20,7 (11)	< 0,001*
Гипербилирубинемия	32,0 (17)	24,5 (13)	0,4
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Осложнения раннего неонатального периода достоверно чаще встречались в когорте новорожденных с ДФ.

УЗИ органов брюшной полости, нейросонография и данные ЭХО-КГ новорожденных представлены в Таблице 5.14.

**Таблица 5.14** – Постнатальные ультразвуковые данные новорожденных у матерей с сахарным диабетом

Параметры	Когорты/подгруппы		p
	ДФ+ (n = 53)	ДФ- (n = 53)	
Гепатомегалия, % (n)	<b>47,1 (25)</b>	7,5 (4)	< 0,001* <sup>1</sup>
Гипертрофическая кардиомиопатия, % (n)	<b>30,1 (16)</b>	1,9 (1)	< 0,001* <sup>1</sup>
Повышение эхогенности перивентрикулярной области, % (n)	<b>64,1 (34)</b>	43,3 (23)	0,033* <sup>1</sup>
Тимический индекс, %, Me [Q <sup>1</sup> –Q <sup>3</sup> ]	<b>0,30 [0,28–0,35]</b>	0,34 [0,31–0,35]	0,01* <sup>2</sup>
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05); данные представлены в относительных частотах (%) и Me и интерквартильного размаха. Одномерные p-значения вычислялись при помощи точного критерия Фишера <sup>1</sup> или критерия Манна – Уитни <sup>2</sup>			

Гепатомегалия, кардиомиопатия, повышение эхогенности перивентрикулярной области и более низкие значения ТИ (тимического индекса) достоверно чаще встречались у детей с ДФ.

## Резюме

ДФ наблюдалась с одинаковой частотой при СД 1 и ГСД-И. Несколько реже встречалась у матерей с СД 2 и ГСД-Д, возможно это связано с меньшим числом пациенток, имеющих данные типы СД.

В когорте детей с ДФ отмечалось достоверное увеличение целевых значений уровня глюкозы во время беременности ( $p < 0,001$ ).

При анализе факторов риска ДФ: ППП, своевременный визит к эндокринологу/своевременная коррекция гликемии, строгое соблюдение диетотерапии и частоты самоконтроля глюкозы – достоверно чаще встречалось у новорожденных без верифицированного постнатального диагноза ДФ ( $p < 0,05$ ). Перечисленные факторы снижают риск формирования ДФ в 4,3; 3,4; 4,3 раза.

Превышение целевых значений глюкозы в первом триместре беременности, в третьем триместре, а также коррекция дозы/назначение препарата ИТ в 3-м триместре – достоверно чаще встречались в когорте детей с ДФ и увеличивают вероятность формирования ДФ в 7,9; 5,4; 8,5 раз ( $p < 0,001$ ).

При анализе УЗИ-маркеров ДФ: увеличение ПЖК в области головы плода (двойной контур головы), увеличение размеров печени, диаметра пуповины, ПМП, многоводие, снижение ТТИ и диспропорция телосложения – достоверно чаще встречались у новорожденных с постнатально верифицированным диагнозом ДФ.

ROC-анализ толщины мягких тканей на голове плода выявил низкую диагностическую эффективность этого критерия (69,9%). Несмотря на значимую модель ROC-кривой – пороговая точка отсечки (1,9 мм) соответствовала нормативным значениям – до 3,0 мм.

Аналогичные данные были и при исследовании такого маркера как диаметр пуповины. Несмотря на значимые различия средних значений, при анализе данных с помощью ROC-кривой была выявлена низкая диагностическая эффективность данного маркера (69,8%). Пороговая точка отсечки (17,7 мм) соответствовала нормативным значениям (50–90П).

Размер ТТИ у плодов с ДФ был значимо меньше, чем у плодов без ДФ и меньше референсных норм (0,36–0,44) При ROC-анализе ТТИ пороговое значение в точке cut-off составило 0,34. Диагностическая точность – 84,9%.

При прогнозировании вероятности формирования ДФ у плода/симптомов ДФ у новорожденного учитывались следующие факторы: глюкоза венозной плазмы натощак при постановке на учет в ЖК, значения постпрандиальной глюкозы (в любом сроке беременности), наличие по УЗИ гепатомегалии у плода, гипоплазии тимуса и оценка количества околоплодных вод. Чувствительность прогностической модели составила 88,7%, специфичность – 92,5% Диагностическая точность = 90,6% (5,1).

При прогнозировании макросомии у беременных с СД в дополнение к УЗИ была разработана математическая модель прогнозирования на основании учета анамнестических факторов: прегестационного ИМТ, общей прибавки массы тела за беременность (ОПВ), значения глюкозы венозной плазмы натощак в 1 триместре беременности при постановке на учет в ЖК. Чувствительность прогностического алгоритма составила 77,3%, специфичность – 87,5%, диагностическая точность – 82,4% (5.3).

Крупный плод достоверно чаще встречался при наличии ДФ (ОШ = 3,8; 95%-й ДИ: 1,65–8,85;  $p < 0,001$ )

При оценке взаимосвязи массы тела новорожденного и ИМТ матери была выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь ( $r = 0,513$ ,  $p = 0,0001$ ).

Шансы рождения крупного плода у беременных с избыточной массой тела и ожирением были в 3,4 раз выше, чем у беременных с нормальной массой тела (95%-й ДИ: 1,5–7,84;  $p = 0,003$ ).

При анализе антропометрических данных, диспропорциональная макросомия достоверно чаще встречалась в когорте детей с ДФ (52,8% против 20,8%,  $p < 0,001$ ).

При анализе осложнений раннего неонатального периода, морфофункциональная незрелость, снижение мышечного тонуса, рефлекторной активности, синдром угнетения ЦНС, нарушение процессов адаптации (НПА), гипогликемия в 1-е сутки

жизни – достоверно чаще встречались в когорте детей с ДФ. Данные осложнения отразились и на УЗИ – гепатомегалия, кардиомиопатия, повышение эхогенности перивентрикулярной области (признаки ишемии головного мозга и /или метаболо-гипоксических расстройств ЦНС) – достоверно чаще встречались у детей с ДФ.

Что касается ТИ (тимического индекса), при его анализе были выявлены статистически значимые различия – уменьшение показателей в когорте детей с ДФ. Но все значения находились в пределах 50П, что возможно связано с отсутствием унифицированных референсных популяционных значений нормального размера тимуса у новорожденных.



## Глава 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно данным мировой литературы, в комплексе причин, способствующих развитию ДФ доминирует перекрестное влияние основных патогенетических факторов – функциональной дезорганизацией гормональных систем, вызванных гипергликемией матери и ФПН, приводящей к хронической тканевой гипоксии. В результате такого фона у плода наблюдается нарушение процессов созревания органов и систем, что проявляется дисхронией между его развитием/ростом и его гестационным возрастом [10, 18, 33].

Макросомия плода ставит перед акушер-гинекологами главный вопрос: как и когда родоразрешать, учитывая измененное функциональное состояние плода и степень его функциональной зрелости? Так, пролонгирование беременности может привести к риску антенатальной гибели плода в результате нарастания плацентарной недостаточности. А преждевременное родоразрешение – к рождению функционально незрелого плода, что ведет к повышенному риску РДС, нарушению постнатальной адаптации и других связанных осложнений. Таким образом, антенатальная диагностика и прогнозирование ДФ помогает корректировать ведение беременности у женщин с СД и выбрать оптимальную тактику родоразрешения (сроки и методы).

Проведенный анализ клинической характеристики обследованных беременных подтвердил общемировые тенденции: в структуре осложнений беременности и родов у женщин с СД преобладали: ПЭ (23,4%), анемия (23,4%), многоводие (35,1%), аномалии родовой деятельности (27,1%), мекониальные воды (28,3), травматизм во время родов (35,2%) [10, 15, 18, 21, 26, 46]. Частота кесарева сечения у беременных с СД составила 27,7%, что согласуется с данными литературы [11, 18, 32]. Метод выбора – программированные роды (42,6%) с учетом оценки факторов перинатального риска.

Сравнительный анализ роста плода во втором триместре (в сроки выполнения 2-го скрининга) показал, что рост головы, туловища и конечностей мало отличается от плодов здоровых беременных ( $p > 0,05$ ). Различия начинают проявляться с 29–30-й недели беременности, наиболее интенсивный рост отмечается у ОЖ. В

третьем триместре к значимым различиям в темпах роста плодов матерей с СД можно отнести: увеличение размеров живота плода (43,8% против 14,4%; ОШ = 4,6; 95%-й ДИ: 2,5–8,3;  $p < 0,001$ ), снижение коэффициентов пропорциональности телосложения (29,0 против 5,6%; ОШ = 6,8; 95%-й ДИ: 2,9–15,8;  $p < 0,001$ ) – эти признаки достоверно указывают на то, что асимметричная макросомия – характерный признак ДФ [28, 32, 46]. Подтверждая мнение I. Cetin, в нашем исследовании наиболее стабильными фетометрическими параметрами у плодов от матерей с СД как во 2-м, так и в 3-м триместре являются рост головы и конечностей [42].

По данным проведенного исследования, характерными особенностями (антенатальными маркерами) плодов от беременных с СД являются: асимметричная макросомия, увеличение толщины плаценты, диаметра пуповины, признаки ФПН (НК), многоводие, что согласуется с международными данными [12, 15, 32]. К ранним (обнаруженным с 19-й недели беременности) и хорошо воспроизводимым маркерам ДФ относятся: гепатомегалия, кардиомегалия, плацентомегалия и сниженный ТТИ ( $p < 0,05$ ). Подробные сведения по каждому параметру представлены ниже.

Этиология уменьшения размеров тимуса плода при беременности, осложненной СД, не известна [14]. Выдвинута гипотеза о том, что основной причиной является подострый метаболический или гипоксический стресс вследствие нарушения метаболизма глюкозы. Сочетание повышенной потребности в кислороде, вызванной избытком глюкозы с первичной плацентарной недостаточностью при СД, могут привести к гипоксии и метаболическому стрессу плода, что впоследствии активизирует гипофиз-гипоталамо-адреналовую ось и приводит к разрушению пула кортикальных лимфоцитов тимуса [82]. Стресс-ассоциированные ранние гистопатологические изменения тимуса начинаются с апоптоза кортикальных лимфоцитов. В свою очередь, наблюдается снижение количества клеток коркового слоя, характеризующееся истончением и потерей нормальной кортикальной медуллярной демаркации, что описывается в гистологии тимуса как картина “звездного неба” [47]. СД матери считается фактором стресса плода. Комментарии на эту тему можно найти в исследовании A. Edwards и соавт., посвященном сравнительному

анализу данных вскрытий мертворожденных плодов от беременностей, осложненных СД и беременностей без СД. В случаях материнского диабета тимус был меньше и сочетался с меньшей массой плаценты. В исследовании А. Edwards это сочетание было зарегистрировано в 55% мертворождений у женщин с СД, что, предположительно, объясняется стрессом, которому подвергаются эти плоды [47]. При беременности, осложненной СД, феномен «глюкозной депривации» в плаценте происходит из-за гиперинсулинемии, что впоследствии приводит к диабетической фетопатии плода [14].

В нашем исследовании размеры тимуса плода у беременных с СД оказались существенно меньше референсных значений для неосложненной беременности. Пороговое значение ТТИ, свидетельствующее о гипоплазии тимуса плода, по данным разных авторов = 0,35–0,36 [4, 110]. У 40,8% беременных с СД значение ТТИ плода было ниже или равно пороговому. Как и R. Dorneman и S. Ghalandarpoor-Attar S. и соавт. [56, 82], мы использовали именно ТТИ для оценки размера тимуса у беременных с СД. Медиана показателя ТТИ в основной и контрольной группах почти не отличались от данных авторов, что говорит об удовлетворительной воспроизводимости данного метода и возможности использовать снижение ТТИ как маркер раннего выявления и прогнозирования ДФ.

В исследовании R. Chaoui средние показатели ТТИ у плодов здоровых беременных были равны 0,44, независимо от гестационного возраста [121]. В проведенном нами исследовании динамика показателя у 100% обследованных была оценена в 19–22 и в 29–33 недели беременности, разница в показателях ТТИ была несущественной, и она не увеличивалась с ростом гестационного возраста плода, и составила 0,34–0,35 в основной группе против 0,40–0,42 в контрольной. Методом ROC-анализа было определено пороговое значение ТТИ для прогнозирования ДФ, которое составило 0,34 ( $p < 0,001$ , диагностическая точность – 84,9%).

Учитывая значительную разницу в ИМТ между группами, при сравнении размеров тимуса был использован метод многофакторного регрессионного анализа, чтобы исключить смешивающее влияние показателей на размер тимуса. Тем не менее разница в размерах ТТИ плода оставалась значительной ( $p < 0,05$ ). Другими

словами, хотя медиана ИМТ выше у беременных с диабетом, медиана размера титуса у плодов меньше, чем в контрольной группе.

Актуальность метода оценки ТТИ заключается в том, что исследование можно выполнять уже с 19-й недели беременности, а ранняя диагностика ДФ способствует оптимизации тактики ведения беременных с СД, помогает выработке адекватной акушерской тактики и снижает риск развития неблагоприятных перинатальных исходов.

При анализе данных выполненного исследования ДФ постнатально диагностирована у 32,7% (53/162) детей, что согласуется с мировыми данными [32, 46, 91, 106]. По результатам нашего исследования можно сказать, что ДФ встречается с одинаковой частотой при разных формах СД – это подтверждает мнение многих исследователей, что риск развития ДФ существует при любой форме СД и зависит от степени компенсации гликемии у матери, наличия сосудистых осложнений и сопутствующих заболеваний [10, 32, 46, 91, 106, 119]. По мнению разных исследователей, общая частота макросомии при физиологически протекающей беременности в среднем составляет 10%, в то время как при беременности, осложненной диабетом этот показатель возрастает до 20–45% [15, 22, 32].

Частота рождения крупного плода у беременных с СД в результате проведенного исследования составила 48,1%, Вероятность (шансы) наличия макросомии при СД в 3,5 раза выше, чем у здоровых беременных. Это может быть связано как с наличием увеличенного прегестационного ИМТ, так и с неоднократным превышением целевых значений глюкозы во время беременности. Не смотря на то, что в гестационном увеличении массы тела статистически значимых различий между группами выявлено не было и медиана общей прибавки веса у беременных с СД составила 13 кг, больше половины пациенток с СД (58,6%) имели избыточную массу тела и ожирение; следовательно не соблюдались рекомендации эндокринологов (ВОЗ) по нормам прибавки массы тела у беременных с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> – 7–11,5 кг или 0,28 кг/нед., ИМТ 30 и более – ОПВ = 5–9 кг или 0,22 в нед.). В контрольной группе было отмечено равномерное (нормальное) распределение прибавки массы тела по триместрам в то

время, как у беременных с СД за 3-й триместр было набрано больше килограмм, что, несомненно, можно отнести к факторам риска макросомии плода. Согласно опроснику (Приложение А), 52,6% женщин с СД отметили низкую физическую активность во время беременности. Интересным является то, что большинство этих женщин связали факт большой прибавки веса за 3-й триместр отнюдь не с низкой физической нагрузкой, а с «выходом в декретный отпуск» и увеличением количества приемов пищи. Таким образом, к значимым анамнестическим факторам макросомии можно отнести: ИМТ матери до беременности, низкую физическую активность во время беременности, неравномерную (большую) прибавку массы тела в 3-м триместре беременности/за весь период беременности.

Анализируя клинические факторы риска ДФ в исследовании «случай – контроль», на фоне практически одинаково повышенных средних значений ИМТ  $> 25,0$  кг/м<sup>2</sup>, в когорте детей с постнатальной верификацией ДФ отмечено более частое (33,9% против 13,2%) неоднократное превышение целевого уровня глюкозы венозной плазмы натощак у матери во время беременности. В свою очередь, средние значения глюкозы венозной плазмы натощак при первой явке в ЖК (в первом триместре) составили 5,3 ммоль/л [5,0–5,5]. При анализе полученных данных превышение порогового уровня глюкозы натощак более 5,1 ммоль/л увеличивают (согласно рекомендациям РФ, IADPSG, FIGO) шансы формирования ДФ в 7,9 раз ( $p < 0,001$ ). Следовательно, гликемия в первом триместре может считаться сильным фактором риска ДФ, о чем также свидетельствуют многочисленные мировые данные [3, 7, 9, 15, 36, 37, 68, 102, 126]. Некоторые авторы считают, что гликемия в третьем триместре является более сильным предиктором неонатальных осложнений, чем уровни глюкозы в крови в I и II триместрах или в прегравидарный период [90]. Согласно полученным в выполненном исследовании сравнительным данным, превышение целевых значений глюкозы в 3-м триместре диагностировано у 45,3% матерей в когорте детей с постнатальной верификацией ДФ (против 13,2%), таким образом, гипергликемия в 3-м триместре в 5,4 раза увеличивает шансы развития ДФ и также может быть отнесена к сильным риск-факторам.

Значение гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 6,0–6,5% является рекомендуемым пороговым критерием для диагностики и компенсации диабета во время беременности, однако, по мнению многих авторов, целевые пороговые значения 6,0–6,5% основаны на данных у небеременных [41]. Пороговые значения при наступлении беременности могут быть ниже, что связано со снижением уровня HbA1c на ранних сроках беременности из-за увеличения синтеза эритроцитов и физиологическим снижением уровня глюкозы в крови натощак в связи с потребностями обеспечения ею эмбриона и хориона [30].

Более того, при рассмотрении HbA1c в качестве скринингового теста диагностики ГСД или манифестного СД на ранних сроках беременности нет данных РКИ какой диагностический порог следует рекомендовать для оценки риска перинатальных осложнений [41]. Связь между уровнем HbA1c и неблагоприятными исходами беременности остается неясной [41, 43, 44, 52, 124].

В проведенном нами исследовании не было выявлено превышения порогового значения гликированного гемоглобина в первом триместре беременности в обеих группах. Что может быть связано как с небольшой длительностью гликемии на момент исследования, так и со снижением уровня гемоглобина в связи с анемией, которая отмечалась в первом триместре у 17,3% беременных с СД.

Известно, что компенсированный сахарный диабет минимизирует неблагоприятные перинатальные исходы [5, 23, 54, 110]. На преконцептуальном этапе достичь компенсации можно с помощью прегравидарной подготовки [6, 22, 68, 117]. Проблема её доступности продолжает оставаться актуальной в большинстве стран. Согласно полученным в исследовании данным мероприятия ПГП выполнялись достоверно чаще (35,8% против 11,3%) у матерей, родивших детей без ДФ. Таким образом, ПГП у матерей с СД уменьшает шансы развития ДФ в 4,35 раза (95%-й ДИ: 0,08–0,64). Мы разделяем мнение исследователей о том, что, выполняя персонализированную ПГП у женщин с разными вариантами нарушений углеводного обмена, можно не только снизить частоту осложнений основного заболевания и перинатальных осложнений, но и повысить шансы для рождения здоровых детей [6, 22, 68, 117].

Актуальной и нерешенной проблемой на пути к улучшению результатов ведения беременных с любым типом СД – является их недостаточная приверженность лечению, или низкая комплаентность. Ее можно рассматривать одновременно как отношение пациенток к лечению и обусловленное этим отношением поведение. Отношение демонстрируется в желании или намерении беременных следовать назначениям и рекомендациям врачей и приравнивается к «согласию», а поведение характеризует реальное выполнение этих рекомендаций «соблюдение» [27]. Эти два компонента напрямую взаимосвязаны между собой и не работают по отдельности. Оценка адекватной комплаентности может быть выполнена как непосредственно по прямым показателям – значениям глюкозы (указывающими на уровень компенсации), так и по косвенным – частота самоконтроля гликемии, частота визитов ко врачу – эндокринологу и их своевременность, частота выполнения диагностических и профилактических мероприятий (УЗИ, плановые госпитализации), согласованность ведения и назначений врачей-эндокринологов и акушер-гинекологов (совместное ведение беременности) [27].

На комплаентность больных с СД влияет множество факторов: возраст, психологический статус, объективное соматическое общее состояние, а также субъективное самочувствие, наличие осложнений заболевания и другие. Выраженное влияние оказывают особенности назначенной терапии, включая сложность схемы лечения и её контроля (нежелание модификации образа жизни, соблюдения диетотерапии, многократного ежедневного контроля гликемии, несоблюдение схем инсулинотерапии и прочие). По мнению Е. Г. Старостиной (2015), в связи с многогранностью факторов, оказывающих влияние на приверженность к лечению, неудовлетворительная/отрицательная комплаентность встречается у 30–75% всех больных с СД [27]. Мы полагаем, что у беременных эта цифра достигает еще больших значений.

Мы разделяем мнение автора, что данные о влиянии на комплаентность таких факторов, как семейное, материальное положение, уровень образования – малоинформативны. По мнению Е. Г. Старостиной (2015): «можно без преувеличения утверждать, что длительное и полноценное выполнение врачебных рекомендаций в повседневной жизни вообще невозможно, и любой больной «приспосабливает»

рекомендации врача к своей конкретной социально-экономической, образовательной и культурной ситуации» [27]. Говоря о беременных с СД, мы проследили, что пациентки с СД 1 были более организованны и соблюдали приверженность назначенным рекомендациям врача-эндокринолога как по диетотерапии, частоте самоконтроля гликемии, так и по соблюдению схем ИТ. Своевременно посещали врачей перинатального центра, в том числе и кабинета пренатальной диагностики.

У пациенток с СД 2-го типа отмечались более частые погрешности в диетотерапии, что отражалось в целевых значениях глюкозы при самоконтроле, в связи с этим были назначены дополнительные визиты к врачу-эндокринологу (коррекция диетотерапии и дозы ИТ), акушер-гинекологу и врачу-УЗД.

Что касается беременных с ГСД, можно сказать, что женщины разделились на «2 лагеря»: одни утверждали, что «не верят в диагноз ГСД», считая, что он «выставлен врачами необоснованно» и не придерживались строгих выполнений рекомендации до момента превышения целевых значений глюкозы при плановых визитах и/или появления признаков ДФ на УЗИ. Во втором «лагере» отмечалось повышенное внимание к выставленному диагнозу ГСД, неоднократные внеплановые визиты на консультации к врачам перинатального центра и относительно хорошая приверженность рекомендациям специалистов. Но несмотря на все вышеуказанное, у 33% пациенток, строго придерживающихся рекомендаций, все равно встречалась как гипергликемия, так и признаки ДФ на УЗИ. В связи с этим мы присоединяемся к мнению исследователей о том, что риск развития фетопатии есть при любом типе СД, даже в условиях его компенсации [15, 25, 46].

При анализе полученных данных, четкое выполнение рекомендаций эндокринолога (строгое соблюдение диетотерапии, схемы инсулинотерапии, частоты самоконтроля гликемии, своевременная явка на прием) в 3,4 и 4,3 раза снижают шансы формирования ДФ ( $p < 0,001$ ).

При анализе инсулинотерапии мы не получили значимых различий и можем сказать, что сама по себе инсулинотерапия не является фактором риска ДФ. Значимым риск-фактором является неоднократная коррекция дозы и/или назначение пре-



парата ИТ в 3-м триместре, снова указывающих на нарушение компенсации гликемического профиля и в 8,5 раз увеличивающих шансы формирования ДФ ( $p < 0,001$ ). Все вышеуказанные данные свидетельствуют о том, что риск ДФ зависит в первую очередь от степени компенсации СД и уровня комплаентности пациентов.

Ряд исследований показывают, что при оценке факторов риска неблагоприятных исходов (ДФ и макросомии) важно учитывать не только показатели глюкозы натощак, но и уровень постпрандиальной глюкозы [31, 40, 120, 130]. По данным ADA, ACOG – постпрандиальной мониторинг связан с улучшением гликемического контроля и более низким риском перинатальных осложнений, но нет мощных РКИ, сравнивающих различные целевые уровни гликемии натощак и после еды при диабете во время беременности [51, 52, 53]. Анализируя в исследовании такой фактор риска ДФ и макросомии как уровень постпрандиальной глюкозы мы получили очень противоречивые данные.

Неоднозначным оказался как уровень рекомендуемых целевых значений данного параметра, так и назначение временных интервалов его оценки.

В отношении целевых значений постпрандиальной глюкозы – нами обнаружен необъяснимый диссонанс. Рекомендации FIGO предлагают следующие целевые значения глюкозы для беременных с ГСД: глюкоза натощак до 5,3 ммоль/л; через час после приема пищи – до 7,8 ммоль/л; через 2 часа – до 6,7 ммоль/л [117]. Рекомендации NICE предлагают одинаковые целевые значения для всех типов/форм диабета во время беременности (СД 1, СД 2, ГСД): глюкоза натощак до 5,3 ммоль/л; постпрандиальный уровень через час – до 7,8 ммоль/л; через 2 часа – до 6,4 ммоль/л [131]. ADA, IADPSG и ACOG также предлагают не разделять беременных с прегестационным СД и ГСД, давая в своих рекомендациях одинаковые целевые значения для самоконтроля глюкозы у женщин с любой формой диабета: глюкоза натощак до 5,3 ммоль/л; через час после приема пищи – до 7,8 ммоль/л; через 2 часа – до 6,7 ммоль/л [89]. В отечественных алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом представлены целевые значения гликемического контроля у беременных с ПГСД (СД 1, СД 2), которые

также, как и рекомендации ADA, IADPSG и ACOG составляют до 5,3 ммоль/л натощак, до 7,8 – через час, до 6,7 – через два часа после еды [1]. А в рекомендациях «Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение» – приведены совершенно иные целевые критерии параметров гликемии: до 5,1 ммоль/л натощак; постпрандиальная глюкоза через час – до 7,0 ммоль/л; через 2 часа – до 6,7 ммоль/л [7]. Интерпретация результатов в проведенном нами исследовании сильно осложнялась в связи с данным диссонансом. Средние показатели целевого уровня постпрандиальной глюкозы у беременных, родивших детей с ДФ, составили 7,2 ммоль/л (одночасовая точка). Получается, что, судя по отечественным рекомендациям у пациенток с ГСД, мы можем смело говорить о том, что целевые значения превышены, а у беременных с СД 1, СД 2 – нет.

Спорным моментом является и выбор назначения интервалов самоконтроля постпрандиального уровня глюкозы. Одни авторы (и практикующие врачи-эндокринологи) склоняются к мониторуванню одночасовых значений [40, 44, 87, 130], другие, напротив, утверждают, что с целью прогнозирования неблагоприятных неонатальных исходов наиболее информативны значения через 2 часа после приема пищи [3, 9]. Оптимальное время для самоконтроля уровня глюкозы в крови остается спорным [31, 40, 48, 61, 87, 130]. Это наглядно прослеживается и на примере нашего исследования: у беременных с ПГСД, в основном (в 80%), назначался самоконтроль постпрандиальной глюкозы через час после еды. А в случаях спорных моментов в часовой точке, смены типа питания/погрешностей в диете (приема жирной и белковой пищи), признаках ДФ на УЗИ – назначался дополнительный контроль гликемии через 2 часа после приема пищи. Некоторым пациенткам независимо от вышеупомянутых критериев – назначался только самоконтроль постпрандиальной глюкозы через час. Другим беременным – наоборот, только через 2 часа. Всем пациенткам при превышении целевого значения 2-часового интервала, равного 6,7 ммоль/л, назначалась инсулинотерапия. У беременных с СД 2 назначался как часовой, так и двухчасовой постпрандиальный мониторинг глюкозы. Однозначного ответа о целесообразности и выборе интервалов назначения контроля постпрандиальной глюкозы мы не получили. Интересно, что у беременных с ГСД

на диетотерапии, в основном, назначался одночасовой мониторинг, а у ГСД-И – двухчасовой. При превышении пороговых значений дополнительно (внепланово) назначалось УЗИ (оценка состояния плода, ДФ маркеров, ФПК). Максимальные значения постпрандиального уровня глюкозы через 2 часа после еды в когорте детей с ДФ (у беременных с СД 2 и ГСД-И) были 7,8 ммоль/л. В когорте без ДФ – не превышали пороговых значений 6,7 ммоль/л. Подводя итог по данному фактору риска ДФ в нашем исследовании, можно сказать, что уровень постпрандиальной глюкозы относится к сильному прогностическому фактору риска развития ДФ. Что также подтвердилось при анализе этого параметра в модели многофакторной бинарной логистической регрессии.

При оценке УЗ маркеров-предикторов ДФ мы постарались максимально исключить межисследовательскую погрешность (inter-observer), выполняя пренатальную диагностику одними исследователями (Гагаев Ч. Г.; Логинова Е. В).

Одним из специфичных и частых признаков ДФ является диспропорциональное увеличение размеров туловища плода, особенно его живота [28, 32]. В проведенном исследовании, при оценке ОЖ на втором скрининге размеры живота плодов от матерей с СД практически не отличались от здоровых плодов. Только у 5,0% плодов от матерей с СД параметр ОЖ находился в интервале 75–90П (против 4,0% здоровых плодов). На 3 УЗ-скрининге ОЖ более 75П отмечался у 24,7% плодов от матерей с СД (против 7,2% плодов здоровых женщин). На УЗИ перед родами увеличения ОЖ (более 75П) – у 43,8 % плодов беременных с СД (против 14,4%). Таким образом, с 29 недели видны хорошо воспроизводимые различия между ОЖ у плодов от больных СД и здоровых беременных, различия становятся максимальными при доношенном сроке. Но при дальнейшем ретроспективном анализе между когортой детей с постнатальной верификацией ДФ (ДФ+) и детей без ДФ (ДФ-) такой параметр как ОЖ не показал значимых различий, оставаясь одинаково увеличенным как у ДФ+, так и у ДФ- (60,3% против 43,3%). Возможно, это связано с недостаточной мощностью исследования для оценки данного параметра.

По мнению многих авторов, изменения (увеличения ОЖ) обусловлены, в первую очередь, увеличением размеров печени плода, которая напрямую зависит от

гликемии у матери с СД [15, 32, 42]. В нашем исследовании в когорте ДФ+ увеличение печени на УЗИ было у 58,5% плодов (против 3,8%; ОШ = 35,9; 95%-й ДИ: 7,9–163,4). Средний срок выявления при ДФ – 28,6 недель беременности. Таким образом, исходя из полученных данных, увеличение ОЖ плода у беременных с СД не всегда связано с увеличением печени. А увеличение печени можно считать значимым предиктором в антенатальной диагностике ДФ (прогнозировании проявлений ДФ у новорожденного), что также подтвердилось при оценке данных параметров в модели бинарной логистической регрессии. Исходя из выявленных в исследовании вышеописанных результатов неоднократных превышений показателей компенсации гликемического профиля у матерей в когорте ДФ+ можно сделать вывод, что гепатомегалия плода развивается вследствие гипергликемии у матери [18, 92, 102].

Сложности определения предполагаемой массы плода (ПМП) у беременных с СД связаны с наличием макросомии. Известно, что увеличение ПМП сопровождается снижением точности фетометрии (увеличением погрешности) и увеличением ложных диагностических результатов [32, 42, 46, 66, 112]. Диспропорциональный рост, многоводие и снижение визуализации вследствие избыточной массы тела и ожирения усугубляет проблему. Точное определение ПМП, особенно макросомии, продолжает оставаться актуальной и нерешенной проблемой. Ряд исследователей считают, что стандартные формулы определения ПМП не могут быть применены у беременных с СД, так как вмешивающиеся факторы препятствуют адекватной антенатальной оценке. Это затрудняет планирование акушерской тактики, а при существенной ошибке (500 г и более) может провоцировать необоснованное оперативное родоразрешение – акушерскую агрессию [66, 79, 81, 112, 128].

При описании такого параметра как антенатальное выявление макросомии мы снова обнаружили интересные расхождения в клинических рекомендациях и протоколах. По данным международных сообществ и ассоциаций УЗД, превышение ПМП плода более 90П для данного гестационного возраста и пола рассматривается как LGA (плод больший для гестационного возраста, то есть макросомия) [32, 85, 86]. В клиническом протоколе «Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение», макросомия

плода – это превышение ПМП более 75П. Далее авторы указывают, что для диабетической фетопатии специфичным является ассиметричный тип макросомии, который диагностируется на основании увеличения размеров ОЖ более 90П (при нормальных показателях размеров головы и длины бедра) [7]. В ходе анализа проведенного исследования ПМП более 75П в когорте ДФ+ диагностирована у 90,5% (48 плодов) против 58,5% ДФ- (31 плод). В свою очередь, ПМП более 90П была диагностирована у 66,0% (35 плодов) против 37,7% ДФ- (20 плодов). Ни один параметр не был достаточно точным. Постнатально в когорте ДФ+ вес более 4000 г был у 41 (77,4%) новорожденного, в когорте с ДФ- – у 25 (47,2%). Таким образом, можно сказать, что при использовании в оценке макросомии ПМП более 75П мы провели гипердиагностику, а при использовании ПМП более 90П – гипо-, не диагностировав антенатально макросомию у 6 детей с ДФ+ и у 5 детей без ДФ. В связи с тем, что у беременных с СД нет унифицированных признаков макросомии плода, а наличие избыточной массы тела и многоводия может сильно искажать реальные показатели ПМП, в дополнение к УЗ-фетометрии (и приемам ручного определения массы плода), была разработана прогностическая модель макросомии плода на основании наиболее значимых анамнестических факторов риска: ИМТ, общая прибавка массы тела за беременность, глюкоза венозной плазмы натощак (ммоль/л) в 1-м триместре беременности. Чувствительность прогностической модели составила 77,3%, специфичность 87,5%, диагностическая точность – 82,4%.

Учитывая, что немаловажным фактором (после хронической гипергликемии) развития макросомии у беременных с СД является избыточный вес матери, то, для исключения, смешивающего влияния показателей ИМТ на оценку частоты выявления макросомии у беременных с СД, была проанализирована корреляция массы тела новорожденного и ИМТ матери, а также частота рождения крупного плода у беременных с СД и избыточной массой тела и ожирением. При оценке взаимосвязи массы тела новорожденного и ИМТ матери выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь ( $\rho = 0,513$ ,  $p = 0,0001$ ). При сравнении у беременных с СД частоты рождаемости крупного плода в зависимости от наличия избыточной массы тела и ожирения были выявлены статистически значимые различия,

$p = 0,003$ . Шансы рождения крупного плода у беременных с СД и избыточной массой тела/ожирением были в 3,4 раз выше, чем у беременных с СД и нормальной массой тела (95%-й ДИ: 1,5–7,84). Таким образом, мы присоединяемся к мнению многих авторов о том, что ИМТ является сильным и, возможно, независимым фактором риска макросомии плода у беременных с СД [10, 16, 59, 65, 83, 128].

Говоря о ассиметричном типе макросомии или диспропорции телосложения, в ходе исследования этот параметр оценивался по стандартным коэффициентам, рассчитанным на аппарате УЗИ в автоматическом режиме. Диспропорция телосложения при 3-м УЗ-скрининге была только в когорте ДФ + у 10 плодов (18,8%). А при анализе этого параметра на УЗИ перед родами – диспропорция была у 28 плодов (52,8%) в группе ДФ+ против 11 (20,8%) ДФ-. Несмотря на то, что диагностика диспропорции увеличивает шансы эффективности антенатальной диагностики ДФ в 4,3 раза (95%-й ДИ: 1,81–10,0; 0,333), средний срок выявления этого маркера при ДФ – 36 недель [32,0–39,5]. Таким образом, данный показатель не может быть рассмотрен с целью ранней диагностики ДФ, а больше подходит для анализа ее выраженности.

По мнению С. Н. Лысенко (2019), такие параметры ДФ и макросомии, как ПЖК в области шеи и в области живота являются диагностически эффективными. В нашем исследовании они не показали значимых результатов, что может быть связано как с неправильным их измерением в связи с отсутствием стандартизации методики, так и с недостаточной мощностью выборки при оценке данных параметров.

Что касается мягких тканей на голове плода, при выраженном увеличении ПЖК и/или ее отеке, многие авторы используют термин «двойной контур плода/двойной контур головки» [15]. По их мнению, его наличие отражает уровень компенсации гликемии и следовательно – ДФ. По результатам проведенного исследования «двойной контур головки» в когорте ДФ+ отмечен у 47,2 % (против 3,8%; ОШ = 22,7; 95%-й ДИ: 5,02–103,30). Средний срок выявления при ДФ – 34,4 [31,1–37,5]. При оценке диагностической значимости ROC-кривой пороговое значение толщины мягких тканей на голове плода при прогнозировании ДФ в точке cut-off составило 1,9 мм. Диагно-

стическая эффективность = 69,9%. Несмотря на значимую модель ROC-кривой – пороговая точка отсечки (1,9 мм) соответствовала нормативным значениям – до 3,0 мм. Таким образом, оценивая критерий «двойной контур головы», мы присоединяемся к мнению С. Н. Лысенко о субъективизме данного признака [15].

Еще одним маркером антенатальной диагностики ДФ является увеличение диаметра пуповины, которое встречалось в когорте ДФ+ у 41,5%, ДФ- – у 17,0% (ОШ = 3,47; 95%-й ДИ: 1,41–8,55). Средний срок выявления данного критерия – 34,4 [31,1–37,5]. При оценке ROC-кривой пороговое значение в точке cut-off для диагностики ДФ составило 17,7 мм. Диагностическая эффективность метода = 69,8%. Несмотря на то, что полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,001$ ), мы не можем рекомендовать ее к практическому применению в связи с низкой эффективностью, недостаточной стандартизацией метода, большими разбросами размера (диаметра) пуповины с 20-й по 41-ю недели беременности.

Одним из самых ранних параметров в диагностики ДФ является ТТИ. Преимущества его оценки заключается не только в простоте и хорошей воспроизводимости, но и в том, что данный параметр практически не изменяется с ростом гестационного срока, также у него не выявлено гендерных различий. У плодов в когорте ДФ+ снижение ТТИ отмечалось у 81,4% (против 43,4%; ОШ = 5,6; 95%-й ДИ: 2,3–13,47). При оценке Roc-кривой точка отсечки для диагностики ДФ составила 0,34. Чувствительность и специфичность метода составили 83,0% и 86,8% соответственно. Диагностическая точность – 84,9%. При анализе корреляционной связи между значениями ТТИ и параметрами глюкозы у матерей, родивших детей с ДФ была выявлена статистически значимая обратная (чем ниже ТТИ, тем выше показатели глюкозы) корреляционная связь заметной тесноты по шкале Чеддока ( $\rho$  Спирмена = -0,504,  $p = 0,001$ ). Таким образом, ТТИ плода является достоверным отражением нарушения гликемического профиля матери с СД.

Такой УЗ-маркер ДФ как кардиомегалия достоверно чаще встречался у беременных с СД, но при дальнейшей оценке был выявлен только в когорте ДФ+, следовательно, значимость между когортами ДФ+ и ДФ- оценить не удалось. Несмотря на это, в когорте детей с ДФ+ была оценена корреляционная связь между

толщиной МЖП или толщиной миокарда левого желудочка сердца плода и целевыми показателями глюкозы крови беременных с СД – выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь умеренной силы ( $\rho$  Спирмена = 0,543,  $p = 0,001$ ). В результате полученных данных, мы присоединяемся к мнению Е. В. Шелаевой и соавт. (2017), выделяя кардиомегалию как специфический симптом ДФ, и даже его изолированное наличие является основанием для постановки диагноза ДФ [12].

Многоводие и ФПН – характерные УЗ-критерии у беременных с СД [3, 10, 15, 20, 42, 46, 99]. В выполненном нами исследовании это утверждение тоже не было исключением. Частота многоводия у беременных с СД составила 35,1% (57/162) против 16,8% (21/125) ( $p < 0,001$ ). В когорте ДФ+ 56,6% (против 18,9%; ОШ = 5,6; 95%-й ДИ: 2,3–13,5). Признаки ФПН (НК) перед родами отмечались у 75,5% (40/53) против 54,7% (29/53) (ОШ = 2,5; 95%-й ДИ: 1,1–5,8;  $p = 0,03$ ).

В связи с тем, что методики измерения отдельных и/или совокупностей наиболее воспроизводимых и достоверных УЗ маркеров (предикторов ДФ) в современной перинатологии и УЗ-диагностике все еще не стандартизованы и сложно исключить *inter-observer*- погрешность, а на основании только анамнестических и лабораторных данных можно лишь предположить фетопатию, решено было совместить наиболее значимые ультразвуковые, лабораторные и анамнестические признаки. И на основании полученных данных разработана математическая модель прогнозирования ДФ. В алгоритм прогнозирования вошли 5 наиболее значимых пренатальных параметров, определяющие неблагоприятные исходы у плода (ДФ): глюкоза венозной плазмы натощак в первом триместре; средние значения постпрандиальной глюкозы через час или максимальные значения постпрандиальной глюкозы через 2 часа (на любом сроке беременности); наличие у плода гепатомегалии на УЗИ; уменьшение ТТИ на УЗИ, ИАЖ (0 – нормоводие, 1 – маловодие, 2 – многоводие).

Чувствительность данного прогностического метода составила 88,7%. Специфичность – 92,5%. Диагностическая точность – 90,6%.



Высокая диагностическая эффективность прогностической значимости предложенных методов прогнозирования ДФ и макросомии позволяет рекомендовать их использование в клинической практике акушера-гинеколога и врача-эндокринолога. Для быстрой интерпретации данных создан онлайн-калькулятор (<http://medical.dzrise.ru>).

Анализируя состояние новорожденных наши данные по частоте ДФ совпадают с мировыми – 32,1% [32, 46, 51, 91, 106]. Частота рождения крупного плода у беременных с СД составила 48,1% (78/162), в контрольной – 20,8 (26/125); ОШ = 3,5; 95%-й ДИ: 2,0–6,0;  $p < 0,001$ .

По мнению О. В. Папышевой и соавт., макросомия не является ведущим признаком ДФ [11]. Мы не можем согласиться с этим мнением, так как по данным выполненного нами исследования – частота макросомии у новорожденных с диагнозом ДФ составила 77,4% (против 47,2% детей без ДФ; ОШ = 3,8; 95%-й ДИ: 1,65–8,85). Такие значения возможно связаны как с преобладанием пациенток с ИМТ  $> 25,0$  кг/м<sup>2</sup>, так и с нестабильностью гликемических параметров: 71,6% женщин были на инсулинотерапии (ИТ) с неоднократной корректировкой дозы инсулина. ИТ была у 100% беременных с СД 1, СД 2. Средний срок назначения ИТ пациенткам с СД 2 – 21,2 недели [14,0–29,3], беременным с ГСД – 29,5 недель [24,2–35,0].

При анализе антропометрических данных новорожденных, средняя масса новорожденных достоверно больше при ДФ+ (4100 г против 3650 г). Индекс Кетле-1 в группе ДФ+ был значительно выше, что указывает на то, что диспропорциональная макросомии – характерная особенность новорожденных с ДФ [10, 17, 28, 32, 46]. Исходя из полученных результатов нашего исследования, мы присоединяемся к мнению многих авторов о том, что гипергликемия, прегестационное ожирение, патологическая прибавка веса во время беременности являются основными факторами риска развития макросомии у беременных с СД [32, 63, 93, 102, 117, 132].

Оценка новорожденных по шкале Апгар значимо различалась при сравнении новорожденных от матерей с СД и здоровых женщин, а также детей с ДФ+ и ДФ-, что указывает на неблагоприятное состояние детей от женщин с СД [18, 26, 46, 91, 99, 102, 119].

Гипогликемия (в первые сутки) у новорожденных с ДФ встречалась достоверно чаще – 58,4% (против 20,7%; ОШ = 2,8; 95%-й ДИ: 2,3–12,7). Данные выполненного анализа согласуются с мнением многих исследователей: гипогликемия у новорожденных является одним из наиболее частых и неблагоприятных симптомов проявления ДФ, отражающим уровень компенсации СД матери во время беременности [10, 11, 22, 25, 26, 29, 46, 106, 124]. Неонатальная гипогликемия может быть, как причиной, так и отягощающим фактором перинатального поражения ЦНС.

Отмечена значимо высокая частота синдрома угнетения ЦНС у детей от матерей с СД: при ДФ – 64,6%; без ДФ – 22,6% (ОШ = 2,8; 95%-й ДИ: 2,6–14,3). При оценке в родильном отделении у детей с ДФ отмечалась повышенная частота: сниженного мышечного тонуса – 71,7% против 30,1%; рефлекторной активности – 56,6% против 18,8%, сосательного рефлекса – 75,4% против 28,3%. Таким образом, мы присоединяемся к мнению многих авторов о том, что перинатальные поражения ЦНС являются одним из ведущих симптомов у детей с ДФ [11, 15, 26, 30, 90, 102]. Перинатальные нарушения ЦНС были отражены и при выполнении нейросонографии новорожденным на 3-и сутки – повышенная эхогенность перивентрикулярной области выявлена у 64,1% детей с ДФ+ против 43,3% без ДФ, что свидетельствует о преобладании ишемических расстройств мозга.

Признаки морфофункциональной незрелости (обилие лануго, мягкость ушных раковин, выраженность венозной сети, незрелость легочной ткани) и нарушения постнатальной адаптации – характерные симптомы у детей с ДФ [11, 15, 22, 25, 46, 102]. В когорте детей с ДФ признаки морфофункциональной незрелости были у 58,4% (РДС – 9,4%), у детей без ДФ – 20,7% (РДС – 5,6%). Нарушение постнатальной адаптации: 96,2% – ДФ+; 73,6 – ДФ-. Полученные данные согласуются с данными О. В. Папышевой о том, что морфофункциональная незрелость, синдром нарушения адаптации постнатального периода и нарушения ЦНС являются ведущими отличиями у детей с ДФ [11].

Говоря о постнатальных ультразвуковых данных, гепатомегалия диагностирована у 25 (47,1%) детей с ДФ (против 7,5% без ДФ). Пренатально она была выявлена у 31 плода (31,5) ДФ+ и у 2 (3,8%) без ДФ, такая гипердиагностика в когорте

ДФ+ может быть связана с тем, что КВР в основном измерялся до 36 недель и не у 100% обследуемых удавалось оценить его непосредственно перед родами. Но при аналитическом исследовании корреляционной связи между КВР печени плода и целевыми значениями глюкозы крови беременных с СД выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь умеренной силы ( $\rho$  Спирмена = 0,566,  $p = 0,001$ ). Таким образом, такой УЗ-маркер, как гепатомегалия можно считать специфичным, хорошо воспроизводимым и диагностически точным при оценке признаков ДФ на УЗИ.

Кардиомегалия пренатально была выявлена у 5 (9,4%), постнатально у 16 (30,1%). Такое сильное расхождение может также связано с тем, что прицельная оценка сердца плода выполнялась только во время 2-го и 3-го скринингового исследования.

Что касается ТИ (тимического индекса), при его анализе были выявлены статистически значимые различия – уменьшение показателей в когорте детей с ДФ. Но все значения находились в пределах 50П, что возможно связано с отсутствием унифицированных референсных популяционных значений нормального размера тимуса у новорожденных [2].

По мнению Ровда Ю. И (2021), в мире нет референсных популяционных значений нормального размера тимуса у новорожденных и стандартизации метода его измерения, что значительно усложняет процесс обозначения тимомегалии и гипоплазии как исключений, выходящих за рамки нормы. Существует мнение, что именно по этой причине УЗИ тимуса не входит в стандарт обследования здоровых детей [2].

При оценке тимуса у новорожденных обычно используют определение его массы, объема, но ряд авторов считают, что эти параметры отличаются большой вариабельностью – разброс средних значений может претерпевать достаточно существенные изменения даже в пределах одной возрастной группы. Другим параметром является тимический индекс, который рассчитывается от массы тела новорожденного и тоже может быть очень вариабельным [2].

Таким образом, в связи с вышеуказанными данными нет возможности достоверно оценить и сопоставить выявленное в исследовании снижение ТТИ пренатально (гипоплазия тимуса у плода) и постнатально. Но, говоря о пренатальном измерении тимуса, можно руководствоваться исследованием Asghar A. и соавт. (2019), в котором авторы показали, что размер тимуса отражает изменения в росте плода и любое значение, выходящее за пределы 95-го или 5-го перцентилей, может быть использовано в качестве пренатального маркера иммунно-эндокринных нарушений плода [104]. Таким образом, мы можем с уверенностью сказать, что пренатальный маркер сниженного ТТИ показал хорошую диагностическую значимость как при отдельном его измерении (поровая точка для ДФ = 0,34), так и при рассмотрении этого параметра в уравнении многофакторной регрессии в предложенном методе прогнозирования ДФ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

1. Факторами риска формирования диабетической фетопатии являются ( $p < 0,01$ ): концентрация глюкозы венозной плазмы натощак  $> 5,1$  ммоль/л в первом (ОШ = 7,9; 95%-й ДИ: 3,31–18,87) и третьем (ОШ = 5,4; 95%-й ДИ: 2,08–14,22) триместрах беременности; уровень постпрандиальной глюкозы  $> 7,0$  ммоль/л на любом сроке гестации (ОШ = 5,9; 95%-й ДИ: 2,54–13,66), назначение инсулина/коррекция дозы в третьем триместре (ОШ = 8,5; 95%-й ДИ: 3,27–22,45;  $p = 0,006$ ). Прегравидарная подготовка снижает вероятность формирования ДФ в 4,3 раза (ОШ = 0,23; 95%-й ДИ: 0,08–0,64), своевременная коррекция гликемии, строгое соблюдение рекомендуемой диеты и кратности самоконтроля глюкозы – в 3,4 и 4,3 раза снижает шансы развития ДФ (ОШ = 0,29; 95%-й ДИ: 0,11–0,79; ОШ = 0,23; 95%-й ДИ: 0,10–0,53).

2. Факторами риска формирования макросомии у женщин с сахарным диабетом являются ( $p < 0,01$ ): ИМТ до беременности  $> 25,0$  кг/м<sup>2</sup> (ОШ = 3,4; 95%-й ДИ: 1,5–7,84); низкая физическая активность во время беременности: ходьба менее 25 минут в день (ОШ = 2,9; 95%-й ДИ: 1,79–4,87); избыточная прибавка массы тела в третьем триместре и/или за весь период гестации ( $> 0,28$  кг/нед); гипергликемия во время беременности (ОШ = 3,3; 95%-й ДИ: 1,27–8,98).

3. Достоверные особенности роста плода у беременных с СД отмечаются только с 29–30 недели беременности. Они включают увеличение размеров живота (ОШ = 4,6, 95%-й ДИ: 2,5–8,3,  $p < 0,001$ ) и снижение стандартно оцениваемых коэффициентов пропорциональности телосложения (ОШ = 6,8, 95%-й ДИ: 2,9–15,8,  $p < 0,001$ ). Средний срок выявления этих маркеров составляет 36,0 [30,2–39,6] недель.

4. Ранними (выявляются в сроке  $\geq 19$  недель) УЗ-маркерами диабетической фетопатии являются: гипоплазия тимуса плода, гепатомегалия, кардиомегалия, плацентомегалия ( $p < 0,001$ ). С 29 недели к вышеуказанным признакам добавляются: увеличение размеров живота плода более 75-го перцентиля (ОШ = 4,2; 95%-й ДИ: 1,9–9,0;  $p < 0,001$ ), утолщение подкожно-жировой клетчатки в области головы (ОШ = 6,4; 95%-й ДИ: 2,2–18,64  $p < 0,001$ ), увеличение диаметра пуповины (ОШ = 3,6; 95%-й ДИ: 1,5–8,1;  $p < 0,001$ ), многоводие (ОШ = 5,1; 95%-й ДИ: 2,9–

8,9;  $p < 0,001$ ) и манифестация признаков ФПН (ОШ = 3,0; 95%-й ДИ: 1,7–5,3;  $p < 0,001$ ).

5. Гипоплазия тимуса плода, выявляемая антенатально у 40,8% беременных с СД (средний срок – 26,2 [19,0–33,2] недель гестации) увеличивает риск манифестации ДФ в 5,6 раз (95%-й ДИ: 2,3–13,47) и значимо коррелирует с тяжестью нарушений углеводного обмена у матери ( $\rho = -0,504$ ,  $p < 0,001$ ). Тимо-торакальный индекс = 0,34 и менее – пороговый для диагностики ДФ (точность 84,9%,  $p < 0,001$ ).

6. Ранний неонатальный период у детей с ДФ осложняется ( $p < 0,01$ ): морфофункциональной незрелостью – 58,4% (ОШ = 5,4; 95%-й ДИ: 2,3–12,7), снижением мышечного тонуса – 71,7% (ОШ = 5,8; 95%-й ДИ: 2,5–13,5), снижением рефлекторной активности – 56,6% (ОШ = 5,6; 95%-й ДИ: 2,3–13,4), синдромом угнетения ЦНС – 64,4% (ОШ = 6,1; 95%-й ДИ: 2,6–14,3), снижением сосательного рефлекса – 75,4% (ОШ = 2,7; 95%-й ДИ: 3,3–18,5), нарушением процессов адаптации – 96,2% (ОШ = 1,3; 95%-й ДИ: 1,9–42,6), гипогликемией в первые сутки жизни – 58,4% (ОШ = 2,8; 95%-й ДИ: 2,3–12,7).

7. Раннее прогнозирование диабетической фетопатии с высокой точностью возможно на основании разработанной математической модели персонального риска ДФ; может применяться с 19-й недели беременности и включает 5 параметров: глюкоза венозной плазмы натощак  $> 5,1$  ммоль/л в первом триместре (СОШ = 8,3; 95%-й ДИ: 1,8–36,8), значения постпрандиальной глюкозы на любом сроке беременности (СОШ = 3,1; 95%-й ДИ: 1,4–6,8), наличие у плода гепатомегалии (СОШ = 9,4; 95%-й ДИ: 1,4–59,9), гипоплазии тимуса (СОШ = 4,8; 95%-й ДИ: 1,1–20,5) и индекс амниотической жидкости/многоводие (СОШ = 2,5; 95%-й ДИ: 1,1–5,5) при УЗИ. Чувствительность и специфичность модели составляют соответственно 88,7% и 92,5%, диагностическая точность – 90,6% ( $p < 0,001$ ).

8. Математическая модель прогнозирования персонального риска макросомии у беременных с СД включает три анамнестических предиктора: ИМТ до беременности ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), прибавка массы тела за беременность (кг), уровень глюкозы ве-

нозной плазмы натощак в первом триместре (ммоль/л). Чувствительность и специфичность модели составляют соответственно 77,3% и 87,5%, диагностическая точность – 82,4% ( $p < 0,001$ ).

### **Практические рекомендации**

1. Врачам амбулаторного и стационарного звеньев родовспоможения необходимо проводить целенаправленные мероприятия по снижению риска формирования ДФ и макросомии у женщин с СД, начиная с этапа преконцепции. Прегравидарная подготовка должна включать обязательное информирование женщины о необходимости мер по профилактике симптомокомплекса эмбриофетопатии (нормализация массы тела, рациональное питание, адекватная двигательная активность, отказ от курения и алкоголя, прием добавок фолиевой кислоты, стабилизация уровня гликемии, лечение сопутствующих заболеваний, а после наступления беременности - тщательного выполнения рекомендаций эндокринолога.

2. Во время гестации, начиная с 19-й недели, у женщин с СД целесообразно использовать предложенную математическую модель прогноза риска ДФ. Для упрощения расчетов и быстроты интерпретации данных следует использовать разработанный онлайн-калькулятор (сайт <http://medical.dzrise.ru>).

2. Врачам УЗД необходимо оценивать не только стандартные признаки ДФ и макросомии [«Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение». Клинические рекомендации], но и измерять размеры тимуса плода с целью расчета показателя ТТИ. Пороговое значение для диагностики ДФ равно 0,34 (точность - 84,9%).

3. Для выбора оптимальной тактики (сроки и методы) родоразрешения, а также для снижения риска ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов оценки массы тела плода перед родами в дополнение к данным УЗ-фетометрии целесообразно применять разработанную математическую модель прогноза риска макросомии с использованием онлайн-калькулятора (сайт <http://medical.dzrise.ru>).

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Перспективными следует считать исследования, направленные на выявление прогностически значимых биохимических и ультразвуковых маркеров риска развития эмбриофетопатии у беременных с СД, применимых уже в первом триместре гестации. Практически значимы направления научного поиска высокочувствительных и высокоспецифичных комбинаций фетометрических параметров или формул, повышающих точность оценки предполагаемой массы плода у беременных с СД. В пренатальной диагностике особенно актуальна проблематика стандартизации техники измерений и унификации оценки измерений УЗ-маркеров ДФ.

Перспективной темой также является разработка и оценка комплексных профилактических программ, направленных на предотвращение формирования ДФ и макросомии у беременных с любыми формами гипергликемии во время беременности.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

Hb1a – гликированный гемоглобин

Me – медиана

АГ – артериальная гипертензия

БПД – бипариетальный диаметр

ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза

ВПР – врожденные пороки развития

ВУИ – внутриутробная инфекция

ГСД – гестационный сахарный диабет

ГСД-Д – гестационный сахарный диабет – диетотерапия

ГСД-И – гестационный сахарный диабет – инсулинотерапия

ДБ – диаметр бедра

ДГ – длина голени

ДИ – доверительный интервал

ДП – диаметр плеча

ДС – длина стопы

ДФ – диабетическая фетопатия

ЖК – женская консультация

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗРП – замедление роста плода

ИАЖ – индекса амниотической жидкости

ИКР – интерквартильный размах

ИМТ – индекс массы тела

ИТ – инсулинотерапия

ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность

КВР – косой вертикальный размер (печени плода)

КС – кесарево сечение

ЛЖ – левый желудочек (сердца)

МВК – максимально-вертикальный карман

МДМ – межполушарный диаметр мозжечка

МЖП – межжелудочковая перегородка  
МПС – мочеволовая система  
НК – нарушение кровообращения  
НПА – нарушение постнатальной адаптации  
ОГ – окружность головы  
ОГТТ – оральнй глюкозотолерантнй тест  
ОЖ – окружность живота  
ОПВ – общая прибавка веса  
ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция  
ОШ – отношение шансов  
П – процентиль  
ПГП – прегравидарная подготовка  
ПГСД – прегестационных сахарный диабет  
ПЖК – подкожно-жировая клетчатка  
ПИ – пульсационный индекс  
ПМП – предполагаемая масса тела  
ПР – преждевременные роды  
ПЭ – преэклампсия  
СПЯ – синдром поликистозных яичников  
РДС – респираторный дистресс синдром  
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования  
СД – сахарный диабет  
СДЖ – средний диаметр живота  
ТИ – тимический индекс  
ТТИ – тимо-торакальный индекс  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
УЗД – ультразвуковая диагностика  
ФОД – фронтоокципитальный диаметр  
ФПН – фетоплацентарная недостаточность  
ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭХО-КГ – эхокардиография

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – № 1S. – 236 с.
2. Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста (часть II) / Ю. И. Ровда, Н. Н. Миняйлова, А. В. Ведерникова [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2021. – № 1 (84). – С. 4–21.
3. Беловоденко М. А. Влияние гипергликемии на плод при гестационном и манифестном сахарном диабете типа 2 / М. А. Беловоденко, Е. В. Зенкова // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2018. – № 2. – С. 34–42.
4. Блинов А. Ю. Основы ультразвуковой фетометрии / А. Ю. Блинов, М. В. Медведев Publisher: Реал Тайм. – 2016. – 168 с.
5. Гагаев Ч. Г. Пуповина человека при нормальной и осложненной беременности : дис. ... доктора медицинских наук : 14.01.01 / Гагаев Челеби Гасанович; [Место защиты: Рос. ун-т дружбы народов]. – Москва, 2015. – 261 с.
6. Гафарова Е. А. Особенности прегравидарной подготовки женщин с нарушениями углеводного обмена и риском развития гестационного диабета / Е. А. Гафарова, Р. С. Замалеева, Я. Э. Коган // Практическая медицина. – 2017. – № 7 (108). – С. 41–46.
7. Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение», клинические рекомендации. – 2020. – № 53. – URL: <http://agsd.ru/dokumenty/35-article14-08-2020> (дата обращения: 12.01.2022).
8. Гржибовский А. М. Исследования типа «случай–контроль» в здравоохранении / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2015. – № 4. – С. 5–17.
9. Демидова Т. Ю. Инсулинотерапия-персонализированный подход к управлению гликемией при сахарном диабете / Т. Ю. Демидова, В. В. Титова // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 12. – С. 201–205.

10. Диабетическая фетопатия–патогенез, прогнозирование, перинатальные и неонатальные исходы / О. И. Мищенко, П. М. Крюков, К. Б. Мозес [и др.] // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2020. – № 1 (80). – С. 4–8.
11. Здоровье новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом / О. В. Папышева, Н. М. Старцева, И. В. Савенкова [и др.] // *Доктор. Ру*. – 2019. – № 7 (162). – С. 12–18.
12. Информативность ультразвуковых показателей при диабетической фетопатии / Е. В. Шелаева, В. С. Прохорова, С. В. Нагорнева, М. Ф. Литвинова // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2017. – Т. 66. – № спецвыпуск. – С. 90–91.
13. Лебедева М. А. Особенности ведения беременности и родоразрешения при диабетической фетопатии: дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.01 / М. А. Лебедева. – [Место защиты: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»]. – Москва, 2021. – 120 с.
14. Логинова Е. В. Измерение тимуса плода для скрининга диабета во время беременности / Е. В. Логинова, А. О. Торосян, Ч. Г. Гагаев // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. – 2020. – Т. 8. – № 3 (29). – С. 30–34.
15. Лысенко С. Н. Особенности формирования диабетической фетопатии: диагностика и оптимизация акушерской тактики: дис. ... доктора медицинских наук : 14.01.01 / С. Н. Лысенко. – [Место защиты: ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»]. – Москва, 2019. – 276 с.
16. Мудров В. А. Совершенствование методов диагностики и профилактики осложнений у беременных крупным плодом: дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.01 / В. А. Мудров. – [Место защиты: Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова]. – Москва, 2017. – 141 с.
17. Одинокова В. А. Прогнозирование, профилактика и тактика ведения беременности и родоразрешения при фетальной макросомии / В. А. Одинокова, Р. Г. Шмаков, В. В. Чаговец // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 1. – С. 14–20.

18. Особенности медицинской помощи при гестационном сахарном диабете (на примере специализированного акушерского стационара) / В. Е. Радзинский, О. В. Папышева, Л. Н. Есипова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 2. – С. 108–114.
19. Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии / Е. С. Ахметова, Н. В. Ларева, В. А. Мудров, Е. Е. Гергесова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 4. – С. 14–24.
20. Патофизиология плаценты и плода при сахарном диабете / Р. В. Капустин, А. Р. Оноприйчук, О. Н. Аржанова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 6. – С. 79–90.
21. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия, v. 2.0 / В. Е. Радзинский Publisher: Общество с ограниченной ответственностью «Медиабюро Статус презенс». – 2017. – 870 с.
22. Радзинский В.Е., Котайш Г.А., Боташева Т.Л., Волкова Н.И. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики. Перспективы. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 528 с.
23. Рожкова О. В. Возможности ультразвуковой диагностики диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете / О. В. Рожкова, И. Г. Брусенцов // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. – № 1 (80). – С. 32–36.
24. Середа А. П. Рекомендации по оформлению дизайна исследования / А. П. Середа, М. А. Андрианова // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 10. – № 3. – С. 353–368.
25. Современные представления о здоровье детей, рожденных матерями с сахарным диабетом / Е. В. Логинова, Г. А. Аракелян, И. В. Савенкова [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2019. – № 3. – С. 56–62.
26. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом / Л. А. Харитонова, О. В. Папышева, Г. А. Катайш [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 3. – С. 26–31.

27. Старостина Е. Г. Роль комплаентности в ведении больных диабетом / Е. Г. Старостина, М. Н. Володина // РМЖ. – 2015. – Т. 23. – № 8. – С. 477–480.
28. Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии / С. Н. Лысенко, М. А. Чечнева, В. А. Петрухин, Ф. Ф. Бурумкулова // Доктор. Ру. – 2019. – № 7 (162). – С. 19–23.
29. Фенотип новорожденного с диабетической фетопатией / Е. В. Мирошник, И. И. Рюмина, А. М. Орбу [и др.] // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8. – № 4 (30). – С. 28–32.
30. HbA1c during early pregnancy reflects beta-cell dysfunction in women developing GDM / L. Bozkurt, C. S. Göbl, K. Leitner [et al.] // BMJ Open Diabetes Research and Care. – 2020. – Vol. 8. – № 2. – P. e001751.
31. 1-Hour postprandial glucose target of textless 120 mg/dL is superior to \textless 140 mg/dL in the treatment for gestational diabetes mellitus in relation to pregnancy outcomes: A retrospective study / M. Żurawska-Kliś, K. Czarnik, S. Szymczak [et al.] // Acta Diabetologica. – 2021. – Vol. 58. – № 5. – P. 665–668.
32. Abramowicz J. S. Fetal macrosomia / J. S. Abramowicz, J. T. Ahn // Up-toDate, Literature review current through: Jul. – 2022. – URL: <https://www.uptodate.com/contents/fetal-macrosomia>
33. Abramowicz J. S. Incorporating sonographic cheek-to-cheek diameter, biparietal diameter and abdominal circumference improves weight estimation in the macrosomic fetus / J. S. Abramowicz, K. Robischon, C. Cox // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 1997. – Vol. 9. – № 6. – P. 409–413.
34. Akkaya H. Fetal pancreatic hyperechogenicity may be an early ultrasonographic sign of gestational diabetes mellitus / H. Akkaya, B. Büke, G. Uysal // The Journal of Maternal-Fetal \& Neonatal Medicine. – 2020. – Vol. 33. – № 14. – P. 2387–2394.
35. Assessment of first-trimester thymus size and correlation with maternal diseases and fetal outcome / J. M. A. Borgelt, M. Möllers, M. K. Falkenberg [et al.] // Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. – 2016. – Vol. 95. – № 2. – P. 210–216.

36. Association A. D. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2021 / A. D. Association // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 44. – № Suppl 1. – P. S200–S210.
37. Association A. D. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes–2021 / A. D. Association // *Diabetes care*. – 2021. – Vol. 44. – № Supplement 1. – P. S15–S33.
38. Association between glycemic variability, HbA1c, and large-for-gestational-age neonates in women with type 1 diabetes / R. T. McGrath, S. J. Glastras, S. K. Seeho [et al.] // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40. – № 8. – P. e98–e100.
39. Associations of mid-pregnancy HbA1c with gestational diabetes and risk of adverse pregnancy outcomes in high-risk {Taiwanese} women / Y.-R. Ho, P. Wang, M.-C. Lu [et al.] // *PloS one*. – 2017. – Vol. 12. – № 5. – P. e0177563.
40. Bacon S. Glucose targets and insulin choice in pregnancy: what has changed in the last decade? / S. Bacon, D. S. Feig // *Current diabetes reports*. – 2018. – Vol. 18. – № 10. – P. 1–9.
41. Carreiro M. P. Controversies and advances in gestational diabetes—an update in the era of continuous glucose monitoring / M. P. Carreiro, A. I. Nogueira, A. Ribeiro-Oliveira // *Journal of clinical medicine*. – 2018. – Vol. 7. – № 2. – P. 11.
42. Cetin I. Role of Ultrasound Scan in Diabetic Pregnancy / I. Cetin, A. Laoreti // *Gestational {Diabetes}*. – 2020. – Vol. 28. – P. 155–170.
43. Claire B. Should HbA1C be used to screen pregnant women for undiagnosed diabetes in the first trimester? A review of the evidence / B. Claire, H. Sharon // *Journal of Public Health*. – 2020. – Vol. 42. – № 1. – P. 132–140.
44. Continuous glucose monitoring in pregnancy: importance of analyzing temporal profiles to understand clinical outcomes / E. M. Scott, D. S. Feig, H. R. Murphy, G. R. Law // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43. – № 6. – P. 1178–1184.
45. Current knowledge on the use of ultrasound measurements of fetal soft tissues for the assessment of pregnancy development / A. Warska, A. Maliszewska, A. Wnuk [et al.] // *Journal of Ultrasonography*. – 2018. – Vol. 18. – № 72. – P. 50.



46. Daniela R. Fetal and neonatal complications of diabetic pregnancy / R. Daniela // *The Moldovan Medical Journal*. – 2017. – Vol. 60. – № 4. – P. 50–56.
47. Differences in post-mortem findings after stillbirth in women with and without diabetes / A. Edwards, A. Springett, J. Padfield [et al.] // *Diabetic medicine*. – 2013. – Vol. 30. – № 10. – P. 1219–1224.
48. Early antenatal prediction of gestational diabetes in obese women: development of prediction tools for targeted intervention / S. L. White, D. A. Lawlor, A. L. Briley [et al.] // *PloS one*. – 2016. – Vol. 11. – № 12. – P. e0167846.
49. Esakoff T. F. Does small for gestational age worsen outcomes in gestational diabetics? / T. F. Esakoff, A. Guillet, A. B. Caughey // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2017. – Vol. 30. – № 8. – P. 890–893.
50. Evaluation of fetal thymus size with thymic-thoracic ratio and clinical significance / Y. Wang, Y. Liu, Y. LI [et al.] // *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*. – 2017. – P. 735–738.
51. Fetal growth standards: the NICHD fetal growth study approach in context with Intergrowt-21st and the World Health Organization Multicentre Growth Reference Study / K. L. Grantz, M. L. Hediger, D. Liu, G. M. B. Louis // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2018. – Vol. 218. – № 2. – P. S641–S655.
52. Fetal growth trajectory in type 1 pregestational diabetes (PGDM)—an ultrasound study / L. Adamczak, D. Boron, P. Gutaj [et al.] // *Ginekologia Polska*. – 2021. – Vol. 92. – № 2. – P. 110–117.
53. Fetal growth velocity standards from the Fetal Growth Longitudinal Study of the Intergrowth-21st Project / E. O. Ohuma, J. Villar, Y. Feng [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 2021. – Vol. 224. – № 2. – P. 208. e1–208. e18.
54. Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio / A. Ciobanu, A. Wright, A. Syngelaki [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2019. – Vol. 53. – № 4. – P. 465–472.

55. Fetal thymus size in human pregnancies reveals inverse association with regulatory {T} cell frequencies in cord blood / A. Diemert, I. Hartwig, M. Pagenkemper [et al.] // *Journal of reproductive immunology*. – 2016. – Vol. 113. – P. 76–82.
56. Fetal thymus size in pregnant women with diabetic diseases / R. Dörnemann, R. Koch, U. Möllmann [et al.] // *Journal of perinatal medicine*. – 2017. – Vol. 45. – № 5. – P. 595–601.
57. Figueiredo M. Thymus inception: molecular network in the early stages of thymus organogenesis / M. Figueiredo, R. Zilhão, H. Neves // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 16. – P. 5765.
58. Foetal thymus size in pregnancies after assisted reproductive technologies / T. G. Nau, K. O. de Murcia, M. Möllers [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2018. – Vol. 298. – № 2. – P. 329–336.
59. Frequency of fetal macrosomia and the associated risk factors in pregnancies without gestational diabetes mellitus / A. Usta, C. S. Usta, A. Yildiz [et al.] // *The Pan African Medical Journal*. – 2017. – Vol. 26. – P. 1–8.
60. Gęca T. The Influence of Gestational Diabetes Mellitus upon the Selected Parameters of the Maternal and Fetal System of Insulin-Like Growth Factors (IGF-1, IGF-2, IGFBP1-3) – A {Review} and a Clinical Study / T. Gęca, A. Kwaśniewska // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – № 10. – P. 3256.
61. Gestational diabetes: Glycaemic predictors for fetal macrosomia and maternal risk of future diabetes / J. Wahlberg, B. Ekman, L. Nyström [et al.] // *Diabetes research and clinical practice*. – 2016. – Vol. 114. – P. 99–105.
62. Gestational diabetes mellitus and infant adiposity at birth: a systematic review and meta-analysis of therapeutic interventions / M. P. Herath, J. M. Beckett, A. P. Hills [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2021. – Vol. 10. – № 4. – P. 835.
63. Glodean D. M. Macrosomia. A systematic review of recent literature / D. M. Glodean, D. Miclea, A. R. Popa // *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. – 2018. – Vol. 25. – № 2. – P. 187–195.
64. Glycaemic status during pregnancy and longitudinal measures of fetal growth in a multi-racial US population: a prospective cohort study / M. Li, S. N. Hinkle,

K. L. Grantz [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2020. – Vol. 8. – № 4. – P. 292–300.

65. Glycaemic Variability and Risk Factors of Pregnant Women with and without Gestational Diabetes Mellitus Measured by Continuous Glucose Monitoring / M. Gáborová, V. Doničová, I. Bačová [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18. – № 7. – P. 3402.

66. Goto E. Diagnostic value of sonographic fetal anthropometries and anthropometric formulas to identify macrosomia: a meta-analysis / E. Goto // *Minerva Ginecologica*. – 2020. – Vol. 72. – № 3. – P. 157–164.

67. Grannum P. A. T. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity / P. A. T. Grannum, R. L. Berkowitz, J. C. Hobbins // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1979. – Vol. 133. – № 8. – P. 915–922.

68. Gynecologists A. C. of O. ACOG practice bulletin no. 201: pregestational diabetes mellitus / A. C. of O. Gynecologists // *Obstetrics and gynecology*. – 2018. – Vol. 132. – № 6. – P. e228–e248.

69. Histomorphological changes of the placenta and umbilical cord in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus / M. Kadivar, M. E. Khamseh, M. Malek [et al.] // *Placenta*. – 2020. – Vol. 97. – P. 71–78.

70. Increased fetal epicardial fat thickness: A novel ultrasound marker for altered fetal metabolism in diabetic pregnancies / M. O. Akkurt, O. M. Turan, S. Crimmins [et al.] // *Journal of Clinical Ultrasound*. – 2018. – Vol. 46. – № 6. – P. 397–402.

71. Influence of maternal obesity on fetal growth at different periods of pregnancies with normal glucose tolerance / K. Tanaka, M. Matsushima, T. Izawa [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2018. – Vol. 44. – № 4. – P. 691–696.

72. Initial validation of the diagnostic performance of Thymic-Thoracic Ratio as a marker of conotruncal abnormalities and for prediction of surgical prognosis in fetuses without 22q11. 2 deletion / G. I. Battistoni, G. Delli Carpini, M. Colaneri [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2020. – P. 1–7.

73. Intergrowth21st vs customized fetal growth curves in the assessment of the neonatal nutritional status: a retrospective cohort study of gestational diabetes / J. J. Fernández-Alba, E. Soto Pazos, R. Moreno Cortés [et al.] // BMC pregnancy and childbirth. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 1–9.

74. Is gestational diabetes mellitus an independent risk factor for macrosomia: a meta-analysis? / X.-J. He, F. Qin, C.-L. Hu [et al.] // Archives of gynecology and obstetrics. – 2015. – Vol. 291. – № 4. – P. 729–735.

75. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in screening for and follow-up of pre-eclampsia / A. Sotiriadis, E. Hernandez-Andrade, F. da Silva Costa [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2019. – Vol. 53. – № 1. – P. 7–22.

76. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth / L. J. Salomon, Z. Alfirevic, F. Da Silva Costa [et al.] // Ultrasound in obstetrics & gynecology. – 2019. – Vol. 53. – № 6. – P. 715–723.

77. ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics / A. Bhide, G. Acharya, A. Baschat [et al.] // Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. – 2021. – Vol. 58. – № 2. – P. 331–339.

78. Kamana K. C. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review / K. C. Kamana, S. Shakya, H. Zhang // Annals of Nutrition and Metabolism. – 2015. – Vol. 66. – № Suppl. 2. – P. 14–20.

79. Large-for-gestational age diagnosed during second-trimester anatomy ultrasound and association with gestational diabetes and large-for-gestational age at birth / P. Rekawek, L. Liu, C. Getrajdman [et al.] // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2020. – Vol. 56. – № 6. – P. 901–905.

80. Lehr R. Sixteen  $\{S\}$ -squared over  $D$ -squared: A relation for crude sample size estimates / R. Lehr // Statistics in medicine. – 1992. – Vol. 11. – № 8. – P. 1099–1102.

81. Lewandowska M. Maternal Obesity and Risk of Low Birth Weight, Fetal Growth Restriction, and Macrosomia: Multiple Analyses / M. Lewandowska // Nutrients. – 2021. – Vol. 13. – № 4. – P. 1213.

82. Measuring fetal thymus size: a new method for diabetes screening in pregnancy / S. N. Ghalandarpour-Attar, S. Borna, S. M. Ghalandarpour-Attar [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2020. – Vol. 33. – № 7. – P. 1157–1161.

83. Moll U. Women with a predisposition for diabetes have an increased risk of pregnancy complications, especially in combination with pregestational overweight / U. Moll, H. Olsson, M. Landin-Olsson // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 74.

84. Moore T. R. The amniotic fluid index in normal human pregnancy / T. R. Moore, J. E. Cayle // *American journal of obstetrics and gynecology*. – 1990. – Vol. 162. – № 5. – P. 1168–1173.

85. New birthweight percentiles by sex and gestational age in Southern China and its comparison with the Intergrowth-21st Standard / F. Yao, H. Miao, B. Li [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 7567.

86. Norgaard A. Comparing a customized population specific growth curve to Intergrowth-21 for identifying small for gestational age infants at risk of adverse perinatal outcomes: a retrospective chart review of birth data at St. Joseph's Healthcare Hamilton / A. Norgaard, S. Turvey, N. Gangam // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2021. – Vol. 43. – № 5. – P. 651.

87. One-hour versus two-hour postprandial blood glucose measurement in women with gestational diabetes mellitus: which is more predictive? / A. S. Ozgu-Erdinc, C. Iskender, D. Uygur [et al.] // *Endocrine*. – 2016. – Vol. 52. – № 3. – P. 561–570.

88. Organization W. H. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: A World Health Organization Guideline / W. H. Organization // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2014. – Vol. 103. – № 3. – P. 341–363.

89. Panel I. A. of D. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy / I. A. of D. Panel, P. S. G. Consensus // *Diabetes care*. – 2010. – Vol. 33. – № 3. – P. 676–682.

90. Pathophysiological characteristics and effects of obesity in women with early and late manifestation of gestational diabetes diagnosed by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria / L. Bozkurt, C. S. Göbl, L. Pfligl [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2015. – Vol. 100. – № 3. – P. 1113–1120.
91. Peculiarities of the course of gestation and pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus / A. Meiramova, B. Ainabekova, G. Sadybekova [et al.] // *Acta Endocrinologica (Bucharest)*. – 2018. – Vol. 14. – № 2. – P. 213.
92. Pedersen J. Blood sugar in newborn infants of diabetic mothers / J. Pedersen, B. Bojsen-Møller, H. Poulsen // *European Journal of Endocrinology*. – 1954. – Vol. 15. – № 1. – P. 33–52.
93. Pereda J. Excessive maternal weight and diabetes are risk factors for macrosomia: a cross-sectional study of 42,663 pregnancies in Uruguay / J. Pereda, I. Bove, M. M. Pineyro // *Frontiers in Endocrinology*. – 2020. – P. 853.
94. Pittyanont S. Cardio-STIC Based Reference Ranges of Fetal Thymus Size in Singleton Pregnancies / S. Pittyanont, S. Luewan, T. Tongsong // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2017. – Vol. 36. – № 6. – P. 1181–1188.
95. Placental maternal vascular malperfusion and adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus / C. M. Scifres, W. T. Parks, M. Feghali [et al.] // *Placenta*. – 2017. – Vol. 49. – P. 10–15.
96. Predicting fetal weight by three-dimensional limb volume ultrasound ( $\frac{AVol}{TVol}$ ) and abdominal circumference / L. Kang, Q.-Q. Wu, L.-J. Sun [et al.] // *Chinese Medical Journal*. – 2021. – Vol. 134. – № 09. – P. 1070–1078.
97. Prediction model comparison for gestational diabetes mellitus with macrosomia based on risk factor investigation / X. Kang, Y. Liang, S. Wang [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2021. – Vol. 34. – № 15. – P. 2481–2490.
98. Pregnancy outcomes and maternal characteristics in women with pregestational and gestational diabetes: a retrospective study on 206,917 singleton live births / E.

Gualdani, G. Di Cianni, M. Seghieri [et al.] // *Acta Diabetologica*. – 2021. – Vol. 58. – № 9. – P. 1169-1176.

99. Pregnancy outcomes in women with an early diagnosis of gestational diabetes mellitus / M. N. Feghali, K. Z. Abebe, D. M. Comer [et al.] // *Diabetes research and clinical practice*. – 2018. – Vol. 138. – P. 177–186.

100. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation / O. Gómez, F. Figueras, S. Fernández [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – Vol. 32. – № 2. – P. 128–132.

101. Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control / K. Cyganek, J. Skupien, B. Katra [et al.] // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 55. – № 2. – P. 447–455.

102. Riskin A. Infants of women with diabetes / A. Riskin, J. Garcia // *UptoDate, Literature review current through: Aug. – 2022. – URL: <https://www.uptodate.com/contents/infants-of-women-with-diabetes>*

103. Role of first-trimester HbA1c as a predictor of adverse obstetric outcomes in a multiethnic cohort / L. Mañé, J. A. Flores-Le Roux, D. Benaiges [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2017. – Vol. 102. – № 2. – P. 390–397.

104. Screening of the growth of thymus of human fetuses / A. Asghar, M. R. Asad, S. Naaz, M. Rani // *Anatomy & Cell Biology*. – 2019. – Vol. 52. – № 4. – P. 478–485.

105. Second-trimester sonographic thymus measurements are not associated with preterm birth and other adverse obstetric outcomes / J. S. Brandt, J. A. Bastek, E. Wang [et al.] // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2016. – Vol. 35. – № 5. – P. 989–997.

106. Seely E. W. Pregestational (preexisting) diabetes: Preconception counseling, evaluation, and management / E. W. Seely, C. E. Powe, E. F. Werner // *UptoDate, Literature review current through: May. – 2022. – URL: <https://www.uptodate.com/contents/pregestational-preexisting-diabetes-preconception-counseling-evaluation-and-management>*

107. Shang M. Increased placental IGF-1/mTOR activity in macrosomia born to women with gestational diabetes / M. Shang, Z. Wen // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2018. – Vol. 146. – P. 211–219.
108. Shub A. Pregestational diabetes in pregnancy: Complications, management, surveillance, and mechanisms of disease – A review / A. Shub, M. Lappas // *Prenatal Diagnosis*. – 2020. – Vol. 40. – № 9. – P. 1092–1098.
109. Sonographic measurement of the fetal thymus: relationship with maternal obesity / M. Yildirim, A. Ipek, G. Dauletkazin [et al.] // *Journal of Clinical Ultrasound*. – 2017. – Vol. 45. – № 5. – P. 277–281.
110. Tangshewinsirikul C. Sonographic measurement of fetal thymus size in uncomplicated singleton pregnancies / C. Tangshewinsirikul, P. Panburana // *Journal of clinical ultrasound*. – 2017. – Vol. 45. – № 3. – P. 150–159.
111. Tarry-Adkins J. L. Comparative impact of pharmacological treatments for gestational diabetes on neonatal anthropometry independent of maternal glycaemic control: {A} systematic review and meta-analysis / J. L. Tarry-Adkins, C. E. Aiken, S. E. Ozanne // *PLoS medicine*. – 2020. – Vol. 17. – № 5. – P. e1003126.
112. The accuracy of 22 fetal weight estimation formulas in diabetic pregnancies / G. Cesnaite, G. Domza, D. Ramasauskaite, J. Volochovic // *Fetal Diagnosis and Therapy*. – 2020. – Vol. 47. – № 1. – P. 54–59.
113. The association of falling insulin requirements with maternal biomarkers and placental dysfunction: a prospective study of women with preexisting diabetes in pregnancy / S. Padmanabhan, V. W. Lee, M. Mclean [et al.] // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40. – № 10. – P. 1323–1330.
114. The development of the fetal thymus: an in utero sonographic evaluation / Y. Zalel, R. Gamzu, S. Mashiach, R. Achiron // *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. – 2002. – Vol. 22. – № 2. – P. 114–117.
115. The diagnostic indicators of gestational diabetes mellitus from second trimester to birth: A systematic review / Di Filippo D, T. Wanniarachchi, D. Wei [et al.] // *Clinical diabetes and endocrinology*. – 2021. – T. 7. – №. 1. – C. 1-15.



116. The impact of interpregnancy weight change on perinatal outcomes in women and their children: A systematic review and meta-analysis / Y. E. G. Timmermans, K. D. G. van de Kant, E. O. Oosterman [et al.] // *Obesity Reviews*. – 2020. – Vol. 21. – № 3. – P. e12974.

117. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care / M. Hod, A. Kapur, D. A. Sacks [et al.] // *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynecology and Obstetrics*. – 2015. – Vol. 131. – P. S173–S211.

118. The normal fetal pancreas / Z. Kivilevitch, R. Achiron, S. Perlman, Y. Gilboa // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2017. – Vol. 36. – № 10. – P. 1997–2005.

119. The offspring of the diabetic mother—short-and long-term implications / D. Mitanchez, C. Zydorczyk, B. Siddeek [et al.] // *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. – 2015. – Vol. 29. – № 2. – P. 256–269.

120. The Relationship between Maternal Gestational Impaired Glucose Tolerance and Risk of Large-for-Gestational-Age Infant: A Meta-Analysis of 14 Studies / H.-Q. Wang, H.-L. Lai, Y. Li [et al.] // *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. – 2016. – Vol. 8. – № 3. – P. 264.

121. The thymic–thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11 / R. Chaoui, K.-S. Heling, A. Sarut Lopez [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. – 2011. – Vol. 37. – № 4. – P. 397–403.

122. The triad macrosomia, obesity, and hypertriglyceridemia in gestational diabetes / S. de Lapertosa, J. Alvariñas, J. F. Elgart [et al.] // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2020. – Vol. 36. – № 5. – P. e3302.

123. The use of imaging technology in the assessment of the fetal inflammatory response syndrome—imaging of the fetal thymus / Y. Sciaky-Tamir, R. HersHKovitz, M. Mazor [et al.] // *Prenatal Diagnosis*. – 2015. – Vol. 35. – № 5. – P. 413–419.

124. The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight / T. Kiserud, G. Piaggio, G. Carroli [et al.] // *PLoS medicine*. – 2017. – Vol. 14. – № 1. – P. e1002220.

125. Three-versus two-dimensional sonographic biometry for predicting birth weight and macrosomia in diabetic pregnancies / M. G. Tuuli, K. Kapalka, G. A. Maciones, A. G. Cahill // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2016. – Vol. 35. – № 9. – P. 1925–1930.

126. Torre J. I. la. Risk factors for fetal macrosomia in patients without gestational diabetes mellitus / J. I. la Torre, A. Rodríguez-Valdéz, A. Delgado-Rosas // *Ginecología y obstetricia de Mexico*. – 2017. – Vol. 84. – № 03. – P. 164–171.

127. Ultrasound evaluation of the fetal fat tissue, heart, liver and umbilical cord measurements in pregnancies complicated by gestational and type 1 diabetes mellitus: potential application in the fetal birth-weight estimation and prediction of the fetal macrosomia / P. J. Stanirowski, A. Majewska, M. Lipa [et al.] // *Diabetology & Metabolic Syndrome*. – 2021. – Vol. 13. – № 1. – P. 1–14.

128. Universal third-trimester ultrasonic screening using fetal macrosomia in the prediction of adverse perinatal outcome: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy / A. A. Moraitis, N. Shreeve, U. Sovio [et al.] // *PLoS medicine*. – 2020. – Vol. 17. – № 10. – P. e1003190.

129. Walker A. R. Positivity thresholds of HbA1c assay as a screening test for diabetes mellitus in the first trimester in high-risk populations / A. R. Walker, A. B. Caughey // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2022. – Vol. 35. – № 2. – P. 230–234.

130. Wanasinghe W. A Comparison of One Hour versus Two-Hour Postprandial Glycemic Control during Pregnancy: A Prospective Cohort Study Carried out at Antenatal Ward Teaching Hospital Peradeniya, Sri Lanka / W. Wanasinghe, R. Ratnayake // *Advances in Reproductive Sciences*. – 2021. – Vol. 9. – № 01. – P. 69.

131. Webber J. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period (NG3): National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines / J. Webber, M. Charlton, N. Johns // *British Journal of Diabetes*. – 2015. – Vol. 15. – № 3. – P. 107. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK293625/> (date accessed: 28.04.2022).

132. Weight gain after diagnosis of gestational diabetes mellitus and its association with adverse pregnancy outcomes: a cohort study / W. Zheng, W. Huang, C. Liu [et al.] // *BMC pregnancy and childbirth*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 1–9.

133. Weissman A. Sonographic measurements of the umbilical cord in pregnancies complicated by gestational diabetes. / A. Weissman, P. Jakobi // *Journal of ultrasound in medicine*. – 1997. – Vol. 16. – № 10. – P. 691–694.

134. Westcott G. P. Management of Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes During Hospitalization / G. P. Westcott, F. M. Brown // *Handbook of Inpatient Endocrinology*. – 2020. – P. 307–318.

**Приложение А  
(справочное).  
Анкета**

**ГБУЗ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №29 им. Н.Э.БАУМАНА  
РОДИЛЬНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
г. Москва, Госпитальная площадь, д.2**

**КАБИНЕТ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ**

\_\_\_\_\_ дата

ФИО \_\_\_\_\_

Тел \_\_\_\_\_

Возраст \_\_\_\_\_

Рост \_\_\_\_\_ и вес до беременности \_\_\_\_\_ Вес сегодня \_\_\_\_\_

Срок беременности \_\_\_\_\_

Прибавка массы тела за первый триместр \_\_\_\_\_

Общая прибавка массы тела во время беременности (на данный момент)

\_\_\_\_\_

Беременность по счету № \_\_\_\_\_ Вес ребенка в предыдущих родах \_\_\_\_\_

Физическая активность во время беременности: низкая

/умеренная/высокая(подчеркнуть)

Пол плода\_ муж/жен(подчеркнуть)

Наличие САХАРНОГО ДИАБЕТА 1-го, 2-го типа, гестационного сахарного диабета (нужное подчеркнуть)

С какого срока выявлен диагноз \_\_\_\_\_

Диетотерапия/Инсулинотерапия (подчеркнуть)

Частота самоконтроля уровня глюкозы \_\_\_\_\_

Каким весом родилась \_\_\_\_\_ /не помню/не знаю

Каким весом родился муж \_\_\_\_\_

Хронические заболевания \_\_\_\_\_ да/нет Какие \_\_\_\_\_

Заболевания щитовидной железы да/нет Какие \_\_\_\_\_

ФИО \_\_\_\_\_

подпись \_\_\_\_\_

## Приложение Б (справочное).

### Форма информированного согласия

#### ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА И ФОРМА ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ

на участие в клиническом исследовании

**Название:** «Прогнозирование и ранняя антенатальная диагностика диабетической фетопатии и макросомии у беременных с сахарным диабетом».

**Исследователь:** врач акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ ФГАОУ РУДН – Логинова Екатерина Владимировна

**Телефон:** моб. 8-915-478-85-42.

Вас приглашают принять участие в научном исследовании, посвященному прогнозированию и ранней антенатальной диагностике диабетической фетопатии и макросомии. Однако, прежде чем Вы согласитесь, Вам необходимо прочитать следующее. В этом документе описаны цель, методы, необходимые критерии включения в исследование, возможные неудобства, связанные с участием в исследовании. Если у Вас после прочтения данного документа останутся вопросы об исследовании и вашей роли в его участии – задайте его вашему врачу-исследователю, прежде чем подписывать бланк. Вы можете забрать домой неподписанный экземпляр данной формы, чтобы подумать или обсудить ее с членами семьи или друзьями, до того, как Вы примете окончательное решение.

#### **Описание и цели исследования:**

В исследование планируется включить пациенток с сахарным диабетом, выявленным до беременности (сахарный диабет 1-го и 2-го типа) и во время беременности (гестационный сахарный диабет). А также группу пациентов для контроля (нормально протекающая беременность, неотягощенная сахарным диабетом).

Сахарный диабет (СД) представляет серьезную медико-социальную проблему, в значительной степени увеличивает частоту нежелательных исходов беременности как для матери, так и для плода. Диабет во время беременности увеличивает риск эмбриональных, неонатальных и отдаленных осложнений у потомства в будущем. Одним из наиболее грозных осложнений у беременных с любым типом СД является диабетическая фетопатия (ДФ). ДФ – это комплекс анатомо-функциональных нарушений плода и новорожденного, связанный с эндокринными и метаболическими нарушениями в организме матери, страдающей СД, а также нарушениями эндокринной, а вслед за этим и остальных функций плаценты и являющихся их следствием. Всемирная организация здравоохранения считает, что даже наличие небольшой гипергликемии у матери во время беременности может приводить к развитию такого тяжелого осложнения как ДФ. В настоящее время эффективное прогнозирование ДФ у беременных с СД является затруднительным, ввиду отсутствия четкого алгоритма обследования и достоверных(точных)прогностических предикторов ДФ.

Цель исследования: улучшить перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом с помощью ранней антенатальной диагностики и прогнозирования диабетической фетопатии и макросомии.

	Критерии включения	Критерии исключения
1	Самопроизвольная одноплодная беременность	Многоплодная беременность
2	СД 1-го, 2-го типа. Гестационный сахарный диабет	Врожденные пороки развития плода
3	Проведение пренатального исследования (скрининг 2 (19–22 нед.) и 3 (30–32 нед.) в кабинете пренатальной диагностики перинатального центра родильного дома ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана	Гемолитическая болезнь плода
4	Родоразрешение в родильном отделении ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана	Признаки внутриутробного инфицирования плода
5		Беременность, наступившая с помощью методов вспомогательных репродуктивных технологий
		Средне-тяжелая и тяжелая степень хронических экстрагенитальных заболеваний / аутоиммунные заболевания
		ОРВИ в том числе новая короновирусная инфекция за 2 нед. до исследования
		Возраст более 35 лет

Исследование включает в себя: сбор и анализ анамнестических сведений, факторов риска гипергликемии, ДФ и макросомии, течения беременности, наличия осложнений, экстрагенитальных заболеваний, проведение и анализ расширенного ультразвукового исследования плода в 19–22 недели, 30–32 недели беременности и перед родами. Особенности методов и сроков родоразрешения, течения послеродового периода, анализ состояния новорожденного в раннем неонатальном периоде (сведения из истории родов и истории развития новорожденного).

На основании анализа полученных данных будет построена прогностическая модель развития ДФ и макросомии у беременных с СД и оценена ее эффективность.

Метод исследования: во время проведения 2-го и 3-го ультразвукового пренатального скрининга будет проведена расширенная фетометрия: измерение бипариетального размера головки плода (БПД), окружности головки (ОГ), окружности и диаметра живота (ОЖ, ДЖ), длины плечевой и бедренной кости (ДП, ДЖ), диаметр грудной клетки (ДГ), длина стопы (ДС), межполушарный размер мозжечка, коэффициенты пропорциональности тела плода - ОГ/ОЖ, ДБ/ОЖ. Будет проведено УЗ-исследование стандартной анатомии плода. А также оценка фенотипических признаков диабетической фетопатии (при ее наличии): толщина подкожной клетчатки (ПЖК) в теменной области головки плода, по задней поверхности шеи в области подзатылочной ямки, ПЖК плечевой кости, передней брюшной стенки, буккальный (щечный) индекс). Также будет проведена оценка размеров печени, сердца (толщина межпредсердной перегородки и миокарда левого желудочка) и тимуса плода. Исследование экстраэмбриональных структур (плацента, пуповина, околоплодные воды) и доплерометрическое исследование (диагностика нарушений кровотока в системе мать–плацента–плод).

Перед проведением ультразвукового исследования Вам будет предложено заполнить анкету-опросник.

Время проведения исследования: 20–25 минут.

На основании использования доступного метода ультразвуковой диагностики прогнозирование и раннее выявление признаков диабетической фетопатии позволит провести своевременную коррекцию гликемии у беременной и профилактику неблагоприятных перинатальных исходов.

Ваше участие в исследовании является добровольным. На любом этапе исследования Вы всегда можете изменить свое решение и отказаться от дальнейшего участия без объяснения причин. Ваш отказ никак не повлияет на качество медицинской помощи.

**Конфиденциальность:**

Информация, полученная в ходе этого исследования, останется конфиденциальной. Доступ к Вашей медицинской документации будет доступен только уполномоченному медицинскому персоналу в соответствии с законодательством РФ, рекомендациями и стандартами оказания профессиональной медицинской помощи и деонтологии. Результаты данного исследования могут быть опубликованы в научных журналах и освещены на научных конференциях – без указания на Вашу личность (будет соблюдена Ваша анонимность).

По Вашему желанию результаты обследований могут быть предоставлены какому-либо из наблюдающих Вас в повседневной практике врачей, а также доверенному лицу.

**Согласие:**

Я \_\_\_\_\_ прочитал (а) информацию о научном исследовании «Прогнозирование и ранняя антенатальная диагностика диабетической фетопатии и макросомии у беременных с сахарным диабетом» и я согласна в нем участвовать.

У меня было достаточно времени, чтобы принять решение об участии в исследовании.

Я понимаю, что могу в любое время по моему желанию отказаться от дальнейшего участия в исследовании и если я это сделаю, то это не повлияет на мое последующее лечение и внимание врачей.

Я добровольно соглашаюсь, чтобы мои данные, полученные в ходе исследования, использовались в научных целях и были опубликованы с условием соблюдения правил конфиденциальности.

Я получила экземпляр «Информации для пациента и Информированного согласия пациента».

ФИО пациента, разборчиво (рукой пациента)

\_\_\_\_\_  
Подпись пациента

\_\_\_\_\_  
Дата (день, месяц, год)

ФИО лица, проводящего процедуру согласия, разборчиво

\_\_\_\_\_  
Подпись лица, проводящего процедуру согласия

\_\_\_\_\_  
Дата (день, месяц, год)

**Приложение В  
(обязательное).  
Сопоставление групп**

**Сопоставление групп по методу «случай–контроль»**

В I группе родилось 53 новорожденных с диагнозом: «синдром новорожденного от матери с сахарным диабетом» (ДФ) – case «случаи». Подбор пары «контроля» выполнялся методом matched case-control study или псевдорандомизацией по методу PSM (сопоставление оценок склонности) по 3 признакам: наличие такого же типа СД, наличие анамнестических и/или лабораторных факторов риска ДФ, наличие пренатальных маркеров ДФ. Для достоверности результатов, исключения систематической ошибки исследования (selection/systematic bias) и ошибочного подтверждения верной альтернативной гипотезы (ошибки первого рода/ошибки  $\alpha$ ) соблюдена репрезентативность по числу «случаев» к «контролю» 1 : 1.

**Карта сопоставления групп по методу «случай–контроль»**

Тип СД	ДФ+ (n = 53)	ДФ- (n = 53)	N при анализе
СД 1	15	17	32
СД 2	11	9	20
ГСД-Д	9	9	18
ГСД-И	18	18	36
Всего			106