

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

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института.

Научный руководитель:

профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН, доктор медицинских наук, доцент

**Гагаев
Челеби Гасанович**

Официальные оппоненты:

главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России доктор медицинских наук, профессор

**Григорян
Ольга Рафаэлевна**

учёный секретарь ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отга» доктор медицинских наук

**Капустин
Роман Викторович**

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии" (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

Защита диссертации состоится «25» октября 2022 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета ПДС 0300.017 кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева
Марина Георгиевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 характеризующую 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; Riskin A. et al., 2020; Мищенко О. И. и др., 2020; Wahlberg J. et al., 2021).

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 (Ахметова Е. С. и др., 2017; Гафарова Е. А. и др., 2017; Feghali M. N. et al., 2018; 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; 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 (Scifres C. M. et al., 2017; Warska A. et al., 2018; Рожкова О. В. и др., 2020; Akkaya H. et al., 2020; Laoreti A. et al., 2020; Ghalandarpoor-Attar S. N. et al., 2020; Stanirowski P. J. et al., 2021).

В последние годы стало появляться все больше сведений об 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 иммунно-эндокринных нарушений у 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; Ghalandarpoor-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 (РДС) и другие (Радзинский В. Е. и др., 2019; Scott E. et al., 2020; Pereda J. et al., 2020; Cetrin I. et al., 2020; American Diabetes Association 2021; Abramowicz J., 2022).

Именно с макросомией и отсутствием унифицированных методов прогнозирования 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 усугубляют 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 наличия или отсутствия ДФ и окончательный диагноз устанавливается только после родов, антенатальная диагностика УЗ-маркеров ДФ и макросомии является показанием к назначению/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 беременных женщин с сахарным диабетом.

Задачи исследования

1. Выявить клинико-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 клинико-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. Настоящее двунаправленное наблюдательное исследование выполнено на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (зав. кафедрой – засл. деятель науки РФ, член-корр. РАН, д.м.н., профессор Радзинский В. Е.), на базе перинатального центра родильного дома ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана (заместитель главного врача по акушерству и гинекологии – засл. врач РФ Есипова Л. Н.) в период 2018–2021 гг. Одобрено Комитетом по этике Медицинского института Российского университета дружбы народов (протокол № 2 от 18.10.2018).

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 ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана; 3) родоразрешение в родильном отделении ГКБ № 29 им. Н. Э. Баумана; 4) подписанное информированное согласие на исследование.

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) аутоиммунные заболевания; 8) ИМТ более 35 кг/м²; 9) ОРВИ, в том числе SARS-CoV-2 в анамнезе за 2 недели до исследования; 10) возраст более 35 лет.

Для дизайна исследования были использованы рекомендации STROBE (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology). Программа исследования включала 2 этапа (Рисунок 1).

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) с ГСД, из них 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 различия патогенеза данных типов СД, все они способствуют развитию схожего осложнения у плода, а именно – симптомокомплекса диабетической эмбриофетопатии.

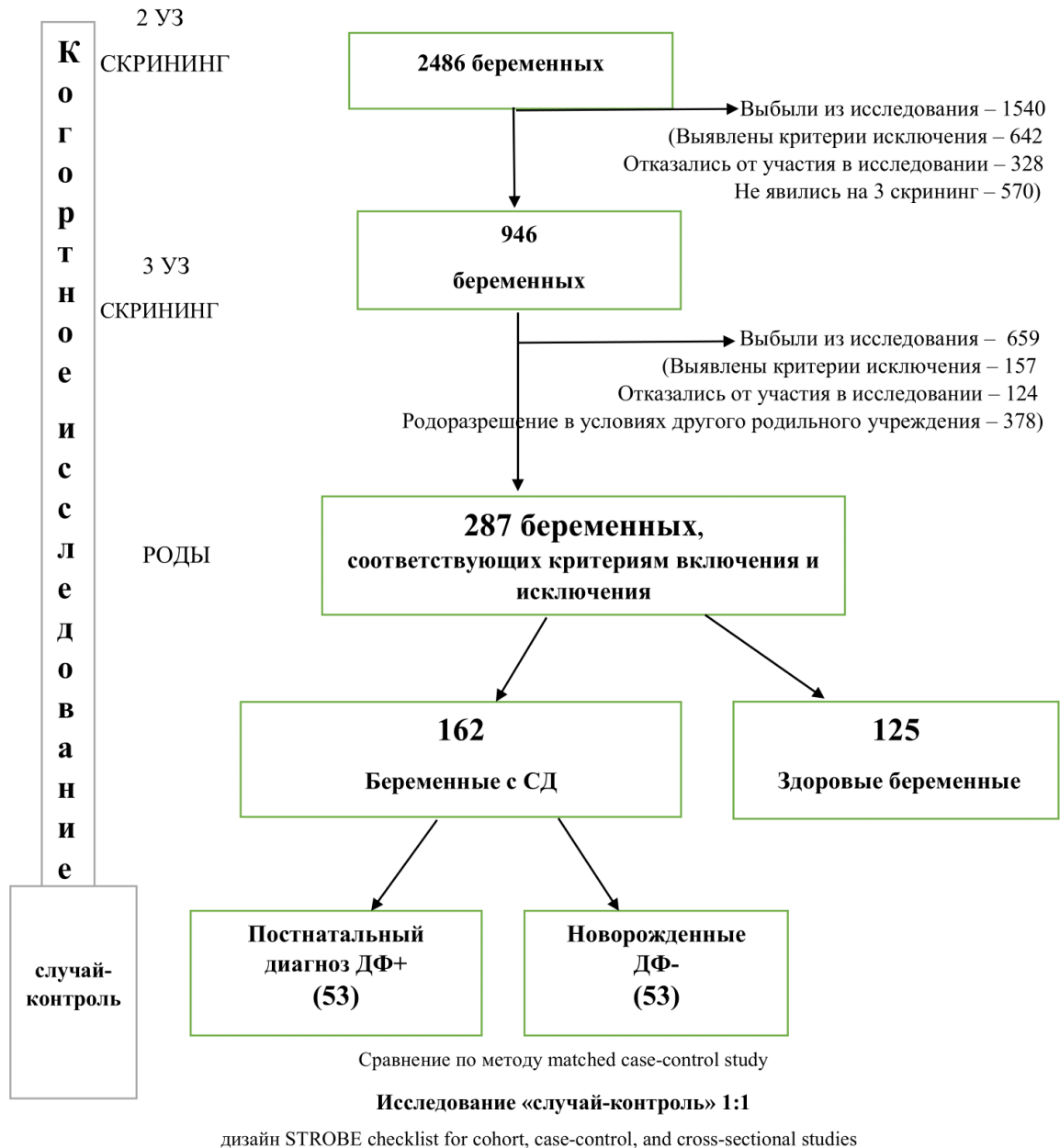


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Исследование проводилось в 2 этапа: *1-й этап* – когортное продольное исследование (2-й, 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. 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.

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 и ошибочного подтверждения верной альтернативной гипотезы (ошибки первого рода или ошибки α) была 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) – «случаи». 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 поставленных задач применялись методы: 1) социологический (анкетирование на предмет наличия факторов риска ДФ и макросомии); 2) клинико-лабораторный (сбор данных анамнеза, объективного исследования, лабораторных данных), 3) инструментальный: ультразвуковой диагностики (стандартная фетометрия, доплерометрия, динамическая оценка маркеров ДФ и макросомии). Оценка маркеров ДФ проводилась согласно клиническим рекомендациям «Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение» (2020), дополнительно оценивались следующие параметры: диаметр пуповины (измерялся на равноудаленном участке от пупочного кольца и плаценты), размер тимуса плода (измерялся на уровне стандартного среза через три сосуда измерением тимо-торакального индекса (ТТИ) – отношение переднезаднего диаметра тимуса к

интраторакальному диаметру средостения). Референсные нормы 0,40–0,44, нижняя граница для РФ – 0,36 (Блинов А.Ю., 2016); 4) аналитический – анализ исходов родов (выкопировка данных из истории родов / 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 ($\rho = 0,464$, $p < 0,001$).

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 раза 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 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты и их обсуждение. Медиана полных лет у беременных с СД составила 30 [27-32] года, без СД – 29 [28-30]. При оценке клиничко-anamnestических данных большая часть параметров значимо не отличались между группами. Достоверные отличия беременных с СД от соматически здоровых женщин ($p < 0,001$): двукратно увеличенная частота избыточной массы

тела и ожирения (58,6% против 25,6%); заболеваний глаз (31,5% против 15,2%); троекратно – АГ (21,6% против 7,2%) и заболеваний щитовидной железы (27,1% против 9,6%); увеличенная частота гинекологических заболеваний – синдрома поликистозных яичников (25,3% против 7%).

Анализ клинической характеристики обследованных подтвердил общемировые тенденции: в структуре осложнений беременности и родов у женщин с СД преобладали ($p < 0,05$): преэклампсия (23,4% против 12,8%), анемия (23,4% против 12%), многоводие (35,1% против 16,8%), аномалии родовой деятельности (27,1% против 16,8%), мекониальные воды (28,3% против 16,8%), травматизм во время родов: 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 (Радзинский В. Е. и др., 2018; Мищенко О. И. и др., 2020; Gualdani E. et al., 2021). Частота кесарева сечения у беременных с СД составила 27,7% (против 17,6%), что согласуется с данными литературы (Папышева О. В. и др., 2019; Abramowicz J. S. et al., 2022).

При определении степени перинатального риска между группами были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,001$). Низкий риск (до 15 баллов) 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 (66,6% против 54,4%). По частоте высокого риска отмечено существенное превышение в основной группе – 27,7% против 6,4% ($p < 0,001$).

Метод выбора родоразрешения – программированные роды (42,6% против 17,6%; $p < 0,001$) с учетом оценки факторов перинатального риска.

При исследовании таких анамнестических факторов риска развития макросомии как крупный плод, переносимая беременность в анамнезе, увеличение массы тела между беременностями более 4–5 кг, рождение матери массой тела более 4000 г достоверных различий выявлено не было. Не выявлено их и при оценке немодифицируемых факторов риска: средние показатели возраста, роста матерей, частота мужского пола плода не отличалась между исследуемыми группами. Достоверные различия выявлены по модифицируемым факторам риска: медиана прегестационного ИМТ значимо выше у беременных с СД (25,7 кг/м² против 23,1 кг/м², $p < 0,001$), избыточная масса тела и ожирение отмечались у 58,6% женщин основной группы против 25,6% контрольной ($p < 0,001$), низкая физическая активность (ходьба менее 25–35 минут в день) во время беременности (преимущественно в 3-м триместре) отмечена у 52,5% беременных с СД против 27,2% ($p < 0,001$). При анализе прибавки массы тела по триместрам в контрольной группе наблюдалась равномерная прибавка массы тела за беременность (3+5+5 кг) в то время, как в основной – наибольшая прибавка (более 6) отмечалась в 3-м триместре беременности ($p = 0,001$). При оценке взаимосвязи массы тела новорожденного и ИМТ матери

была выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь ($\rho = 0,464$, $p = 0,0001$). Таким образом, не только наличие гипергликемии при СД увеличивает риск развития макросомии плода, но и такой модифицируемый фактор риска, как избыточная масса тела и ожирение матери (Радзинский В.Е. и др., 2020; Abramowicz J. S. et al., 2022).

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

При оценке результатов пренатальной диагностики сравнительный анализ роста плодов во втором триместре (в сроки выполнения 2-го скрининга) показал, что рост головы, живота и конечностей не отличался от плодов здоровых беременных ($p > 0,05$). Различия начинали проявляться только с 29–30-ой недели беременности, наиболее интенсивный рост отмечался по окружности живота (ОЖ). При фетометрии на 3-м УЗ-скрининге ОЖ более 75 перцентиля (П) определялась у 24,7% плодов от матерей с СД против 7,2% плодов здоровых женщин ($p < 0,001$). На УЗИ перед родами выявлено увеличение ОЖ (более 75П) – у 43,8% плодов от беременных с СД против 14,4% плодов соматически здоровых женщин ($p < 0,001$). Таким образом, с 29-ой недели отмечались хорошо воспроизводимые различия между ОЖ плодов женщин с СД и плодов здоровых беременных, различия становились максимальными при доношенном сроке. Начиная с 29-й недели предполагаемая масса плода (ПМП) при СД матери была достоверно больше, чем у плодов контрольной группы ($p < 0,001$). Медиана массы тела детей с ДФ составила 4100 г против 3650 г, соответственно ($p < 0,001$).

Диспропорция телосложения прослеживалась также с 29–30-ой недели гестации. Значимое снижение коэффициентов пропорциональности телосложения отмечалось к концу третьего триместра (29,0% против 5,6%, $p < 0,001$). Средний срок выявления увеличения ОЖ, диспропорции телосложения плода при ДФ – 36,0 недель [30,2–39,6], следовательно данные параметры не могут быть маркерами ранней диагностики ДФ, они более информативны для оценки ее выраженности. Данные проведенного исследования согласуются с данными Лысенко С. Н. (2019), Abramowicz J. S. et al. (2022), асимметричная макросомия – характерный признак ДФ. Подтверждая мнение Cetin I. et al. (2020), наиболее стабильными фетометрическими параметрами плодов от матерей с СД как во 2-м, так и в 3-м триместре являются рост головы и конечностей.

Для изучения информативности, достоверности и воспроизводимости УЗ предикторов макросомии и фетопатии мы также измеряли их в группе контроля.

В 19-21 неделю гестации различия были выявлены в таких параметрах как увеличение толщины плаценты (15,4% против 3,2%, ОШ = 5,3, 95%-й ДИ: 5,3 – 15,7, $p < 0,001$) и уменьшение ТТИ (36,4% против 8,8%, ОШ = 5,9, 95%-й ДИ: 2,9–15,9, $p < 0,001$). Увеличение стенки левого желудочка (1,2%), косо-вертикального размера печени (1,8%) и диаметра пуповины (1,2%) встречались только в основной группе (у беременных с СД 1).

Данные по УЗ-признакам-предикторам ДФ и макросомии в 29–33 недели беременности представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – 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	18,5 (30)	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
Гепатомегалия	23,4 (38)	3,2 (4)	< 0,001*
Кардиомегалия	3,7 (6)	0,8 (1)	0,2
Увеличение толщины плаценты	20,9 (34)	12,0 (15)	0,03*
Увеличение диаметра пуповины	19,7 (32)	6,4 (8)	0,002*
Уменьшение ТТИ	40,8 (66)	11,2 (14)	< 0,001*
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Многоводие и фето-плацентарная недостаточность (ФПН) – одни из характерных выявляемых УЗ-критериев у беременных с СД (Беловоденко М. А., 2018; Мищенко О. И. и др., 2020; Cetin I. et al., 2020; Kadivar M. et al., 2020; Капустин Р.В., 2022). В выполненном нами исследовании это утверждение тоже не было исключением. Многоводие в 19–21 недель у беременных с СД не отличалось от соматически здоровых беременных, в 29–33 недели оно было выявлено у 53,7% беременных с СД против 18,4% соматически здоровых ($p < 0,001$), перед родами – у 35,1% беременных основной против 16,8% контрольной группы ($p < 0,001$). При сравнении частоты многоводия в когорте ДФ+ она составила 56,6% против 18,9% ДФ-

($p < 0,001$). Таким образом, такой критерий как многоводие в 5,6 раз увеличивает точность антенатальной диагностики ДФ (ОШ = 5,6; 95%-й ДИ: 2,3–13,5). Нарушения кровообращения (НК) в маточноплацентарных артериях достоверно чаще встречалось у беременных с СД: 37,6% против 12,0% – во втором триместре; 39,5% против 17,6% – в третьем триместре ($p < 0,001$). При анализе данного параметра в когорте ДФ+ признаки ФПН (НК) перед родами отмечались у 75,5% против 54,7% без верифицированной ДФ (ОШ = 2,5; 95%-й ДИ: 1,1–5,8 ($p = 0,03$)).

Для изучения размера тимуса у плодов матерей с СД был применен ТТИ (Рисунок 2).

Этиология уменьшения размеров тимуса плода при беременности, осложненной СД, не известна. 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 может привести к гипоксии и метаболическому стрессу плода, что впоследствии активизирует гипофиз-гипоталамо-адреналовую ось и приводит к разрушению пула кортикальных лимфоцитов тимуса (Ghalandarpoor-Attar S. N. et al., 2020).

В проведенном исследовании размеры тимуса плода (ТТИ) у беременных с СД оказались существенно меньше референсных значений для неосложненной беременности (0,35 против 0,42, $p < 0,001$). Пороговое значение ТТИ, свидетельствующее о гипоплазии тимуса плода, по данным разных авторов, = 0,35–0,36 (Блинов А. Ю., 2016; Tangshewinsirikul С., 2017). По нашим данным у 40,8% беременных с СД значение ТТИ плода было ниже или равно пороговому (против 11,2% в контрольной группе; $p < 0,001$), что согласуется с результатами, полученными Dornemann R. et al. (2017), Ghalandarpoor-Attar S. N. et al. (2020). Медиана показателя ТТИ в основной и контрольной группах почти не отличалась от представленных этими авторами результатов (0,35 против 0,42, $p < 0,001$), что говорит об удовлетворительной воспроизводимости данного метода и возможности считать снижение ТТИ маркером раннего выявления и прогнозирования ДФ.

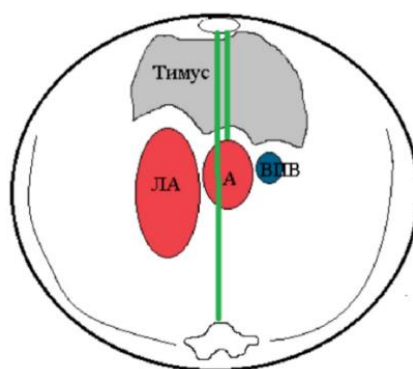
В исследовании Chaoui R. et al. (2011) средние показатели ТТИ у плодов здоровых беременных были равны 0,44, независимо от гестационного возраста. В проведенном нами исследовании динамика показателя у 100% обследованных была оценена в 19–22 и в 29–33 недели беременности, разница в динамических измерениях ТТИ была несущественной, она не увеличивалась с ростом гестационного возраста плода и составила 0,34–0,35 в основной группе против 0,40–0,42 в контрольной (Таблица 2). При сравнении средних значений ТТИ плодов беременных с разными типами СД различий не выявлено. Все значения ТТИ были значимо ниже, чем в группе контроля, и ниже референсных норм (Таблица 3).

При анализе данного УЗ-маркера в когорте ДФ+ снижение ТТТ отмечалось вдвое чаще (81,1%), чем в когорте ДФ- – 43,4% (ОШ = 5,6, 95%-й ДИ: 2,3–13,47; $p < 0,001$).

Учитывая значительную разницу в ИМТ между группами, при сравнении размеров тимуса

был использован метод многофакторного регрессионного анализа, чтобы исключить «смешивающее влияние» показателей ИМТ на размер тимуса. Тем не менее разница в размерах ТТИ плода оставалась значительной ($p < 0,05$). Медиана ИМТ была выше у беременных с диабетом, а медиана размера тимуса плодов – меньше, чем в контрольной группе.

Актуальность 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.



Примечание – ЛА – легочная артерия, А – аорта, ВПВ – верхняя полая вена

Рисунок 2 – Измерение тимо-торакального индекса

Таблица 2 – Тимо-торакальный индекс плода в 29-33 недели беременности

Параметры ТТИ	Клинические группы		p
	СД (n = 162)	Контроль (n = 125)	
Me (50%)	0,35	0,42	< 0,001*
Q ₁ –Q ₃ [25–75%]	0,32–0,36	0,38–0,44	
Разброс значений	0,28–0,41	0,36–0,44	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Таблица 3 – ТТИ плода у беременных с СД

СД, группы	ТТИ		p
	Me (50%)	Q ₁ –Q ₃ (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	

ДФ постнатально была верифицирована у 32,7% (53/162) детей. Распределение частоты встречаемости ДФ в зависимости от типа СД: СД 1 – 28,3% (15/53), СД 2 – 20,7% (11/53),

гестационный СД (диетотерапия) – 17% (9/53), гестационный СД (инсулинотерапия) – 34% (18/53). Исходя из данных исследования, риск развития ДФ существует при любой форме СД и зависит от степени компенсации гликемии у матери, наличия сосудистых осложнений и сопутствующих заболеваний, что согласуется с данными многочисленных авторов (Daniela R. et al., 2017; Meiramova A. et al., 2018; Мищенко О. И. и др., 2020; Seely E. et al., 2022).

Анализируя клинические факторы риска ДФ в исследовании «случай – контроль» (Таблица 4), на фоне практически одинаково повышенных средних значений ИМТ $> 25,0$ кг/м², в когорте детей с постнатальной верификацией ДФ было 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 против 4,7 ммоль/л ($p < 0,001$). Превышение порогового уровня глюкозы натощак более 5,1 ммоль/л увеличивает шансы формирования ДФ в 7,9 раз ($p < 0,001$). Следовательно, гликемия в первом триместре может считаться сильным фактором риска ДФ, что также соответствует последним мировым данным (Демидова Т. Ю. и др.; 2020, Pereda J. 2020; Association A. D., 2021; Riskin A., et al., 2022). По мнению Meiramova A. (2018) гликемия в третьем триместре является более сильным предиктором неонатальных осложнений, чем уровни глюкозы в крови в 1-м и 2-м триместрах или в прегравидарный период. Согласно полученным данным, превышение целевых значений глюкозы в 3-м триместре обнаружено у 45,3% матерей, у детей которых постнатально верифицирована ДФ, против 13,2% детей без ДФ ($p < 0,001$), таким образом, гипергликемия в 3-м триместре в 5,4 раза увеличивает шансы развития ДФ и также может быть отнесена к сильным прогностическим риск-факторам.

Значение гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 6,0–6,5% является, по отдельным данным, рекомендуемым пороговым критерием для диагностики и оценки компенсации диабета во время беременности, однако, по мнению многих авторов, целевые пороговые значения 6,0–6,5% основаны на данных у небеременных (Carreiro M. et al., 2018). Пороговые значения на ранних сроках беременности могут быть ниже, что связано со снижением уровня HbA1c из-за увеличения синтеза эритроцитов и физиологическим снижением уровня глюкозы в крови натощак в связи с потребностями обеспечения ею эмбриона и хориона (Bozkurt L. et al., 2018). 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 определения риска перинатальных осложнений. Связь между уровнем HbA1c и неблагоприятными исходами беременности остается неясной (Carreiro M. et al., 2018; Claire B. et al., 2018; Scott E. et al., 2020; Adamczak L. et al., 2021). 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 СД минимизирует неблагоприятные перинатальные исходы. На преконцепционном этапе достичь компенсации можно с помощью прегравидарной подготовки (ПГП). Согласно полученным в исследовании данным, мероприятия ПГП выполнялись достоверно чаще (35,8% против 11,3%, $p < 0,001$) у матерей, родивших детей без ДФ; 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 персонафицированную ПГП женщин с разными вариантами нарушений углеводного обмена, можно не только снизить частоту осложнений основного заболевания и перинатальных осложнений, но и повысить шансы рождения здоровых детей (Hod M. et al., 2015; Гафарова Е. А. и др., 2017; Радзинский В. Е. и др., 2020).

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 ($p < 0,001$). Таким образом можно сделать вывод, что высокая приверженность назначенным рекомендациям (комплаентность) снижает риск развития ДФ (Мищенко О. И. и др., 2020; Рожкова О. В. и др., 2021; Дедов И. И. и др., 2022).

Инсулинотерапия значимых различий не показала и можно сказать, что сама по себе фактором риска ДФ не является. Значимым риск-фактором является неоднократная коррекция дозы и/или назначение препаратов инсулина 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 пациенток (Беловоденко М. А. и др., 2018; Лысенко С. Н., 2019; Демидова Т. Ю. и др., 2020; Kang X. et al., 2021).

Ряд исследований показывает, что при оценке факторов риска неблагоприятных исходов (ДФ и макросомии) важно учитывать не только показатели глюкозы натощак, но и уровень постпрандиальной глюкозы (Bacon S., 2018; Zurawska-Klis M. et al., 2021; Wanasinghe W. A et al., 2021). Средние показатели целевого уровня постпрандиальной глюкозы у беременных, родивших детей с ДФ, составили 7,2 ммоль/л против 6,2 ммоль/л (одночасовая точка). 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. Таким образом уровень постпрандиальной глюкозы является сильным прогностическим фактором риска развития ДФ. Это также подтвердилось при анализе этого параметра в модели многофакторной бинарной логистической регрессии.

Таблица 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 ²); Me	25,7	25,1	0,1	–
Общая прибавка массы тела за беременность (кг); Me	14,0	13,0	0,8	–
Прегавидарная подготовка; n (%)	6 (11,3)	19 (35,8)	0,003*	0,23; 0,08–0,64; 0,289
Своевременный визит к эндокринологу/ своевременная коррекция гликемии; n (%)	35 (66,0)	46 (86,8)	0,01*	0,29; 0,11–0,79; 0,244
Строгое соблюдение диетотерапии и частоты самоконтроля глюкозы; n (%)	22 (41,5)	40 (75,5)	0,001*	0,23; 0,10–0,53; 0,345
Инсулиноterapia; n (%)	44 (77,4)	44 (77,4)	1,0	–
Смена дозы/назначение препаратов инсулина во 2-м триместре; n (%)	5 (9,4)	–	–	–
Смена дозы/назначение препаратов инсулина в 3-м триместре; n (%)	30 (56,6)	7 (13,2)	< 0,001*	8,5; 3,27–22,45; 0,455
Превышение целевых значений глюкозы в 1-м триместре; n (%)	37 (69,8)	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 (%)	24 (45,3)	7 (13,2)	< 0,001*	5,4; 2,08–14,22; 0,353
Неоднократное увеличение целевых значений глюкозы во время беременности; n (%)	18 (33,9)	7 (13,2)	0,006	3,3; 1,27–8,98; 0,304
Глюкоза венозной плазмы натощак при первой явке в женскую консультацию (ммоль/л); Me, Q ₁ - Q ₃	5,3 (5,3; 5,5)	4,7 (4,3; 5,3)	<0,001*	–
Показатели постпрандиальной глюкозы во время беременности (ммоль/л); Me, Q ₁ -Q ₃	7,2 (6,7; 7,8)	6,2 (5,8; 6,7)	<0,001*	–
HbA _{1c} (в 1-м триместре), Me (%)	5,6	5,8	0,6	–
<i>Примечание</i> – * – 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				

Анализ УЗ маркеров-предикторов ДФ представлен в Таблице 5.

Таблица 5 – УЗ-маркеры 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 области головы)	25 (47,2)	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)	31 (58,5)	2 (3,8)	< 0,001*	35,9; 7,9–163,4; 0,591
Кардиомегалия	5 (9,4)	–	–	–
Увеличение толщины плаценты	14 (26,4)	11 (20,7)	0,9	–
Увеличение диаметра пуповины	22 (41,5)	9 (17,0)	< 0,006*	3,47; 1,41–8,55; 0,270
Многоводие	30 (56,6)	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)	48 (90,5)	31 (58,5)	0,001*	1,5; 2,3–19,8; 0,511
ПМП > 90П (макросомия)	35 (66,0)	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	43 (81,1)	23 (43,4)	< 0,001*	5,6; 2,3–13,47; 0,389
Диспропорция телосложения	28 (52,8)	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

Для определения диагностической значимости таких параметров как толщина мягких тканей на голове плода, диаметр пуповины, ТТИ при диагностике ДФ мы применили метод анализа ROC-кривых. Была получена низкая диагностическая точность толщины мягких тканей головы и диаметра пуповины = 69,9% и 69,8% соответственно. Пороговые значения при определении ROC-кривых соответствовали нормативным референсным значениям (ПЖК – 1,9 мм, диаметр пуповины – 17,7мм). Пороговое значение ТТИ для прогнозирования ДФ составило 0,34, $p < 0,001$. При значении ТТИ ниже или равном данному порогу прогнозировалось развитие у плода ДФ. Чувствительность и специфичность метода составили 83,0% и 86,8% соответственно. Диагностическая точность – 84,9%. Для определения диагностической точности гепато-, кардио- и плацентомегалии была оценена корреляционная связь между целевыми показателями глюкозы крови беременных с СД и следующими размерами: толщиной МЖП (ρ Спирмена = 0,543, $p = 0,001$); косо-вертикальным размером печени плода (ρ Спирмена = 0,566, $p = 0,001$); толщиной плаценты (ρ Спирмена = 0,323, $p = 0,01$). Выявленная значимая прямая корреляционная связь указывает на то, что данные УЗ-параметры достоверно отражают формирующиеся изменения у плода (ДФ).

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

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 (межисследовательскую) 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 разработать математическую модель прогнозирования ДФ.

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

$$P_{\text{ДФ}} = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

$$z = -11,1 + 2,11 \times X_{\text{ГЛ.НАТОЩАК}} + 1,15 \times X_{\text{ПОСТПРАНДИАЛЬНАЯ ГЛ.}} + 2,24 \times X_{\text{ГЕПАТОМЕГАЛИЯ}} + 1,58 \times X_{\text{ТТИ}} + 0,93 \times X_{\text{ИАЖ}}, \quad (1)$$

где $P_{\text{ДФ}}$ – вероятность ДФ в долях, единицы;

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

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

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

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

$X_{\text{ТТИ}}$ – гипоплазия тимуса/уменьшение ТТИ на УЗИ (0 – ТТИ не снижен, 1 – снижен);

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

Полученная прогностическая модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции $P_{\text{ДФ}}$ было определено с помощью ROC-анализа и составило 0,47. При значении $P_{\text{ДФ}} < 0,47$ прогнозировался низкий риск ДФ. При значениях $P_{\text{ДФ}} > 0,47$ – высокий риск. Чувствительность модели составила 88,7%, специфичность 92,5%. Диагностическая точность = 90,6%; PPV 92,1%, NPV 89,1%. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,951 \pm 0,019$ (0,913–0,989).

Характеристики влияния каждого фактора на шансы формирования/antenatalного выявления ДФ представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика влияния факторов, включенных в прогностическую модель (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)			

Учитывая трудоемкость процесса и временные затраты при математическом вычислении на калькуляторе, для использования в клинической практике была выполнена трансформация модели 1 в упрощенный вид (при помощи метода множественной линейной регрессии). В качестве зависимой переменной было выбрано значение прогноза, то есть риска формирования ДФ у плода/проявлений симптомов ДФ у новорожденного, выраженного в %, а в качестве факторных переменных – те же 5 показателей, указанных в первичной формуле (1). В результате было получено следующее уравнение (модель 2):

$$Y_{ДФ} = -0,97 + 0,29 \times X_{ГЛ.НАТОЩАК} + 0,15 \times X_{ГЛ.ПОСТПР.} + 0,28 \times X_{ГЕПАТОМЕГАЛИЯ} + 0,18 \times X_{СНИЖ.ТТИ} + 0,10 \times X_{ИАЖ}. \quad (2)$$

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 расшифровкам, указанным для прогностической модели (1).

Чувствительность данной прогностической модели составила 84,9%, специфичность – 92,5%. Диагностическая точность – 88,7%; PPV – 91,8%, NPV – 85,9%.

В связи с тем, что у беременных с СД нет унифицированных признаков макросомии плода, а наличие избыточной массы тела и многоводия может сильно исказить 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.

В результате дискриминантного анализа зависимости вероятности развития макросомии плода у беременных с СД от количественных анамнестических факторов была получена следующая модель (3):

$$Y_{МС} = -10,84 + 0,15 \times X_{ИМТ} + 0,36 \times X_{ОПВ} + 1,36X_{ГЛ}, \quad (3)$$

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

-10,84 – константа функции;

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

$X_{ОПВ}$ – 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 $ммоль/л$).

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 (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%.

Для быстроты расчетов по разработанным моделям и удобства интерпретации персональных данных создан онлайн-калькулятор: <http://medical.dzrise.ru>.

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. Выявлена статистически значимая прямая корреляционная связь ($\rho = 0,513$, $p = 0,0001$) массы тела новорожденного и ИМТ матери. При сравнении частоты рождения крупного плода у беременных с СД в зависимости от наличия избыточной массы тела и ожирения были выявлены статистически значимые различия, $p = 0,003$. Прегестационный ИМТ более 25 $кг/м^2$ имели 61/106 беременных с СД (57,5%), данные представлены в Таблице 7.

Шансы рождения крупного плода у беременных с СД и избыточной массой тела/ожирением были в 3,4 раза 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 (Usta A. et al., 2017; Мищенко О. И. и др., 2020; Moll U. et al., 2020; Gaborova M. et al., 2021; Капустин Р. В. и др., 2021).

Таблица 7 – Частота встречаемости крупных плодов у беременных с сахарным диабетом и избыточной массой тела/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)	74,2 (46)	
<i>Примечание</i> – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

По мнению Папышевой О. В. и соавт. (2019), макросомия не является ведущим признаком ДФ. Мы не можем согласиться с этим мнением, так как по данным выполненного 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/м², так и с нестабильностью гликемических параметров (уровня компенсации гликемии): 71,6% женщин были на инсулинотерапии (ИТ) с неоднократной корректировкой дозы инсулина. ИТ была назначена 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 (77,5 против 71,0; $p < 0,001$), что указывает на то, что диспропорциональная макросомия – характерная особенность новорожденных с ДФ (Одинокова О. А. и др., 2018; Лысенко С. Н., 2019; Мищенко О. И. и др., 2020; Abramowicz J. S. et al., 2022). Исходя из полученных результатов, мы разделяем мнение о том, что гипергликемия, прегестационное ожирение, патологическая прибавка массы тела во время беременности являются основными факторами риска развития макросомии у беременных с СД (Glodean D. M. et al., 2018; Pereda J. et al., 2020; Капустин Р. В. и др., 2021; Abramowicz J. S. et al., 2022; Riskin A. et al., 2022).

Оценка новорожденных по шкале Апгар значимо различалась при сравнении новорожденных от матерей с СД и здоровых женщин, а также детей с ДФ+ и ДФ- (7–8 баллов против 8–9; $p < 0,001$), что указывает на неблагоприятное состояние детей от женщин с СД.

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). Наши данные согласуются с мнением о том, что гипогликемия у новорожденных является одним из наиболее частых и неблагоприятных симптомов проявлений ДФ, отражающих уровень компенсации СД матери во время беременности (Мищенко О. И. и др., 2020; Радзинский В. Е. и др., 2020; Мирошник Е. В. и др., 2020; Seely E. W. et al., 2022). Неонатальная гипогликемия может быть как причиной, так и отягощающим фактором перинатального поражения ЦНС.

Отмечена значимо более 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). У детей с ДФ отмечалась повышенная частота ($p < 0,001$): сниженного мышечного тонуса – 71,7% против 30,1%, рефлекторной активности – 56,6% против 18,8%, сосательного рефлекса – 75,4% против 28,3%. Это подтверждает мнение ряда исследователей о том, что перинатальные поражения ЦНС являются одним из ведущих симптомов у детей с ДФ (Feghali M. N. et al., 2018; Харитоновна Л. А. и др., 2019; Лысенко С. Н., 2019; Riskin A. et al., 2022). Перинатальные нарушения ЦНС были

подтверждены и при выполнении нейросонографии на 3-и сутки – повышенная экзогенность перивентрикулярной области выявлена у 64,1% детей с ДФ+ против 43,3% без ДФ, что свидетельствует о преобладании ишемических расстройств головного 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. 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 Папышевой О. В. (2019), Радзинского В. Е. (2020), Riskin A. (2022) о том, что морфофункциональная незрелость, синдром нарушения адаптации постнатального периода и нарушения ЦНС являются ведущими отличиями детей с 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/м² (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 ≥ 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 раза (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 венозной плазмы натощак в первом триместре (ммоль/л). Чувствительность и специфичность модели составляют соответственно 77,3% и 87,5%, диагностическая точность – 82,4% ($p < 0,001$).

Полученные результаты дают основание сформулировать следующие **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 прекоцепции. 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 – тщательное выполнение 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Логинова Е. В. Современные представления о здоровье детей, рожденных матерями с сахарным диабетом / Логинова Е.В., Аракелян Г.А., Савенкова И.В. [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7. – № 3. Приложение. – С. 56-62.
2. Orazmuradov A. A. Modern Notions of Health of Newborns from Mothers with Gestational Diabetes Mellitus / Orazmuradov A.A., Savenkova I.V., Arakelyan G.A., Loginova E.V [et al.] // Systematic Reviews in Pharmacy. – 2020. – Vol. 11. – № 3. – P. 526–531.
3. 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.
4. Torosyan A. O. Screening for gestational diabetes due to of the COVID-19 pandemic / Torosyan A. O., Loginova E. V., Gagaev C. G. // Problems of Endocrinology. – 2020. – Vol. 66. – № 3. – P. 56–61.
5. Торосян А. О. Роль показателей обмена железа в прогнозировании гестационного сахарного диабета / Торосян А. О., Логинова Е. В., Гагаев Ч. Г. // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – № 4. – С. 365–370.
6. Гагаев Д. Ч., Логинова Е. В. Значение поперечного размера мозжечка плода в диагностике задержки роста плода // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2021. – Т. 20. – №. 3. – С. 155-160.
7. Логинова Е. В. Современный взгляд на сроки и методы родоразрешения у беременных с гестационным сахарным диабетом / Логинова Е. В. Торосян А. О, Жилинкова Н. Г, Гагаев Ч. Г, Зулумян Т. Н. // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2020. – Т. 8. – № 3. Приложение. – С. 95–100.
8. Логинова Е. В. Факторы риска формирования диабетической фетопатии у беременных с сахарным диабетом / Логинова Е. В., Гагаев Ч. Г., Торосян А. О., Аракелян Г. А., Бекбаева И. М., Оразмурадов А. А., Хамошина М. Б. // IX (XXVIII) Национальный диабетологический конгресс с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века– 2022. Сборник тезисов– С. 117.

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

Логинова Екатерина Владимировна
(РОССИЯ)

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 прогнозирования и ранней антенатальной диагностики 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 персонафицированный риск формирования ДФ и макросомии у беременных с СД.

**PREDICTION AND EARLY ANTENATAL DIAGNOSIS OF DIABETIC FETOPATHY
AND MACROSOMIA IN PREGNANT WOMEN WITH DIABETES MELLITUS**

Loginova Ekaterina Vladimirovna
(RUSSIA)

The dissertation reveals a new scientific idea that significantly enriches the modern concept of predicting the risk of adverse perinatal outcomes in mothers with diabetes mellitus (DM). The concepts of pathogenetically justified criteria for dynamic assessment of fetal status in pregnant women with diabetes have been enriched.

Early ultrasound markers of diabetic fetopathy and macrosomia were identified and described, their prognostic value was confirmed, and the possibility of using them in practice has been proved.

For the first time, the frequency of occurrence of fetal thymus hypoplasia in pregnant women with DM was determined with ultrasound. A threshold value of the Timo-thoracic index (TTI) has been established, which allows to increase the accuracy of early antenatal diagnosis and prediction of diabetic fetopathy (DF). A causal relationship between chronic hyperglycemia and fetal thymus hypoplasia has been established.

Anamnestic, laboratory and ultrasound predictors of the risk of fetopathy and macrosomia depending on the postnatal verification of DF were determined. Mathematical models have been developed to calculate the personalized risk of DF and macrosomia formation in pregnant women with DM.