

На правах рукописи

Аракелян Гаянэ Альбертовна

**РЕЗЕРВЫ УЛУЧШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ИХ МЛАДЕНЦЕВ**

14.01.01- 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» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 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, профессор

**Оразмурадов
Агамурад Акмамедович**

Официальные оппоненты:

ведущий научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» доктор медицинских наук, профессор

**Аржанова
Ольга Николаевна**

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

**Григорян
Ольга Рафаэлевна**

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 «28» июня 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. Состояние здоровья детей от матерей, перенесших гестационный сахарный диабет (ГСД), остается сложной междисциплинарной проблемой, далекой от своего решения. Ее актуальность определяется лавинообразным ростом распространенности ГСД, нарастающей пандемией ожирения у женщин репродуктивного возраста на популяционном уровне (Бабиянц А.Я. и соавт., 2017; Радзинский В.Е. и соавт., 2020).

Проблема осложнений у потомства от матерей с ГСД не сводится лишь к «традиционному» симптомокомплексу диабетической фетопатии (ДФ) и не ограничивается только ранним неонатальным периодом. Запуск механизма эпигенетического программирования плода у матерей с ГСД приводит к увеличению (до 30,0%) частоты встречаемости ожирения уже в младенческом и раннем детском возрасте (Никитина И.Л. и соавт., 2017; Li S. et al., 2017). Неврологические нарушения, наблюдающиеся у 20,0-58,0% новорожденных от матерей с ГСД, сохраняются и в младенчестве (Шапошникова Е.В. и соавт., 2017; Pintaudi V. et al., 2018). В ряде исследований показано снижение когнитивной функции, нарушение гармоничности физического и нервно-психического развития у школьников, рожденных матерями с ГСД (Шапошникова Е.В. и соавт., 2017; Alberico S. et al., 2017; Bartakova V. et al., 2017).

Несмотря на продолжительную историю активного и разнопланового изучения проблемы ГСД и его влияния на здоровье ребенка в неонатальном периоде, заболеваемость детей младенческого и более старшего возраста изучена недостаточно. Досконально не известны отдаленные последствия ГСД, равно как и генетические предикторы, отвечающие за патогенетические взаимосвязи ГСД у матери и метаболических нарушений у потомства.

В то же время роль полиморфизма генов, ответственных за регуляцию отдельных звеньев углеводного и жирового обмена, в частности, *DRD-2*, *PGC-1 α* , *ACE*, в развитии сахарного диабета (СД) 2 типа и ГСД у взрослых исследована достаточно широко (Heni M. et al., 2016; Raza S.T. et al., 2017). Однако данные о роли генетических механизмов в формировании ожирения, дислипидемии и других метаболических нарушений у младенцев, рожденных от матерей с ГСД, практически отсутствуют.

Нет сведений об отдаленном катамнезе детей от матерей, перенесших ГСД, а также его зависимостей от особенностей течения ГСД, наличия у ребенка признаков ДФ при рождении, сроков и методов родоразрешения.

Степень разработанности темы. Несмотря на многочисленные разноплановые исследования по проблематике акушерских аспектов ГСД, осложнений у потомства в неонатальном периоде, состояние здоровья женщин с ГСД в анамнезе и их младенцев изучено недостаточно, а закономерности его формирования практически не раскрыты.

Одним из значимых и распространенных заболеваний у младенцев женщин с ГСД является ожирение (Worda K. et al., 2017). Наиболее часто оно развивается у детей, рожденных матерью с ГСД, исходно уже страдающей ожирением. Wang J. и соавт. (2018) выявили и подтвердили патогенетическую связь ГСД у матери с формированием у детей избыточной массы тела и ожирения.

Вторым по частоте осложнением в младенческом возрасте признано поражение центральной нервной системы (ЦНС) и связанные с этим неврологические нарушения у потомства (Senat M.V. et al., 2018; Shen Y. et al., 2019). Большинство авторов выделяют три основные грани проблемы неврологических расстройств у детей, рожденных матерью с ГСД: задержка психомоторного и речевого развития, синдром дефицита внимания в детском возрасте и нарушения когнитивных способностей (Бабиянц А.Я., Афонин А.А., 2017; Радзинский В.Е. и соавт., 2018; Collins K. et al., 2017; Daraki V. et al., 2017). Согласно данным Шапошниковой Е. В. и соавт. (2017), четверть детей, рожденных женщинами с ГСД, поворачиваются с живота на спину с опозданием на месяц, начинают ходить позже возрастных норм. Авторы подчеркивают, что нередко эти функциональные неврологические нарушения имеют морфологическую основу – кисты головного мозга, внутричерепная гипертензия.

Помимо осложнений течения младенческого возраста, важной проблемой являются дефекты послеродового наблюдения женщин, перенесших ГСД. Факт низкого комплаенса диагностических и лечебных мероприятий, несоблюдения рекомендаций по питанию при ГСД широко известен (Радзинский В.Е. и соавт., 2020). После родов ситуация, как правило, усугубляется. Так, по данным опроса Quaresima P. (2018), только 29,7% женщин, перенесших ГСД, проходили послеродовой оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). Основными причинами отказа они указывали недостаток времени для ухода за ребенком, недооцененная важность своевременного обследования. При этом 8% респонденток считали себя совершенно здоровыми, так как в родах у них был нормальный уровень гликемии (Quaresima P. et al., 2018). Похожие результаты получили и Kumsar A. et al. (2020) при анализе особенностей течения послеродового периода у женщин с ГСД. Согласно полученным ими данным, только 21,9% женщин прошли ОГТТ в послеродовом периоде, при этом у 21,2% обследованных был диагностирован СД 2 типа.

Таким образом, на практике порядка 75–80% женщин с ГСД не контролируют и не профилактируют развитие СД, не посещая эндокринолога и не отслеживая уровень гликемии после родов (Elmaraezy A. et al., 2017; Guo G. et al., 2018).

Все вышеизложенное обусловило актуальность и выбор темы настоящего исследования.

Цель исследования: улучшить состояние здоровья женщин с гестационным сахарным диабетом и их младенцев.

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

1. Выявить особенности медико-социальной характеристики, репродуктивного здоровья и течения гестации у родивших женщин с гестационным сахарным диабетом.
2. Выявить особенности медицинской активности, образа жизни и состояния здоровья матерей с гестационным сахарным диабетом через год после родов.
3. Оценить состояние здоровья детей от матерей изучаемой когорты при рождении и в первый год жизни.
4. Исследовать частоту встречаемости полиморфизмов генов *PGC-1 α* , *DRD2*, *ACE* в изучаемой когорте и оценить роль их носительства в формировании материнской и младенческой заболеваемости.
5. Выявить факторы, определяющие состояние здоровья младенцев у женщин с гестационным сахарным диабетом.
6. Разработать и научно обосновать персонифицированный алгоритм ведения женщин с гестационным сахарным диабетом и их младенцев.

Научная новизна. Расширены представления о патогенезе формирования нарушений здоровья женщин с ГСД и их младенцев. Получены приоритетные данные о роли носительства полиморфизма генов, участвующих в регуляции углеводного и липидного обмена (*PGC-1 α* , *DRD2*, *ACE*), в формировании нарушений здоровья младенцев матерей с ГСД. Показана перспективность его исследования в клинической практике.

Дополнены имеющиеся сведения о клинико-анамнестических факторах риска развития акушерских осложнений у матерей с ГСД и перинатальных заболеваний у их детей. Впервые дана оценка здоровья женщин с ГСД через год после родов, подтверждена его взаимосвязь с нарушениями здоровья младенцев, рожденных матерями с ГСД, особенностями течения у них раннего неонатального периода.

Теоретическая и практическая значимость. Дополнены современные представления о факторах риска акушерских осложнений у женщин изучаемой когорты и перинатальных заболеваний их новорожденных, выявлены закономерности формирования нарушения здоровья матерей с ГСД и их младенцев.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов исследования, включая генетические.

Научно обоснована концепция формирования нарушений здоровья матерей с ГСД и их младенцев. Практическому здравоохранению предложена модернизация рутинного алгоритма ведения беременных с ГСД, их новорожденных и младенцев.

Методология и методы исследования. Исследование было проведено на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН (зав. кафедрой — засл. деятель науки РФ, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, В.Е. Радзинский), в родильном отделении ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы» (гл. врач – к.м.н. Шапкин Н.М., зам. главного врача по акушерству и гинекологии – к.м.н. Есипова Л.Н.) в период 2018-2021гг.

В исследование вошли 166 беременных, обследованных за указанный период, из которых у 116 был верифицирован ГСД, а 50 не имели нарушений углеводного обмена. У всех женщин, включенных в исследование, оценивали состояние здоровья детей в неонатальном и младенческом периодах. Исследование было комбинированным, так как включало ретроспективный и проспективный этапы. В соответствии с целью и задачами был разработан его дизайн (Рисунок 1).

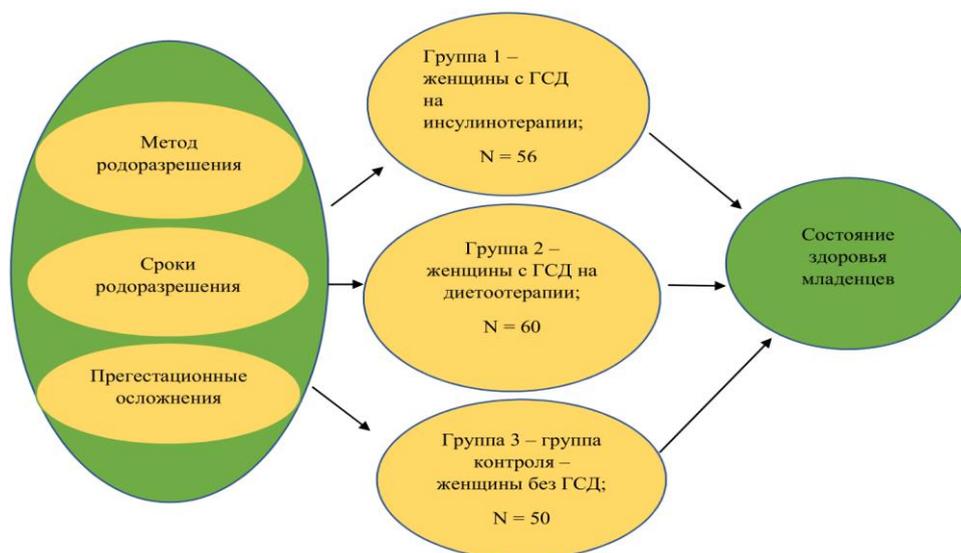


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Диагноз ГСД устанавливали на основании критериев диагностики, утвержденных Министерством здравоохранения РФ в клинических рекомендациях (2014):

- при определении гликемии натощак $\geq 5,1$ ммоль/л (≥ 92 мг/дл) в венозной плазме;
- на основании данных ОГТТ с 75 г глюкозы: гликемия натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, но $<7,0$ ммоль/л (≥ 92 мг/дл, но <126 мг/дл), через 1 час после нагрузки $\geq 10,0$ ммоль/л (≥ 180 мг/дл), через 2 часа после нагрузки $\geq 8,5$ ммоль/л (≥ 153 мг/дл).

Показаниями для назначения инсулинотерапии являлись: невозможность достижения целевых показателей гликемии (два и более нецелевых значений гликемии при соблюдении

рекомендаций по диетотерапии и физической активности) в течение 1-2 недель самоконтроля, выявление у беременной признаков ДФ при ультразвуковом исследовании (УЗИ), даже при успешном поддержании целевых показателей гликемии на фоне диеты.

В зависимости от вида лечения ГСД (инсулинотерапия, диетотерапия), все обследованные беременные были разделены на 3 группы. В первую группу вошли пациентки с ГСД, получавшие инсулин (n=56), во вторую – женщины с ГСД, проведенные на диетотерапии (n=60), в третью (контрольная группа) – беременные без нарушений углеводного обмена (n=50).

Критериями включения беременных в исследование послужили: наличие у женщины подтвержденного ГСД; одноплодная беременность; родоразрешение при доношенном сроке беременности; информированное согласие женщины (законного представителя ребенка) на участие в исследовании. Критериями исключения явились: наличие прегестационного СД (1-го или 2-го типа); многоплодная беременность; преждевременные роды; множественные врожденные пороки развития у ребенка; хромосомные аномалии у плода, не совместимые с жизнью; отказ беременной от участия в исследовании; беременность, наступившая в результате экстракорпорального оплодотворения.

Ретроспективный этап исследования включал выкопировку данных из обменных карт и историй родов всех беременных, включенных в исследование. В процессе формирования массива данных для анализа фиксировали срок постановки на учет в женскую консультацию, срок и метод выявления ГСД, а также срок начала наблюдения у эндокринолога, оценивали дневники питания и уровень гликемии у беременных с ГСД, отмечали срок гестации, в котором начали использовать инсулин, анализировали данные клинко-лабораторного обследования в течение беременности (уровни глюкозы натощак, гликированного гемоглобина, общего белка, мочевины, креатинина, альбумина, билирубина общего и прямого, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы в сыворотке крови).

Перспективный этап исследования включал анкетирование пациенток с ГСД и беременных контрольной группы, оценку состояния здоровья новорожденных в родзале, катамнез с оценкой состояния здоровья детей в возрасте до 1 года. В ходе анкетирования при сборе анамнеза обращали внимание на возраст матерей, вес при рождении, семейное положение, уровень образования, профессиональную принадлежность, возраст менархе, характеристики менструальной функции, массу тела до зачатия, а также оценивали репродуктивный анамнез (паритет, исход и количество беременностей), перенесенные соматические и гинекологические заболевания. Регистрировали частоту осложнений текущей беременности (угроза прерывания, рвота беременных, преэклампсия).

В ходе обследования вычисляли индекс массы тела (ИМТ) до беременности по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса (кг)} / \text{рост (м)}^2$. ИМТ $< 25,0$ кг/м² интерпретировали как нормальный,

показатель от 25,0 до 30,0 кг/м² соответствовал избыточной массе тела, при значениях от 30,0 до 34,99 кг/м² его расценивали как ожирение I степени, индекс 35,0 до 39,99 кг/м² соответствовал ожирению II степени, >40,0 кг/м² — ожирению III степени.

Кроме того, проводили анализ исходов беременности у пациенток исследуемых групп в зависимости от методов родоразрешения: самопроизвольные роды, программированные роды, кесарево сечение. В раннем послеродовом периоде регистрировали развитие его осложнений (субинволюция матки, дефект плаценты, послеродовое кровотечение).

Клиническая характеристика состояния здоровья женщин с ГСД через год после родов включала оценку следующих показателей: антропометрические данные, частота обращений к эндокринологу и проведения ОГТТ, частота встречаемости экстрагенитальных заболеваний, в том числе манифестного СД.

Оценка состояния здоровья детей в неонатальном периоде предусматривала анализ массы и длины тела при рождении, фиксацию баллов по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте после рождения, выявление ДФ, макросомии, гипогликемии, респираторного дистресс-синдрома (РДС), учет перевода на второй этап выхаживания. Клиническая оценка состояния здоровья детей первого года жизни, наряду с учетом факта и продолжительности грудного вскармливания, включала анализ гармоничности физического развития, учет встречаемости ряда заболеваний в первый год жизни [острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), хронический гастрит, аллергические заболевания, хронический пиелонефрит], а также развития нарушений психомоторного и речевого развития, гепатомегалии и спленомегалии.

Ультразвуковые методы исследования у детей – нейросонография, УЗИ органов брюшной полости, сердца – проводили на 1 неделе жизни, а также во время катамнеза. УЗИ брюшной полости производили в горизонтальном положении, на спине, строго натощак, через 3-4 часа после последнего кормления. Исследование выполняли конвексными датчиками с частотой сканирования от 3,5 до 6,0 МГц. В объем исследования входили осмотр печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, определение их размеров и верификация аномалий развития.

Нейросонографию (НС) головного мозга проводили в ранний неонатальный период для исключения признаков поражения церебральных структур. Использовали линейный датчик апертурой около 4 см (стандартный) частотой сканирования 6-16 МГц. Визуализацию осуществляли через большой родничок с использованием режима «неонатальный». Производили оценку оболочечных пространств, сагиттального синуса, межполушарной щели, передних отделов мозолистого тела и передних рогов боковых желудочков, головок хвостатых ядер, вещества лобных и височных долей головного мозга, передних рогов боковых желудочков, III и IV желудочков, межполушарной щели, оболочечного пространства, серповидного отростка твердой мозговой оболочки.

Оценка размеров различных отделов желудочковой системы была необходима для исключения вентрикуломегалии. В норме размер межполушарной щели у доношенных новорожденных составляет $2,0 \pm 0,1$ мм. Наиболее стабильны размеры тела (до 4 мм) и его переднего рога (глубина 1-2 мм); затылочный рог ассиметричен, варьируется по глубине; размеры 3 желудочка в норме составляют 2-4 мм. При оценке IV желудочка обращали внимание на его форму и структуру, которые изменяются при аномалиях развития.

Электрокардиографию выполняли с целью раннего выявления врожденных недиагностированных пороков сердца. При интерпретации результатов учитывали особенности интерпретации результатов электрокардиографии у младенцев: высокая частота сердечных сокращений, которая по мере роста уменьшается. Также учитывали выраженную лабильность сердечного ритма, допустимые колебания составляют 15-20% от средневозрастного показателя. Отклонение электрической оси сердца влево/вверх от минус 30° до минус 90° трактовали как критерий блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса (Макаров Л. М. и соавт., 2018).

Определение уровня С-пептида проводили в венозной плазме беременных с ГСД и их детей. Использовали биохимический анализатор Advia1800 (Siemens, Германия) и наборов реагентов фирмы BioSystems (Испания).

Гликированный гемоглобин определяли в крови на биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter, США) с помощью наборов реагентов Beckman Coulter Diagnostics (США).

Уровни фруктозамина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и липопротеидов высокой плотности, концентрации коэффициента атерогенности, с расчетом р-амилазы, а-амилазы, липазы, аспартатаминотрансферазы, аланиаминотрансферазы, холинэстеразы исследовали на биохимическом анализаторе Advia1800 (Siemens, Германия) с помощью наборов реагентов фирмы BioSystems (Испания).

SNP-генотипирование *PGC-1 α* (замены аминокислотных остатков *Gly482Ser*, *rs8192678*, замены нуклеотидов $G > A$) и *DRD-2* (*TaqIA*, *rs18000497*, замены нуклеотидов $C > T$) проводили методом TaqMan-ПЦР в реальном времени с помощью TaqMan-зондов (Амплификатор Touch Real Time CFX-96; Bio-Rad, США) или с использованием методики амплификации с анализом результатов по конечной точке (End-point) с последующим электрофорезом продуктов амплификации в 2%-м агарозном геле с использованием ДНК – маркеров молекулярной массы 100–1000 п. н. («Сибэнзим», Россия). Для визуализации результатов электрофореза генотипирования гена *ACE* (вставка/делеция, *I/D*, в интроне 16) использовали трансиллюминатор ECX-F20.L (Vilber Lourmat, Франция).

Положения, выносимые на защиту:

1. Низкий уровень здоровья женщин с ГСД на этапе прекоцепции определяют ($p < 0,05$) возраст старше 30 лет, социальный статус руководителя (13,8%), наличие нарушений жирового

обмена (72,4%) и артериальной гипертензии (11,2%), в анамнезе – повторных родов (56,0%) и беременностей, не закончившихся деторождением (35,3%). В период гестации риск метаболических нарушений усугубляют развитие ($p<0,01$) угрозы прерывания (23,3%), преэклампсии (50,0%) и ГСД, требующего инсулинотерапии, что ассоциируется с более высокой ($p<0,05$) частотой кровотечения в послеродовом периоде (13,8%), а через год после родов ($p<0,05$) – с формированием абдоминального ожирения (70,7%), хронической артериальной гипертензии (47,4%), развитием хронического панкреатита (23,3%) и сахарного диабета (11,2%).

2. Новорожденные от матерей с ГСД характеризуются ($p<0,01$) высокой частотой макросомии (28,4%), диабетической фетопатии (25,0%), гипогликемии (24,1%), показаний к переводу на второй этап выхаживания (12,1%). На первом году жизни у них наблюдаются более низкие уровни фруктозамина и р-амилазы ($p<0,05$), чаще ($p<0,05$) регистрируются дислипидемия, ОРВИ (84,5%), болезни сердца (19,8%, включая пороки – 15,5%), спленомегалия (19,0%), хронический гастрит (7,8%), а также задержка психомоторного развития (20,7%).

3. Факторами, определяющими здоровье младенцев женщин изучаемой когорты ($p<0,05-0,01$), следует считать наличие у матери ожирения до беременности, носительство у нее полиморфизмов *Gly/Gly* и *Gly/Ser* гена *PGC1 α* , полиморфизма *D/D* гена *ACE*; вариант терапии ГСД; срок родоразрешения; осложненное течение раннего неонатального периода; носительство у ребенка полиморфизмов *C/T* гена *DRD-2* и полиморфизма *D/D* гена *ACE*.

4. Алгоритм персонифицированного ведения женщин с ГСД с целью улучшения их здоровья должен включать: минимизацию факторов акушерского и перинатального риска на этапе прекоцепции, выявление носительства полиморфизмов *Gly/Gly* и *Gly/Ser* гена *PGC1 α* , полиморфизма *D/D* гена *ACE*, оценку показателей жирового и углеводного обмена и меры по снижению массы тела на этапе прегравидарной подготовки; своевременную диагностику ГСД и показаний к инсулинотерапии, профилактику преэклампсии в период гестации, выполнение ОГТТ через 6-12 недель после родов, наблюдение у эндокринолога в течение года после родов, меры по поддержке грудного вскармливания.

5. Наблюдение за младенцами от матерей с ГСД должно предусматривать выделение группы риска нарушений здоровья, которую формируют новорожденные от матерей с ГСД и ожирением, носителей полиморфизмов *Gly/Gly* и *Gly/Ser* гена *PGC1 α* , полиморфизма *D/D* гена *ACE*, а также дети с макросоматическим типом телосложения и носители полиморфизма *C/T* гена *DRD-2* и полиморфизма *D/D* гена *ACE*. Им необходим дополнительный мониторинг нарушений жирового и углеводного обменов, при выявлении отклонений – наблюдение у детского эндокринолога.

Степень достоверности и апробация результатов. В качестве основного программного обеспечения использовали пакет модулей для статистической обработки данных STATISTICA ® for Windows компании StatSoft ©Inc., США (Release 6,0). Описательная статистика для

количественных признаков предусматривала расчет среднего (M), среднеквадратического отклонения « q », для распределений, отличных от нормального, – медианы (Me), 5 и 95 перцентилей. Для выявления достоверности различий между параметрами случайных величин использовали критерий Стьюдента. Для качественных признаков указывали абсолютные и относительные величины. Вид распределения определяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. Учитывая, что большинство признаков имеют распределение, отличное от нормального, при проведении корреляционного анализа использовали непараметрический критерий χ^2 . При сравнении независимых групп по бинарным признакам с целью определения статистической значимости различий использовали точный критерий Фишера, для ранговых признаков – критерий Манна – Уитни. За критерий значимости принимали уровень $p < 0,05$.

Корреляционный анализ проводили с помощью непараметрического метода Спирмена (R). В ходе анализа связь оценивали как сильную при абсолютном значении коэффициента корреляции $r \geq 0,7$, как имеющую среднюю силу при $0,3 \leq r \leq 0,69$, как слабую – при $0,3 < r$.

Результаты исследования и основные положения диссертации были доложены, обсуждены и одобрены на XII, XV Общероссийских научно-практических семинарах «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2019; 2021).

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН 26 мая 2021 года, протокол №17.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу специализированного по диабету родильного отделения, Перинатального центра 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 ФНМО медицинского института РУДН. Материалы диссертационного исследования, представленные кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН, вошли в обновленные Клинические рекомендации «Гестационный сахарный диабет» (2021).

Участие автора в сборе массива первичных данных и его обработке составило более 90%, в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 90%. Выводы и научные положения, выносимые на защиту, сформулированы автором лично.

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из них 10 – в изданиях из перечней ВАК и РУДН, 5 — в изданиях, цитируемых в Scopus, 3 — на платформе Web of Science.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты и их обсуждение. Проведенный анализ показал, что средний возраст пациенток с ГСД значимо больше, чем у беременных без нарушений углеводного обмена

($p < 0,05$). Наиболее «старшую» возрастную группу формировали женщины с ГСД на инсулинотерапии, их средний возраст составил $34,0 \pm 4,2$ лет. Средний возраст беременных с ГСД на диетотерапии составил $31,9 \pm 5,3$ лет, «младше» всех оказались пациентки из группы контроля ($29,1 \pm 5,1$ лет). Полученные результаты совпадают с данными литературы, свидетельствующими об увеличении риска развития ГСД с увеличением возраста беременной. Так, в исследовании Adel T. et al. (2017) было установлено, что в возрасте 31–35 лет ГСД развивался у 34,8% женщин, у женщин старше 35 лет он наблюдался в 37,8%. Похожие данные были получены в исследовании Domanski G. et al. (2018), где возраст матери старше 29 лет оказался ассоциирован с развитием гестационного диабета.

Оценивая частоту прегестационного ожирения, выявлено, что в сравнении с пациентками контрольной группы у беременных с ГСД оно имело место значительно чаще ($p < 0,05$). Так, доля лиц с ожирением до беременности среди пациенток с ГСД на инсулинотерапии составила 25,9%, среди беременных с ГСД на диетотерапии – 39,2%, среди общей когорты пациенток с ГСД – 39,7%, в то время как в контрольной группе наличие ожирения на этапе преконцепции зарегистрировано только у каждой десятой (10,0%).

Изучение структуры профессиональной принадлежности беременных сравниваемых групп показало, что в общей когорте 13,8% пациенток с ГСД занимали руководящие должности, что достоверно отличало их от контрольной группы, в которой не встретилось ни одной беременной с таким социальным статусом ($p < 0,05$).

Оценка становления менструальной функции показала, что средний возраст менархе колебался в диапазоне от $12,5 \pm 1,8$ до $13,5 \pm 1,3$ лет, статистических различий по данному признаку не было обнаружено ($p > 0,05$). Регулярный менструальный цикл установился у большинства обследованных женщин в течение года, межгрупповых различий по данному признаку также выявлено не было ($p > 0,05$).

Анализ распределения обследованных женщин по числу беременностей и родов в анамнезе показал, что среди беременных с ГСД было значительно меньше первобеременных первородящих, чем в контрольной группе (27,6% против 50,0%, $p < 0,05$). Наибольший удельный вес повторнородящих женщин был зарегистрирован среди беременных с ГСД на инсулинотерапии (67,9%), что достоверно превышало аналогичный показатель в группе ГСД на диетотерапии и в группе контроля (соответственно 45,0% и 40,0%, $p < 0,05$).

Полученные данные согласуются с точкой зрения Шапошниковой Е.В. и соавт. (2017) о влиянии паритета на развитие ГСД. Авторами было показана прямая зависимость – чем выше частота беременностей и родов в анамнезе, тем выше вероятность развития ГСД.

Анализ исходов предыдущих беременностей показал, что 39,3% пациенток из группы ГСД на инсулинотерапии и 21,7% беременных с ГСД на диетотерапии имели аборт в анамнезе, что

отличало их от контрольной группы, где ни у одной ни одной беременной аборт в анамнезе зарегистрировано не было ($p < 0,05$). Обращало внимание, что репродуктивный анамнез пациенток с ГСД на инсулинотерапии по сравнению с беременными с ГСД на диетотерапии и женщинами контрольной группы значимо чаще был осложнен самопроизвольными выкидышами (соответственно 21,4%, 16,7% и 10,0%, $p < 0,05$).

Анализ встречаемости экстрагенитальных заболеваний до беременности показал, что 11,2% пациенток с ГСД уже имели в анамнезе артериальную гипертензию, что достоверно отличало их от контрольной группы, в которой эта нозология ни у кого не была выявлена ($p < 0,05$).

Среди гинекологических заболеваний в анамнезе пациенток с ГСД по сравнению с контролем значимо чаще ($p < 0,05$) выявляли наличие миомы матки малых размеров (14,2% – для беременных с ГСД на инсулинотерапии, 8,3% – для пациенток с ГСД на диетотерапии, 11,2% – для общей когорты беременных с ГСД, в контрольной группе заболевание не отмечено).

Анализ особенностей течения беременности показал, что у пациенток с ГСД значимо чаще, чем у женщин контрольной группы, развивалась преэклампсия (50,0% против 24,0%, $p < 0,01$). Кроме того, у беременных с ГСД чаще отмечали угрозу прерывания беременности во 2 триместре (23,3%), в то время как у пациенток контрольной группы данное осложнение не встречалось ($p < 0,01$). Значимых различий в частоте рвоты беременных, угрозы прерывания беременности в 1 триместре между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

В ходе исследования установлено, что средний срок первичного выявления ГСД у женщин с ГСД на инсулинотерапии составил $25,3 \pm 4,5$ недель, у беременных с ГСД на диетотерапии – $28,0 \pm 6,5$ недель ($p < 0,05$). Срок первого обращения к эндокринологу и постановки на учет по ГСД соответственно составил $30 \pm 7,7$ недель и $28,5 \pm 7,6$ недель. Срок начала использования инсулинотерапии колебался между 31,6-32,0 неделями. Таким образом, разница между сроком постановки на учет по ГСД (30 недель) и назначением инсулинотерапии достигала 1–2 недели, что принципиально соответствует требованиям клинических рекомендаций и свидетельствует о качественной организации эндокринологического контроля за этой группой пациенток.

При анализе структуры используемой инсулинотерапии беременными с ГСД установлено, что большая часть пациенток использовала короткий инсулин (43%), каждая третья – сочетание 2 видов инсулина: короткий и базальный, реже всего (21%) применяли базальный инсулин.

Все пациентки, вошедшие в исследование, были родоразрешены тремя методами: самопроизвольные роды, программированные роды, кесарево сечение. Структура и распределение каждого из методов представлены в Таблице 1, откуда видно, что беременных с ГСД значимо чаще родоразрешали путем программированных родов и кесарева сечения, нежели беременных контрольной группы, где методом программированных родов была родоразрешена лишь каждая шестая. При этом кесарево сечение в контроле не было отмечено ($p < 0,05$).

Таблица 1 – Структура методов родоразрешения пациенток исследуемых групп

Группы	Самопроизвольные роды		Программированные роды		Кесарево сечение	
	Кол-во, абс. числа	Удельный вес, % к итогу	Кол-во, абс. числа	Удельный вес, % к итогу	Кол-во, абс. числа	Удельный вес, % к итогу
ГСД в целом (n = 116)	56	48,4	49	42,2*	11	9,4*
ГСД ИТ (n = 56)	28	50,0	24	42,9	4	7,1
ГСД ДТ (n = 60)	28	46,7	25	41,6	7	11,7
Контрольная группа (n = 50)	42	84,0	8	16,0*	-	-*

Примечание: ГСД – гестационный сахарный диабет, ГСД ИТ- гестационный сахарный диабет на инсулинотерапии, ГСД ДТ - гестационный сахарный диабет на диетотерапии; * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

Проведенный анализ показал, что основными осложнениями раннего послеродового периода у женщин с ГСД явились субинволюция матки (12,9%, $p < 0,05$) и гипотоническое кровотечение (13,8%, $p = 0,062$), встречавшиеся чаще по сравнению с контрольной группой, где субинволюции матки выявлено не было, а гипотоническое кровотечение зарегистрировано у 4,0% беременных. Следует отметить, что у пациенток с ГСД на инсулинотерапии отмечена более высокая частота развития гипотонического кровотечения и субинволюции матки в раннем послеродовом периоде (соответственно 17,8% и 21,4%, $p < 0,05$) по сравнению с группой с ГСД на диетотерапии, где данные осложнения встречались соответственно у 10,0% и 5,0% женщин.

В ходе исследования получены данные, свидетельствующие, что главной особенностью течения послеродового периода и первого года после родов у женщин с ГСД является развитие и прогрессирование метаболических нарушений, прежде всего – нарушений углеводного обмена.

Проведенный анализ показал, что средний вес пациенток с ГСД на инсулинотерапии в анамнезе через год после родов составлял $90,4 \pm 21,2$ кг, женщин с ГСД на диетотерапии в анамнезе – $78,3 \pm 24,6$ кг, что значимо ($p < 0,05$) превышало аналогичный показатель женщин контрольной группы ($56,4 \pm 7,0$ кг). При анализе частоты встречаемости ожирения через год после родов у пациенток с ГСД в анамнезе установлено, что доля женщин с ожирением составила 70,7%, что значимо выше в сравнении с пациентками контрольной группы, где данное заболевание не зарегистрировано ($p < 0,05$). При сравнении с показателем до беременности установлен рост встречаемости ожирения в когорте матерей с ГСД в 1,8 раза ($p < 0,05$).

Проведенный анализ показал, что 35,7% женщин с ГСД на инсулинотерапии и 21,6% женщин с ГСД на диетотерапии в анамнезе обращались к эндокринологу после родов. Всем пациенткам с ГСД в анамнезе, проведенным на диетотерапии, при обращении к эндокринологу был проведен ОГТТ. Однако доля женщин с проведенным ОГТТ в группе ГСД на инсулинотерапии не соответствовала общему количеству обратившихся к эндокринологу: из 35,7% пациенток ОГТТ был проведен лишь у 28,5%. Следовательно, ситуация с послеродовым наблюдением женщин с ГСД осложняется не только их низкой комплаентностью, но и отсутствием должной организации эндокринологического контроля.

Вместе с тем, более чем у каждой десятой (11,2%) женщины, перенесшей ГСД, в течение первого года после родов был диагностирован манифестный СД. Логично предположить, что столь высокая частота развития СД связана не только с недостаточным эндокринологическим контролем, но и с несоблюдением рекомендаций по модификации образа жизни. Проведенный анализ показал, что всего лишь 32,1% женщин с ГСД, получавших инсулинотерапию, и 11,6% женщин с ГСД, получавших диетотерапию, после родов занимались спортом. Соблюдение диеты после родов отмечали только 17,8% пациенток с ГСД на инсулинотерапии в анамнезе и лишь 21,6% женщин с ГСД на диетотерапии в анамнезе.

Частота встречаемости артериальной гипертензии у женщин с ГСД через год после родов составила 47,4%, что в 7,9 раз превысило аналогичный показатель в контрольной группе (6,0%, $p < 0,05$). При сравнении с состоянием здоровья до беременности, в когорте матерей с ГСД выявлен рост данного показателя в 4,2 раза ($p < 0,05$). Полученные результаты оказались созвучны с данными литературы, свидетельствующими об увеличении частоты артериальной гипертензии после родов у женщин с ГСД. В своем исследовании Shostrom D. C. V. et al. (2017) показали, что женщины с ГСД в анамнезе подвержены более высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. По данным Thiruvikrama G. P et al. (2017), у женщин с ГСД в анамнезе в первые 10 лет после родов риск развития сердечно-сосудистых заболеваний возрастает в 2,3 раза.

Также в ходе исследования установлено, что до зачатия частота встречаемости хронического панкреатита у беременных с ГСД составляла 7,8%, у пациенток контрольной группы – 10,0%. Однако через год после родов у женщин с ГСД в анамнезе этот показатель возрос в 3 раза и составил 23,3%. Это в 2,3 раза выше, чем в контрольной группе (10,0%, $p < 0,05$).

При оценке антропометрических характеристик новорожденных было установлено, что дети от матерей с ГСД имели более высокие показатели массы и длины тела, чем дети группы контроля (в среднем для массы тела – 3723 ± 606 г против 3424 ± 350 г, $p < 0,05$; для длины тела – соответственно $52 \pm 4,0$ см против $51 \pm 2,6$ см).

Течение раннего неонатального периода у новорожденных от матерей с ГСД достоверно чаще осложнялось развитием ДФ (25,0%, $p < 0,01$) и макросомии (28,4%, $p < 0,01$) в сравнении с

детьми матерей контрольной группы, у которых данные осложнения не развились. Кроме того, у новорожденных матерей с ГСД отмечена значимо большая частота регистрации гипогликемии (24,1%, в группе диетотерапии – 30,0%, в контроле – 6,0%, $p < 0,01$). Перечисленные осложнения течения раннего неонатального периода определили необходимость перевода каждого восьмого ребенка от матери с ГСД на второй этап выхаживания (12,1%, $p < 0,01$), в то время как дети от матерей контрольной группы в переводе не нуждались.

При изучении состояния здоровья детей матерей с ГСД в период младенчества установлено, что в целом они характеризуются мезосоматическим типом телосложения (67,2%, $p > 0,1$), однако у детей женщин, получавших диетотерапию, значимо чаще встречался макросоматический тип (33,3%, контроль – 16,0%, $p < 0,05$). Анализ особенностей заболеваемости в первый год жизни показал достоверно большую частоту встречаемости ОРВИ (84,5%) и хронического гастрита (7,8%) у детей от матерей с ГСД в сравнении с младенцами женщин без нарушений углеводного обмена (ОРВИ – 60,0%; хронический гастрит не был выявлен, $p < 0,05$). У детей матерей, получавших инсулин, чаще устанавливали диагноз хронического пиелонефрита (10,6%, $p < 0,05$), у детей матерей контрольной группы данное заболевание не встречалось.

Кроме того, у младенцев от женщин с ГСД в анамнезе выявлена значимо более высокая частота задержки психомоторного развития (20,7%), болезней сердца (19,8%), включая пороки сердца (15,5%), спленомегалии (19,0%), которые у младенцев от матерей без нарушений углеводного обмена не встречались ($p < 0,05$).

Полученные данные о частоте выявления неврологических нарушений у детей от матерей с ГСД оказались созвучны с литературными. Согласно данным исследования Харитоновой Л.А. и соавт. (2018), практически все дети от матерей с ГСД на первом году жизни наблюдаются у невролога по поводу перинатального поражения ЦНС. У 70,2% младенцев диагностируется синдром мышечных расстройств, проявляющийся мышечной дистонией, ведущей в последующем к задержке психомоторного развития. По данным иностранных источников, неврологические нарушения на первом году жизни диагностируются у каждого третьего ребенка от матери с ГСД (Xu T. et al., 2017; Venkatesh K. K. et al., 2019). В дальнейшем это ведет к нарушениям тонкой моторики, речевым дисфункциям, гиперактивности (Worda K. et al., 2017; Sales W.B. et al., 2018; Nommsen-Rivers L. et al., 2019).

Учитывая высокую частоту выявления у младенцев от матерей с ГСД гепатомегалии, в ходе исследования были проанализированы концентрации выявления биохимических маркеров функционирования гепато-билиарной системы в плазме у детей в возрасте 6 месяцев. Результаты анализа представлены в Таблице 2, откуда видно, что средние концентрации р-амилазы в сыворотке младенцев от матерей с ГСД были достоверно ниже в сравнении с детьми матерей контрольной группы ($p < 0,05$).

Таблица 2 – Биохимические маркеры функционирования гепатобилиарной системы младенцев в возрасте 6 месяцев (Me, 5%; 95%)

Группы	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	а-амилаза, Ед/л	р-амилаза, Ед/л	Липаза, Ед/л	Холинэстераза, Ед/л
ГСДИТ (n = 56)	23,5 (15,0; 31,0)	49,0 (33,0; 100,0)	25,0 (13,0; 61,0)	4,9* (1,9; 12,6)	25,0 (18,0; 428,0)	11351,5 (8298,0; 19617,0)
ГСДДТ (n = 60)	22,5 (10,1; 41,0)	45,8 (28,5; 46,1)	31,0 (15,5; 100,0)	7,5* (1,3; 46,9)	26,5 (16,5; 31,5)	11479,0 (7201,5; 17110,0)
Контрольная группа (n = 50)	22,0 (10,4; 41,0)	47,0 (39,0; 88,0)	41,0 (7,0; 85,0)	9,5* (0,5; 23,3)	29,0 (15,0; 46,0)	10516,0 (8154,0; 11071,0)

Примечание: ГСД – гестационный сахарный диабет, ГСД ИТ- гестационный сахарный диабет на инсулинотерапии, ГСД ДТ-гестационный сахарный диабет на диетотерапии; * - различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

При анализе средних концентраций в сыворотке крови младенцев от матерей с ГСД таких биохимических маркеров, как гликированный гемоглобин и С-пептид, достоверных различий между младенцами контрольной группы выявлено не было. Различий в показателе коэффициента атерогенности также не было установлено ($p < 0,05$). Однако следует подчеркнуть, что у детей матерей с ГСД зарегистрирован более низкий средний уровень фруктозамина в сравнении со здоровыми детьми (соответственно $2,8 \pm 0,5$ против $3,0 \pm 0,7$ мкмоль/л, $p < 0,05$).

С целью выявления генетических детерминант развития ГСД и его осложнений у младенцев было проведено генотипирование по основным генам, ответственным за нарушение углеводного и липидного обмена: *PGC-1a*, *ACE*, *DRD-2*. В результате исследования установлено, что встречаемость полиморфизмов указанных генов имеет ряд отличий и зависит от вида терапии ГСД у матери. Так, в сравнении с контрольной группой полиморфизм *Gly/Ser* гена *PGC-1a* у беременных с ГСД, леченных инсулином, встречался достоверно чаще (69,7 против 42,0%, $p < 0,05$), а вариант *Gly/Gly* выявляли достоверно реже у беременных с ГСД, независимо от вида терапии (25,0% против 36,0%, $p < 0,05$). Аналогичная зависимость прослеживалась и в отношении гена *DRD-2*. По сравнению с контрольной группой у пациенток с ГСД на инсулинотерапии чаще выявляли носительство полиморфизма *C/T* (51,7% против 42,0%, $p < 0,05$), а вариант *C/C* значимо реже встречался у беременных с ГСД, независимо от варианта проводимого лечения (23,3% против 48,0%, $p < 0,05$). При определении частоты встречаемости полиморфизмов гена *ACE* были установлены ее значимые различия для вариантов *D/D* (36,2%), *I/D* (35,3%) между общей когортой беременных с ГСД и контролем (соответственно 14,0% и 58,0%, $p < 0,01$). Носительство полиморфизма *D/I* было выявлено только в группе с ГСД на диетотерапии (5,0%, $p < 0,01$).

Определенный интерес с точки зрения генетического детерминирования и возможности прогноза развития ГСД представляло исследование гендерной зависимости носительства полиморфизмов изучаемых генов. В результате проведенного анализа установлено, что у новорожденных девочек от матерей с ГСД, находившихся на диетотерапии, по сравнению с детьми от матерей с ГСД на инсулинотерапии, значимо чаще встречался полиморфизм *C/T* гена *DRD-2* (соответственно 90,0% и 25,0%, $p < 0,01$), а его полиморфизм *C/C* чаще был выявлен у мальчиков от матерей с ГСД на диетотерапии (37,5% против 25,0% у мальчик от матерей с ГСД на инсулинотерапии, $p < 0,01$).

В отношении гена *ACE* установлено, что для девочек матерей с ГСД больше, чем для мальчиков, характерно носительство полиморфизма *D/D* (34,1% против 6,9%, $p < 0,05$). В группе детей от матерей с ГСД на инсулинотерапии полиморфизм *D/D* также достоверно чаще встречался среди девочек (41,7% против 6,2% у мальчиков, $p < 0,05$).

С целью определения взаимосвязей носительства полиморфизмов этих генов и развитием заболеваний на первом году жизни было проведено исследование зависимости частоты их встречаемости у младенцев с разными заболеваниями. Установлено, что носительство полиморфизма *C/T* гена *DRD-2* имело место у всех детей с установленным диагнозом задержки психомоторного развития, рожденных от матерей с ГСД на инсулинотерапии (100% против 28,5% у детей матерей с ГСД на диетотерапии, $p < 0,05$). В группе младенцев от матерей с ГСД на диетотерапии значимо чаще выявляли носительство полиморфизма *T/T* (43,0%), в то время как у младенцев от матерей с ГСД на инсулинотерапии данный вариант не был обнаружен ($p < 0,05$).

Проведенный анализ также показал, что у младенцев со спленомегалией, рожденных женщинами с ГСД на инсулинотерапии, достоверно чаще по сравнению с детьми от матерей с ГСД на диетотерапии, встречался полиморфизм *C/C* гена *DRD-2* (75%, против 21,4%, $p < 0,05$). В то же время у детей от женщин с ГСД на диетотерапии чаще выявляли носительство полиморфизма *C/T* (50,0%, против 25,0% в группе ГСД на инсулинотерапии, $p < 0,05$).

При сравнении частот встречаемости полиморфизмов гена *ACE* среди младенцев с задержкой психомоторного развития, выявлено, что вариант *D/D* обнаруживали у всех младенцев от матерей с ГСД на инсулинотерапии (100% против 28,5% у детей группы ГСД на диетотерапии, $p < 0,05$). Среди младенцев с задержкой психомоторного развития от матерей с ГСД на диетотерапии статистически чаще встречался полиморфизм *I/I* (43,0%), у детей от матерей с ГСД на инсулинотерапии данный вариант не выявляли вообще ($p < 0,05$).

При оценке распределения частот полиморфизмов гена *ACE* среди младенцев от матерей с ГСД со спленомегалией достоверно значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Полученные результаты позволили разработать персонифицированный алгоритм ведения женщин с ГСД и их младенцев (Рисунок 2).

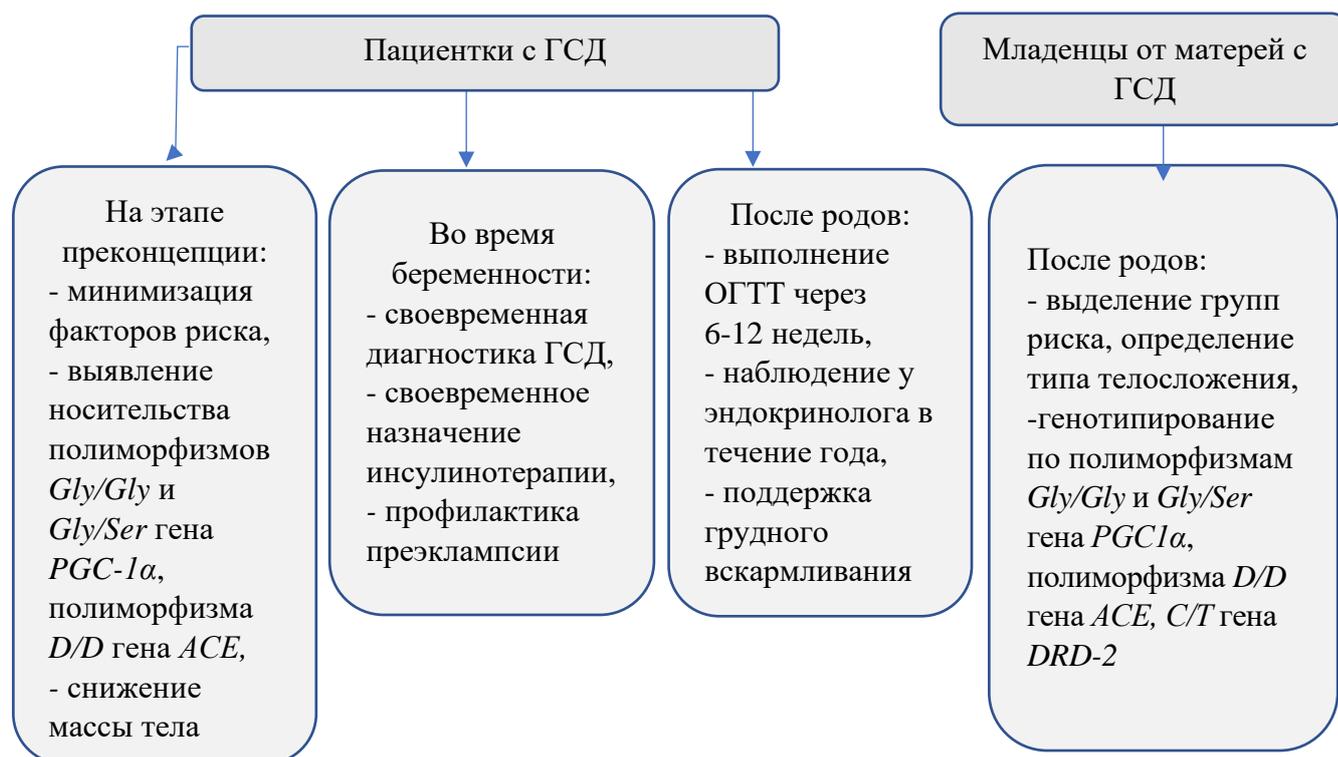


Рисунок 2 – Персонализированный алгоритм ведения женщин с ГСД и их младенцев

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги проведенного исследования, можно заключить, что у женщин с ГСД в анамнезе в течение первого года после родов повышается риск развития манифестного СД, артериальной гипертензии, ожирения, хронического панкреатита. Течение периода младенчества у детей от матерей с ГСД значимо чаще осложняется задержкой психомоторного развития, ОРВИ, развитием спленоmegалии, хронического гастрита.

В формирование здоровья женщин с ГСД в анамнезе после родов вносят вклад нарушения питания и обмена веществ и хронические заболевания, в том числе, вероятно, генетически детерминированные. Определенную роль играют особенности их репродуктивного поведения, а также образ жизни и медицинская активность на этапе преконцепции и после родов. Усугубляют риск развития метаболических нарушений осложненное течение беременности и послеродового периода, что создает значимые предпосылки к нарушению здоровья детей на первом году жизни.

Персонализация ведения матерей с ГСД и их детей младенческого возраста, основанная на стратегии риска развития и/или прогрессирования метаболических нарушений, является неиспользованным резервом улучшения здоровья женщин с ГСД и их детей.

Полученные в ходе исследования результаты позволяют сделать следующие **выводы**:

1. Когорту пациенток с ГСД формируют повторнородящие (56,0%, $p < 0,05$) женщины

старше 30 лет ($32,8 \pm 5,9$ лет, контроль – $29,1 \pm 5,1$, $p < 0,01$), служащие (54,3%, $p > 0,05$), руководители (13,8%, $p < 0,01$) или домохозяйки (25,0%, $p > 0,05$). В отличие от здоровых до беременности для них более характерны избыточная масса тела (32,8%, $p < 0,01$), ожирение (39,7%, $p < 0,01$), артериальная гипертензия (11,2%, $p < 0,05$) и миома матки (11,2%, $p < 0,05$), а репродуктивный анамнез чаще отягощен повторными беременностями, не завершившимися деторождением (35,3%, $p < 0,01$).

Беременные с ГСД, леченные инсулином, в сравнении с группой диетотерапии, значимо ($p < 0,05$) старше ($34,0 \pm 4,2$ лет), среди них больше повторнородящих (67,9% против 45,0%), они в 1,7 раза чаще страдают прегестационным ожирением (50,0%) и в 1,8 раза чаще имеют в анамнезе аборт (39,3%).

2. Беременность женщин с ГСД, независимо от вида его терапии, чаще ($p < 0,01$), чем у здоровых, осложняется угрозой прерывания беременности во 2 триместре (23,3%) и преэклампсией (50,0%), а их родоразрешение чаще требует программированных родов (42,2%) или кесарева сечения (9,4%, в контроле не отмечено, $p = 0,01$). В послеродовом периоде у них чаще наблюдаются гипотоническое кровотечение (13,8%, $p = 0,062$) и субинволюция матки (12,9%), что более характерно для леченных инсулином (соответственно 17,8% и 21,4%, $p < 0,05$).

3. Через год после родов встречаемость ожирения в когорте матерей с ГСД, в сравнении с показателями до беременности, возрастает в 1,8 раза (70,7%, $p < 0,01$), артериальной гипертензии – в 4,2 раза (47,4%, $p < 0,01$), хронического панкреатита – в 3 раза (23,3%, $p < 0,05$), у 11,2% развивается манифестный сахарный диабет ($p < 0,05$). Это определяют особенности их образа жизни (занятия спортом – 21,6%, приверженность диете – 19,8%) и низкая комплаентность рекомендациям при выписке после родов (обращение к эндокринологу – 28,5%, ОГТТ – 25,0%).

У женщин после ГСД, леченного инсулином, в сравнении с группой диетотерапии, через год после родов метаболические нарушения выражены более значимо: средняя масса тела – соответственно $90,4 \pm 21,2$ кг против $78,3 \pm 24,6$ кг ($p < 0,01$), талия более 80 см – 78,5% против 63,3% ($p = 0,07$), манифестный сахарный диабет – 17,8% против 5,0% ($p < 0,05$).

4. Для детей матерей с ГСД при рождении характерны более высокие показатели массы (3723 ± 606 г, в контроле – 3424 ± 350 г, $p = 0,0028$) и длины тела ($52 \pm 4,0$ см против $51 \pm 2,6$ см). При этом у 28,4% новорожденных выявляется макросомия ($p < 0,01$), у 25,0% – диабетическая фетопатия ($p < 0,01$), у 24,1% – гипогликемия (в группе диетотерапии – 30,0%, в контроле – 6,0%, $p < 0,01$), что определяет необходимость перевода каждого восьмого ребенка на второй этап выхаживания (12,1%, $p < 0,01$).

5. Младенцы матерей с ГСД в целом характеризуются мезосоматическим типом телосложения (67,2%, $p > 0,1$), однако у детей женщин, получавших диетотерапию, чаще встречается макросоматический тип (33,3%, контроль – 16,0%, $p < 0,05$). Независимо от вида

терапии, у младенцев матерей с ГСД чаще, чем у здоровых ($p < 0,01$), регистрируются ОРВИ (84,5%), задержка психомоторного развития (20,7%), болезни сердца (19,8%), включая пороки сердца (15,5%), спленомегалия (19,0%) и хронический гастрит (7,8%, $p < 0,05$); для них характерны более низкие ($p < 0,05$) уровни фруктозамина и р-амилазы, а также дислипидемия. У детей матерей, получавших инсулин, чаще встречается хронический пиелонефрит (10,6%, $p < 0,05$).

6. У женщин, перенесших ГСД, полиморфизмы *Gly/Gly* и *C/C* гена *PGC1 α* и *DRD2* выявляются реже ($p < 0,05$), чем у здоровых (соответственно 25,0% и 23,3% против 36,0% и 48,0%), однако у леченных инсулином в 1,7 раза чаще встречается полиморфизм *Gly/Ser* (69,7%, $p < 0,01$). В отношении гена *ACE* для матерей с ГСД более характерно носительство полиморфизма *D/D* (36,2% против 14,0%, $p < 0,01$), и менее характерно – полиморфизма *I/D* (35,3% против 58,0%, $p < 0,01$). Полиморфизм *D/I* встречается только в группе с ГСД на диетотерапии (5,0%, $p < 0,01$).

7. Носительство полиморфизмов генов *PGC-1 α* , *DRD2*, *ACE* у младенцев матерей с ГСД имеет гендерные различия ($p < 0,05$) и связано с частотой встречаемости задержки психомоторного развития и спленомегалии ($p < 0,05$). Полиморфизм *C/T* гена *DRD-2* и полиморфизм *D/D* гена *ACE* у младенцев с задержкой психомоторного развития выявляются с одинаковой частотой (58,3%, в группе леченных инсулином – 100%, $p < 0,05$); полиморфизмы *C/C* и *T/T* гена *DRD-2*, а также полиморфизмы *I/D* и *I/I* гена *ACE* встречаются в 2,5 раза реже и только в группе диетотерапии ($p < 0,05$). При спленомегалии для младенцев изучаемой когорты характерно носительство полиморфизмов *C/T* и *C/C* гена *DRD-2* (40,9% для каждого).

8. Состояние здоровья младенцев у женщин с ГСД определяют ($p < 0,05$) такие факторы, как наличие ожирения у матери до беременности, вариант терапии ГСД, срок родоразрешения, осложненное течение раннего неонатального периода, а также носительство полиморфизмов *Gly/Gly* и *Gly/Ser* гена *PGC1 α* , полиморфизма *D/D* гена *ACE* у матери, полиморфизмов *C/T* гена *DRD-2* и полиморфизма *D/D* гена *ACE* – у ребенка.

9. Тактика ведения женщин, перенесших ГСД, должна основываться на стратегии его риска для здоровья в будущем ($p < 0,05$). Меры по минимизации этого риска должны начинаться на этапе прекоцепции (лечение ожирения и метаболического синдрома, планирование беременности, выявление носительства полиморфизмов генов-кандидатов), продолжаться в период гестации (своевременное обследование у эндокринолога, своевременное выполнение ОГТТ, выявление показаний к инсулинотерапии, профилактика преэклампсии) и в течение как минимум года после родов (грудное вскармливание, рациональное питание, физическая активность, наблюдение у эндокринолога).

10. Группу высокого риска нарушений здоровья на первом году жизни формируют новорожденные от матерей с ГСД при ($p < 0,05$): осложненном течении раннего неонатального

периода, наличии у матери ожирения до беременности, а также носительства у нее полиморфизмов *Gly/Gly* и *Gly/Ser* гена *PGC1 α* , полиморфизма *D/D* гена *ACE*. Этим младенцам целесообразны ($p < 0,05$) обследование на носительство полиморфизма *C/T* гена *DRD-2* и полиморфизма *D/D* гена *ACE*, мониторинг нарушений жирового и углеводного обменов, при выявлении отклонений – наблюдение у детского эндокринолога.

Полученные результаты дают основание сформулировать следующие **практические рекомендации:**

1. Женщины группы риска по ГСД должны быть информированы на этапе преконцепции об особенностях течения периода гестации, перинатальном риске, необходимости тщательной диспансеризации в период беременности.

2. При установлении диагноза ГСД необходимо мотивировать беременных на комплаентность назначениям и рекомендациям, важность наблюдения у эндокринолога, дать информацию о риске возможных осложнений для матери, плода, новорожденного и младенца.

3. В послеродовом периоде матери с ГСД следует дать рекомендации по модификации образа жизни и питанию, поддержке и продолжительности грудного вскармливания (до 1,5 лет), предоставить информацию о рисках неадекватного эндокринологического контроля в послеродовом периоде и в течение первого года после родов, а также о необходимости выполнения ОГТТ через 6 -12 недель после родов.

4. Необходимо информировать педиатров о значимости персонифицированного контроля за состоянием углеводного обмена и целенаправленном снижении риска развития СД2 типа у ребенка, мать которого перенесла ГСД.

5. С целью выявления возможной предрасположенности к развитию СД и нарушений липидного обмена у младенцев целесообразно их генотипирование по полиморфизму *C/T* гена *DRD-2* и полиморфизму *D/D* гена *ACE*.

6. Девочек, рожденных от матерей с ГСД, целесообразно в течение первого года жизни обследовать на носительство полиморфизмов генов *DRD-2* и *ACE*. При выявлении у ребенка носительства полиморфизмов *C/T* и *T/T* и полиморфизмов *D/D* и *I/I* этих генов соответственно следует информировать матерей о возможных рисках для детей и необходимости раннего наблюдения у эндокринолога.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными по проблематике диссертации следует считать исследования, посвященные выявлению предикторов риска развития хронических заболеваний у матерей с ГСД и их детей, научному обоснованию тактики ведения в подростковом возрасте девочек, рожденных матерью с ГСД. Отдельное перспективное направление – выявление других клинико-генетических детерминант нарушений здоровья у женщин, перенесших ГСД, и их детей в различные периоды жизни.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гестационный сахарный диабет – еще одна маска метаболического синдрома? / О.В. Папышева, Г.А. Котайш, О.Б. Лукановская [и др.] // *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение.* – 2019. – Т. 7, № 3. – С. 32-37. (перечень ВАК)
2. 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, обучение.* – 2019. – Т. 7, № 3. Приложение. – С. 56-62. (перечень ВАК)
3. Особенности новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом и прегестационным ожирением / Г.А. Аракелян, А.А. Оразмурадов, Т.А. Маяцкая [и др.] // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2020. – Т. 8, № 3. Приложение. – С. 24-29. (перечень РУДН)
4. Ожирение и гестационное увеличение массы тела в развитии гестационного сахарного диабета и его осложнений / А.А. Оразмурадов, А.Н. Ахматова, Г.А. Аракелян [и др.] // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 86-89. (перечень РУДН)
5. Прибавка массы тела и особенности гестационного сахарного диабета / А.А. Оразмурадов, О.В. Папышева, Г.А. Котайш [и др.] // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2020. – Т. 8, № 3. Приложение. – С. 19-23. (перечень РУДН)
6. Влияние прегестационного ожирения на перинатальные исходы у женщин с гестационным сахарным диабетом / О.В. Папышева, Г.А. Котайш, И.В. Савенкова [и др.] // *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение.* – 2019. – Т. 7, № 3. Приложение. – С. 25-30. (перечень ВАК)
7. Оптимальные сроки родоразрешения при гестационном диабете: проблема, требующая консенсусного решения / О.В. Папышева, Л.Н. Есипова, Н.М. Старцева [и др.] // *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение.* – 2019. – Т. 7, № 3. Приложение. – С. 122-128. (перечень ВАК)
8. Осложнения беременности у женщин с метаболическим синдромом / О.В. Папышева, Г.А. Котайш, А.А. Оразмурадов [и др.] // *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение.* – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 18-22. (перечень ВАК)
9. Здоровье новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом / О.В. Папышева, Н.М. Старцева, И.В. Савенкова [и др.] // *Доктор.Ру.Гинекология* – 2019. – Т. 7, № 162. – С. 12-18. (перечень ВАК)

10. Родоразрешение при сахарном диабете: современные тренды / О.В. Папышева, Е.А. Девятова, Г.А. Аракелян [и др.] // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 83-91. (перечень ВАК)
11. Association of Polymorphisms in PPARPGC1A, ACE, and DRD2 Genes with Gestational Diabetes Mellitus / A.A. Orazmuradov, I.V. Bekbaeva, G.A. Arakelyan [et al.] // *International Journal of Biomedicine.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 42-45. (МБЦ)
12. Programmed Labor in Gestational Diabetes Mellitus as a Reserve for Reducing the Frequency of Cesarean Section / A.A. Orazmuradov, M.B. Khamoshina, A.A. Akhmatova [et al.] // *International Journal of Biomedicine.* – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 156-159. (МБЦ)
13. Peculiar Properties of Metabolism Women with Gestational Diabetes Mellitus / A.A. Orazmuradov, I.V. Savenkova, G.A. Arakelyan [et al.] // *Systematic Reviews in Pharmacy.* – 2020. – Vol.11, № 2. – P. 237-241. (МБЦ)
14. Peculiar Properties of Pregnancy and Childbirth in Women with Gestational Diabetes Mellitus Depending on Body Weight / A.A. Orazmuradov, O.V. Papysheva, M.A. Soyunov [et al.] // *Systematic Reviews in Pharmacy.* – 2020. – Vol. 11, № 11. – P. 1338-1340. (МБЦ)
15. Influence of Gestational Weight Gain on the Development of Complications of Gestational Diabetes Mellitus: A Literature Review / A.A. Orazmuradov, A.N. Akhmatova, I.V. Savenkova [et al.] // *Systematic Reviews in Pharmacy.* – 2020. – Vol. 11, № 7. – P. 462-464. (МБЦ)
16. Modern Notions of Health of Newborns from Mothers with Gestational Diabetes Mellitus / A.A. Orazmuradov, I.V. Savenkova, G.A. Arakelyan [et al.] // *Systematic Reviews in Pharmacy.* – 2020. – Vol. 11, № 3. – P. 526-531. (МБЦ)
17. Prediction and Pregravid Preparation of Women with High – Risk Development of Gestational Diabetes Mellitus / A.A. Orazmuradov, S.F. Damirova, I.V. Savenkova [et al.] // *Systematic Reviews in Pharmacy.* – 2020. – Vol. 11, № 6. – P. 175-178. (МБЦ)
18. Complications of the Early Neonatal Period in Children from Mothers with Gestational Diabetes Mellitus / A.A. Orazmuradov, I.V. Bekbaeva, G.A. Arakelyan [et al.] // *International Journal of Biomedicine.* – 2021. – Vol. 11, № 4. – P. 414-417. (МБЦ)

РЕЗЕРВЫ УЛУЧШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ИХ МЛАДЕНЦЕВ

Аракелян Гаянэ Альбертовна
(РОССИЯ)

Диссертация посвящена проблеме здоровья женщин с ГСД и их младенцев. В результате исследования существенно дополнены современные представления о патогенезе ГСД и концепция ведения и родоразрешения женщин с ГСД. Показано, что здоровье женщин с ГСД после родов значительно ухудшается за счет прогрессирования нарушений жирового и углеводного обмена, развития артериальной гипертензии, хронического панкреатита, манифестного сахарного диабета. У детей от матерей с ГСД на первом году жизни наблюдаются более низкие уровни фруктозамина и р-амилазы в сыворотке крови, чаще регистрируются дислипидемия, ОРВИ, болезни сердца, спленомегалия, хронический гастрит, а также задержка психомоторного развития. Получены приоритетные данные о патогенетической роли носительства полиморфизма генов *PGC-1a*, *ACE*, *DRD-2* в формировании нарушений здоровья матерей с ГСД в анамнезе и их младенцев. Разработан персонализированный алгоритм ведения женщин с ГСД и их младенцев, основанный на стратегии риска, доказана перспективность его использования на практике.

RESERVES FOR IMPROVING THE HEALTH OF WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES AND THEIR INFANTS

Arakelyan Gayane Albertovna
(RUSSIA)

The dissertation is devoted to the problem of the health of women with GDM and their infants. As a result of the study, modern ideas about the pathogenesis of GDM, the concept of management and delivery of women with GDM have been significantly supplemented. It is shown that the health of women with GDM after childbirth significantly worsens due to the progression of disorders of fat and carbohydrate metabolism, the development of hypertension, chronic pancreatitis, diabetes mellitus. Children from mothers with GDM in the first year of life have lower serum levels of fructosamine and p-amylase, dyslipidemia, ARVI, heart disease, splenomegaly, chronic gastritis, and delayed psychomotor development are more often recorded. Priority data were obtained on the pathogenetic role of the carrier polymorphism of *PGC-1a*, *ACE*, *DRD-2* genes in the formation of health disorders of mothers with a history of GDM and their infants. A personalized algorithm for the management of women with GDM and their infants, based on a risk strategy, has been developed, and the prospects of its use in practice have been proven.