

БАЛАБАНОВА

Кристина Шухратовна

**ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПОСЛЕ ЭКО:
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ВЛИЯНИЕ ПРОТОКОЛОВ И ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ
ВЕДЕНИЯ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского» Министерства здравоохранения Московской области.

Научный руководитель:

профессор РАН, доктор медицинских наук

Шмаков Р.Г.

Официальные оппоненты:

Мелкозерова Оксана Александровна – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научно-исследовательской и инновационной деятельности. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Андреева Елена Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора – директор института репродуктивной медицины. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2026 года в _____ часов на заседании диссертационного совета N при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» Министерства здравоохранения Московской области (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» Министерства здравоохранения Московской области (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а). Автореферат разослан «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Федоров Антон Андреевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

С каждым днем вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) становятся все более популярными методами лечения бесплодия во всем мире. По данным ВОЗ, частота бесплодия в репродуктивном возрасте достигает 10-15%, что составляет не менее 48,5 млн супружеских пар. В России около 8-21% супружеских пар бесплодны. Среди всех ВРТ - экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) – наиболее эффективный и распространенный способ преодоления бесплодия. Как правило, большинство беременностей после ЭКО не имеют осложнений и заканчиваются рождением здоровых детей. Однако, по данным множества исследований, беременность после ВРТ более подвержена развитию акушерских осложнений, таким как артериальная гипертензия во время беременности, преждевременные роды, низкая масса тела детей при рождении, гестационный сахарный диабет (ГСД), по сравнению с беременностью, наступившей спонтанно.

Из осложнений беременности одно из ведущих мест занимает ГСД. Так, в исследовании Малышкиной А.И. с соавт. в 2023 г. описано, что для беременных ГСД опасен формированием преэклампсии, многоводия и макросомии плода, приводя к дистоции плечевого пояса плода, развитию клинического узкого таза у женщины и завершению такой беременности оперативным родоразрешением.

Известно, ВРТ представляют собой независимый фактор риска развития ГСД и связанных с ним акушерских и перинатальных осложнений. По данным Фурсенко В.А., Григорян О.Р., Андреевой Е.Н. в 2018 г., существует 4 гипотезы в отношении механизма увеличения риска развития ГСД у женщин в связи с применением ВРТ: этиология бесплодия; влияние лекарственных препаратов, используемых для индукции овуляции и поддержки лютеиновой фазы; изменение гормонального фона из-за повышения уровня гормонов после индукции овуляции и в раннем сроке беременности; метаболические нарушения и сосудистая патология, которые усугубляются с использованием ВРТ. Согласно исследованию Петрухина В.А., Бурумкуловой Ф.Ф. в 2011 г. возможными причинами более частого развития ГСД в группе беременных после ЭКО являются как традиционные факторы риска (возраст, ожирение, отягощенная по сахарному диабету наследственность, синдром поликистозных яичников (СПЯ), высокая частота многоплодия), так и применение препаратов эстрогенов и индукция овуляции (эндогенная гиперэстрогения), согласно программе ЭКО.

При оценке метода оплодотворения, использованного в программах ВРТ, установлено, что более высокий риск ГСД наблюдался после ЭКО (OR 1,95, 95% ДИ 1,56—2,44), тогда как оплодотворение методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ)

значимо не влияло на риск развития ГСД (OR 1,42, 95% ДИ 0,94—2,15). По данным систематического обзора и метаанализа 59 когортных исследований и 96 785 пациенток, проведенного Maroufizadeh и коллегами в 2019 г., риск развития ГСД у женщин, которые забеременели с помощью ВРТ, составил 9,0 (95% ДИ 7,90—10,20). В наблюдениях M.Ashrafi, R.Gosili описано, что риск развития ГСД в два раза выше у женщин с одноплодной беременностью, наступившей в результате ЭКО, по сравнению с женщинами, у которых беременность наступила спонтанно. Кроме того, было установлено, что применение прогестерона во время беременности является важным фактором риска развития ГСД.

Исследование Lei LL. с соавт. в 2019 г. показало, что течение беременности, достигнутой с помощью ЭКО, значительно чаще осложняется ГСД, гестационной артериальной гипертензией, послеродовым кровотечением, преждевременным разрывом плодных оболочек (ППО) и преждевременными родами, многоводием, со стороны плода – низкий вес к сроку гестации при рождении, по сравнению с самостоятельно наступившей беременностью. В работе Wang J. с соавт. в 2021 г. изучалась частота развития осложнений после ЭКО у пациенток с овulatoryной дисфункцией, эндометриозом, трубно-перитонеальным, мужским и сочетанным фактором бесплодия. Исследование показало, что этиология бесплодия является дополнительным предиктором развития акушерских и перинатальных осложнений. По данным Qin J. с соавт. в 2016г при беременности после ЭКО и переноса эмбриона частота развития преэклампсии увеличивается до 40%, задержка роста плода возникает в 18-30% наблюдений, а плацентарная недостаточность – более чем в 70% наблюдений. По данным исследования Мелкозеровой О.А. с соавт. в 2023 г. беременность, наступившая в результате применения ВРТ, осложнившаяся ГСД, несет повышенный риск развития преэклампсии, макросомии плода и послеродовых кровотечений.

В исследовании Cosson at al., в 2021 г. сравнивались пациентки с различными подтипами гипергликемии во время беременности, такими как ранний (до 24 недель) и поздний ГСД, выявленный в сроке 24-28 недель гестации: несмотря на то, что обе группы проходили аналогичное лечение, перинатальные исходы в них не отличались. Другие исследования показали, что женщины с гипергликемией на ранних сроках беременности подвергаются повышенному риску неблагоприятных исходов для матери и плода, независимо от того, что на более поздних сроках показатели ПГТТ в норме.

Степень разработанности темы исследования

Проблема впервые выявленной гипергликемии после ЭКО широко изучается и, безусловно, является актуальной. Однако до сих пор не прослежена взаимосвязь развития гипергликемии у женщин в протоколах ЭКО с агонистами ГнРГ и антагонистами ГнРГ, в криопротоколах в естественном цикле и на заместительной гормональной терапии (ЗГТ), при применении ооцитов донора, а также нет исследований, указывающих на частоту выявления раннего и позднего ГСД у беременных после ЭКО. Высокий интерес исследователей к проблеме совместного влияния ЭКО и ГСД на течение беременности обуславливают актуальность данной темы и необходимость проведения углубленного изучения всевозможных рисков осложнений у беременных с ГСД после ЭКО, с целью улучшения стратегии лечения, профилактики развития ГСД и, в конечном итоге, результата акушерских и перинатальных исходов в зависимости от срока выявления ГСД и протокола ЭКО.

Цель исследования:

Улучшение акушерских и перинатальных исходов путем оптимизации тактики ведения беременных с впервые выявленной гипергликемией после ЭКО.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту и факторы риска развития раннего и позднего ГСД в зависимости от протокола ЭКО.
2. Изучить частоту акушерских и перинатальных осложнений в зависимости от времени выявления ГСД и протокола ЭКО.
3. Оценить патоморфологические особенности плацент у беременных с ГСД после ВРТ в зависимости от способа лечения ГСД.
4. Усовершенствовать алгоритм ведения женщин на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности после ЭКО.

Научная новизна:

Впервые изучена частота наступления раннего и позднего ГСД у пациенток в программах ЭКО в зависимости от протокола, предложена новая тактика подготовки женщин при планировании ЭКО с целью предотвращения развития раннего ГСД. Дополнены факторы риска развития ГСД для пациенток с беременностью после ЭКО. Изучены патоморфологические особенности плаценты у пациенток после ЭКО в

зависимости от метода лечения ГСД. Создана математическая модель прогнозирования развития ГСД у пациенток после ЭКО.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Изучение факторов риска развития раннего и позднего ГСД в зависимости от протокола ЭКО позволит усовершенствовать прегравидарную подготовку пациенток в программе ЭКО для снижения частоты выявления раннего и позднего ГСД.
2. Наблюдение за пациентками на этапе вступления в протокол ЭКО, во время беременности после ЭКО, позволит снизить частоту перинатальных и акушерских осложнений путем оптимизации тактики ведения данных пациенток.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе представлены результаты ретро-проспективного одноцентрового исследования, проведенного на базе репродуктологического (руководитель – член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. Краснопольская К.В.), поликлинического и акушерского физиологического отделения ГБУЗ МО МОНИАГ имени академика В.И. Краснопольского с 2021 по 2025гг. (директор – д.м.н., профессор РАН Шмаков Р.Г.).

Исследование основано на анализе данных 184 пациенток, которым были применены программы ЭКО в зависимости от показаний (стимуляция суперовуляции с агонистами ГнРГ, антагонистами ГнРГ, криопротокол на заместительной гормональной терапии и в естественном цикле, ЭКО с ооцитом донора), их возможного влияния на развитие раннего и позднего ГСД, акушерские и перинатальные исходы, с последующей разработкой алгоритма ведения данной когорты пациенток на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности, созданием модели математического прогнозирования развития ГСД.

Для решения поставленных задач применялись клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Перед началом исследования у всех пациенток получено информированное добровольное согласие на использование данных в научных целях. Получено согласие этического комитета на исследование (выписка №9 из протокола заседания ЛЭК от 17.12.2021г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Проведение стимуляции суперовуляции с использованием антагонистов ГнРГ ассоциировано с повышенным риском развития ГСД, тогда как применение криопротокола в естественном цикле демонстрирует протективный эффект в отношении данного осложнения.

2. Результаты исследования демонстрируют, что своевременная диагностика ГСД, системный мониторинг гликемии с применением современных методов контроля, включая непрерывный мониторинг глюкозы, а также своевременное начало инсулинотерапии обеспечивают сопоставимые акушерские и перинатальные исходы независимо от срока выявления ГСД и выбранной терапевтической стратегии. При этом беременность после ЭКО с использованием донорских ооцитов характеризуется двусторонним эффектом: снижением риска акушерских осложнений при одновременном повышении вероятности рождения детей, малых для гестационного возраста.

3. Впервые на основании ROC-анализа определены клинически значимые предикторы развития ГСД у пациенток после ЭКО. Полученные данные обосновывают необходимость внедрения программ коррекции модифицируемых факторов риска на этапе планирования беременности с целью профилактики ГСД.

Степень достоверности результатов

Исследование проведено в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ и базировалось на принципах доказательной медицины. Статистическая обработка данных после введения в базу кодированных пациентов выполнена с помощью программы RStudio 2024.12.0.467. Для выявления достоверных различий в исследуемых группах были использованы Т-критерий Стьюдента, Манна-Уитни, хи-квадрат Пирсона, точечный критерий Фишера. Для оценки корреляции использовался коэффициент корреляции Пирсона для нормально распределенных данных или Спирмена для данных, не удовлетворяющих критерию нормального распределения. Математические выражения вероятности с определением отношения шансов (ОШ), относительного риска (OR) и 95% доверительного интервала (ДИ) проводились с целью выявления факторов риска развития патологии.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор участвовал в разработке дизайна исследования, постановке цели и задач исследования. Диссертантом проводилась оценка курируемых групп пациенток, результатов лабораторных и инструментальных обследований, оценка акушерских и перинатальных исходов. Автором лично создана и заполнена база данных по пациентам, выполнена статистическая оценка полученных результатов. На основании статистического анализа сформулированы обоснованные выводы. Автор лично участвовал в подготовке публикаций и докладов по теме диссертации.

Апробация диссертации и внедрение результатов исследования в практику

Апробация диссертации проведена на заседании Ученого Совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» 24.06.2025.

Результаты диссертации внедрены в практическую работу и используются в амбулаторных акушерско-гинекологических, репродуктологических отделениях института.

Результаты исследования были доложены на II Конференции с международным участием «Здоровье женщины, плода, новорожденного» (Санкт-Петербург, 2022 очный формат), на V Инновационном Петербургском медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2022 очный формат), на Алмазовском молодежном медицинском форуме – 2022 (Санкт-Петербург, 2022 очный формат), на междисциплинарной научно-практической конференции «Экстрагенитальная патология и беременность» (Москва, 2022 онлайн формат), на VIII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: весенние контрверсии» (Москва, 2023 очный формат), на XXIX Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2023 очный формат).

Публикация результатов

По теме исследования опубликовано 7 печатных работ в научных изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 102 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 рисунками и 19 таблицами и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель включает 106 источников, из них 23 — отечественных и 83 — зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач в исследование были включены 184 пациентки после применения программ ЭКО.

На **первом этапе** исследования определяли частоту ГСД, после чего были сформированы следующие группы пациенток:

1. по наличию ГСД: с ГСД (n=114, основная группа), без ГСД (n=70, группа сравнения);
2. по сроку выявления ГСД: ранний – до 24 недель (n=36), поздний – после 24 недели (n=78),
3. по способам лечения ГСД: диетотерапия (n=86), инсулинотерапия (n=28).

Далее анализировали факторы риска развития ГСД, акушерские и перинатальные исходы в исследуемых группах пациенток. К оцениваемым акушерским и перинатальным осложнениям (с позиции Больших акушерских синдромов) были отнесены: преэклампсия, гестационная артериальная гипертензия (ГАГ), патология околоплодных вод (маловодие, многоводие), угроза прерывания беременности и преждевременных родов, ИЦН, ЗРП, малый размер плода для гестационного срока, макросомия.

На **втором этапе** исследования выполнено сравнение плацент 63 пациенток в следующих группах:

- с ГСД (n=41) и без ГСД (n=22);
- с разными способами лечения ГСД: диетотерапия (n=29), инсулинотерапия (n=12).

Патоморфологическое исследование плацент было проведено в патологоанатомическом отделении ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского (заведующая отделением – д.м.н. Барина И.В.). Морфологическое и морфометрическое исследование плацент проводилось по стандартной методике. Исследование плацент включало макроскопическое и микроскопическое описание.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, беременность, наступившая в результате ЭКО, одноплодная беременность, наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: активные формы гепатита В, С, ВИЧ, наличие онкологических заболеваний, отказ пациентки от участия в данном исследовании, многоплодная беременность.

Пациентки прошли полное обследование:

1. Сбор анамнеза жизни (наследственность, соматические заболевания), акушерского и гинекологического анамнеза;
2. Оценка антропометрических данных (прегестационный ИМТ), возраста на момент вступления в программу ЭКО;
3. Оценка результатов лабораторных и инструментальных исследований на этапе прегравидарной подготовки, при вступлении в программу ЭКО согласно приказу 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» от 31.07. 2020г. и 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» от 20.10.2020г.
4. Оценка применяемых программ и протоколов ЭКО, а также используемых препаратов в протоколах ЭКО;
5. Оценка течения беременности, срока выявления ГСД (ранний или поздний), вида лечения ГСД (диетотерапия или инсулинотерапия), акушерские и перинатальные осложнения в зависимости программы ЭКО, срок и метод родоразрешения, данные о перинатальном исходе.
6. Оценка предикторов раннего ГСД;
7. Оценка акушерских осложнений в зависимости от срока выявления ГСД и способа его лечения, оценка антропометрических показателей новорожденных и перинатальные исходы (оценка по перцентильной шкале INTERGROWTH-21);
8. Оценка морфофункциональных особенностей плацент после ЭКО в зависимости от наличия ГСД и способа его лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

ГСД развился у 114/184 (62%) изучаемых пациенток (62%; 95% ДИ (54,5; 69%)) (эти пациентки сформировали основную группу исследования), 70/184 пациенток без ГСД (38%; 95% ДИ 31-45,5%) (группа сравнения).

Возраст пациенток находился в интервале от 34 до 41 года, медиана и квартили возраста в основной группе 37 [34; 41] лет, в группе сравнения 36,5 [33; 40] лет. Группы сопоставимы по возрасту ($p=0,123$; тест Манна-Уитни).

Прегестационный ИМТ в двух группах находился в интервале от 22,56 до 30,25 кг/м², составляя в среднем 26,45 кг/м². Медианы и квартили прегестационного ИМТ в основной группе 27,62 [23,21; 31,06], в группе сравнения - 25,66 [21,60; 28,00]. В группе пациенток с ГСД прегестационный ИМТ был значимо выше, чем в группе ЭКО без ГСД ($p=0,025$, тест Манна-Уитни). Полученный результат об увеличенном прегестационном ИМТ как факторе риска развития ГСД согласуется с данными отечественных и зарубежных авторов (Петрухин В.А. с соавт., 2007г., Мелкозерова О.А. с соавт., 2023г., Мао L. et al. 2015).

Отягощенная по сахарному диабету наследственность наблюдалась у 20,7% (38/184) пациенток, в основной группе отягощенная наследственность встречалась у 22,8% (26/114), в группе сравнения у 17,1% (12/70) пациенток. Группы по отягощенной наследственности статистически не различаются, ($p=0,463$; критерий χ^2 Пирсона).

Основным методом достижения беременности стало ЭКО 52,7% (97/184). ЭКО КРИО применялось у 30,4% (56/184), ЭКО с ОД у 16,8 % (31/184). Пациентки двух групп сопоставимы по количеству попыток ЭКО, ($p>0,05$, тест Манна-Уитни). Исследуемые группы сопоставимы по фактору бесплодия, ($p=0,859$; критерий χ^2 Пирсона с симуляцией Монте-Карло).

Развитие ГСД не ассоциировано с программой ЭКО (тест Фишера-Фримена-Холтона, $p=0,290$). Распределение пациенток с ГСД по программам ЭКО представлено на рисунке 1:

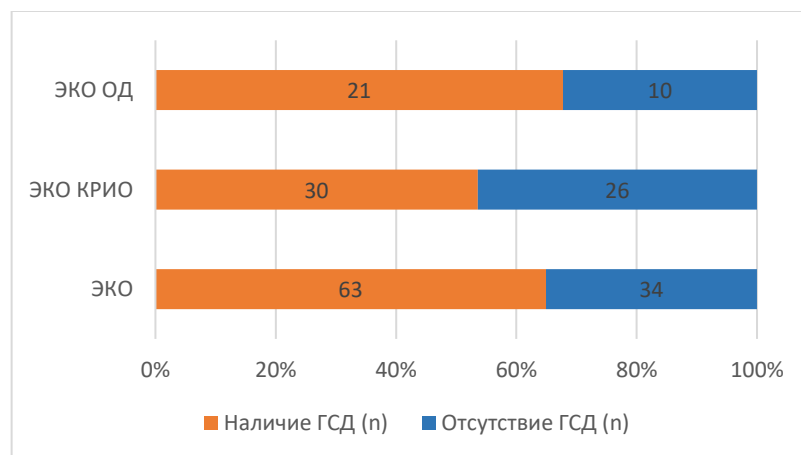


Рисунок 1 - Частота ГСД у пациенток с учетом программ ЭКО (n=184)

В группе ГСД протоколы ЭКО распределились следующим образом: протокол с аГнРГ у 37/114 (32,5%) пациенток, протокол с антГнРГ- у 37/114 (32,5%), криопротокол в естественном цикле - у 10/114 (8,7%), криопротокол на ЗГТ - у 30/114 (26,3%) пациенток.

В группе сравнения протокол с аГнРГ применен у 23/70 (32,9%) пациенток, протокол с антГнРГ - у 15/70 (21,4%), криопротокол в естественном цикле - у 16/70 (22,9%), криопротокол на ЗГТ - у 16/70 (22,9%) пациенток.

Частота ГСД в различных протоколах ЭКО составила: криопротокол на ЗГТ 30/46=65%, 95% ДИ (50%; 79%); протокол с аГнРГ 37/60=62%, 95% ДИ (48%; 74%); протокол с антГнРГ 37/52=71%, 95% ДИ (57%; 83%); криопротокол в ЕЦ 10/26=38%, 95% ДИ (20%; 59%).

У пациенток с ГСД значимо чаще применялся протокол стимуляции суперовуляции с антГнРГ, $p=0,043$, тест χ^2 Пирсона. Арифметически реже ГСД развивался в ЕЦ криопротокола, $p=0,015$, двусторонний точный критерий Фишера. Однако, по данным исследования Мелкозеровой О.А. с соавт. в 2023г., Мурзина А.В. с соавт. в 2022г. беременность после ЭКО КРИО чаще осложнялась развитием ГСД по сравнению с другими программами ЭКО.

При анализе сопутствующей соматической патологии (заболевания щитовидной железы, миопия, варикозная болезнь, тромбофилия, заболевания почек и мочевого пузыря, заболевания ЖКТ, ХАГ, заболевания дыхательной системы) выявлено, что в группе сравнения заболевания почек и мочевого пузыря встречались чаще, чем у пациенток основной группы ($p=0,02$), в остальном – не выявлено различий в структуре заболеваемости у исследуемых групп, все $p>0,05$, критерий χ^2 Пирсона, двусторонний точный критерий Фишера.

При изучении акушерского и гинекологического анамнеза (наличие рубца после кесарева сечения, СПЯ, рубец после миомэктомии, пластика шейки матки, циркляж, трахелэктомия, тромбоз миоматозного узла, неполное удвоение матки, образования яичников) различий у пациенток двух групп также не выявлено, все $p>0,05$, критерий χ^2 Пирсона, двусторонний точный критерий Фишера. Однако в исследованиях Rayanagoudar G. et al в 2016 г., Dayan N. Et al в 2018 г. СПЯ определен как предиктор нарушения углеводного обмена во время беременности.

При исследовании основных значимых показателей биохимического анализа крови и гормонального профиля (уровень глюкозы венозной плазмы натощак, ТТГ, ФСГ, ЛГ, АМГ) перед вступлением в протокол ЭКО в основной группе и группе сравнения не получено статистически значимых различий, все $p>0,05$.

Важным потенциальным фактором риска развития ГСД является применение гормональных препаратов в программе ЭКО в цикле стимуляции суперовуляции и в криопротоколе. Протокол ЭКО со стимуляцией суперовуляции с применением антагонистов ГнРГ (цетрореликс) и препарата человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ) чаще использовался в основной группе 37/114 (32,5%), против 15/70 (21,4%) в группе сравнения, $p=0,043$, критерий χ^2 Пирсона. При изучении дозировок применяемых препаратов в основной группе (с ГСД) и в группе сравнения (без ГСД) статистически значимых различий не получено, все $p>0,05$. В исследовании Мелкозеровой

О.А. с соавт. в 2023г. напротив, не было выявлено взаимосвязи применения агонистов и антагонистов ГнРГ с развитием ГСД.

Проведено гормональное обследование пациенток исследуемых групп, которое включало оценку уровня эстрадиола (на 2-5 день менструального цикла) и прогестерона (на 21 день менструального цикла) до вступления в протокол ЭКО. Уровень эстрадиола также оценивался на 21-е сутки после переноса эмбриона при наступлении маточной беременности, а концентрация прогестерона определялась при скрининге I триместра. Не было выявлено статистически значимых различий уровня гормонов в группах пациенток по программе ЭКО, все $p > 0,05$, тест Манна-Уитни. Однако, при оценке гормонального профиля беременных с ГСД, диагностируемым по первой точке ПГТТ и при углеводной нагрузке выявлено, что концентрация эстрадиола была статистически значимо выше у пациенток с ГСД, диагностируемым после проведения ПГТТ с 75 гр глюкозы, $p = 0,043$, тест Манна-Уитни. Уровень прогестерона перед вступлением в программу ЭКО был статистически значимо ниже у пациенток с ГСД, установленным по 1-ой точке ПГТТ, $p = 0,046$, тест Манна-Уитни. При анализе значимо ассоциированным с ГСД, установленным по 1-ой точке ПГТТ, оказался уровень эстрадиола на 21-е сутки после переноса эмбриона и наступления маточной беременности.

При оценке частоты встречаемости раннего (до 24 недель) и позднего (после 24 недель) ГСД получены следующие данные: у 31,6% (36/114) был диагностирован ранний ГСД, 68,4% (78/114) имели поздний ГСД. Статистически значимых различий между группами по программам ЭКО в отношении частоты развития раннего ГСД не получено ($p = 0,419$, χ^2 Пирсона). При анализе пациенток с ранним ГСД выявлено, что в данной группе значимо чаще встречается отягощенная по СД наследственность (ОШ 2,83; ДИ 1,14-7,06; $p = 0,024$, логит-регрессия) и более низкий уровень АМГ (ОШ 0,66; ДИ 0,43-0,92; $p = 0,034$, логит-регрессия) по сравнению с пациентками с поздним ГСД.

При анализе течения беременности и ее осложнений выявлено, что анемия снижает риск формирования ГСД (ОШ 0,37; ДИ 0,17-0,81, $p = 0,014$, лог-регрессия). Исследования зарубежных авторов (Lao T.T. et al в 2004г., Nakamura T. et al в 2019 г., Tiongsco R.E. et al в 2019г.) согласуются с полученными данными и диктуют необходимость контроля за уровнем ферритина и сывороточного железа у пациенток с целью своевременной коррекции железодефицитных состояний, а также предупреждению его избыточного накопления в организме для профилактики риска развития ГСД.

По способу лечения ГСД у пациенток основной группы преобладала диетотерапия ($n = 86/114$). Непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ) (Flash-мониторинг) с использованием системы Flash-мониторинга 2 поколения проводился всем пациенткам с

диагностированным ГСД, согласно клиническим рекомендациям Минздрава «Гестационный сахарный диабет», 2024. При неэффективности диетотерапии пациентки были переведены на инсулинотерапию ($n=28/86$).

По наиболее часто встречающимся осложнениям беременности, таким как гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, угроза прерывания беременности и преждевременные роды, ИЦН, патология околоплодных вод не выявлено статистически значимых различий в основной группе и группе сравнения, все $p>0,05$ (тест Манна-Уитни), таблица 3.9. Однако, группы по программе ЭКО статистически значимо различаются, - реже акушерские осложнения встречаются в группе ЭКО ОД, чаще – в группе ЭКО, $p=0,017$, χ^2 Пирсона. У пациенток основной группы программа ЭКО, протокол, наличие раннего или позднего ГСД не показали значимой ассоциации с наличием осложнений, все $p>0,05$.

Частота акушерских осложнений ассоциирована с программой ЭКО ($P=0,017$, тест χ^2 Пирсона). В группе ЭКО данные осложнения встречались в 25,8% случаев, 95% ДИ (17,4%: 36%), ЭКО ОД в 3,2%, 95% ДИ (1%; 16,7%), у пациенток после ЭКО КРИО – в 16,1%, 95% ДИ (8%; 28%). Таким образом, при ЭКО ОД акушерские осложнения возникают реже, чем при ЭКО (ОШ 0,10; ДИ 0,01-0,49; $p=0,025$, лог-регрессия). Однако, результаты зарубежных исследователей (Hibino Y. et al 2019г., Glasser S. et al 2011г., Levron Y. et al 2014г., Ogawa K. et al 2017г.) противоречат полученным данным и свидетельствуют об увеличении частоты встречаемости акушерских и перинатальных осложнений при ЭКО ОД.

Средний срок родоразрешения у пациенток основной группы составил – 39 (38;39) недель, в группе сравнения - 39 (38;39) недель. Родоразрешение у пациенток основной группы чаще происходило путем планового кесарева сечения 60/114, в группе сравнения чаще происходили самопроизвольные роды 29/70. По показаниям к абдоминальному родоразрешению в основной группе преобладали сочетанные показания 32,5% (37/114), в группе сравнения – наличие 1 и более рубца на матке и/или категорический отказ женщины от родов через естественные родовые пути 20% (14/70). Статистический анализ не выявил разницы в частоте кесаревых сечений, преждевременных родов, показаний к кесареву сечению, наличием осложнений при родоразрешении у пациенток в зависимости от наличия ГСД и способа его лечения, а также от программы ЭКО, все $p>0,05$. Послеродовый период осложнился кровотечением, ручным отделением плаценты и выделением последа у 1,6% (3/184) пациенток, 1 в группе ЭКО, 1 в группе ЭКО КРИО, 1 в группе ЭКО ОД.

В ходе исследования в группах наблюдения были оценены перинатальные исходы. Медиана массы тела новорожденных основной группы 3267,69 ($\pm 492,69$), в группе

сравнения – 3235,22 ($\pm 463,45$), $p=0,663$, t-тест Стьюдента. Медиана и квартили длины тела новорожденных в основной группе 50 [49; 51], в группе сравнения - 50 [49; 51] ($p=0,783$, тест Манна-Уитни). Статистически значимые различия наблюдались по оценке состояния новорожденных по шкале Апгар, $p=0,038$, χ^2 Пирсона.

Средняя масса плода в группе ЭКО составила 3325 (3030-3540) г, в группе ЭКО КРИО – 3400 (3100-3550) г, при ЭКО ОД – 2860 (2700-3290) г. При оценке новорожденных по перцентильным шкалам в зависимости от программы ЭКО получены следующие данные: макросомия при рождении наблюдалась у 4,1% (4/97) в группе ЭКО, в 3,6% (2/56) в группе ЭКО КРИО, при ЭКО ОД рождения плодов весом более 4000г не встречалось; малый к сроку гестации плод диагностирован в 6,2% случаев (6/97) в группе ЭКО, у 41,9% (13/31) в группе ЭКО ОД. При ЭКО КРИО рождение малых к сроку гестации плодов не наблюдалось.

При оценке риска рождения малого к сроку гестации плода ($< 10П$) в зависимости от прегестационного ИМТ матери, программы ЭКО, наличия ГСД, срока его выявления и способа лечения получено, что только применение ЭКО ОД имеет статистическую значимость в данном анализе (ОШ 11,0; ДИ 95% 3,81-34,9; $p < 0,001$, лог-регрессия), рисунок 2.

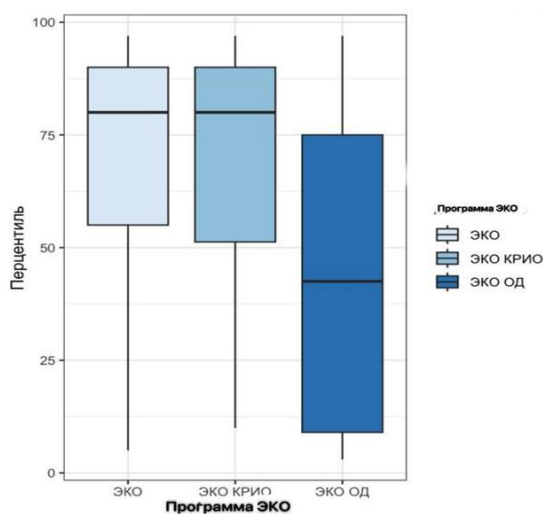


Рисунок 2 - Распределение перцентильных показателей новорожденных в зависимости от программы ЭКО (по шкале INTERGROWTH-21).

Наличие ЗРП I степени диагностировали у 12,4% (12/97) пациенток в группе ЭКО, 3,6% (2/54) при ЭКО КРИО, и у 16,1% (5/31) при ЭКО ОД, однако данные различия не достигли статистической значимости, $p=0,102$, χ^2 Пирсона. Тяжелых форм ЗРП диагностировано не было.

Перинатальные исходы у пациенток исследуемых групп были изучены в зависимости от способа лечения ГСД. Статистически значимой разницы в группах на диетотерапии и инсулинотерапии в зависимости от программы ЭКО получено не было, все $p > 0,05$.

Проведено патоморфологическое исследование 63 последов и плацент пациенток после ЭКО, родоразрешение у которых произошло в доношенном сроке гестации. Характеристика плацент исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика плацент исследуемых групп.

Группа	Основная группа (n=41)	Группа сравнения (n=22)	P-значение
Признак			
Масса плаценты	517,05 (\pm 117,07)	582,14 (\pm 108,51)	0,031 , t-тест Стьюдента
Зрелое ворсинчатое дерево	41 (95,3%)	19 (86,36%)	1, двусторонний точный критерий Фишера
ППК	0.16 (\pm 0.03)	0.17 (\pm 0.03)	0,155, t-тест Стьюдента
Признаки инфекции	10 (23,26%)	8 (36,36%)	0,41, χ^2 Пирсона
Виллит	4 (9,3%)	3 (13,64%)	0,681, двусторонний точный критерий Фишера
Тромбоз	11 (25,58%)	8 (36,36%)	0,538, χ^2 Пирсона
Отек	19 (41,19%)	8 (36,36%)	0,734, χ^2 Пирсона
Сужением МВП	11 (25,58%)	6 (27,27%)	1, χ^2 Пирсона
Облитерационная ангиопатия	23 (53,49%)	11 (50%)	0,997, χ^2 Пирсона
Инфаркты	2 (4,65%)	1 (4,55%)	1, двусторонний точный критерий Фишера
Экстрахориальный ободок	2 (4,65%)	0	0,545, двусторонний точный критерий Фишера

Масса плаценты в основной группе с ГСД оказалась меньше, чем в группе сравнения ($p=0,031$), что является показателем своевременного выявления и компенсации ГСД, так как известно, что значительное увеличение массы плаценты может свидетельствовать о дисфункции этого провизорного органа. При оценке массы плацент была использована перцентильная шкала МОНИИАГ (2010), согласно которой различают плаценту низкой массы (11-24П), нормальной массы (25-75П), высокой массы (76-89П) и плацентомегалия (>90П). В исследовании Мурзина А.В. с соавт. в 2024 г. напротив, масса плаценты при беременности после ВРТ с ГСД была значимо больше, чем при беременности после ВРТ без ГСД. При анализе абсолютных показателей массы исследуемых плацент не получено

статистически значимых различий по способу лечения (все $p > 0,05$). Средняя масса плаценты у пациенток на диетотерапии составила 531,75 ($\pm 122,86$), на инсулинотерапии 571,42 ($\pm 87,50$). Однако при оценке ассоциации отсутствия ГСД и двух способов лечения ГСД с массой плаценты по перцентильной шкале получены значимые различия, $p = 0,014$, тест Фишера-Фримена-Холтона. Выявлено, что ГСД на инсулинотерапии ассоциирован с риском развития высокой массы плаценты 76-89П (ОШ 0,15, 95%ДИ 0,04-0,49, $p = 0,002$, лог-регрессия). Статистической значимости особенности оболочек и пуповины у пациенток исследуемых групп выявлено не было, все $p > 0,05$.

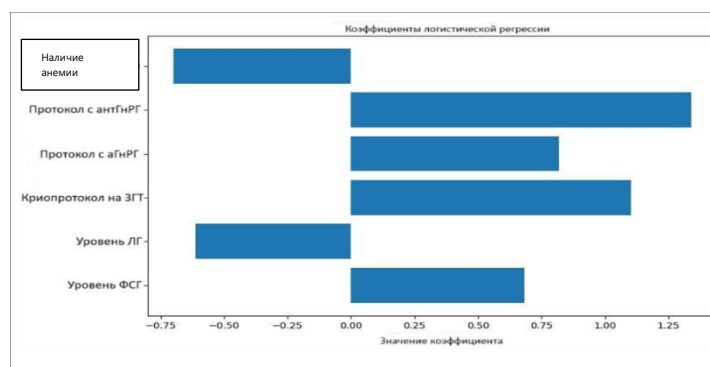
Для решения задачи по оптимизации алгоритмов обследования беременных для предсказания развития ГСД была построена математическая модель с использованием методов машинного обучения.

Алгоритм построения модели: для построения модели использовался стандартный алгоритм логистической регрессии с L2-регуляризацией (Ридж) и C (сила регуляризации) = 5.62, оптимизированный для максимизации AUC-ROC на данных, разделенных с помощью стратифицированной 10-блочной кросс-валидации.

Для построения предиктивной модели гестационного сахарного диабета использовалась логистическая регрессия. На обучающей выборке была построена полная модель с использованием большого числа доступных предикторов (возраст, программа ЭКО, причина бесплодия, наследственность, количество попыток ЭКО, ИМТ прегестационный, наличие анемии, протокол ЭКО, наличие СПЯ, паритет, ТТГ, уровень эстрадиола до беременности, уровень эстрадиола во время беременности, уровни ФСГ, ЛГ). Далее, для оптимизации модели и выбора наиболее значимых предикторов, был применен stepwise метод с использованием функции step() в обе стороны (forward и backward).

Коэффициенты оптимальной модели представлены в Таблице 2. P-value для сравнения данной модели с нулевой 0.00236 (тест отношения правдоподобия).

Таблица 2. Коэффициенты оптимальной модели логистической регрессии для предсказания ГСД.



Формула оптимальной модели:

$$p = 1 / (1 + \exp(-(-0.258 + 0.226\text{количество_попыток_ЭЖО} - 0.967\text{наличие_анемии} - 1.373\text{протокол_ЕЦ} - 0.27\text{протокол_згт} + 0.621\text{протокол_антГнРГ} + 0.112\text{ФСГ} - 0.146\text{ЛГ})))$$

ROC AUC модели составил 0.72 [0.63 - 0.81] (Рисунок 3).

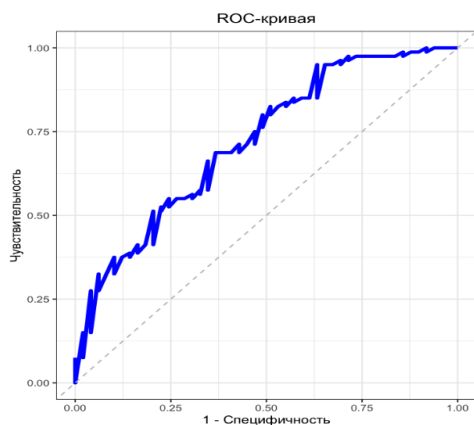


Рисунок 3. ROC AUC модели.

Оптимальное пороговое значение для классификации было определено с помощью ROC-анализа на обучающей выборке, используя J-статистику Юдена, которая максимизирует разницу между чувствительностью и (1 - специфичность). Порог составил 0.616. Метрики производительности модели: чувствительность 55%, специфичность 75%. Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – 0,23, прогностическая ценности отрицательного результата (ПЦОР) – 0,93.

Валидация модели

Работа модели оценивалась на тестовом датасете. ROC AUC составил 0,72 [0.58-0.86], рис.

4.



Рисунок 4. ROC-кривая на тестовой выборке.

Точность на тестовой выборке 0.7091 (95% ДИ: 0.571, 0.8237). P-Value [Acc > NIR]: 0.002051 показывает, что точность модели статистически значимо выше, простое угадывание самого частого класса.

Чувствительность на тестовой выборке составила 59%, специфичность 82%, ПЦПР 0.31, ПЦОР 0.94 (скорректировано на распространенность ГСД 12%).

Оптимальная модель логистической регрессии на прогнозирование ГСД включала в себя количество попыток ЭКО в анамнезе, протокол ЭКО, наличие анемии, уровни ФСГ и ЛГ. Значимости в модели достигли протокол ЭКО в ЕЦ (он снижал шансы наступления ГСД), ФСГ (чем выше ФСГ, тем больше вероятность возникновения ГСД) и ЛГ (чем выше ЛГ, тем меньше вероятность возникновения ГСД). Остальные показатели не достигли значимости в модели. Модель показывает умеренную предсказательную способность как на обучающей, так и на тестовой выборках, и может быть улучшена на большем количестве данных.

Заключение

Гестационный сахарный диабет является одним из грозных и распространенных осложнений беременности. Проведенное исследование продемонстрировало, что прегравидарная подготовка у пациенток перед применением программ ЭКО, своевременное выявление и адекватное лечение ГСД способно снизить частоту встречаемости акушерских и перинатальных осложнений. В нашем исследовании выявлены предрасполагающие к развитию ГСД факторы, которые стоит учитывать при выборе протокола ЭКО.

Риск развития ГСД после применения программ ЭКО значимо возрастает у пациенток с избыточной массой тела и ожирением. К предрасполагающим факторам развития ГСД можно отнести применение протокола стимуляции суперовуляции с антагонистами ГнРГ и препаратами чМГ. Реже ГСД развивается в естественном цикле при ЭКО КРИО. Отягощенная по сахарному диабету наследственность предрасполагает к развитию раннего ГСД, вероятно, у данных пациенток, помимо физиологической инсулинорезистентности, обусловленной действием плацентарных гормонов, имеет место генетическая предрасположенность к развитию сахарного диабета 2 типа.

Согласно результатам исследования, применение программ ЭКО при наличии ГСД существенно не влияет на развитие акушерских и перинатальных осложнений. Выявлено, что ЭКО ОД ассоциировано с рождением плода, малого для гестационного срока, однако, эти новорожденные наблюдались в физиологическом отделении неонатологии и были выписаны домой в декретируемые сроки. Проанализировано влияние раннего и позднего ГСД на развитие акушерских и перинатальных осложнений. Не выявлено взаимосвязи

ранней диагностики ГСД с развитие акушерских и перинатальных осложнений, срока и способа родоразрешения у исследуемых пациенток. Однако, стоит учитывать, что наблюдаемые пациентки с начала беременности находились под тщательным наблюдением мультидисциплинарной бригады врачей.

При анализе плацент пациенток после ЭКО с ГСД выявлено, что пациентки на инсулинотерапии имеют высокий риск формирования высокой массы плаценты. В нашем исследовании не было выявлено различий при морфологической и функциональной оценке плацент в зависимости от способа лечения ГСД.

Несмотря на полученные данные, женщины с бесплодием, наличием ЭКО и ГСД являются сложными мультидисциплинарными пациентками, представляющие собой группу высокого риска развития осложнений во время беременности и риска развития СД 2-го типа в будущем. Необходим персонализированный подход к каждой пациентке с бесплодием, как на этапе прегравидарной подготовки, так и при вступлении в программу ЭКО, вынашивании беременности, при ее осложнении ГСД.

Перспективным направлением в прогнозировании развития ГСД у пациенток после ЭКО представляет построение модели машинного обучения, основанного на многофакторном анализе значимых клинических, лабораторных, анамнестических данных для помощи врачам-клиницистам в формировании персонализированного подхода к ведению пациенток на этапе прегравидарной подготовки, при вступлении в программы ЭКО, а также при вынашивании беременности и родоразрешении с целью достижения оптимальных результатов по предотвращению развития акушерских и перинатальных осложнений, как краткосрочных, так и долгосрочных.

Выводы

1. В исследовании ГСД после применения программ ЭКО развился в 62% наблюдений (95% ДИ 54,5-69%). Установлено, что прегестационное ожирение (каждые +1 единица ИМТ увеличивали вероятность ГСД на 6%), отягощенный семейный анамнез по сахарному диабету и сниженный уровень АМГ являются независимыми предикторами ГСД, тогда как анемия беременных ассоциирована с уменьшением риска на 63% ($p < 0,05$).
2. Повышенные дозировки антагонистов ГнРГ и человеческого менопаузального гонадотропина в протоколах стимуляции суперовуляции демонстрируют ассоциацию с развитием ГСД (по критериям ПГТТ без углеводной нагрузки), что указывает на их потенциальное диабетогенное действие. Одновременно выявленная гиперэстрогения

(характеризующаяся повышенным уровнем эстрадиола как в цикле стимуляции, так и на 21-е сутки после переноса эмбриона) является независимым фактором риска развития ГСД.

3. Акушерские и перинатальные исход после применения программ экстракорпорального оплодотворения не демонстрируют значимых различий от сроков диагностики ГСД. В группе ЭКО с использованием ооцитов донора отмечено снижение частоты осложнений по сравнению с другими методами – осложнения встречались в 3,2% случаев 95% ДИ (1%; 16,7%). Перинатальные исходы не зависят от типа протокола ЭКО, однако применение ооцита донора ассоциировано с повышенным риском рождения малого для гестационного возраста ребенка.
4. Плаценты у пациенток с гестационным сахарным диабетом после экстракорпорального оплодотворения характеризовались меньшей массой ($p=0,031$), но сопоставимой морфофункциональной сохранностью (все $p>0,05$). Диетотерапия снижала риск формирования плацент высокой массы (76-89П) в 6,7 раз ($p=0,002$), что может отражать эффективность ранней метаболической коррекции.
5. Разработанная математическая модель прогнозирования развития гестационного сахарного диабета у беременных после применения программ экстракорпорального оплодотворения, имея прогностическую ценность отрицательного результата (вероятность отсутствия ГСД) 94%, позволит оптимизировать подход к ведению данной группы пациенток на разных этапах клинического наблюдения.

Практические рекомендации

1. При планировании беременности у пациенток с бесплодием должна проводиться оценка возможных модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития гестационного сахарного диабета. В случае выявления изменяемых факторов риска должны быть даны рекомендации по их модификации.
2. При наступлении беременности у пациенток после экстракорпорального оплодотворения рекомендовано проводить ранний скрининг на нарушение углеводного обмена – анализ на уровень глюкозы в венозной плазме крови в сроке 6-7 недель маточной гестации при отсутствии противопоказаний, способствующих искажению результатов теста.
3. Беременные после экстракорпорального оплодотворения с гестационным сахарным диабетом должны быть подвержены пристальному наблюдению профильных врачей с целью своевременной диагностики и выработке тактики лечения для достижения оптимальных акушерских и перинатальных исходов.

4. Алгоритм ведения пациенток, разработанный для улучшения акушерских и перинатальных исходов может быть следующим:



Расчет риска развития ГСД по формуле:

$$p = 1 / (1 + \exp(-0.258 + 0.226 \text{количество_попыток_ЭКО} - 0.967 \text{наличие_анемии} - 1.373 \text{протокол_ЕЦ} - 0.27 \text{протокол_згт} + 0.621 \text{протокол_антГнРГ} + 0.112 \text{ФСГ} - 0.146 \text{ЛГ})))$$

При наступлении маточной беременности – обследование согласно приказу 743н Минздрава России

Прохождение первого этапа скрининга – глюкоза венозной плазмы крови натощак при первичном обращении к врачу в ЖК в сроке 6-7 недель, второй этап скрининга – ОГТТ с 75 гр глюкозы в сроке 24-28 недель беременности.

ГСД ВЫЯВЛЕН

ДА

НЕТ

Консультация врача-эндокринолога, составление индивидуального плана питания и физической активности. Непрерывное мониторинг уровня глюкозы, возможность ведения электронного дневника питания с оценкой врачом-эндокринологом, своевременная инициация инсулинотерапии. Оптимизация тактики ведения беременности, своевременное решение вопроса о способе и сроке родоразрешения в учреждении 3 уровня

Обследование и ведение беременности согласно приказу МЗ РФ 743н и 803н

1. Через 6-12 недель после родоразрешения провести ПГТТ с 75 гр глюкозы для исключения СД 2 типа у матери.
2. Ежегодный контроль уровня глюкозы венозной плазмы крови натощак.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Петрухин В.А., Краснопольская К.В., Бурумкулова Ф.Ф., Балабанова К.Ш., Гарина А.О. Факторы риска гестационного сахарного диабета у беременных после экстракорпорального оплодотворения: патогенетические особенности, возможности лечения. («Лечение и Профилактика», 2022, Т.12, №4, с. 80-84). **(Перечень ВАК РФ)**
2. Краснопольская К.В., Гарина А.О., Бурумкулова Ф.Ф., Исакова К.М., Калсеидова К.Ш. Место мио-инозитола и L-метилфолата кальция в комплексной терапии синдрома поликистозных яичников. Проблемы репродукции. 2022;28(6):147–154. **(Перечень ВАК РФ, Scopus, WoS)**
3. Краснопольская К.В., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф., Давыдова Т.В., Исакова К.М., Ершова И.Ю., Гарина А.О., Калсеидова К.Ш., Казанцева В.Д. Беременность у пациентки с синдромом Свайера и гестационным сахарным диабетом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2023;23(1):81–85. **(Перечень ВАК РФ, Scopus)**
4. К.В. Краснопольская, Н.В. Зароченцева, М.Р. Оразов, Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Левин, К.М. Исакова, К.Ш. Балабанова, А.О. Гарина. Пути повышения результативности программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с фенотипами А и D синдрома поликистозных яичников (INO-1)(«Акушерство и гинекология» 2025, №2, 106-115). **(Перечень ВАК РФ, Scopus)**
5. Балабанова К.Ш., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф., Коваленко Т.С., Краснопольская К.В., Гарина А.О. Гестационный сахарный диабет у беременных после экстракорпорального оплодотворения: распространённость, патогенетические особенности, факторы риска // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2025. Т. 12, № 2. С. 197–204. DOI: 10.17816/aog641685 EDN: VOSRFK. **(Перечень ВАК РФ)**
6. Балабанова К.Ш., Краснопольская К.В., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф., Коваленко Т.С., Шмаков Р.Г. Гестационный сахарный диабет после экстракорпорального оплодотворения: особенности течения беременности, акушерские и перинатальные исходы (предварительные результаты собственного исследования). Российский вестник акушера-гинеколога. 2025;25(6):37-44. DOI: 10.17116/rosakush20252506137 **(Перечень ВАК РФ, Scopus)**
7. Балабанова К.Ш., Махукова Н.А., Дзюба Г.С., Бурумкулова Ф.Ф., Краснопольская К.В., Барина И.В., Шмаков Р.Г., Коваленко Т.С. Морфофункциональные особенности плаценты пациенток с гестационным сахарным диабетом после экстракорпорального оплодотворения. Клини. эксп. морфология. 2025;14(5):39-48. DOI: 10.31088/CEM2025.14.5.39-48. **(Перечень ВАК РФ, Scopus, WoS)**