

На правах рукописи

**ПАНОВ
АНТОН ЕВГЕНЬЕВИЧ**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ НА ФОНЕ ГИПЕРГЛИКЕМИИ,
ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2022

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук

доктор медицинских наук

Чечнева Марина Александровна

Бурумкулова Фатима Фархадовна

Официальные оппоненты:

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

Сичинава Лали Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета.

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2022 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 72.1.010.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (101100, г. Москва, ул. Покровка, 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» Министерства здравоохранения Московской области (101100, г. Москва, ул. Покровка, 22а).

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук,

профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным Международной Федерации по диабету (IDF) в 2019 году 21,3 млн (16,2%) детей родились от матерей с гипергликемией. В 86,4% случаев гипергликемия была вызвана гестационным сахарным диабетом (ГСД), в 7,4% – сахарный диабетом (СД) 1-го и 2-го типов, впервые выявленными во время беременности, и в 6,2% – другими типами СД, выявленными до наступления беременности.

Особый интерес представляют пациенты с генетически детерминированными типами СД, среди которых, прежде всего, выделяют подтипы диабета MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young – диабет зрелого типа у молодых). На сегодняшний день выявлено 14 подтипов MODY (MODY1 – MODY14), каждый из которых ассоциирован с мутациями в определенном гене: HNF4A, GCK, HNF1A, PDX1, HNF1B, NEUROD1, KLF11, CEL, PAX4, INS, BLK, KCNJ11 и ABCC8.

По данным ряда авторов (Gjesing A.P., 2017; Зубкова Н.А., 2018; Дедов И.И., 2019) генетически обусловленные формы СД могут составлять до 50% в структуре гипергликемии, впервые выявляемой во время беременности.

Клинически дифференцировать тип СД, выявленный только во время беременности крайне сложно, в связи с чем подтипы MODY могут быть ошибочно классифицированы как СД 1-го типа, что повлияет на тактику наблюдения пациентки. Вероятность наследования данных форм составляет 50%, поэтому необходимо уточнять наличие данной мутации у ребенка с целью исключения ошибочной диагностики СД 1-го типа при выявлении у него гипергликемии.

Гипергликемия во время беременности значительно увеличивает риск неблагоприятных исходов беременности и оказывает долгосрочное негативное воздействие на здоровье матери и ребенка, «метаболическое программирование», которое включает предрасположенность к ожирению, метаболическому синдрому, СД 2-го типа, артериальной гипертензии в более позднем периоде жизни.

В исследовании HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes, 2018) выявлена прямая связь между гипергликемией у матери с ГСД и массой новорожденного >90 перцентиля (П), концентрацией С-пептида в пуповинной крови >90П, неонатальной гипогликемией и увеличением частоты кесарева сечения.

Наиболее частым осложнением внутриутробной гипергликемии, независимо от типа СД у матери, является развитие диабетической фетопатии (ДФ).

Самым распространенным признаком ДФ является макросомия, т.е. уве-

личение размеров плода выше 90П для данного срока гестации. Макросомия плода встречается в 15-45% при ГСД, что в 3 раза превышает популяционную частоту и напрямую зависит от уровня гликемии у матери. Одним из основных методов диагностики ДФ и макросомии является ультразвуковое исследование (УЗИ).

Согласно Российскому Национальному консенсусу: «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» (2012), увеличение живота плода больше 75П при установленном диагнозе СД во время беременности служит показанием к инсулинотерапии. В настоящее время существует, по меньшей мере, 10 нормативных фетометрических таблиц, используемых в клинической практике в России. Нередко в рамках одного и того же медицинского учреждения используют различные номограммы, что осложняет отслеживание роста плода и своевременную диагностику макросомии. Решением этой проблемы может стать внедрение в клиническую практику в России единых стандартов по оценке роста плода. Высокая стандартизация фетометрии по проекту ВОЗ INTERGROWTH-21st практически нивелирует расхождение различных параметров, связанных с национальными, расовыми особенностями.

Масса плода у матерей с гипергликемией, обусловленной мутацией в гене GSK, зависит от наследования плодом мутации. Генетический дефект матери и плода напрямую определяет тактику ведения пациентов с моногенно опосредованным диабетом беременных. В настоящее время нет возможности рутинно определять генотип плода неинвазивным методом во время беременности, поэтому ультразвуковые данные позволяют предположить наличие или отсутствие мутации у плода («суррогатный» предиктор), оказывают влияние на выбор терапевтической тактики, могут служить критерием начала инсулинотерапии и оценки ее эффективности.

Степень разработанности темы исследования

Новые критерии диагностики гипергликемии во время беременности (согласно Российскому Национальному консенсусу: «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение») сдвинули сроки выявления данного состояния на начало второго триместра беременности. В настоящее время подробно описаны сроки и критерии диагностики ДФ при СД 1-го типа. Изменены подходы к классификации впервые выявленной гипергликемии во время беременности, произошло выделение «манифестного» СД. Логично предположить, что при разных типах гипергликемии во время беременности сроки формирования и тяжесть ДФ будут различаться.

Учитывая современную классификацию и новые типы СД, в том числе и генетически обусловленные, типа MODY, раннее начало и более совершенное

лечение гипергликемии, необходимо корректировать объемы и сроки УЗИ, сделать его персонализированным для более раннего выявления ДФ. В настоящее время крайне мало научных работ, описывающих эти особенности.

Цель исследования – совершенствование ранней диагностики фетопатии у пациенток с гипергликемией, впервые выявленной во время беременности с целью улучшения перинатальных исходов.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности роста плода и формирования диабетической фетопатии в зависимости от времени выявления гестационного сахарного диабета.
2. Провести сравнительный анализ эффективности использования различных перцентильных шкал фетометрии, клинических и лабораторных предикторов развития диабетической фетопатии в группе беременных с гипергликемией, обусловленной MODY2, и в группе пациентов с гестационным сахарным диабетом в зависимости от сроков его выявления.
3. Провести сравнительный клинико-статистический анализ анамнеза, течения беременности, родов и перинатальных исходов у пациенток с гипергликемией, обусловленной MODY2 (мутация в гене GSK), и без нее.
4. Разработать алгоритм ультразвуковой диагностики и персонализированного подхода к беременным с гипергликемией, обусловленной MODY2.

Научная новизна исследования

Впервые в отечественной практике проведена сравнительная оценка акушерских осложнений и перинатальных исходов у беременных с гипергликемией, впервые выявленной во время беременности типа MODY2 и ранним и поздним ГСД. Проведено исследование особенностей формирования ДФ в зависимости от сроков выявления ГСД и наличия гипергликемии типа MODY2. Проведена оценка эффективности различных перцентильных шкал и фетометрических параметров для ранней диагностики макросомии плода, как предиктора ДФ. По результатам исследования получен патент на изобретение № 2747118 «Способ диагностики сахарного диабета MODY2 у беременных».

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана роль перцентильной оценки фетометрических параметров и коэффициентов пропорциональности плода в сроки второго скрининга для раннего выявления макросомии и формирования группы риска у пациенток с отягощенной наследственностью по нарушениям углеводного обмена.

Предложен алгоритм ведения беременных с гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, в том числе генетически детерминирован-

ной типа MODY2. Показана целесообразность выполнения дополнительных УЗИ, кроме скрининговых сроков, у данного контингента беременных.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное, когортное, контролируемое исследование пациенток основной группы с гипергликемией (n=24), обусловленной MODY2 (GCK мутация) и пациенток с ГСД без данной мутации в группе сравнения (n=46). Контрольная группа (n=70) с целью проверки прогностической модели ранней диагностики макросомии у плода. В работе использованы клинико-лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У беременных с гипергликемией, обусловленной MODY2, достоверно чаще отмечалась отягощенная наследственность по нарушению углеводного обмена. По течению беременности и родоразрешения женщины с мутацией в гене GCK аналогичны группе женщин с гестационным сахарным диабетом и ассоциированы с высоким риском материнских и перинатальных осложнений.

2. Различные шкалы перцентильной оценки фетометрических данных имеют разную чувствительность в предикции макросомии плода. Самой высокой чувствительностью (91%) в оценке параметров окружности живота и предсказании возможного формирования макросомии, как ключевого признака диабетической фетопатии, обладает шкала ВОЗ проекта INTERGROWTH-21st.

3. Наиболее значимыми ранними предикторами диабетической фетопатии, независимо от типа гипергликемии, впервые выявленной во время беременности, могут служить превышение 75-го перцентиля окружности живота плода, достоверно повышающие риск развития диабетической фетопатии в 15 раз и индексы пропорциональности – отношение параметров окружности головы к параметрам окружности живота плода, определяемые во втором триместре беременности.

4. Закономерности формирования макросомии и диабетической фетопатии при гипергликемии, обусловленной мутацией в гене глюкокиназы (GCK), не имеют значимых отличий от гестационного сахарного диабета в условиях персонализированного подхода и адекватного подбора инсулинотерапии, независимо от наследования мутации плодом.

Степень достоверности результатов исследования

Обоснованность выводов и достоверность диссертационного исследования подтверждена достаточным объемом выборок клинических исследований, корректным анализом и интерпретацией полученных результатов, статистиче-

ской обработкой данных, соблюдением принципов доказательной медицины. Материалы диссертации представлены и обсуждены на семинарах для врачей Москвы и Московской области.

Апробация диссертации

Апробация диссертации проведена на заседании Учёного совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 26 октября 2021 года.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором лично определены цель и задачи, разработана методология и дизайн научного исследования, полностью проведены все ультразвуковые исследования в течение беременности, сформулированы выводы и практические рекомендации. Выполнен план обследования, сформированы базы данных пациентов, проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, обработка материала и статистический анализ. Автором проведено сравнение значимости перцентильных шкал фетометрии для ранней диагностики диабетической фетопатии.

Автор лично участвовал в подготовке публикаций по теме диссертации.

Внедрение в практическое здравоохранение

Полученные результаты исследования внедрены в клиническую работу ГБУЗ МО МОНИИАГ, учебный процесс по программам клинической ординатуры, постдипломного образования.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 132 страницах машинописного текста, содержит 38 таблиц и 16 рисунков. Список литературы включает 129 источников, из них отечественных – 53, зарубежных – 76.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа проводилась в 2016-2018 гг. на базе клинических отделений и лаборатории ГБУЗ МО МОНИИАГ, и лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России. Проведено одноцентровое, проспективное исследование.

Обследовано 140 беременных, 70 с впервые выявленной гипергликемией на различных сроках гестации от 20 до 40 недель и 70 здоровых пациенток без выявленного СД во время беременности.

Дизайн исследования:

- I группа – пациентки с гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, обусловленной MODY2 (GSK мутацией) (n=24). В процессе исследования была разделена на подгруппы в зависимости от наличия мутации в гене GSK у плода: подгруппы GSK+/+ (наличие мутации у матери и плода) и GSK+/- (наличие мутации у матери и отсутствие мутации у плода);
- II группа – пациентки с ГСД, без GSK мутации (выделены подгруппы раннего и позднего ГСД) (n=46);
- III группа – контрольная, пациентки с исключенным ГСД и конституциональной макросомией плода в сроках от 20 до 40 недель по данным УЗИ (n=70).

Критерии включения соответствовали критериям диагностики Российского Национального консенсуса: «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение».

Критерии исключения: 1) Прегестационный СД; 2) Манифестный СД; 3) Многоплодная беременность.

Всем женщинам проводился клинический осмотр по стандартной методике, общеклиническое обследование, определение массы тела, вычисление индекса массы тела (ИМТ) с занесением данных в электронные базы. Изучались общий и акушерско-гинекологический анамнезы, наследственность с уточнением возраста дебюта и характера течения нарушений углеводного обмена у родственников.

Диагностика и лечение нарушений углеводного обмена во время беременности проводились согласно клиническому протоколу «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение и послеродовое наблюдение».

По показаниям выполнено молекулярно-генетическое исследование (МГИ) беременных с помощью метода высокоэффективного параллельного секвенирования (панель «Сахарный диабет» включала 28 генов) в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «Эндокринологический

научный центр» Минздрава России (заведующий лабораторией - д.м.н. Тюльпаков А.Н.). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным методом (Pure Link, Genomic DNA Mini Kit, Life Technologies, США). Поиск аналогичных мутаций у детей проводился методом прямого секвенирования Сэнгера. Работа проведена в рамках гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10408).

УЗИ проводилось в режиме реального времени на аппарате экспертного класса Samsung WS80A. Определялись основные фетометрические параметры, а также индексы пропорциональности (соотношение длины бедра (ДБ) к окружности живота (ОЖ) и соотношение окружности головы (ОГ) к ОЖ). Фетометрические параметры плодов оценивались по 4-м перцентильным шкалам: М.В. Медведева (2010); проекта ВОЗ INTERGROWTH-21st (2018); МОНИИАГ (М.И. Белоусов, Л.И. Титченко, 1991) и F.P. Hadlock (1984).

Ультразвуковая диагностика ДФ проводилась с оценкой параметров живота плода, размеров печени и селезенки; толщины подкожно-жировой клетчатки в области головы, шеи и передней брюшной стенки плода. Состояние плодового и маточно-плацентарного кровотока оценивалось по нормативам FMF (<https://www.fetalmedicine.org/research/doppler>) с использованием пульсационного индекса и систоло-диастолического отношения.

Оценка массы плода проводилась с использованием программы INTERGROWTH-21st с учетом срока гестации и пола новорожденного. Беременность считалась доношенной на сроке 37–42 недели. Увеличение веса новорожденного >90П считалось макросомией. Малый для гестационного срока плод устанавливался при снижении массы тела и роста при рождении ниже 10-го П.

С целью ультразвуковой оценки пропорциональности телосложения плода во всех исследуемых группах выделены подгруппы плодов с макросомией (масса плода более 90П).

В основной группе с GCK мутацией (I группа) макросомия плода была выявлена у 12 (50%) беременных, в группе пациенток с ГСД без GCK мутации (II группа) – у 38 (82,6%) пациенток, в контрольной группе – у 54 (77,1%) беременных.

Диагноз ДФ у новорожденного устанавливался на основании: увеличения массы тела при рождении выше 2 SD в сочетании с признаками диспропорционального развития, признаками неонатальной гипогликемии.

Статистическая обработка материала

Анализ данных проводился с помощью программного обеспечения: «Microsoft Office, Excel 2016», STATISTICA 13, SPSS 23.0.0 (IBM, USA).

Для количественных переменных проверка нормального распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае подтверждения нормальности распределения признака, рассчитывались средние арифметические значения и стандартные отклонения ($m \pm sd$). В противном случае медиана, 25П и 75П. Критический уровень статистической значимости был принят равным 0.05.

Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, проверку статистических гипотез осуществляли с использованием критерия χ^2 (Хи-квадрат) и точного критерия Фишера (в случае значений ожидаемых частот меньше 5).

Для величин, имеющих нормальное распределение, сравнение в двух независимых группах проводилось с помощью Т-критерия Стьюдента. Межгрупповые различия между тремя группами оценивались с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA). Для дисперсионного анализа проводилась проверка равенства дисперсий с помощью критерия Левени (Levene). При обнаружении статистически значимых межгрупповых различий осуществлялось попарное апостериорное сравнение групп с помощью критерия Тьюки. Силу и направление связи измеряли с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r). Корреляционные зависимости были распределены по силе связи: сильная ($r = 1,0-0,8$), умеренная ($r = 0,79-0,6$) и слабая ($r = 0,59-0,4$).

Для параметров, не имеющих нормальное распределение, сравнение двух независимых групп проводилось с помощью критерия Манна-Уитни (Mann-Whitney Test). Межгрупповые различия между тремя группами оценивались с помощью Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis H-test). При обнаружении статистически значимых межгрупповых различий осуществлялось попарное апостериорное сравнение групп с U-критерием Вилкоксона-Манна-Уитни. Силу и направление связи измеряли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Коэффициент, равный 0-0,29 означал слабую связь между изучаемыми признаками, 0,3-0,69 – среднюю, 0,7-1,0 – сильную связь.

Для оценки диагностической ценности параметров и нахождения разделяющих значений (порогов отсечения) параметров, обладающих диагностической ценностью, использовался ROC-анализ. Площадь под характеристической ROC-кривой (ППК) использовалась как мера диагностической ценности параметра. Пороги отсечения определялись при балансе чувствительности и специфичности.

Правила прогноза построены с помощью линейного дискриминантного анализа (LDA). Использовались следующие настройки программного обеспечения при выполнении LDA: Метод прямой пошаговый (F вкл. = 3.84, F иск. = 2.71). Статистическая значимость модели оценивалась по статистике лямда

Уилкса. Дискриминантная способность модели оценивалась с помощью коэффициента канонической корреляции (R^2), чем ближе R^2 к единице, тем больше разделительная способность модели. Точность классификации представлена специфичностью и чувствительностью, и их средним значением.

Анализ согласованности перцентильных шкал проводился с помощью Анализа надежности и оценивался по показателю альфа Кронбаха. Сравнение между шкалами проводилось с помощью двухфакторного рангового дисперсионного анализа Фридмана для связанных выборок с последующим попарным сравнением и скорректированным уровнем значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана возраста пациенток исследуемых групп была сопоставима и составила 29 лет [19-39]. Распределение по возрастным группам у пациенток в исследуемых группах представлено в рисунке 1.

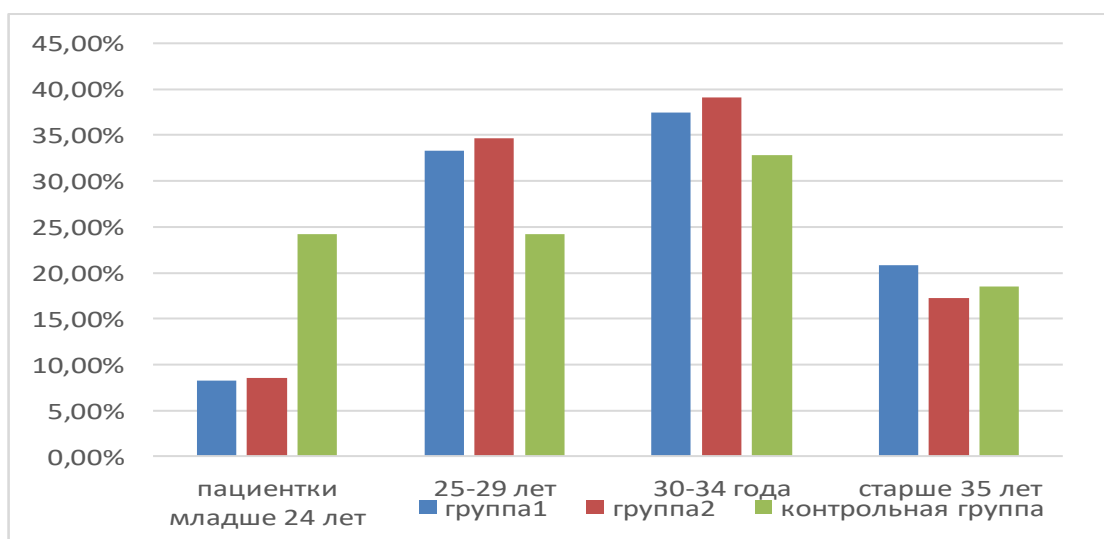


Рисунок 1. Распределение пациенток по возрасту в исследуемых группах

Медиана индекса массы тела на прегравидарном этапе в I группе составила 25,3 [22,6-27,8] кг/м², во II группе – 26,7 [23,1-29,6] кг/м², в контрольной группе – 24,5 [22,4-26,5] кг/м², что свидетельствует об отсутствии статистически значимых отличий по показателю ИМТ пациенток исследуемых групп ($p > 0,05$). У женщин с избыточной массой тела – ожирение I и II степени встречается достоверно чаще в I и II группе, в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

Отмечены достоверные отличия в частоте заболеваний щитовидной железы – в I и II группах 41,7% (10 из 24) и 34,5% (16 из 46), в группе контроля – 4,3% (3 из 70) ($p < 0,05$). По остальным соматическим заболеваниям статистической разницы получено не было.

Более половины пациенток контрольной группы имели сочетанную гинекологическую патологию. Миома матки достоверно чаще встречалась среди пациенток контрольной группы и составила 52,9% (37 из 70), так в I и II группах по 19,4% (7 из 24) и 27,6% (16 из 58) соответственно. По остальным показателям группы были сопоставимы.

В I группе достоверно чаще встречаются первобеременные пациентки (87,5%). Во II группе достоверно преобладают повторнородящие (75,9%) и, в частности, многорожавшие. Обращает на себя внимание рождение детей массой более 4000 г в анамнезе. Так во II группе данный показатель был достоверно выше и составил 43,1% (20 из 46), в I группе 12,5% (3 из 24), а в контрольной группе 2,9 % (2 из 70) ($p < 0,05$). По остальным характеристикам группы были сопоставимы.

Характер наследственной предрасположенности к СД имеет статистически значимые отличия ($p < 0,05$) (таблица 1).

Таблица 1. Характер наследственной предрасположенности к нарушениям углеводного обмена у пациенток исследуемых групп

Оценка	Группа I n=24		Группа II n=46		Контрольная группа n=70	
	кол-во	%	кол-во	%	кол-во	%
Наследственная предрасположенность к нарушениям углеводного обмена	23	95,8*	26	56,5*	8	11,4
Наследственность не отягощена	1	4,2*	20	43,4*	62	88,6

Примечание. * – статистически значимые различия с группой контроля, $p < 0,05$

При проведении анализа данного показателя в подгруппах I,II (GCK+/-; GCK+/+) и подгруппах III,IV (раннего и позднего ГСД), были получены следующие показатели: у пациенток с мутацией GCK +/- в 92,9% случаев (13 из 14) нарушения углеводного обмена были по I-ой линии родства, у женщин с мутацией GCK +/- в 80% (8 из 10), тогда как у женщин в III и IV подгруппах по 25% (6 из 26) и в 45,5% (9 из 20) соответственно ($p < 0,05$). По II-ой линии родства у пациенток I группы отягощенная наследственность в 100% (14 из 14), у II подгруппы в 90% (9 из 10), тогда как в III подгруппе в 41,7% (10 из 26) и в IV подгруппе в 36,4 % (7 из 20) ($p < 0,05$).

Обследованные группы имели статистически значимые отличия по структуре осложнений настоящей беременности.

Многоводие встречалось достоверно чаще во II группе – 53,5% (24 из 46), в I группе – 41,7% (10 из 24), а в группе контроля – 21,4% (15 из 70) ($p < 0,05$). Хроническая урогенитальная инфекция преобладала у женщин II группы –

55,2% (25 из 46), тогда как в I группе – 25,0% (6 из 24), в контрольной группе 35,7 (25 из 70) ($p < 0,05$).

Хроническая плацентарная недостаточность с исходом в задержку роста плода (ЗРП) достоверно чаще встречалась у женщин с гипергликемией с мутацией гена GSK – 54,2% (13 из 24), во II группе – 27,6 % (16 из 46), в контрольной группе – 21,4% (15 из 70) ($p < 0,05$).

Угроза прерывания беременности в первом триместре (45,8% в I группе, во II группе 34,5% и 47,5% в контрольной группе). Умеренная преэклампсия и артериальная гипертензия чаще встречались в основных группах (20,8%, 17,2% против 10% в группе контроля). Указание на перенесенную острую вирусную инфекцию во время беременности отмечено у 50% и 53,4% пациенток основных групп и 27% пациенток контрольной группы.

Анализ родоразрешения у пациенток исследуемых групп

Больше половины беременных основных групп были родоразрешены путем операции кесарева сечения (КС). Плановое КС произведено у 7 (53,8%) и 18 (72%) беременных основных групп (в I и II группе соответственно) и у 18 (81%) беременных контрольной от общего количества операций КС. Экстренное КС соответственно у 6 (46,2%) и 7 (28%) беременных; 4(19%) – в группе контроля.

В основных и контрольной группах медиана срока родоразрешения не отличалась, составила 38 недель и 2 дня [37-39 недель]/38 недель и 5 дней [38–40 недель]. Преждевременных родов (30-36,6 недель) было в I группе – 5 (20,8%), во II – 12 (26,0%) и 2 (2,8%) в группе контроля ($p < 0,05$). Срочных родов в I группе – 19 (79,2%), во II – 34 (74%)/ и 67 (95,4%) в контрольной.

Сверхранных преждевременных родов (до 28 недель) не было ни в основных, ни в контрольной группах.

Основными причинами досрочного родоразрешения в основных группах были: тяжелая преэклампсия – в 3 наблюдениях (4,2%); прогрессирование плацентарной недостаточности – 3 (4,2%); начало родовой деятельности при наличии рубца после КС – 2 (2,85%). В контрольной группе причиной ранних преждевременных родов служили: прогрессирование плацентарной недостаточности – 1 (1,42%); отслойка нормально расположенной плаценты – 1 (1,42%).

Путем операции КС досрочно были родоразрешены 10 пациенток (5,5%). Показания к досрочному родоразрешению в основной группе были признаки ДФ – 5 (27,7% от числа преждевременных родов), прогрессирующая гипоксия плода – 3 (16,6%) и рубец на матке после КС. В контрольной группе у одной

пациентки (1,4%) в сроке беременности 36 недель произошло преждевременное излитие околоплодных вод и роды через естественные родовые пути.

Наиболее частое показание к КС у пациенток основных групп - перинатальные осложнения в виде ДФ – 6 (46,1%) и 12 (48,0%) случаев соответственно, рубец на матке после КС или миомэктомии (23,0% и 20,0%) и преэклампсия (15,3% и 8,0%).

В контрольной группе: рубец на матке (33,5%), плацентарная недостаточность (23,8%) и острая гипоксия плода в родах (23,8%). Преэклампсия, как показание к КС, в контрольной группе была в 2,5 раза реже, лишь у 7,0% беременных

В I группе в 2 раза чаще отмечалось повышение артериального давления в родах (4,1%) по сравнению с контрольной группой $p < 0,05$. Клинический узкий таз в основных группах (4,1% и 4,7%) считается особенностью родов при ГСД, все пациентки были родоразрешены путем операции КС. В основных группах несколько чаще чем в контрольной, роды осложнились дефектом последа и разрывами промежности (8,2% и 8,5%).

Большинство родов в исследуемых группах – срочные. Полученные результаты свидетельствуют о компенсированном состоянии пациенток по углеводному обмену, удовлетворительному состоянию женщин и внутриутробному состоянию плодов, что дало возможность пролонгировать беременность до максимально возможного срока.

Оценка перинатальных исходов у пациенток исследуемых групп

Большинство детей от пациенток исследуемых групп родились доношенном сроке беременности (37-40 недель). В I группе – 19 (79,1%), во II – 34 (73,9%) и 68 (97,1%) в группе контроля. Макросомия плода при рождении диагностирована в I группе в 46,1% (10), во II – 73,9% (34), в контрольной группе – 77,1% (54).

Проанализированы массо-ростовые показатели у пациенток основной группы с гипергликемией, обусловленной гетерозиготными мутациями в гене GSK в зависимости от наличия или отсутствия мутации у ребенка.

Выявлена статистическая разница между показателями массы детей у пациенток I и II подгрупп ($p=0,036$). Медиана массы детей в I подгруппе – 3125 г [2800;3300]. Медиана массы во II подгруппе 3550 г [2930;3890].

Масса детей, не унаследовавших материнскую мутацию, была больше массы детей с мутацией ($G=0,41$, $p=0,01$). Все пациентки группы с выявленной мутацией в гене GSK получали инсулинотерапию. Признаки ДФ отмечались у 6 (37,5%) новорожденных (таблица 2).

Таблица 2. Характеристика новорожденных в группе гипергликемии, обусловленной мутацией в гене GSK в зависимости от наличия данной мутации у детей (Медиана Q25; Q75)

	Подгруппа GSK++ n=14	Подгруппа GSK+- n=10
Гестационный возраст, нед	38,2±1,2	38,4±1,3
Масса, гр	3125 (2800;3300)	3550 (2930;3890)
SDS массы	-0,51 [-1,17;0,17]	0,66 [0,48;1,92]
Рост, см	52(48;52)	52(49;53)
SDS роста	0,4 [0,16;1,01]	0,7 [-0,04;2,1]

Примечание. SDS (Standard Deviation Score) - коэффициент стандартного отклонения

Большинство детей родились с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. В состоянии умеренной гипоксии (6/7 баллов по Апгар): в I группе – 12,5% (3 из 24), во II группе – 10,8% (из 46); в группе контроля – 5,7 % (4 из 70) ($p < 0,05$). Частота встречаемости тяжелой гипоксии у новорожденных в исследуемых группах не имела статистически значимых отличий ($p > 0,05$). Достоверно отличалось оказание помощи новорожденным в палате интенсивного наблюдения. В основных группах в 12,5% (3 из 24) и в 14,8% (8 из 46) случаев новорожденные; в группе контроля – 8,1 % (5 из 70) ($p < 0,05$).

В 4,1% (1 из 24) и 4,3% (2 из 46) случаев дети основных групп получали лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, дети группы контроля в 2,8% (2 из 70) случаев, достоверного отличия выявлено не было ($p > 0,05$). На второй этап выхаживания достоверно чаще переводились новорожденные от матерей I группы – 12,5%, II группы в 10,8%; в контрольной группе – 4,2% ($p < 0,05$).

Новорожденные от женщин I и II группы достоверно чаще требовали интенсивного наблюдения.

Особенности пренатальной диагностики формирования макросомии плода

Проанализированы основные факторы, способствующие формированию ДФ в исследуемых группах. Статистической разницы по уровню гликированного гемоглобина, возрасту, паритету и ИМТ между пациентками I и II групп не было.

В основной группе у 50 (71,4%) беременных родились дети с фенотипическими признаками ДФ, из них с макросомией – 84,6% (30 новорожденных). В контрольной группе число детей с макросомией составило 77,1% (54 новорожденных)

Макросомия плода чаще выявлялась в группе с поздним ГСД (в 55%) по сравнению с ранним ГСД (31%) или гипергликемией обусловленной MODY2 (29%).

В нашем исследовании инсулинотерапия проводилась у 20 пациенток с ранним ГСД и у 10 пациенток с поздним ГСД, 78% и 50% соответственно. Пациентки с MODY2 в 100% случаев получали инсулинотерапию.

Ультразвуковые предикторы формирования макросомии плода при гипергликемии впервые выявленной во время беременности

Первым этапом был проведен анализ связи между биометрическими данными ПМП, ОЖ, индексами пропорциональности (ДБ/ОЖ, ОГ/ОЖ) и сроками антенатальной диагностики макросомии у плодов, родившихся с макросомией.

Достоверной статистической разницы между группами по предполагаемой массе плода (ПМП) до 32 недели беременности получено не было, но масса плодов у пациенток с гипергликемией была выше. После 32 недели беременности у пациенток с гипергликемией во всех группах исследования, по сравнению с контрольной группой, медиана ПМП превышала 75П и разница была статистически значимой. При сравнительном анализе фетометрических показателей ОЖ и индексов пропорциональности – статистически значимых отличий в исследуемых группах получено не было.

С помощью линейного дискриминантного анализа была выстроена модель прогноза развития макросомии в исследуемых группах. Для создания данной модели были использованы фетометрические индексы пропорциональности и ОЖ, при этом данные группы MODY2 были разделены на подгруппы GSK++ и GSK+- и внесены отдельно (таблица 3).

Таблица 3. Модели прогноза развития макросомии в исследуемых группах

Срок, нед.	Параметры	Коэф-фициент	Значимость коэффициентов	Каноническая корреляция	Значимость модели	Точность классификации (специфичность/чувствительность)	Порог отсечения
22	ОГ/ОЖ	13.4	0.050	0.245	0.044	68% (83%;27%)	1.134
	константа	-15.2	0.072				
24	нет						
26	нет						
28	ОЖ	-0.05	0.021	0.333	0.014	65% (80%;30%)	239
	константа	11.94	0.015				
30	нет						
32	ОЖ	-0.086	0.000	0.51	0.000	82% (90%;68%)	292
	константа	25.17	0.000				
34	масса плода	-0.003	0.000	0.69	0.000	85% (89%;77%)	2550
	константа	7.65	0.000				
36	нет						
38	масса плода	-0.002	0.000	0.64	0.000	86% (90%;76%)	3745
	константа	7.49	0.000				

Так, в 22 недели прогностической способностью обладает параметр ОГ/ОЖ, дискриминантная функция выглядит так: $13.4 * \text{ОГ/ОЖ} - 15.2$. Значение дискриминантной функции меньше нуля относится к группе макросомия. В сроках 24, 26, 30 и 36 недель нам не удалось построить прогностические модели с помощью линейного дискриминантного анализа.

На сроке 28 и 32 недели прогностической способностью обладает параметр ОЖ. В 28 недель модель прогноза выглядит $-0.05 * \text{ОЖ} + 11.94$. При значении этой линейной комбинации больше нуля наблюдение относится к группе нормосомия, меньше нуля к макросомии. Средняя точность такой классификации составила 65%, где специфичность 80%, а чувствительность 30%. Порог отсечения равен 239 мм для параметра ОЖ. Так, если значение ОЖ больше 239 мм, относим наблюдение к группе макросомия, иначе к группе нормосомия.

На сроке 32 недели модель прогноза выглядит немного иначе: $-0.086 * \text{ОЖ} + 25.17$. При значении этой линейной комбинации больше нуля наблюдение относится к группе нормосомия, меньше нуля к макросомии. Средняя точность классификации возросла и составляет 82% со специфичностью 90% и чувствительностью 68%. Для параметра ОЖ порог отсечения равен 292 мм. Так, если значение ОЖ больше 292 мм, относим наблюдение к группе макросомия, иначе к группе нормосомия.

На сроке 34 и 38 недель прогностической способностью обладает параметр предполагаемая масса плода.

В срок 34 недели модель прогноза выглядит $-0.003 * \text{Масса Плода} + 7.65$. При значении этой линейной комбинации больше нуля наблюдение относится к группе нормосомия, меньше нуля к макросомии. Средняя точность такой классификации составит 85%, где специфичность 89%, а чувствительность 77%.

В ходе построения прогностических правил на всей выборке наличие GCK++ или GCK+- не явилось статистически значимым параметром, так как он не выбран LDA ни в одном из рассматриваемых сроков. Таким образом, параметр наличие GCK++ или GCK+- не вносит существенный вклад в повышение точности полученных правил прогноза. Прогностической модели позволяющей достоверно отличать плодов с наличием или отсутствием GCK мутации внутриутробно в нашем исследовании получено не было.

Таким образом, наиболее значимые сроки прогнозирования макросомии у плода составили 22-24 и 32-34 недели беременности, что согласуется с данными предыдущих исследований. Для выявления различий между фетометрическими показателями в данные сроки беременности у пациенток с ГСД и здоровых беременных с учетом выявленной макросомии у детей после рождения был проведен сравнительный анализ у данной когорты пациенток.

В группе контроля у плодов с макросомией коэффициент ДБ/ОЖ и ОГ/ОЖ не имел статистически значимых различий с плодами от матерей с гипергликемией во втором триместре беременности. Напротив, в основных группах у плодов с макросомией статистически значимые различия с плодами контрольной группы по ОЖ появлялись уже с 22 недели ($p < 0,01$). У плодов контрольной группы, тем не менее, отмечалось статистически значимое снижение коэффициентов пропорциональности плода в третьем триместре беременности. Так ОГ/ОЖ достоверно выше в группе с гипергликемией, а ДБ/ОЖ достоверно ниже по сравнению с данными для группы плодов с макросомией без гипергликемии.

Сравнительная характеристика пациенток исследуемых групп в зависимости от времени прогнозирования макросомии у плодов

Проанализированы сроки и особенности формирования макросомии у плодов в исследуемых группах. Плоды с макросомией от матерей основных групп (I и II) были разделены две подгруппы: I подгруппа – ОЖ плода во втором триместре превысила 75П; II подгруппа – ОЖ плода во втором триместре была менее 75П.

Подгруппы I и II различались по возрасту, паритету, ИМТ, наличию макросомии в анамнезе, сроку начала инсулинотерапии и перинатальным исходам.

В подгруппе I матери имели меньший ИМТ, меньший возраст, меньшие показатели гипергликемии, однако худшие перинатальные исходы – формирование ДФ отмечены в 80% наблюдений против 25% во II подгруппе. Неврологические нарушения в I подгруппе встречались в 100% против 60% во II подгруппе.

Оценка риска показала, что у плодов с макросомией, ОЖ которых во втором триместре превышала 75П, риск развития ДФ достоверно увеличивается в 15 раз (доверительный интервал оценки риска (1.22;185.19)) по сравнению с плодами с макросомией, ОЖ которых во втором триместре была меньше 75П.

Сравнение эффективности различных фетометрических перцентильных таблиц для ранней диагностики макросомии плода

Проведено сравнение эффективности различных фетометрических перцентильных таблиц для раннего выявления макросомии, как начального признака ДФ плода у матерей с гипергликемией впервые выявленной во время беременности. Проанализированы 4 перцентильные шкалы, которые, наиболее часто используются в клинической практике в Российской Федерации: 1. Шкала F.P. Hadlock (1984); 2. Шкала ВОЗ проекта INTERGROWTH-21st(2018); 3. Шкала М.В. Медведева (2010); 4. Внутренние нормативы фетометрии ГБУЗ

МО МОНИИАГ (Л.М Титченко, М.А. Белоусов, 1991).

До этапа математического анализа при первичном сравнении 4-х перцентильных шкал мы выявили значимое расхождение фетометрических показателей ОЖ (таблица 4). С увеличением срока беременности эта разница возрастает и к сроку 30-32 недели может достигать 10 мм, что затрудняет процесс консультирования пациенток с ГСД, приводит к поздней диагностике ДФ и несвоевременному назначению инсулинотерапии.

Таблица 4. Фетометрические показатели ОЖ, достигшие 75П в зависимости от срока беременности по перцентильным таблицам

Недели	Окружность живота в мм			
	Ф.Р. Hadlock	INTERGROWTH-21 st	М.В. Медведев	МОНИИАГ
	75%	75%	75%	75%
20	158	154	155	160
21	170	165	168	176
22	182	177	181	185
23	193	188	193	198
24	205	199	210	210
25	216	210	219	220
26	227	221	230	229
27	238	232	242	239
28	248	242	254	248
29	259	253	267	257
30	269	264	279	267

При анализе перцентильных данных плодов из подгруппы новорожденных с макросомией, в графическом формате получается, что одна из перцентильных шкал (МОНИИАГ) пересекает отметку 75П и предсказывает формирование макросомии плода в 33 недели, а две другие (INTERGROWTH-21st и Ф.Р. Hadlock) достигают этого показателя только в 38-39 недель, четвертая шкала (М.В. Медведев) так и не достигает данного значения. Хотя масса плода при рождении составила более 90П. Это наглядно показывает, что прогностическая значимость разных перцентильных шкал отличается друг от друга и исследование этого факта имеет практическую ценность (рисунок 2).

Проведена оценка согласованности перцентильных шкал, с целью выявить наименьшую по надежности. Между шкалами оценки перцентилей наблюдается достоверная положительная корреляция «высокой» и «весьма высокой» силы связи. Анализ надежности показал значение альфа Кронбаха 0.99 для всех рассматриваемых шкал, что говорит о высокой их согласованности. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что все шкалы на одном уровне адекватности оценивают объект.

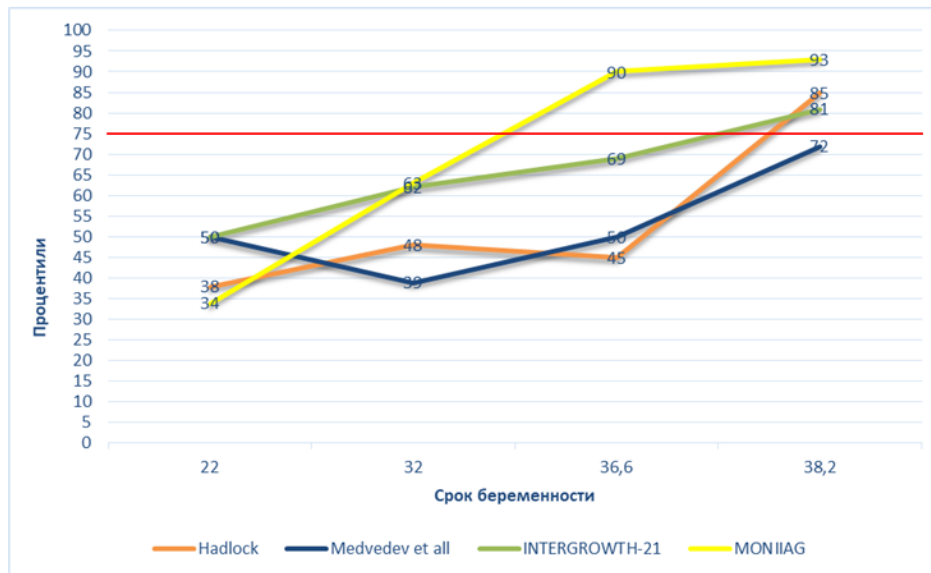


Рисунок 2. Динамические показатели ОЖ плода по различным перцентильным таблицам.
Масса плода при рождении более 90П

Для оценки возможности различных шкал предсказывать развитие макросомии у новорожденных применялся ранговый дисперсный анализ Фридмана. Для этого произведен расчет количества первых пересечений 75П каждой из шкал. Ранговый дисперсионный анализ Фридмана показал статистические различия между шкалами по способности первыми выявить развитие макросомии ($p=0.006$).

Шкала ВОЗ проекта INTERGROWTH-21st наибольшее число раз первая указывает на развитие макросомии по сравнению с другими шкалами. При парном сравнении наблюдаются тенденции к статистическому различию шкалы INTERGROWTH-21st и шкалы F.P. Hadlock ($p=0.036$), также к различию между шкалой INTERGROWTH-21st и шкалой М.В. Медведева ($p=0.061$).

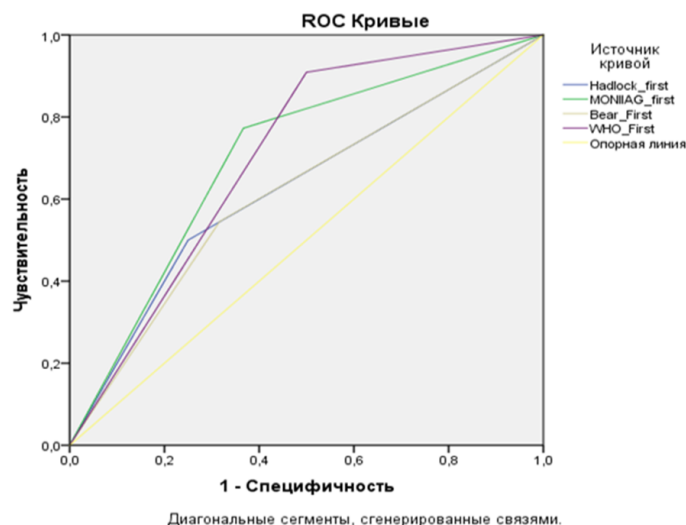


Рисунок 3. ROC – кривые для оценки диагностической ценности шкал

Диагностическая ценность шкал определялась с помощью площади под характеристической ROC-кривой (рисунок 3). Оценка проводилась на всей выборке основных групп (n=140), при этом определялось какая из шкал первая пересечет 75П и как это связано с наличием или отсутствием макросомии. Так, значимой диагностической ценностью обладают шкала INTERGROWTH-21st (ППК=0.705, p=0.005) и шкала МОНИИАГ (ППК=0.703, p=0.005), то есть эти шкалы первые покажут развитие макросомии примерно для 70% случаев. Шкалы F.P. Hadlock и М.В. Медведева не обладают достоверной диагностической ценностью первой определять макросомию. Получена оценка специфичности и чувствительности шкал при развитии макросомии.

С помощью ROC-анализа была получена оценка специфичности и чувствительности шкал первой превышать 75П при развитии макросомии (таблица 5).

Таблица 5. Оценка специфичности и чувствительности шкал к диагностике макросомии

Шкала	Чувствительность	Специфичность
F.P. Hadlock	50%	75%
МОНИИАГ	77%	66%
М.В. Медведев	55%	68%
INTERGROWTH-21 st	91%	50%

В результате многофакторного анализа установлено, что шкала ВОЗ проекта INTERGROWTH-21st обладает самой высокой чувствительностью (91%) в предсказании возможного формирования макросомии плода. Для прогноза макросомии не имел статистического значения срок гестации, при котором ОЖ плода впервые превысила 75П. Недостатком шкалы может быть большое число ложноположительных результатов, так как специфичность этой шкалы составляет 50%, что может нивелироваться при динамическом наблюдении в дальнейшем.

Таким образом, перцентильная оценка ОЖ плодов по шкале проекта ВОЗ INTERGROWTH-21st позволяет своевременно сформировать группы риска по макросомии плода у матерей с ГСД с различными типами гипергликемии, что обеспечивает более раннюю диагностику ДФ.

ВЫВОДЫ

1. При персонифицированном ведении и адекватной инсулинотерапии не получено достоверной разницы в динамике роста плодов и формировании макросомии при наличии или отсутствии мутации GSK у ребенка при гипергликемии, обусловленной MODY2, и в зависимости от сроков выявления гестационного сахарного диабета.

2. Шкала ВОЗ проекта INTERGROWTH-21st обладает самой высокой чувствительностью (91%) в предсказании возможного формирования макросомии плода, как предиктора диабетической фетопатии, независимо от типа и сроков выявления гипергликемии.

3. Наиболее ранним сроком для прогнозирования ассиметричной макросомии, как фактора риска диабетической фетопатии, является срок 22 недели, независимо от типа гипергликемии. Определяющим признаком макросомии является индекс пропорциональности отношения окружности головы к окружности живота с чувствительностью 68%. Оценка риска показала, что у плодов с окружностью живота более 75 перцентиля во втором триместре, риск развития диабетической фетопатии достоверно увеличивается в 15 раз. В третьем триместре оценка окружности живота позволяет прогнозировать макросомию плода с чувствительностью 82%.

4. По особенностям течения беременности и родоразрешения беременные с мутацией в гене GSK аналогичны группе женщин с гестационным сахарным диабетом и ассоциированы с высоким риском материнских и перинатальных осложнений. Течение беременности осложнилось плацентарной недостаточностью в 52,4%, преэклампсией в 15,3%, что явилось частым показанием для оперативного родоразрешения.

5. В алгоритм ведения пациенток, с гипергликемией впервые выявленной во время беременности, целесообразно включать изучение наследственных факторов, исследование глюкозы венозной плазмы с расчетом риска гипергликемии типа MODY2 по предложенной формуле для проведения последующего молекулярно-генетического исследования в группе риска; динамическое ультразвуковое исследование в зависимости от определенных групп риска по развитию диабетической фетопатии и гипергликемии типа MODY2.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При первичном консультировании беременных с гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, необходим тщательный анализ наследственности по нарушениям углеводного обмена; акушерского анамнеза. Исследование глюкозы венозной плазмы натощак в ранние сроки гестации с расчетом риска гипергликемии типа MODY2 по предложенной формуле, что позволяет выделить группу беременных, нуждающихся в проведении последующего медико-генетического исследования и определения периодичности дальнейшего динамического ультразвукового исследования.

2. У пациенток с гипергликемией, вошедших в группу риска по результатам исследования глюкозы венозной плазмы с расчетом риска MODY2 или макросомии по данным фетометрии во втором триместре беременности при из-

менении коэффициентов пропорциональности, превышении 75 перцентиля окружности живота. В данных группах целесообразно проводить фетометрию во внескрининговые сроки согласно предложенному алгоритму.

3. Беременным с гестационным сахарным диабетом целесообразно использовать нормативные шкалы и перцентильные таблицы оценки роста плодов, разработанные по проекту INTERGROWTH-21st, а также коэффициенты пропорциональности отношения окружности головы к окружности живота, для ранней диагностики макросомии, как предиктора диабетической фетопатии, и формирование групп риска. При выявлении диабетической фетопатии по основным критериям диагностики необходима оценка дополнительных параметров: признаков висцеромегалии для определения тяжести состояния плода, своевременного решения вопроса о родоразрешении.

4. У беременных группы риска необходимо проведение доплерометрии при каждом ультразвуковом исследовании для контроля функционального состояния плода.

5. Использование алгоритма ведения пациенток с гипергликемией, впервые выявленной при беременности, разработанного на основании проведенного исследования, повышает качество ранней диагностики макросомии и диабетической фетопатии, способствует выбору наиболее оптимальной тактики, и тем самым, способствует улучшению перинатальных исходов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Зубкова Н.А. Весо-ростовые показатели детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, обусловленным мутациями в гене глюкокиназы/ Н.А. Зубкова, Ф.Ф. Бурумкулова, В.И. Улятовская, В.А. Петрухин, М.А. Плеханова, А.Е. Панов, Т.С. Будыкина, Н.А. Макрецькая, А.Н. Тюльпаков // Сахарный диабет. – 2018. – №21. – С. 92-98. **(перечень ВАК РФ, SCOPUS)**.

2. Лысенко С.Н. Ультразвуковые предикторы формирования макросомии при гестационном сахарном диабете / С.Н. Лысенко, М.А. Чечнева, Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин, А.Е. Панов, М.А. Плеханова, В.И. Улятовская, Н.А. Зубкова, А.Н. Тюльпаков // Сахарный диабет. – 2019. – №22. – С. 358-366. **(перечень ВАК РФ, SCOPUS)**.

3. Плеханова М.А. Вариабельность глюкозы у беременных с впервые выявленной гипергликемией. М.А. Плеханова, Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин, Т.С.Будыкина, А.Е. Панов // Альманах клинической медицины. – 2020. – №48. – С. 469-475. **(перечень ВАК РФ)**.

4. Плеханова М.А. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с ранним и поздним выявлением гестационного сахарного диабета. М.А. Плеханова, Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин, А.Е. Панов, Т.С. Будыкина, С.Н. Лы-

сенко, М.В. Троицкая, О.С. Засыпкина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – №21. – С. 44-49. (**перечень ВАК РФ, SCOPUS**).

5. Zubkova N.A. High frequency of pathogenic and rare sequence variants in diabetes-related genes among Russian patients with diabetes in pregnancy. N Zubkova, F. Burumkulova, M. Plechanova, V. Petrukhin, V. Petrov, E. Vasilyev, A. Panov, E. Sorkina, V. Ulyatovskaya, N. Makretskaya, A. Tiulpakov // Acta Diabetol. – 2019. – №56. – С. 413-420. (**перечень SCOPUS**).

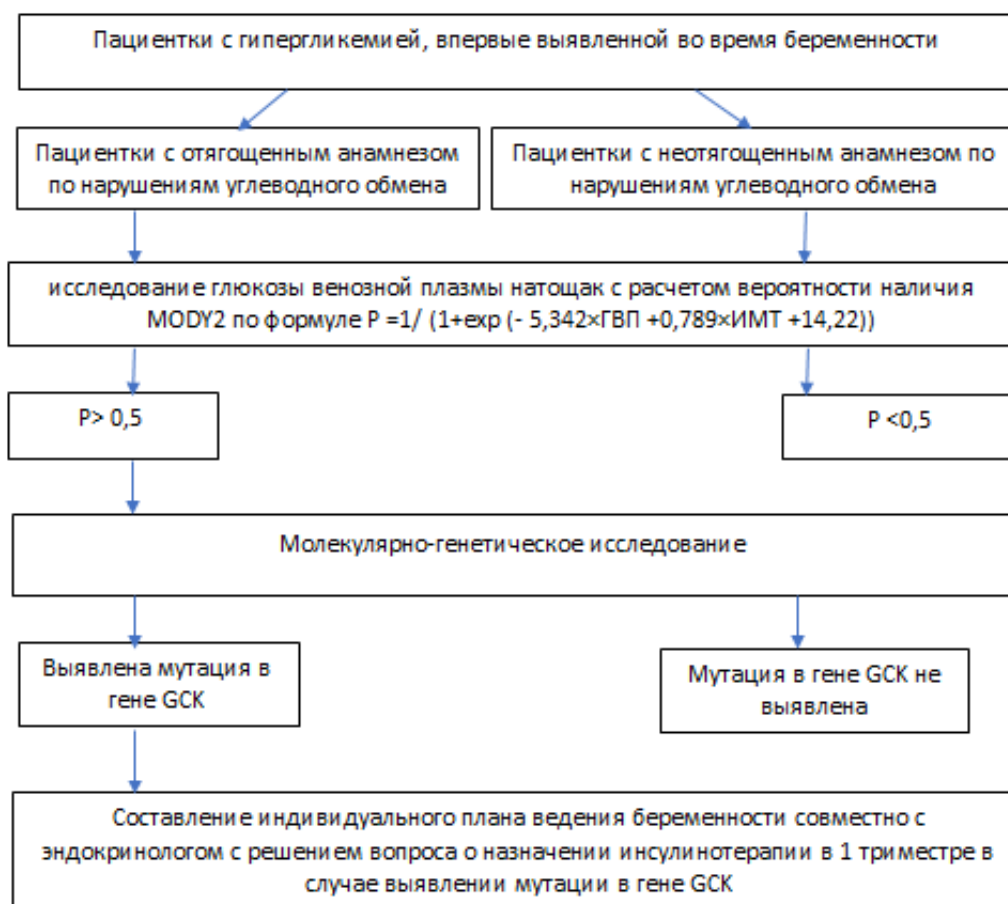
6. Панов А.Е. Сравнение информативности различных ультразвуковых фетометрических перцентильных шкал для ранней диагностики макросомии плода у беременных с гестационным сахарным диабетом. А.Е. Панов, В.А. Петрухин, М.А. Чечнева, Ф.Ф. Бурумкулова, С.Н. Лысенко, М.А. Плеханова М.А. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2021. – №21. – С. 67-74. (**перечень ВАК РФ, SCOPUS**).

7. Зубкова Н.А. Мутации в генах ядерных факторов гепатоцитов как редкая причина диабета у беременных/ Н.А. Зубкова, Ф.Ф. Бурумкулова, В.И., Петрухин, М.А. Плеханова, А.Е. Панов, Е.В. Васильев, В.М. Петров, Н.А. Макрецкая, А.Н. Тюльпаков // Сахарный диабет. – 2019. – №21. – С. 274-280. (**перечень ВАК РФ, SCOPUS**).

8. Плеханова М.А. Способ диагностики сахарного диабета MODY2 у беременных / М.А. Плеханова, Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин, А.Е. Панов, В.И. Улятовская, Т.С. Бudyкина, Н.А. Зубкова, А.Н. Тюльпаков // Патент на изобретение №2747118 С1, 2804.2021. Заявка №2020132762 от 06.10.2020.

Алгоритм ведения пациенток с гипергликемией, впервые выявленной во время беременности

I триместр беременности



II триместр беременности

