

На правах рукописи

ПЛЕХАНОВА Маргарита Александровна

**ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ
ГИПЕРГЛИКЕМИЕЙ: ДИАГНОСТИКА, МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ, ЛЕЧЕНИЕ, ПОСЛЕРОДОВОЕ
НАБЛЮДЕНИЕ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022 год

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, профессор Петрухин Василий Алексеевич
доктор медицинских наук Бурумкулова Фатима Фархадовна

Официальные оппоненты:

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

Дерябина Елена Геннадьевна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отга» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2022 г. в ____ ч. на заседании диссертационного совета 72.1.010.01 при ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Крупное перспективное обсервационное исследование НАРО (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes), проведенное с 2000 по 2006 годы, перевернуло представление о гипергликемии и беременности. По его результатам была выявлена зависимость между уровнем глюкозы при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) и риском осложнений со стороны плода (Sacks D.A, 2012). НАРО-study убедительно показало, что ранее используемые критерии диагностики гестационного сахарного диабета (далее – ГСД) требуют пересмотра, поскольку неблагоприятные исходы беременности возрастают при значительно более низких уровнях гликемии по сравнению с общепринятыми до этого времени критериями в качестве диагностики ГСД. Риск рождения детей с макросомией, гиперинсулинемией повышается уже при уровне глюкозы венозной плазмы натощак, соответствующей 5,0–5,2 ммоль/л.

Данный подход принят и одобрен International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel (IADPSG), Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), Australasian Diabetes in Pregnancy Society (ADIPS) и American Diabetes Association (ADA). Также было дано новое определение ГСД как заболевания, характеризующегося гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (далее – СД (МСД)).

В 2012 году в нашей стране был принят Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», согласно которому ГСД подразделяется на ранний (выявленный до 24 недели гестации) и поздний (выявленный после 24 недели гестации), отдельно выделяют манифестный сахарный диабет 1 типа (СД1) и манифестный сахарный диабет 2 типа (СД2) во время беременности.

По данным метаанализа 13-ти когортных исследований, перинатальная смертность, неонатальная гипогликемия и частота назначения инсулинотерапии выше среди беременных с ранним началом ГСД по сравнению с беременными с поздним ГСД, несмотря на проводимую инсулином терапию (Immanuel J, 2017).

Особый вклад в структуру ГСД вносят ранее не выявленные моногенные формы СД (Rudland V, 2015). К ним относят доминантно наследуемые варианты заболевания, обусловленные дефектами одного из генов, регулирующих функцию бета-клеток, среди которых выделяют подтипы диабета MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young – диабет зрелого типа у молодых). Наиболее частыми причинами MODY в России являются мутации в гене *HNF1A* (Hepatocyte nuclear factor 1) и *GCK* (glucokinase) – на них приходится 80% всех случаев (*HNF1A* – 58%; *GCK* – 22%). Мутации в *HNF4A* составляют около 5%, а в *HNF1B* (Hepatocyte nuclear factor 4) – 2%. Мутации в других генах являются очень редкими причинами MODY, и их влияние на акушерские и перинатальные исходы неизвестно (Fajans S, 2011).

Ведение беременных с MODY-диабетом значительно отличается от ведения пациенток с другими формами СД. Практически нет работ, описывающих течение беременности и акушерские исходы у беременных с MODY2. В случае с мутацией в гене *GCK* (MODY2) именно генотип плода определяет тактику ведения беременности, а также его весо-ростовые показатели. Так, развитие макросомии характерно для детей, не унаследовавших мутацию от матери. Они подвергаются влиянию материнской гипергликемии, и их вес в среднем на 700 г превышает среднестатистический вес детей при рождении (Velho G, 2000). Дети, которые наследуют мутацию, имеют тот же гомеостатический уровень глюкозы, что и их матери, и поэтому ощущают более высокий уровень глюкозы как нормальный, а применение инсулина для лечения *GCK*, протекающего под маской ГСД, выделяют как отдельный фактор риска рождения маловесного ребенка (Velho G, 2000).

«Золотым стандартом» в диагностике моногенных форм СД является молекулярно-генетическое исследование (далее – МГИ), так как клинически дифференцировать тип СД, манифестирующего во время беременности, достаточно сложно, и зачастую подтипы MODY ошибочно классифицируют как СД1, СД2 или ГСД, что влияет на тактику послеродового наблюдения за пациентками. При проведении биопсии хориона/амниоцинтеза по акушерским показаниям возможно проведение МГИ плода для определения дальнейшей тактики ведения беременности. В настоящее время уже становится доступным пренатальный неизвазивный скрининг с выделением из крови матери фетальной ДНК (примерно с 5–10 недели беременности) (Sénat M, 2018).

Между тем высказывается предположение, что при различных генетических дефектах могут быть использованы различные тактики ведения беременности, в том числе позволяющие улучшить гликемический контроль без использования инсулинотерапии, а персонализированный подход должен базироваться на основе генотипа матери и плода.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на проводимые исследования по течению беременности при различных типах СД, все они носят описательный характер. В основном, в зарубежной литературе это клинические случаи. Описываются факторы риска гипергликемии во время беременности и предикторы MODY2 в структуре ГСД, но нет работ, описывающих акушерские и перинатальные исходы у беременных с моногенными формами СД. Также нет согласованности по ведению различных типов СД, что в основном касается беременных с MODY. В работе предложены различные тактики ведения беременных с MODY в зависимости от предполагаемого генотипа плода, и продемонстрирована важность своевременной диагностики гипергликемии, определены предикторы инсулинотерапии во время беременности, а также показана взаимосвязь между сроком начала инсулинотерапии и весом ребенка при рождении.

Цель исследования – улучшение исходов беременности у пациенток с впервые выявленной гипергликемией путем оптимизации подходов к диагностике и лечению с учетом выявления моногенных форм СД.

Задачи исследования:

1. Уточнить факторы риска развития раннего (до 24 недели гестации) и позднего (после 24 недели гестации) ГСД;
2. Оценить акушерские и перинатальные исходы у беременных с ГСД в зависимости от срока его выявления;
3. Оценить распространенность моногенных форм в структуре ГСД и уточнить клиничко-диагностические предикторы направления беременных с впервые выявленной гипергликемией для проведения МГИ;

4. Изучить особенности течения беременности и весо-ростовые показатели детей, рожденных от матерей с мутацией в гене *GCK* (*MODY2*) в зависимости от генотипа плода и выбранной тактики лечения;

5. Уточнить алгоритм ведения и обследования женщин с ГСД, в том числе беременных с *MODY2*.

Научная новизна исследования

Впервые проведены сравнительная характеристика течения беременности у пациенток с впервые выявленной гипергликемией, в том числе с *MODY2*, а также оценка исходов беременности в зависимости от сроков выявления гипергликемии, гестационной прибавки массы тела, суточной дозы инсулина и уровня гликемии, основанная на материнских и перинатальных осложнениях. Обнаружены новые предикторы *MODY2* среди беременных с впервые выявленной гипергликемией. Получен патент на изобретение №2747118 «Способ диагностики сахарного диабета *MODY2* у беременных».

Теоретическая и практическая значимость работы

Своевременный скрининг, а также персонализированный подход в диагностике и лечении беременных с впервые выявленной гипергликемией уменьшат частоту и тяжесть осложнений гестации, снизят частоту преждевременных родов, оперативного родоразрешения, особенно путем экстренного кесарева сечения (далее – ЭКС), и родового травматизма, связанного с выраженными признаками диабетической фетопатии (далее – ДФ) и макросомией новорожденного. Своевременное выявление ГСД и ранняя инициация инсулинотерапии с достижением целевых уровней гликемии снизят риски отдаленных метаболических осложнений для детей, рожденных от матерей с ГСД. Для практического здравоохранения будет предложен алгоритм ведения беременных с *MODY2* с учетом предполагаемого генотипа плода.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе представлены результаты ретро- и проспективного исследований, проведенных в ГБУЗ МО МОНИИАГ. На первом этапе в исследование включены 240 беременных с впервые выявленной гипергликемией (не соответствующей критериям МСД). Во втором этапе участвовало 112 пациенток с впервые выявленной гиперг-

ликемией во время беременности (которые выполняли рекомендации по ведению самоконтроля и находились под наблюдением в МОНИИАГ) и их 112 детей. В зависимости от срока беременности на момент выявления гипергликемии женщины были разделены на 2 основных и 1 контрольную группу. В группу I включены 60 беременных с ГСД, диагностированным на сроке до 24 недели – ранний ГСД. В группу II вошли 22 беременные с ГСД, диагностированным на сроке после 24 недели – поздний ГСД. МГИ было проведено только в группе I и II. В III (контрольную) группу вошли 30 беременных с ранним ГСД (без проведения МГИ). По результатам МГИ пациентки в группе I были разделены так: IA подгруппа – 35 беременных с ГСД (диагностированным до 24 недель, без мутации) – ранний ГСД; IB подгруппа – 25 беременных с мутацией в гене *GSK (MODY2)*. Комплексное обследование беременных включало: сбор антропометрических параметров, ИМТ до беременности, гестационную прибавку веса, а также дозы инсулина и уровня гликемии в течение всего периода гестации, данные акушерского анамнеза, наследственность по эндокринопатиям и сопутствующим заболеваниям, результаты клинических, лабораторных обследований во время беременности, УЗИ плода, вид лечения (монотерапия диетой или диета в сочетании с инсулинотерапией), срок и метод родоразрешения, данные о перинатальных исходах и оценки состояния новорожденных. Контроль гликемии у беременных был проведен амбулаторно с использованием персональных глюкометров, калиброванных по венозной плазме, и в стационаре с занесением показателей в дневники самоконтроля. Все сведения внесены в базу данных. Диагностика и лечение нарушений углеводного обмена во время беременности проводились согласно клиническому протоколу «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение и послеродовое наблюдение» (N15-4/10/2-9478, 2013 год). Молекулярно-генетический анализ проводился в лаборатории отделения наследственных эндокринопатий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ (заведующий отделением – доктор медицинских наук Тюльпаков А.Н.). Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным методом (Pure Link, Genomic DNA Mini Kit, Life Technologies, США). Анализ выполнен методом высокопроизводительного параллельного секвенирования. Авторская панель «сахарный диабет» включала 28 генов. Поиск аналогичных мутаций у детей проводился методом прямого секвенирования Сэнгера. Работа проведена в рамках гранта Российского научного фонда (проект №16-15-10408). Ультразвуковое (УЗ) и доплерометрическое исследования про-

ведены при помощи аппарата MedisonV-20 компании Samsung. Оценка весовых показателей детей проводилась с использованием программы Intergrowth-21st с учетом срока гестации. Беременность считалась доношенной на сроке 37–42 недели. Увеличение веса новорожденного >90 перцентилей (П) считалось макросомией (или LGA). Малый для гестационного срока плод (или SGA) устанавливался при снижении массы тела и роста при рождении ниже 10 перцентилей. Статистическая обработка материала выполнена на персональном компьютере с использованием программ IBM SPSS Statistics v25 (IBM, USA) и Microsoft Excel 2019 (Microsoft, USA) с применением методов непараметрической статистики.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Нарушение гликемии натощак (далее – НГН) и нарушение толерантности к глюкозе (далее – НТГ) наряду с ГСД в анамнезе являются факторами риска ранней гипергликемии. НГН и НТГ в анамнезе – предикторы необходимости инсулинотерапии. Отсутствие сплошного скрининга приводит к потере до 5% раннего ГСД. При этом 64% могут быть диагностированы по уровню ГВП натощак при проведении теста с глюкозой.
2. Наблюдение и ведение беременности у пациенток с MODY2 требует персонализированного подхода с учетом потенциального генотипа плода и результатов УЗ-фетометрии.
3. Своевременная диагностика гипергликемии, тщательное наблюдение и своевременное назначение инсулинотерапии приводят к сопоставимым акушерским и перинатальным исходам в группах раннего и позднего ГСД.

Степень достоверности полученных результатов, апробация работы

Степень достоверности полученных результатов достигнута путем использования разработанной программы и полного объема исследований, современных методов диагностики, статистических методов, которые позволили определить факторы риска гипергликемии во время беременности, а также выявить предикторы для проведения МГИ с целью подтверждения мутации в гене *GSK*. Для оценки информативности использованных методов диагностики, а также эффективности лечения обследовано 240 беременных жительниц Москвы и Московской области с впервые выявленной гипергликемией. Получено заключение локально-этического комитета ГБУЗ МО МОНИИАГ о возможности

проведения исследований (протокол №89 от 30.06.2016, протокол №88 от 16.06.2016, протокол №5 от 17.06.2020). Материалы диссертации представлены и обсуждены на семинарах для врачей Москвы и Московской области (в том числе постерные доклады): II Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и controversии. Московские чтения», Москва, 13-15 апреля 2017 г.; IV Национальном конгрессе «Дискуссионные вопросы современного акушерства», Санкт-Петербург, 15-17 июня 2017 г.; 53-ем ежегодном собрании EASD – Европейской ассоциации по изучению диабета, Лиссабон, Португалия, 11-15 сентября 2017 г.; III Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», Москва, 2 марта 2017 г.; II Всероссийской междисциплинарной конференции «Сахарный диабет-2017 – от мониторинга к управлению», Новосибирск, 19-20 апреля 2017 г. (приз за лучший постерный доклад); 43-ем Международном обществе детского и подросткового диабета (ISPAD), Инсбрук, Австрия, 18-21 октября 2017 г.; III Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и controversии. Весенние чтения», Москва, 29-31 марта 2018 г.; XXV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва, 10 апреля 2018 г.; XXVI Европейском конгрессе перинатальной медицины (ECPM), Санкт-Петербург, 5-8 сентября 2018 г.; 57-ом ежегодном собрании Европейского общества детской эндокринологии (European Society for paediatric endocrinology, ESPE), Афины, 27-29 сентября 2018 г.; XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя-2020», Москва, 28-30 сентября 2020 г.; VI Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и controversии. Весенние чтения», Москва, 18-20 марта 2021 г.; 15-ом Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и controversии», Сочи, 4-7 сентября 2021 г.; IV Всероссийском эндокринологическом конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», Москва, 22-25 сентября 2021 г.; XXII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и дитя-2021», Москва, 29 сентября-1 октября 2021 года.

Апробация диссертации проведена на заседании ученого совета ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 22 июня 2021 года.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Личный вклад автора заключался в самостоятельном динамическом клиническом наблюдении, обследовании и лечении беременных с впервые выявленной гипергликемией, оценке эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий у женщин с впервые выявленной гипергликемией. Автором самостоятельно проводились обработка базы данных, сбор анамнестических данных по индивидуально разработанной анкете, статистическая обработка данных, анализ полученных результатов, определение научной новизны и практической значимости работы. Автор лично участвовал в подготовке публикаций по теме диссертации.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение

Результаты диссертации внедрены в практику поликлинического, акушерских отделений ГБУЗ МО МОНИИАГ, а также их внедрение планируется в практику родовспомогательных учреждений Московской области.

Публикации по теме диссертации

Результаты исследования представлены в 14 печатных работах, из них 7 статей в журналах, входящих в Перечень научных изданий ВАК Минобрнауки России. Получен патент на изобретение №2747118 «Способ диагностики сахарного диабета MODY2 у беременных».

Структура и объем диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 107 машинописных страниц и состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы включает 131 источник, из них отечественных – 15, зарубежных – 116. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 19 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

На первом этапе было обследовано 240 женщин с впервые выявленной во время беременности гипергликемией. По данным МГИ, выявлено 64 мутации, из них патогенных – 32 (50%), вероятно патогенных – 16 (25%), неопределенного значения – 16

(25%). Всего 41 мутация (17%) была в гене *GCK* (в исследование вошли 25 женщин), 23 мутации (10%) – в генах-кандидатах *HNF4A*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *PAX4*, *INS*, *ABCC8*, *INSR*, *WFS1*, *HNF4A*, *HNF1A*, *PDX1*, *HNF1B*, *NEUROD1*, *KLF11*, *PAX4*, *INS*, *ABCC8*, *INSR*, *WFS1*.

Из беременных, которым было проведено МГИ, в исследование вошли 82 беременные (из них 25 беременных с мутацией в гене *GCK* и остальные 57 без мутации) и их 82 ребенка. В III (контрольную) группу вошли 30 беременных с ранним ГСД, которые были направлены в МОНИИАГ в третьем триместре для наблюдения или на родоразрешение. В данной группе МГИ не проводилось.

В группу I вошли 60 беременных (73%) с ГСД, диагностированным на сроке до 24 недели – ранний ГСД.

В группу II вошли 22 беременные (27%) с ГСД, диагностированным на сроке 24-32 недели – поздний ГСД.

По результатам МГИ пациентки в группе I были разделены на 2 подгруппы: IA подгруппа – 35 беременных с ранним ГСД; IB подгруппа – 25 беременных с мутацией в гене *GCK* (*MODY2*). В группе II беременных с мутацией в гене *GCK* (*MODY2*) выявлено не было. Сюда целенаправленно не вошли беременные с другими мутациями, так как нет данных о влиянии этих мутаций на течение беременности.

После рождения всем детям из подгруппы IB была проведена верификация *MODY2* по Сэнгеру. По ее результатам были выявлены 14 детей с мутацией (*GCK*+/+ – мать имеет мутацию, ребенок унаследовал аналогичную мутацию от нее) и 11 детей без мутации (*GCK*+/- – мать имеет мутацию в гене *GCK*, ребенок не унаследовал аналогичную мутацию).

В III (контрольную) группу вошли 30 беременных с ранним ГСД, которые были направлены в МОНИИАГ в третьем триместре для наблюдения или на родоразрешение. В данной группе МГИ не проводилось.

Критерии включения: беременные старше 18 лет, одноплодная беременность. Критерии исключения: многоплодная беременность, СД до беременности, МСД.

Беременные прошли полное обследование:

1. Сбор анамнеза жизни (наследственность, сопутствующие заболевания);
2. Оценка антропометрических данных (прегестационного веса, ИМТ и прибавки во время беременности);

3. Оценка течения беременности после диагностики гипергликемии: вид лечения (монотерапия диетой или инсулинотерапия), акушерские и перинатальные осложнения, срок и метод родоразрешения, данные о перинатальном исходе);

4. Оценка следующих факторов риска гипергликемии во время беременности: возраст беременной >30 лет; прегестационный ИМТ ≥ 30 кг/м²; хроническая артериальная гипертензия; СПЯ (синдром поликистозных яичников); СД у родственников первой линии, ГСД в анамнезе; НГН, НГТ в анамнезе, роды >4000 г в анамнезе.

5. Оценка предикторов MODY2 у беременных с впервые выявленной гипергликемией. Оценка Positive Predictive Value MODY («положительное предсказательное значение», PPV), проводилась с помощью калькулятора MODY Probability Calculator на сайте <https://www.diabetesgenes.org/>.

6. Оценка уровня глюкозы венозной плазмы крови натощак, уровня гликированного гемоглобина (стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT).

7. УЗ- и доплерометрическое исследование. Ультразвуковая фетометрия проводилась с учетом срока гестации с оценкой темпов роста плода и признаков ДФ (гепатоспленомегалия, кардиомегалия/кардиопатия, двуконтурность головки плода, отек и утолщение подкожно-жировой клетчатки (далее – ПЖК), утолщение шейной складки).

8. Оценка акушерских осложнений у беременных с ранним, поздним ГСД (с тщательным наблюдением и без), у матерей с MODY2, оценка весовых показателей детей при рождении и перинатальные исходы, переводы детей в реанимацию и на второй этап выхаживания.

9. Молекулярно-генетический анализ, выполненный методом высокопроизводительного параллельного секвенирования. Авторская панель «сахарный диабет» включала 28 генов.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выполнения поставленной цели мы изучили течение 112 беременностей и раннего неонатального периода 112 новорожденных. Средний возраст беременных составил 32 [29; 35]* года (лет). ГСД в 79% случаев встречался у пациенток в возрасте 30-39 лет.

У женщин с нормальной, избыточной массой тела и ожирением ГСД встречался одинаково часто (42% против 29%). Не была получена статистическая разница по уровню

ИМТ у пациенток с ранним и поздним ГСД ($p=0,79$). Беременные с MODY2 в 92% имели ИМТ ≤ 25 кг/м².

Отягощенная наследственность по СД (1 линия) была статистически чаще выявлена у беременных с MODY2 (80% против 36%) при сравнении с пациентами с ГСД ($p=0,008$). Хроническая артериальная гипертензия у беременных встречалась в более старшей возрастной группе (35-38 лет), и процент беременных с данным заболеванием статистически не отличался в группах и подгруппах ($p>0,05$). СПЯ встречался только у 3 пациенток с ранним ГСД (9%), хотя статистически не было получено различий по частоте встречаемости СПЯ при сравнении с поздним ГСД и MODY2 ($p>0,05$). Частота рождения детей с весом более 4000 г в анамнезе статистически не различалась у пациенток с ранним, поздним ГСД и MODY2 ($p>0,05$).

Таблица 1. Факторы риска гипергликемии во время беременности

Факторы риска	I группа (n=60)		II группа (n=22)
	IA (n=35)	IB (n=25)	
Возраст беременной >30 лет, n (%)	28 (80%)	9 (36%)**	12 (55%)
Прегестационный ИМТ ≥ 30 кг/м ² , n (%)	12 (34%)	1 (4%)**	5 (23%)
Отягощенная наследственность по СД (1 линия), n (%)	16 (46%)	20 (80%)**	8 (36%)
Хроническая артериальная гипертензия, n (%)	5 (14%)	0	1 (4%)
СПЯ, n (%)	3 (9%)	0	0
Роды крупным плодом в анамнезе (≥ 4 кг), n (%)	7 (20%)	4 (16%)	4 (18%)
ГСД в анамнезе, n (%)	8 (23%)	3 (12%)	0*
Прегестационное нарушение углеводного обмена (НГТ, НТГ), n (%)	2 (6%)	12 (48%)**	0*
ГВП натощак $\geq 5,5$ ммоль/л, n (%)	22 (63%)	23 (92%)**	9 (41%)*

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,05$) между группами I и II;
** – статистически значимые различия ($p<0,05$) между подгруппами IA и IB

Пациенты с СПЯ, прегестационными нарушениями углеводного обмена и ГСД в анамнезе реализовывали раннюю гипергликемию (до 24 недели). ГВП натощак $\geq 5,5$ ммоль/л (согласно критериям A. J. Chakera, 2014) на момент постановки диагноза статистически чаще встречалась у пациенток с мутацией в гене *GCK* (MODY2) при сравнении с пациентками с ранним и поздним ГСД ($p < 0,05$), что также подтверждает данный уровень гликемии как независимый предиктор MODY2.

Инсулиноterapia была назначена 52 беременным (86%) в группе с ранней гипергликемией и 12 беременным (55%) в группе позднего ГСД.

Беременные на диете и инсулинотерапии с ранним, поздним ГСД статистически не различались по возрасту, ИМТ, ГВП, точкам ПГТТ (0'-60'-120'), сроку верификации гипергликемии и отягощенной наследственности по СД ($p > 0,05$). При оценке факторов риска гипергликемии у беременных на инсулинотерапии в сравнении с пациентками на диете статистическая разница была получена только по одному фактору риска: прегестационному нарушению углеводного обмена. Беременные с ранней гипергликемией на инсулинотерапии статистически чаще имели в анамнезе нарушение углеводного обмена до наступления беременности (НТГ, НГН), ($p < 0,05$). ИМТ > 30 кг/м² и прегестационные нарушения углеводного обмена были независимым предиктором назначения инсулинотерапии.

Важно отметить, что 1 беременная (12,5%) с ранним ГСД (на диете), 1 беременная (10%) с поздним ГСД (на диете), 3 беременных (25%) с поздним ГСД (на инсулинотерапии) не имели рассмотренных нами факторов риска гипергликемии. При оценке суммарных факторов риска часто встречающимся было сочетание ИМТ ≥ 30 кг/м² и отягощенной наследственности. Таким образом, отсутствие сплошного двухэтапного скрининга и проведение обследования на ГСД только у пациенток из группы риска привели бы к потере до 5% раннего ГСД.

Дифференциальный диагноз MODY2 во время беременности основан на клинических характеристиках моногенного диабета, которые включают в себя комбинированные критерии A. Chakera, 2014 – это ИМТ < 25 кг/м², ГВП натощак $\geq 5,5$ ммоль/л (чувствительность – 68%, специфичность – 96%), они помогают предположить мутацию в гене *GSK*, что сужает диагностический поиск и не требует проведения дорогостоящего и трудоемкого полигеномного секвенирования. Однако данные критерии не учитывают срок, на котором впервые диагностирована гипергликемия во время беременности.

Беременные с ранним ГСД были статистически старше пациенток с MODY2: 29 [26;34] лет против 33 [31;36], лет ($p = 0,001$). ИМТ в группе ГСД – 27,4 [22,7; 32,2] кг/м²; в группе MODY2 пациентки имели статистический более низкий ИМТ – 20,5 [19,5; 22,8] кг/м², ($p = 0,0001$).

В группе MODY2 наследственность былаотягощена у 20 женщин (80%), в группе раннего ГСД – у 16 женщин (46%), ($p=0,008$). ГВП натощак у беременных с ГСД составила 5,7 ммоль/л [5,7;6,0], HbA1c – 5,2% [5,0;5,6]. В группе MODY2 ГВП натощак – 6,2 ммоль/л [5,5;6,6], HbA1c – 5,6% [5,4;5,8] и был статистически выше в группе MODY2 ($p<0,05$).

У беременных с MODY2 гипергликемия была достоверно диагностирована на более ранних сроках гестации: 7 [6; 8] недель против 10 [7; 12] недель ($p=0,09$) у беременных с ранним ГСД. В свою очередь инсулинотерапия у беременных с MODY2 была инициирована достоверно с более ранних сроков: 8 [5; 20] недель при сравнении с подгруппой раннего ГСД в 20 [12; 28] недель ($p=0,004$). Соответственно, дозы инсулина также были статистически больше у беременных с мутацией в гене *GCK* (0,72 [0,57; 1,07] ед/кг/сут), чем у беременных с ранним ГСД (0,42 [0,24; 0,63] ед/кг/сут ($p=0,001$)).

Наиболее значимыми предикторами MODY2 из всех рассмотренных оказались ГВП, ИМТ и срок верификации гипергликемии. Данные критерии были модифицированы в рабочий калькулятор (чувствительность – 91,3%; специфичность – 94,3%):

$$P = 1 / (1 + \exp(-5,342 \times \text{ГВП} + 0,789 \times \text{ИМТ} + 14,22)),$$

где: P – вероятность мутации в гене *GCK/MODY2*; e – экспонента; ГВП – глюкоза венозной плазмы натощак, ммоль/л; ИМТ – индекс массы тела, кг/м².

Формулу можно применять как самостоятельный критерий отбора для проведения МГИ, что с большей точностью позволит предположить именно мутацию в гене *GCK* для сужения диагностического поиска.

Все рассмотренные нами предикторы/факторы риска помогут иметь большую настороженность и прогнозировать ранний ГСД, а также необходимость назначения инсулинотерапии еще на этапе планирования беременности. Правильная диагностика мутации в гене *GCK* определит персонифицированную тактику ведения во время и после беременности, а также даст возможность предположить генотип плода.

Возобновлен интерес врачебного мирового сообщества к совершенствованию методов прогнозирования предполагаемой массы плода (ПМП), в том числе и у беременных с гипергликемией. Поскольку «золотым стандартом» при лечении беременных с мутацией в гене *GCK* и неизвестным генотипом у плода являются инсулинотерапия, УЗИ-параметры роста плода (ПМП, окружность живота (ОЖ)), начиная со второго триместра,

могут являться «суррогатными» предикторами генотипа плода и, как следствие, определять оптимальные целевые уровни компенсации и выбор метода лечения.

Ведение беременности у женщин с мутацией в гене *GSK* возможно в двух вариантах. Первый вариант – это диетотерапия и УЗИ экспертного уровня со второго триместра беременности с обязательной перцентильной оценкой фетометрических данных, а при появлении признаков ДФ назначение инсулинотерапии. Второй вариант – это назначение инсулинотерапии с ранних сроков беременности под контролем УЗИ. При замедлении роста плода/уменьшения ОЖ <25П, отсутствии нарушения гемодинамики, маточно-плацентарного, плодово-плацентарного кровотока, нормального количества околоплодных вод рекомендована отмена инсулинотерапии или повышение показателей целевого диапазона гликемии.

Перцентильный вес детей при рождении статистически больше у *GSK +/-* (ребенок мутацию от матери не унаследовал) – 82,6 [61,4; 90,2] при сравнении с *GSK ++* (мать и ребенок имеют идентичную мутацию), где перцентильный вес при рождении составил 40,9 [21,3; 73,6] ($p=0,04$), рисунок 1.

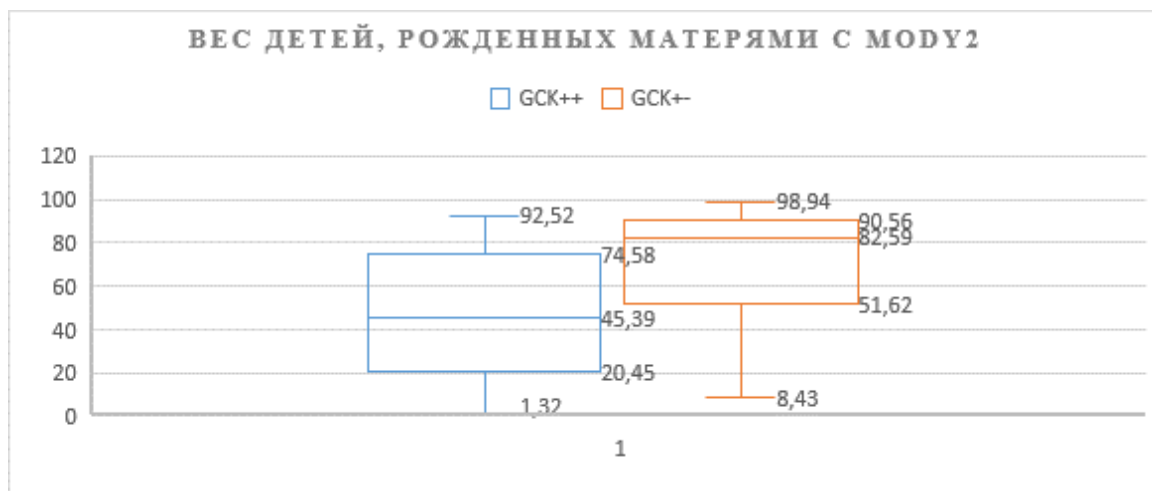


Рисунок 1. Диаграмма перцентильного веса детей при рождении с мутацией в гене *GSK* и без мутации.

Количество детей с макросомией (7% против 27%) и детей, малых для гестационного возраста (8% и 9%), статистически не различалось вне зависимости от того, унаследовал ребенок мутацию или нет ($p>0,05$). Отмечена тенденция к снижению перцентильной массы у детей с мутацией в гене *GSK* в зависимости от срока инициации инсулинотерапии ($r=0,45$, $p=0,024$), рисунок 2.

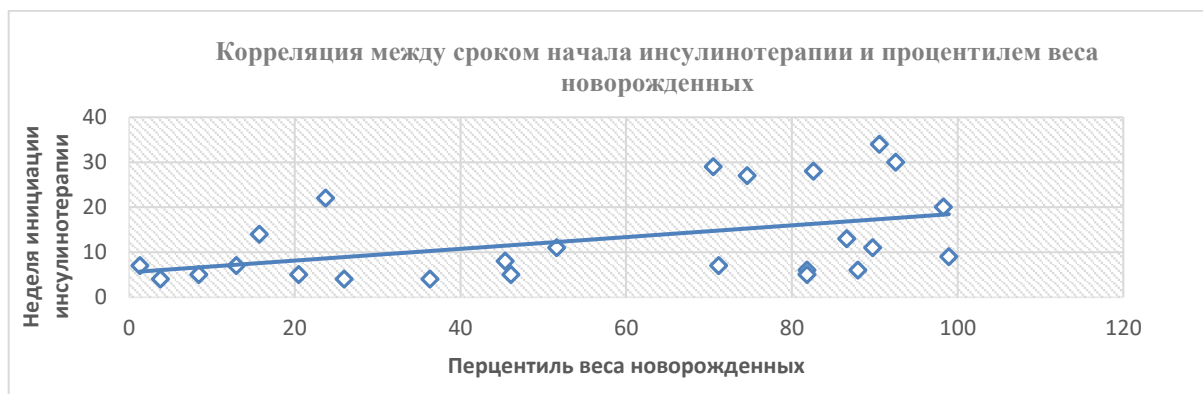


Рисунок 2. Корреляция между сроком начала инсулинотерапии и перцентилем веса новорожденных у беременных с *MODY2*

Не было получено статистической разницы в группах раннего и позднего ГСД и *MODY2* по акушерским осложнениям беременности ($p > 0,05$), рисунок 3.



Рисунок 3. Акушерские осложнения у беременных с ранней и поздней гипергликемией

Частота преэклампсии (11,4% против 3,3%, $p = 0,39$) и гестационной артериальной гипертензии (2,9% против 0,0%, $p = 1$) в группе раннего ГСД и контрольной группе была сопоставима. Беременные из контрольной группы статистически чаще имели отеки, вызванные беременностью (5,7% против 26,7%, $p = 0,04$). Беременные из контрольной группы имели ранний ГСД, но получили рекомендации по коррекции углеводного обмена несвоевременно.

Течение беременности оценивалось ретроспективно. Все пациентки из I и II группы находились под тщательным наблюдением, получали рекомендации по коррекции питания и своевременному назначению инсулинотерапии (при отсутствии компенсации на диете). Общая прибавка веса в группе раннего ГСД (8,6 [3,1; 12,4]) и в группе позднего ГСД (7,8 [4; 11,9]) была сопоставима ($p = 0,771$) и не коррелировала с перцентилем веса ребенка

при рождении ($r=0,098$, $p=0,47$). Была получена обратная корреляция между дозой инсулина и перцентилем веса детей при рождении ($r=-0,29$, $p=0,04$), что обусловлено достижением компенсации за счет персонализированного подхода к беременным, назначением диеты, физической активности, подбором индивидуальной дозы инсулина в соответствии с принятой нормогликемией для беременных, и, как следствие, большинство беременных были родоразрешены в доношенном сроке – 105 пациенток (94%); преждевременные роды были у 7 беременных (6%), у 5 беременных из группы раннего ГСД, 1 беременной из группы позднего ГСД и у 1 беременной из контрольной группы. Из них у 3 беременных естественные роды, у 3 беременных – экстренное кесарево сечение (далее – ЭКС) в связи с нарастанием тяжести преэклампсии и у 1 беременной – ЭКС в связи с истончением рубца на матке. Количество недоношенных детей в группах и подгруппах статистически не различалось ($p>0,05$). Частота планового кесарева сечения (далее – ПКС), ЭКС и самопроизвольных родов в группах I и II и подгруппах IA и IB статистически не различалась ($p>0,05$).

Всего путем ПКС было разрешено 9 беременных (25,7%) с ранним ГСД, 3 беременных (13,6%) с поздним ГСД, 7 беременных (28%) – с MODY2, 9 беременных (30%) – в контрольной группе. Показания для ПКС были: у 2 женщин – равномерно суженный таз, у 3 – недостаточная биологическая активность к родам, у 13 – рубец на матке, у 6 – тазовое предлежание плода, у 1 – рак *in situ*, у 1 – миопия высокой степени, периферическая витреохориоретинальная дистрофия, у 1 – крупный плод, ДФ, у 1 – радикулопатия (получено заключение невролога).

Всего путем ЭКС было разрешено 2 беременных (5,7%) с ранним ГСД, 4 беременных (18,1%) с поздним ГСД, 1 беременная (4%) с MODY2, 3 беременных (10%) из контрольной группы. Показания: у 2 беременных – отслойка нормально расположенной плаценты, у 5 беременных – внутриутробная гипоксия плода, у 2 беременных – нарастание тяжести преэклампсии, у 1 беременной – истончение рубца на матке.

Дети, рожденные от матерей из контрольной группы, имели статистически больший перцентильный вес при рождении (87,2 [74;95,7]) при сравнении с детьми, рожденными матерями с ранним ГСД (73,07 [32,2; 89,8], $p=0,02$), находившимися под наблюдением в МОНИИАГ, рисунок 4.

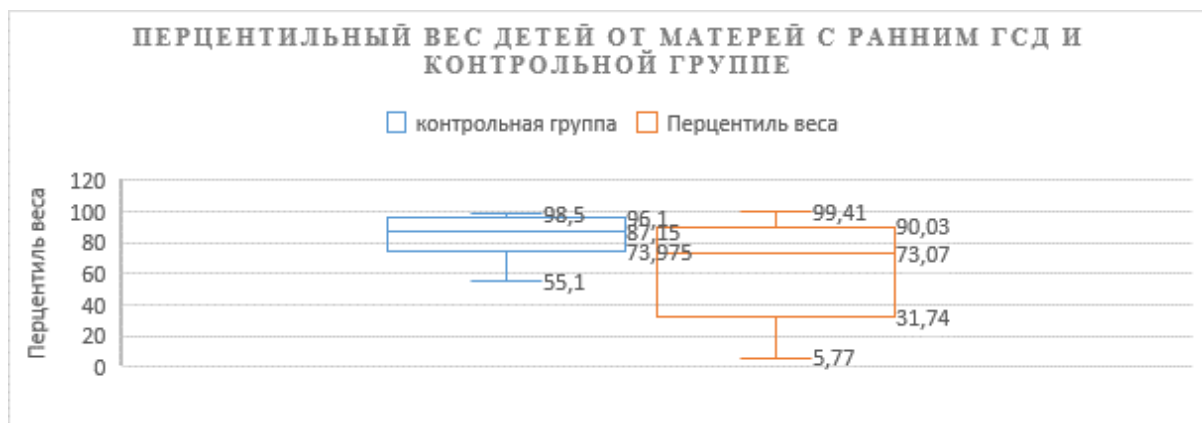


Рисунок 4. Диаграмма перцентильного веса детей, рожденных матерями с ранним ГСД и в контрольной группе

Количество детей малых для гестационного срока и макросомией и статистически не различалось у пациенток с ранним, поздним ГСД и MODY2, таблица 2.

Таблица 2 – Оценка весовых показателей детей при рождении в группах раннего, позднего ГСД и подгруппах

	I группа (n=60)			II группа (n=22)
	Подгруппа IA (n=35)	Подгруппа IB (n=25)		
		GCK+/+ (n=14)	GCK+/- (n=11)	
Перцентиль веса детей, Me (%)	73,07 [32,2; 89,8]	40,9 [21,3; 73,6]	82,6 [61,4; 90,2]*	79,2 [63; 95,1]
Малый для гестационного срока, n	1 (2,9%)	2 (8%)	1 (9%)	1 (4,5%)
Макросомия, n	9 (26%)	1 (7%)	3 (27%)	8 (36%)

Примечание. * $p < 0,05$ в группах GCK +/+ и GCK +/-

Таблица 3 – Оценка весовых показателей детей при рождении в группе раннего ГСД и контрольной группе

	Подгруппа IA (n=35)	Контрольная группа (n=30)	Значение p
Перцентиль веса детей, Me (%)	73,07 [32,2; 89,8]	87,2 [74;95,7]	0,002
Малый для гестационного срока, n	1 (2,9%)	0	1
Макросомия, n	9 (26%)	13 (43 %)	0,19

В группе позднего ГСД все дети были выписаны домой, а в группе раннего ГСД 5 детей (8,3%) были переведены на второй этап выхаживания (1 недоношенный ребенок, родившийся на сроке 36 недель с поражением центральной нервной системы 1 степени; 1 ребенок с врожденным пороком сердца, 2 ребенка с внутриутробной инфекцией, 1 ребенок с хронической внутриутробной гипоксией, ДФ), однако статистическая разница в группах не была получена ($p > 0,05$). 2 ребенка (8%), рожденных матерями с MODY2, были переведены на второй этап выхаживания (1 ребенок с хронической внутриутробной гипоксией, ДФ; 1 ребенок с внутриутробной инфекцией).

Из контрольной группы на перевод были направлены 3 ребенка (10%) (1 ребенок с синдромом врожденных аномалий Пьера-Робена, дыхательной недостаточностью; 1 ребенок с внутриутробной инфекцией; 1 ребенок с дыхательной недостаточностью).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая полученные результаты, можно утверждать, что ранняя диагностика ГСД и MODY во время беременности, своевременное назначение диеты и инсулинотерапии снижает риски акушерских и перинатальных исходов. Наличие таких специфических предикторов, как ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ и уровень глюкозы $\geq 5,5 \text{ ммоль/л}$ у беременных с ранним ГСД, позволяет уточнить категорию беременных с впервые выявленной ранней гипергликемией, которым нужно рекомендовать поиск мутации именно в гене *GCK* (MODY2), что необходимо для персонализированного подхода ведения беременности.

ВЫВОДЫ

1. Наряду с классическими факторами риска развития ГСД предикторами ранней гипергликемии являются ГСД в анамнезе (18%) и НГН, НТГ (23%), которые в свою очередь также являются независимыми предикторами инсулинотерапии при беременности (21,9%).

2. В группах с ранним и поздним началом ГСД при адекватном наблюдении частота акушерских и перинатальных осложнений была сопоставима: преэклампсия (8% и 0%), малый для гестационного срока плод (13% и 14%), макросомия (22% и 36%), ЭКС (5% и 18%), перевод ребенка на второй этап выхаживания (8% и 0%).

3. Распространенность мутации в гене *GCK* (MODY2) в структуре впервые выявленной гипергликемии во время беременности составляет 20%. Его фенотипическими

и лабораторными предикторами являются: нормальный ИМТ ($<25 \text{ кг/м}^2$) и гипергликемия $\geq 5,5 \text{ ммоль/л}$, диагностированная до 10 недель гестации.

4. Мутация в гене *GCK* (*MODY2*) у матери влияет на рост плода. Назначение инсулинотерапии замедляет его при наследовании идентичной мутации от матери, что требует повышения целевого уровня гликемии у матери или отмены инсулинотерапии.

5. Своевременное выявление женщин с мутацией в гене *GCK* (*MODY2*) в структуре впервые выявленной гипергликемии необходимо для персонализированного подхода к ведению беременности с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На этапе планирования беременности следует выделять группы наиболее высокого риска по развитию гипергликемии во время беременности, к которым относятся женщины старше 30 лет с прегестационным ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ и отягощенной наследственностью по СД и ГСД в анамнезе. Данных пациенток необходимо направлять на проведение ПГТТ.

2. При выявлении ГСД женщины с ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$ и ГВП натощак $\geq 5,5 \text{ ммоль/л}$ должны быть направлены на проведение молекулярно-генетического исследования для выявления мутации в гене *GCK* (*MODY2*).

3. Ведение беременности у женщин с мутацией в гене *GCK* (*MODY2*) возможно в двух вариантах:

I. Назначение диетотерапии и УЗИ экспертного уровня с второго триместра беременности с обязательной перцентильной оценкой фетометрических данных, а при появлении признаков ДФ – назначение инсулинотерапии.

II. Назначение инсулинотерапии с ранних сроков беременности под контролем УЗИ. При замедлении роста плода/уменьшения ОЖ $<25\text{П}$, сопутствующем отсутствии нарушения гемодинамики в фетоплацентарном комплексе плода и нормальном количестве околоплодных вод рекомендованы отмена инсулинотерапии или повышение показателей целевого диапазона гликемии.

4. Женщина с мутацией в гене *GCK* (*MODY2*) должна получить рекомендации по подтверждению у ребенка идентичной мутации методом Сэнгера при выявлении у него гипергликемии с целью дифференциального подхода к его лечению.

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. Макрецкая, 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. Лысенко, 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. Будыкина, Н.А. Зубкова, А.Н. Тюльпаков // Патент на изобретение №2747118 С1, 2804.2021. Заявка №2020132762 от 06.10.2020.

9. Бурумкулова Ф.Ф. Моногенные формы сахарного диабета и беременность: диагностика, акушерский и перинатальный исходы / Бурумкулова Ф.Ф., Плеханова М.А., Петрухин В.А., Зубова Н.А., Тюльпаков А.Н. //Материалы конференции по лечению и диагностике сахарного диабета. – М., 2021. – С.23.

10. Плеханова М.А. Клинический случай ведения беременности у пациентки с GSK/MODY2 / Плеханова М.А., Бурумкулова Ф.Ф., Зубкова Н.А., Панов А.Е., Петрухин В.А., Тюльпаков А.Н. // Материалы IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. – М., 2021. – С.238.

11. Плеханова М.А. Критерии отбора беременных для поиска мутации в гене GSK(MODY2) / Плеханова М.А.// Материалы IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. – М., 2021. – С.385.

12. Лысенко С.Н. Ультразвуковые предикторы формирования макросомии при гестационном сахарном диабете/ Лысенко С.Н., Бурумкулова Ф.Ф., Чечнева М.А., Петрухин В.А., Панов А.Е., Зубкова Н.А., Тюльпаков А.Н., Плеханова М.А. // Материалы VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. – М., 2019. – С.245-246.

13. Зубкова Н.А. Ультразвуковые предикторы формирования макросомии при гестационном сахарном диабете/ Зубкова Н.А., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Плеханова М.А., Панов А.Е., Улятовская В.И., Будыкина Т.С., Макрецкая Н.А., Тюльпаков А.Н.// Материалы VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием. – М., 2018. – С.399–400.

14. Тюльпаков А.Н. Ультразвуковые предикторы формирования макросомии при гестационном сахарном диабете/ Тюльпаков А.Н., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Плеханова М.А., Панов А.Е., Улятовская В.И., Будыкина Т.С., Макрецкая Н.А., Зубкова Н.А.// Материалы VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием. – М., 2018. – С.412–413.

Алгоритм ведения беременных с MODY2