

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОХРАНЫ
МАТЕРИНСТВА И МЛАДЕНЧЕСТВА МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ФРОЛУХИНА ОЛЬГА БОРИСОВНА

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ
ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И НАРУШЕНИЙ
УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПОСЛЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Башмакова Надежда Васильевна

кандидат медицинских наук, доцент

Третьякова Татьяна Борисовна

Екатеринбург – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1. Современные представления об эпидемиологии и этиологии гестационного сахарного диабета.....	11
1.2. Роль генов-кандидатов, как триггерных факторов формирования гестационного сахарного диабета.....	14
1.3. Биомаркеры гестационного сахарного диабета.....	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	28
2.1. Дизайн исследования.....	28
2.2. Методы исследования.....	31
2.2.1. Клинические методы исследования.....	31
2.2.2. Биохимическое исследование крови (лептин, С-пептид).....	32
2.2.3. Молекулярно-генетические методы исследования.....	34
2.2.4. Методы оценки фето-плацентарного комплекса.....	35
2.2.5. Методы оценки состояния новорожденного.....	36
2.2.6. Методы статистической обработки данных.....	37
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ, АКУШЕРСКИЕ И МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ.....	40
3.1. Клинико-anamнестическая характеристика и особенности течения беременности у пациенток исследуемых групп.....	40
3.2. Анализ способов родоразрешения и перинатальных исходов у пациенток исследуемых групп.....	47
3.3. Оценка перинатальных исходов у пациенток исследуемых групп.....	50
3.4. Оценка уровня концентрации лептина и С-пептида у пациенток исследуемых групп.....	55
3.5. Генетические и межгенные аспекты нарушений углеводного обмена у беременных женщин.....	58
3.6. Способ прогнозирования гестационного сахарного диабета у беременных женщин.....	64

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА.....	70
4.1. Клинико-anamнестическая характеристика пациенток с гестационным сахарным диабетом.....	70
4.2. Анализ межгенных взаимодействий отдаленных неблагоприятных последствий нарушений углеводного обмена у пациенток группы риска....	76
4.3. Способ прогнозирования риска развития отдаленных неблагоприятных последствий нарушения углеводного обмена у пациенток с гестационным сахарным диабетом в анамнезе.....	85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	90
ВЫВОДЫ.....	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Эксперты Российской ассоциации эндокринологов и эксперты Российской ассоциации акушеров-гинекологов в результате многократных обсуждений в 2012 году пришли к выводу о необходимости принятия новых критериев диагностики ГСД [1]. Эти критерии базируются на результатах крупнейшего многоцентрового исследования НАРО (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes – гипергликемия и неблагоприятные исходы беременности) [3]. На основании согласованного мнения экспертов был принят Российский консенсус по диагностике и лечению ГСД [1]. Согласно новым критериям диагностики, диагноз ГСД устанавливается при однократном определении уровня глюкозы венозной плазмы натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, до $< 7,0$ ммоль/л. При проведении перорального глюкозотолерантного теста между 24-й и 32-й неделями беременности для диагностики ГСД достаточно, чтобы хотя бы одно значение из трех, было бы равно или выше порогового: натощак $\geq 5,1$ ммоль/л, через 1 час $\geq 10,0$ ммоль/л, через 2 часа $\geq 8,5$ ммоль/л [4].

По аналитическим данным Международной Федерации Диабета (IDF) за 2017 год было подсчитано, что порядка 21,3 миллиона живорождений были затронуты той или иной формой гипергликемии во время беременности [5]. В России, по данным Государственного регистра Сахарного диабета (СД), распространенность ГСД составляет 8-9% [6]. По данным проведенного анализа годовых статистических отчетов по течению и исходам беременностей у всех беременных женщин, наблюдавшихся в лечебно-профилактических учреждениях Свердловской области, распространенность ГСД составила в 2015 г. – 13,4%, в 2016 г. – 12,1% [7].

ГСД является наиболее частой причиной гипергликемии у беременных, с которым встречаются эндокринологи и акушеры-гинекологи [5,9,10,11,12]. Несмотря на достижения акушерской диабетологии, общая частота осложнений беременности и заболеваемость новорожденных не снижается [12,13]. Наиболее

значимыми являются преэклампсия, рождение крупных детей, родовые травмы, неонатальная гипогликемия [2,4,6,7,14,33,37,38,44,45]. Авторы схожи во мнении, что прегестационное ожирение является фактором риска развития неблагоприятных перинатальных исходов: аномалии роста плода, дефект нервной трубки, мертворождение, дистоции плечиков и паралич Эрба [14,17,20,37,45,52,94,122]. Также, при отсутствии лечения ГСД частота нарушений развития плода приближается к 100%, а это приводит к высокой перинатальной смертности [37,38,94].

В настоящее время достаточно подробно описаны факторы риска, приводящие к развитию ГСД, список которых с каждым годом пополняется [12,13,14,15,16,17]. Однако, их недостаточно для того, чтобы подтвердить или исключить вероятность развития ГСД у конкретной женщины, предположить степень выраженности нарушений углеводного обмена, возникающий во время беременности. Среди множества причин нарушения углеводного обмена, приводящих к развитию ГСД, лидирующую позицию занимает взаимодействие генетических дефектов с повреждающими эпигенетическими факторами [15,16,17].

Генетическая предрасположенность к ГСД рассматривается как комбинация функционально неблагоприятных аллелей самых разных групп генов, для многих из которых установлен полиморфизм. В исследованиях последних лет указывается на взаимосвязь с ГСД таких генов как: 1A HNF1A, GSK, KCNJ11, TCF7L2, ген реназы, KCNJ11, ABCC8, TCF7L2, ND1, INS, INSR, IGF2, IRS1, PPARG, PPARGC1A, ADRB3, GLUT1, ADIPOQ, FOX C2, PAI-1 [18,19,20,21]. Взаимодействие неблагоприятных и еще до конца не идентифицированных генетических детерминант с провоцирующими факторами внешней среды создает условие для высокой вероятности развития данной патологии. Принимая во внимание патогенетическое сходство ГСД и СД 2 типа, представляется актуальным исследование ассоциаций с ГСД генов-кандидатов СД 2 типа [22]. При ГСД, как мультифакториальном заболевании, отдельный генетический вариант может иметь слабый индивидуальный эффект в отношении фенотипа,

однако в сочетании с другими вариантами этот эффект может значительно увеличиваться. Анализ аллельных вариантов генов (*KCNJ11* K23E C>T, *PPARG* P12A C>G, *TCF7L2* IVS3 C>T, *TCF7L2*IVS4 G>T) в сочетании с клиническими данными и ген-ген взаимодействиями может рассматриваться как перспективный подход выявления групп высокого риска развития ГСД и его отдаленных неблагоприятных последствий.

Цель исследования

Разработать прогностическую модель нарушений углеводного обмена во время беременности и после ее завершения на основании изучения молекулярно-генетических механизмов формирования гестационного сахарного диабета.

Задачи исследования

1. Оценить особенности течения и исходы беременности, а также отдаленные последствия нарушений углеводного обмена, у пациенток с гипергликемией и определить клиничко – анамнестические детерминанты, приводящие к формированию гестационного сахарного диабета
2. Оценить значение полиморфизма генов *KCNJ11* (*K23EC>T*), *PPARG* (*P12AC>G*), *TCF7L2* (*IVS3 C>T*) и *TCF7L2* (*IVS4G>T*) в риске формирования гестационного сахарного диабета у беременных в первом триместре.
3. Выявить значимые ДНК – локусы в риске формирования гестационного сахарного диабета и изучить роль межгенных взаимодействий в генезе нарушений углеводного обмена при беременности и после родов.
4. Разработать алгоритм прогноза развития гестационного сахарного диабета в первом триместре беременности и сахарного диабета 2 типа и предиабета после нее, для снижения частоты и выраженности отдаленных нарушений углеводного обмена на основе молекулярно-генетических исследований и лабораторных параметров оценки метаболизма.

Методология и методы исследования

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально логических, общенаучных и специфичных

методов и основах доказательной медицины. В работе использованы клинико-лабораторные, инструментальные, статистические методы исследования. Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами обследования в акушерстве, рекомендациями по лабораторной диагностике и статистическими исследованиями.

Методология данной работы была основана на принципах доказательной медицины и складывается из двух этапов. На первом этапе предпринято сплошное, проспективное, когортное, контролируемое исследование пациенток основной группы с ГСД (n=87) и их новорожденные (n=87) и пациенток с нормогликемией в группе сравнения (n=37) и их новорожденные (n=37).

На втором этапе предпринято ретроспективное сравнительное когортное исследование пациенток основной группы (n=87) с целью оценки отдаленных неблагоприятных последствий нарушений углеводного обмена.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Обоснованность выводов и достоверность диссертационного исследования подтверждена достаточным объемом выборок клинических исследований, корректным анализом и интерпретацией полученных результатов, статистической обработкой данных, соблюдением принципов доказательной медицины. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии и Ученого совета ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России.

Материалы диссертационной работы доложены на Международном Форуме Университетской науки – 2019 «Междисциплинарные аспекты репродуктивной медицины» (Москва, 2019), VII Конгрессе акушер-гинекологов Уральского федерального округа, с международным участием «Инновации в перинатальной и репродуктивной медицине» (Екатеринбург, 2019), XX Юбилейном Всероссийском научно-образовательном форум «Мать и Дитя – 2019» (Москва, 2019 г.), VI научно-практической конференции акушеров-гинекологов УФО в дистанционном режиме «Малышевские чтения. Демографические вызовы современности в условиях пандемии COVID19»

образовательный семинар «Репродуктивное здоровье в условиях новой коронавирусной инфекции» (Екатеринбург, 2020).

Автором, совместно с научным руководителем, проф. д.м.н. Башмаковой Н.В. и научным руководителем, к.м.н. Третьяковой Т.Б., определены цель и задачи, разработана методология и дизайн научного исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором лично выполнен план обследования, оптимизация алгоритма ведения пациентов по результатам исследования, формирование базы данных пациентов, анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, сбор анамнеза, клиническое обследование пациентов, обработка материала и статистический анализ проводился совместно с математиком к.м.н. Кочмашевым В.Ф. Написание текста диссертации и публикаций выполнены в соавторстве с научными руководителями.

Положения, выносимые на защиту

1. Наиболее значимыми клинико-анамнестическими особенностями женщин, беременность которых осложнилась ГСД, является высоким индексом массы тела в первом триместре беременности, увеличением концентрации лептина и с-пептида при беременности, возрастом старше 35 лет, высоким паритетом и рождением детей с макросомией.
2. Нарушения углеводного обмена сохраняются и проявляются в виде сахарного диабета 2 типа и предиабета.
3. Гестационный сахарный диабет – это патология с генетической предрасположенностью, в реализации которой участвуют полиморфизмы генов *KCNJ11* (*K23E C>T*), *PPARG* (*P12A C>G*) и *TCF7L2* (*IVS4 G>T*) и их взаимодействие между собой. Наибольший вклад в риск формирования гестационного сахарного диабета вносят локусы *KCNJ11: CC*, *PPARG: CC* и *TCF7L2 (IVS4): GG*.
4. Разработанные правила прогноза гестационного сахарного диабета и нарушений углеводного обмена после родов позволяют обеспечить

персонализированный подход к пациенткам группы риска этого осложнения и оптимизировать тактику наблюдения беременности.

Научная новизна исследования

Впервые установлена роль ген-генных взаимодействий в наследственной предрасположенности к ГСД и выявлены наиболее значимые локусы в генах кандидатах, ответственных за снижение секреции инсулина и чувствительности к нему, обуславливающие как риск формирования патологии при беременности, так и после ее завершения в виде предиабета и сахарного диабета 2 типа.

Впервые установлены связи между генотипом и изменением уровня лептина и С-пептида, которые легли в основу разработанных в процессе исследования прогностических моделей риска формирования ГСД в первом триместре и риска развития предиабета и сахарного диабета 2 типа.

На основе анамнестических, молекулярно-генетических данных, клинических и биохимических исследований с использованием современного математического аппарата разработаны и научно обоснованы правила прогноза возникновения ГСД и нарушений углеводного обмена после родов, позволяющие с высокой специфичностью и чувствительностью прогнозировать их формирование.

По результатам исследования получен патент на изобретение “Способ прогнозирования риска развития гестационного сахарного диабета у беременных женщин” № 2716268 от 11 марта 2020 года.

Подана заявка на получение патента на изобретение “Способ прогнозирования риска развития сахарного диабета 2 типа и предиабета после родов у женщин с гестационным сахарным диабетом”.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Расширены представления о роли однонуклеотидных замен в генах – кандидатах, ассоциированных с нарушениями углеводного обмена при беременности и после ее завершения. Получены новые данные о значимой роли

межгенных взаимодействий в риске формирования гестационного сахарного диабета и его отдаленных последствий.

Разработан алгоритм прогноза гестационного сахарного диабета, основанный на выявлении молекулярных и биохимических маркеров нарушения углеводного обмена, позволяющий на доклиническом этапе оценить риск развития патологии и своевременно проводить профилактические мероприятия, направленные на ее предотвращение или снижение тяжести проявления. Полученные в ходе исследования прогностические модели позволяют выявлять группы риска отдаленных заболеваний, обусловленных нарушениями углеводного обмена, что может быть использовано в клинической практике для предотвращения данной патологии или снижения степени ее выраженности.

Внедрение результатов исследования в практику

Полученные результаты исследования внедрены в работу ФГБУ «НИИ ОММ» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург), учебный процесс по программам клинической ординатуры, постдипломного образования.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, общим объемом 1 печатный лист, из них 2 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых журналов и изданий для публикации основных научных результатов диссертаций, 1 патент на изобретение РФ, 3 работы опубликованы в материалах конференций и форумов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах печатного текста, иллюстрирована 19 рисунками и 41 таблицей. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 126 источников, из которых 52 отечественных и 74 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления об эпидемиологии и этиологии гестационного сахарного диабета

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является наиболее часто встречающейся экстрагенитальной патологией беременности и представляет серьёзную медико-социальную проблему, увеличивая частоту нежелательных исходов беременности как для матери, так и для плода. История поиска оптимальных критериев уровня глюкозы у беременных, насчитывает около 60 лет [3,23,24,25]. На сегодняшний день, достоверно установлен рост числа беременных женщин с нарушением углеводного обмена [2,7,69,70,100,110,111]. Это обусловлено как увеличением заболеваемости СД в популяции, так и изменением критериев диагностики [1,2,3,4,5,6,7,10,13,15,16]. ГСД является наиболее частой причиной гипергликемии у беременных, с которой встречаются эндокринологи и акушеры-гинекологи [8,9,10,17,61,62,65,70]. Несмотря на достижения акушерской диабетологии, общая частота осложнений беременности и заболеваемость новорожденных, не снижается [50,51,52,54,55,58,72]. Кроме того, ГСД является фактором риска развития ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД 2) и сердечно-сосудистых заболеваний у матери и потомства, в будущем [80,85,89,93,112,120].

Рост числа беременных женщин с нарушениями углеводного обмена, ассоциирован с неуклонным увеличением заболеваемости СД и ожирением в общей популяции, что подчеркивает тесную патогенетическую связь данных патологий [30,31,32,40,47,49,54,80,89]. Точный уровень распространенности ГСД остается неизвестным и может значительно различаться в зависимости от диагностических критериев, используемых для скрининга [1,2,24]. По разным статистическим данным, распространенность ГСД во всем мире, колеблется от 4 до 20% и имеет существенные популяционные различия [4,5,59,60,61,62,63]. Различия в эпидемиологических показателях, могут быть связаны с разнообразием изучаемых групп населения. Так, в странах с низким риском

развития ГСД у беременных, таких как Швеция, Австралия, США (за исключением коренных американцев и некоторых других групп населения), распространенность данной патологии составляет менее 2%, около 9,5% и 4,8% соответственно. Более высокие показатели наблюдаются в странах Ближнего Востока: Объединенных Арабских Эмиратах (20,6%), Катаре (16,3%), Бахрейне (13,5%) и Саудовской Аравии (12,5%). Некоторые развитые страны, такие как Канада (17,8%) и Франция (12,1%), также имеют более высокие показатели распространенности гестационных нарушений углеводного обмена [70,71,75,79,81,85]. По данным отечественных авторов, в России частота ГСД варьирует в широких пределах — от 1 до 14%, составляя в среднем около 7%, и существенно зависит от методов диагностики [93,94,104,105,106], этнического состава населения, распространенностью СД 2-го типа в отдельных популяциях, экономическими условиями. Следует отметить, что 91,6% случаев гипергликемии во время беременности, отмечены в странах с низким и средним уровнем доходов, где охрана здоровья матерей часто ограничена [40,42,93,96].

Развитие ГСД происходит под воздействием ряда факторов риска. В 1999 году ВОЗ были выявлены следующие факторы риска [6,10,13,16,18,19,20,101,110]:

1. возраст (старше 30 лет);
2. нарушение жирового обмена (индекс массы тела >24 кг/м²) до беременности, особенно в возрасте старше 25 лет;
3. сахарный диабет в семейном анамнезе (у родственников I степени родства);
4. ГСД в анамнезе;
5. принадлежность к этнической группе высокого риска развития сахарного диабета (например, азиатское или средневосточное происхождение, испанцы, индейцы, тихоокеанские островитяне, афроамериканцы);
6. повышение уровня глюкозы крови выше нормальных параметров в течение суток или утром натощак во время беременности;
7. глюкозурия в утренней порции мочи (натощак) в 2 и более раз во время беременности;
8. макросомия плода во время беременности или в анамнезе;

9. рождение детей массой тела более 4000 г.;
10. мертворождение в анамнезе;
11. рождение детей с врожденными пороками развития в анамнезе [1,17,18].

На основании анализа исследований последних лет, к факторам риска развития ГСД так же можно отнести:

1. многоводие во время беременности или в анамнезе;
2. большая и неадекватная прибавка массы тела за беременность и в течение каждой недели беременности [19];
3. преждевременные роды, привычное невынашивание (3 и более самопроизвольных выкидыша в I и II триместрах или неразвивающаяся беременность) или искусственные аборты в анамнезе;
4. преэклампсия в анамнезе;
5. травматические роды с сопутствующими неврологическими расстройствами у ребенка [20].

Факторы современной жизни, такие как эпидемии ожирения в детородном возрасте, гиподинамия, изменение привычек питания (фаст-фуд), реализация беременности в позднем репродуктивном возрасте, многоплодная беременность, применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), только усугубляют проблему [111,119,120,123]. Возможные причины повышения частоты ГСД после вспомогательных репродуктивных технологий : применение агониста гонадотропного релизинг-гормона (трипторелина ацетата или диферилина) и препаратов эстрогена. У плодов, подвергшихся гипергликемии во время беременности, более часто встречаются пороки развития и неонатальные осложнения, резко возрастает процент родового травматизма, в дальнейшей жизни такие дети имеют высокий риск развития артериальной гипертензии, ожирения, СД 2-го типа, так называемое метаболическое программирование [5].

ГСД является гетерогенным синдромом [12,13,15]. Опубликованы данные о связи между ростом беременной женщины и риском развития ГСД, полученные путем мета-анализа [12]. Согласно этим данным, увеличение роста исследуемых на 5 см., снижает риск развития ГСД на 20%. Другими словами, чем выше рост у

пациентки, тем меньше риск развития ГСД [12]. По результатам систематического обзора научной литературы сделан вывод о том, что ГСД может оказывать влияние на эпигенетические модификации у матери и потомства. Однако, необходимы более крупные исследования, включающие несколько когорт пациенток с ГСД и их детей [9]. Проведено рандомизированное клиническое исследование (РКИ), по результатам которого, был сделан вывод, что метаболический синдром через 7 лет после родов, развивается достоверно чаще у пациенток с нарушением жирового обмена (НЖО) и ГСД, нежели у пациенток без нарушений углеводного обмена [16].

1.2. Роль генов-кандидатов, как триггерных факторов формирования в гестационного сахарного диабета

Сегодня, подробно описаны факторы риска, приводящие к развитию ГСД, список которых с каждым годом пополняется [12,13,15,17,18,19]. Однако, их недостаточно для того, чтобы подтвердить или исключить вероятность развития ГСД у конкретной женщины, предположить степень выраженности нарушений углеводного обмена во время беременности. Причин нарушения углеводного обмена, приводящих к развитию ГСД, множество, среди которых лидирующую позицию, занимают генетические дефекты, при взаимодействии с повреждающими эпигенетическими факторами [17,18,19]. Генетическая предрасположенность к ГСД рассматривается как, комбинация функционально неблагоприятных аллелей самых разных групп генов, для многих из которых установлен полиморфизм (таблица 1). Подробная характеристика генов, ассоциированных с СД, представлена в таблице 1. Взаимодействие неблагоприятных и еще до конца не идентифицированных генетических детерминант с провоцирующими факторами внешней среды, создает условие для высокой вероятности развития ГСД [60,61]. Современные клинические и лабораторные исследования, свидетельствуют о схожести патогенеза ГСД с другими типами СД. Эндогенные и экзогенные факторы, провоцирующие

развитие СД 1-го типа и СД 2-го типа, одновременно выступают как факторы предрасположенности к ГСД [68,69,80]. Семейные и близнецовые исследования, свидетельствуют о важной роли наследственной предрасположенности в развитии СД 1-го типа и СД 2-го типа [54,64,65,66,67,70,71,73,74,75]. Принимая во внимание, патогенетическую схожесть этих типов диабета с ГСД, в публикациях последних десятилетий появилось много данных об общности генных сетей и молекулярных механизмов, провоцирующих развитие ГСД и других типов диабета [54,64,65,66,67,70].

«Первая волна» в открытии генов-кандидатов, ассоциированных с развитием СД, принадлежала генам, ответственным за редкие формы СД: MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young – диабет зрелого типа у молодых), митохондриальный и неонатальный СД [80,85], так называемый моногенный тип наследования. Наиболее частыми из них являются варианты, обусловленные мутациями в генах *HNF4A*, *GCK* и *HNF1A*, которые соответствуют подтипам MODY1, MODY2 и MODY3 соответственно (таблица 1) [86,87].

По данным Зубковой Н.А. и соавт., впервые в России были изучены клинические характеристики случаев диабета у беременных, обусловленного гетерозиготными мутациями в генах-кандидатах MODY, выявленных по результатам высокопроизводительного параллельного секвенирования (NGS): ранее неопisanную миссенс мутацию в гене *ABCC8* (с.C381C>G p.I127M) и ранее описанную гетерозиготную миссенс мутацию в генах *HNF1A* и *HNF4A*[27] (таблица 1).

По результатам других исследований, дефект ген *GCK* преобладал и был выявлен у 18,7% пациентов с ГСД и включал миссенс-мутации [68,73,74,77,84,89,106]. Кроме того, у пациенток с диабетом, идентифицированы гетерозиготные варианты в других генах-кандидатах: *HNF4A*–3,2%, *HNF1A*–3,2%, *HNF1B* – 1,6%, *PDX1* – 1,6%, *NEUROD*– 3,2%, *KLF11*– 1,6%, *PAX4*– 3,2%, *KCNJ11*– 1,6%, *INSR*– 6,5%, *GLUD1* – 1,6%, *GCGR*– 1,6%, *WFS1*– 4,8%, PT-F1A – 1,6% [28]. Результаты исследования демонстрируют достаточно высокую частоту (30,9%) встречаемости моногенных форм в структуре ГСД [89,90,94].

Взаимосвязь «генотип-фенотип», наиболее отчетливо прослеживается только в случае ГСД, обусловленного мутациями в гене *GCK* [88,94,95]. Остальные варианты *MODY* вызваны мутациями других генов, и встречаются редко и до настоящего времени мало изучены (таблица 1) [70,72,73].

По мнению Бурумкуловой Ф.Ф. и соавт., к факторам, определяющим развитие патологической инсулинорезистентности, относятся генетические дефекты, приводящие к изменению чувствительности к инсулину в инсулинзависимых тканях (мутация генов субстрата инсулинового рецептора *IRS-1*, *SHIP-1*, гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, β -адренорецепторов, разобщающего протеина *UCP-1*, а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина : снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4 в мышечной ткани [22]. Примерно у 38% беременных с ГСД выявляются специфические моноклональные антитела (АТ) (АТ-GAD, АТ к β -клеткам, АТ к инсулину и его рецепторам) и HLA-DR3,-DR4, которые обычно присущи людям с генетическим риском развития СД 1-го типа [53,54,77,78,79]. В развитии инсулинорезистентности определенная роль принадлежит также *TNF- α* (таблица 1) [59,60,61,64].

Имеются данные, что ГСД может наследоваться не только по моногенному, но и по олигогенному типу, т.е. заболевание может быть результатом функционально неполноценных полиморфизмов не в одном, а в нескольких разных негомологичных генах [100,106,109,116]. Для точной диагностики моногенных и олигогенных форм ГСД разработан и широко используется метод целевого экзомного секвенирования, позволяющий анализировать первичную нуклеотидную структуру ДНК наиболее вероятных генов-кандидатов, контролирующих углеводный обмен (таблица 2) [10,70,71].

Анализ аллельных вариантов генов *CAPN10*, *MBL2*, *KCNJ11*, *ABCC8*, *ND1*, *TCF7L2*, *ADIPOQ* и *PAI-1* в сочетании с данными клинического и семейного анамнеза, рассматриваются как перспективный подход для выявления женщин с высоким риском развития ГСД [60,61,62,63,67,70,86].

ГСД может наследоваться не только по моногенному и олигогенному, но и по полигенному типу, т.е. являться результатом взаимодействия нескольких генов “предрасположенности” (таблица 1). Выделяют следующие основные группы генов-кандидатов, ответственных за развитие ГСД:

- секреции инсулина (*KCNJ11*, *KCNQ1*, *ABCC8*, *TCF7L2*, *ND1*, *GLUD*);
- синтеза инсулина (*INS*) и ассоциированные с передачей инсулинового сигнала (*INSR*, *IGF2*, *IRS-1*, *IGF2BP2*, *ADRB2*);
- регулирующие углеводный и липидный обмен (*PPARG*, *PPARGC1A*, *ADRB3*, *GLUT1*, *ADIPOQ*, *FOXC2*);
- другие (*PAI-1*, *TNF— α* , ген реналазы, *LEP*, *HHEX*, *MTNR1B* (таблица 1)).

Участие этих генов в развитии ГСД подтверждены обобщенным анализом результатов молекулярных исследований. По итогам анализа, случаев ГСД у беременных с нормогликемией была обнаружена неслучайная ассоциация с ГСД семи генов: *TCF7L2*, *MTNR1B*, *IGFBP2*, *KCNJ11*, *CDKAL1*, *KCNQ1* и *GSK* (таблица 1) [80,81].

Методом полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) было подтверждено сцепление с ГСД генов: *IGF2BP2*, *TCF7L2*, *GSK*, *KCNQ1*, *INSR*, *IRS1*, *HHEX* (таблица 1) [68,73,74,75]. Особенно сильное сцепление с ГСД, было отмечено для генов *CDKAL1* и *MTNR1B*, которые, согласно более ранним исследованиям, были ассоциированы только с СД 2-го типа [34].

В работе Поповой П.В. с соавт., была изучена связь отдельных нуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, регулирующих секрецию инсулина, с риском развития ГСД [15]. В результате, была выявлена статистически значимая корреляция, между ОНП rs1387153 и rs10830963 гена *MTNR1B* и риском развития ГСД. Связь ОНП генов *IGF2BP2* и *KCNJ11* с развитием ГСД в обследованной выборке российских женщин не была подтверждена [15].

Опубликованы данные экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующие о том, что в основе развития ГСД лежат низкая продукция мелатонина и отсутствие его циркадного ритма у женщин, имеющих патологию нейроиммуноэндокринной системы [36]. При ГСД выявлено изменение

продукции микроРНК (microRnAs), которая в норме имеет суточный ритм [37]. Установлено, что наличие полиморфизма гена рецептора *MTNR1B*rs10830963 и *MTNR1B*rs4753426 увеличивает риск развития ГСД [38,39,40]. Показано, что у беременных с ГСД снижены связывающая способность рецептора ГЛЮТ4 и транспорт глюкозы в жировую и мышечную ткань [37,41,42].

Установлена ассоциация определенных полиморфных вариантов генов *ADIPOQ* rs266729 и *LEP* rs216727 с риском развития ГСД (таблица 1) [43]. Многомерный логистический регрессионный анализ с учетом возраста, ИМТ до беременности, прошлых беременностей и полиморфизма гена *ADIPOQ* rs266729 показал, что присутствие аллеля G является независимым фактором риска развития ГСД. Кроме того, была обнаружена связь между полиморфизмом *LEP* rs2167270 и потребностью в инсулине, которая была значительно выше у женщин с аллелем A (генотипы AA и GA) [103].

Имеются данные о влиянии полиморфизма rs10887800 гена *реналазы* с риском развития ГСД [104].

Согласно общепринятому мнению, в основе наследственной предрасположенности к многофакторной патологии, к которой относится и ГСД, лежит специфическая комбинация аллелей нескольких генов, оказывающих влияние на развитие заболевания или модифицирующих клинические проявления болезни [43,44,57,58,66,70,80,81,89,90,93].

В настоящее время, большинство исследователей считают, что отдельные генетические варианты вносят достаточно низкий вклад в формирование патологического фенотипа, поэтому для понимания ключевых звеньев патогенеза заболевания, следует анализировать межгенные и ген- средовые взаимодействия, играющие роль в формировании клинического фенотипа заболевания [80,81,83,84,86,88,90,95,100,103,105,110].

Таблица 1 - Список генов - кандидатов ассоциированных с СД

Ген	Название гена	Ассоциация маркера с заболева	Краткое описание	Источники литературы

		нием		
1	2	3	4	5
GCK	Ген глюкокиназы	Моногенный, MODY 2, СД 2 типа	Глюкокиназа — гликолитический фермент, катализирующий превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфата, контролирует глюкозо-опосредованное высвобождение инсулина из β -клеток поджелудочной железы (ПЖ).	[66,67, 68,80,81]
HNF1A	Ген ядерного фактора гепатоцитов 1 α	Моногенный, MODY 3, СД 2 типа	Гетерозиготные мутации HNF1A ведут к прогрессивной дисфункции β -клеток ПЖ, что приводит к диабету в начале взрослой жизни.	[66,67, 68,80,81]
ABCC8	АТФ-связывающая кассета, суб-семейство С, член 8	Моногенный, MODY 12	Кодирует рецептор сульфонилмочевины 1 (SUR1) субъединицу АТФ-чувствительных калиевых каналов (К-АТФ) в β -клетках ПЖ. Гомо- и гетерозиготные мутации приводят к развитию неонатального сахарного диабета.	[66,67, 68,80,81]
HNF4A	Ген ядерного фактора гепатоцитов 4 α	Моногенный MODY1	Фактор транскрипции, находящийся в печени, кишечнике, почках и ПЖ. Участвует в регуляции генов, необходимых для метаболизма и транспорта глюкозы. Гетерозиготные мутации HNF4A приводят к значительной макросомии плода, за счет увеличенной секреции инсулина.	[66,67, 68,80,81]
HNF1B 1	Ген ядерный фактор гепатоцитов 1 β	Моногенный MODY 5	HNF1B кодируется геном TCF2, экспрессирующимся в печени, почках, кишечнике, желудке, легких, яичниках, β -клетках ПЖ и влияет на их эмбриональное развитие.	[66,67, 68,80,81]
PDX1	Ген транскрипционного фактора PDX1	Моногенный MODY 4	Фактор инсулинового промотора 1 (IPF1) — фактор транскрипции, участвует в развитии ПЖ и экспрессии гена инсулина. Гомозиготная мутация может привести к перманентному диабету новорожденных вследствие недоразвития ПЖ. Гетерозиготные мутации PDX1 приводят к дисфункции β -клеток ПЖ и MODY4.	[66,67, 68,80,81]
Ген	Название гена	Ассоциация маркера с заболеванием	Краткое описание	Источники литературы
1	2	3	4	5
NEURO D1	Ген фактора нейрогенной дифференцировки 1	Моногенный MODY 6	Транскрипционный фактор, регулирующий дифференцировку β -клеток ПЖ и некоторых нейронов сетчатки, внутреннего уха, мозжечка и гиппокампа. Гетерозиготные мутации NEUROD1 могут привести к диабету, как в детском, так и во взрослом возрасте.	[66,67, 68,80,81]
KLF11	Ген Kruppel-подобного фактора 11	Моногенный MODY 7	Моногенный транскрипционный фактор, регулирующий органогенез ПЖ и активность инсулин-продуцирующих β -клеток ПЖ взрослого человека. Гетерозиготные мутации NEUROD1 могут привести к диабету, как в детском, так и во	[66,67, 68,80,81]

			взрослом возрасте.	
PAX4	Ген, кодирующий тканеспецифические транскрипционные факторы	Моногенный MODY 9	Фактор транскрипции, участвует в дифференцировке инсулин-продуцирующих β -клеток ПЖ.	[66,67, 68,80,81]
KCNJ11	Ген калиевых каналов	Моногенный MODY 9, СД 2 типа ГСД	Кодирует Kir6.2, часть канала K-АТФ. Гомозиготные мутации приводят к диабету новорожденных, гетерозиготные мутации могут приводить к самым разнообразным проявлениям СД.	[66,67, 68,80,81]
INS	Ген инсулина	Моногенный MODY 10	Этот ген кодирует инсулин, пептидный гормон. Мутации INS — частая причина неонатального диабета. Гетерозиготные мутации INS нарушают продукцию проинсулина, могут вызвать апоптоз β -клеток в эндоплазматическом ретикулууме.	[66,67, 68,80,81]
GCGR	Ген рецептора глюкагона	Моногенный Инсулин независимы СД	Инактивирующая мутация рецептора глюкагона у человека вызывает резистентность к глюкагону и связана с гиперплазией альфа-клеток ПЖ	[66,67, 68,80,81]
GLUD	Ген глутаматдегидрогеназа 1	СД 2 типа, ГСД	Ген кодирует глутаматдегидрогеназу, играющую роль в регуляции секреции инсулина.	[66,67, 68,80,81]
WFS1	Трансмембранный гликопротеин вольфрамин ER	Синдром Вольфрама (несахарный и сахарный диабет)	Ответственный за 1 тип синдрома Вольфрама ген WFS1 кодирует трансмембранный белок Wolframin, который, по последним данным, является новым кальциевым каналом эндоплазматического ретикулаума в клетках ПЖ и нейронах.	[66,67, 68,80,87]
Ген	Название гена	Ассоциация маркера с заболеванием	Краткое описание	Источники литературы
1	2	3	4	5
IRS-1 (HIRS-1)	субстрат 1 рецептора инсулина	СД 2 типа, ГСД	Этот ген кодирует белок, который фосфорилируется тирозинкиназой рецептора инсулина.	[66,67, 68,80,87]
TCF7L2	Транскрипционный фактор 7-подобный 2 (Т-клеточный специфический, HMG-box)	СД 2 типа, ГСД	Кодирует Т-клеточный транскрипционный фактор, участвующий в контроле гомеостаза глюкозы. При взаимодействии с белками Wnt сигнального пути продукт гена регулирует секрецию проглюкагона в энтероэндокринных клетках, что, в свою очередь, определяет глюкозо-индуцированную секрецию инсулина.	[66,67, 68,80,89]
INSR 1	Рецептор инсулина	СД 2 типа,	В этом гене выявлено около 40 патологических мутаций. В зависимости от нарушений	[66,67, 68,80,99]

		ГСД	экспрессии гена и функции рецептора выделяют пять классов мутаций в гене INSR.	
IGF2	Инсулиноподобный фактор роста 2	СД 2 типа, ГСД	Обеспечивает выработку протеина. Исследования показывают, что инсулиноподобный фактор роста 2 способствует росту пролиферации клеток во многих тканях.	[66,67, 68,80,87]
PPARG	Рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, гамма	СД 2 типа, ГСД	Ген PPARG кодирует белок – рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, гамма-ядерный рецептор, регулирующий экспрессию генов, участвующих в дифференцировке клеток, в метаболизме мышечных тканей и определяющих обмен жиров и углеводов.	[66,67, 68,80,87]
ADRB2	Бета-2-адренергический рецептор	Метаболический синдром	Ген ADRB2 кодирует бета-2-адренергический рецептор – ионный белковый канал, встроенный в цитоплазматическую мембрану клетки, имеющий высокую степень сродства к адреналину и обеспечивающий повышение или понижение активности иннервируемой ткани или органа.	[66,67, 68,80,87]
ADINO Q	Адипонектин	Метаболический синдром, СД 2 типа	Кодируемый белок (адипонектин) циркулирует в плазме в виде комплексов (форм) с высоким, средним или низким молекулярным весом (HMW, MMW и LMW), является гормоном, вовлеченным в ряд метаболических процессов, в том числе, регулирует уровень глюкозы в крови и катаболизм жирных кислот	[66,67, 68,80,87]
PAI – 1 (SERPINE1)	Ингибитор активатора плазминогена	Тромбоз Инсулин резистентность	Белок ИАП-1 ингибирует, т. е. замедляет работу тканевого активатора плазминогена и урокиназы, которые в свою очередь активируют переход плазминогена в плазмин, расщепляющий фибрин тромбов.	[66,67, 68,80,87]
MTNR1B	Рецептор мелатонина B1	СД 2 типа	Ген MTNR1B кодирует белок – рецептор мелатонина B1. При изменении структуры гена, меняется уровень его экспрессии, в результате чего подавляется высвобождение инсулина в ответ на изменение уровня глюкозы.	[37, 54]
Ген	Название гена	Ассоциация маркера с заболеванием	Краткое описание	Источники литературы
1	2	3	4	5
CDKAL1	Регулятор субъединицы-1 циклинзависимой киназы типа 5	СД 2 типа	Белок, кодируемый этим геном, является членом семейства метилтрансфераз. Исследования геномной ассоциации указывают на связь гена с риском развития СД 2 типа	[66,67, 68,80,87]
KCNQ1	Альфасубъединица калиевого канала	ГСД	Ген KCNQ1 принадлежит к большому семейству генов, которые обеспечивают работу калиевых каналов.	[66,67, 68,80,87]
HHEX	Гемопэтический экспрессируемый гомеобоксный белок	СД 2 типа	Белок может играть роль в гемопэтической дифференцировке (в том числе регулировать развитие поджелудочной железы в эмбриогенезе)	[66,67, 68,80,87]

LEP	Ген лептина	СД 2 типа, ГСД	Ген лептина отвечает за секрецию гормона лептина в клетках жировой ткани	[66,67, 68,80,87]
Ген реналазы	Ген реналазы	СД 2 типа, ГСД	Ключевой функцией реналазы является регулирование метаболизма катехоламинов в кровотоке	[66,67, 68,80,87]
TNF- α	Фактор некроза опухоли альфа	Инфекционные, аллергические, аутоиммунные заболевания, сепсис, онкология.	Фактор некроза опухоли относится к классу цитокинов – белков, которые вырабатываются различными клетками иммунной системы для регуляции комплекса межклеточных взаимодействий при иммунном ответе.	[66,67, 68,80,87]

Таблица 2- Список генов-кандидатов, ассоциированных с нарушением углеводного обмена

Ген	Название гена
<i>ABCC8</i>	генрецептора к сульфонилмочевине
<i>AKT2</i>	ген фосфоинозитидзависимойсеринтреонинкиназы
<i>BLK</i>	ген В-лимфоциткиназы
<i>CEL</i>	ген карбоксилэтер-липазы
<i>EIF2AK3</i>	ген фактора инициации трансляции 2-альфакиназы
<i>FOXP3</i>	ген транскрипционного фактора с ДНК-связывающим доменом Р3
<i>GCG</i>	ген глюкагона
<i>CGR</i>	ген рецептора глюкагона
<i>GLIS3</i>	ген семейства цинковых «пальцев» 3
<i>HNF1B</i>	ген ядерного фактора гепатоцитов 1-бета
<i>KLF11</i>	ген Kuppel-подобного фактора 11
<i>NEUROD1</i>	ген фактора нейрогенной дифференцировки 1
<i>PAX4</i>	ген транскрипционного парного фактора-4
<i>PDX1</i>	ген транскрипционного фактора панкреатической детерминации и дифференцировки
<i>RFX6</i>	ген транскрипционного фактора X6
<i>SCHAD</i>	ген митохондриальнойкороткоцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы
<i>SLC16A1</i>	ген нейротрансммиттерного переносчика монокарбоксилата

<i>WFS1</i>	ген вольфрамина
<i>ZFP57</i>	ген цинковых «пальцев»

1.3. Биомаркеры гестационного сахарного диабета

Беременность представляет собой сложное метаболическое и физиологическое состояние, которое можно рассматривать, как биологический тест организма, способный обнаружить ранее существовавшие скрытые нарушения функционирования, например, инсулинорезистентность [2,11,13,17,37,59,89,105,107,119,123].

Нормальная беременность характеризуется как инсулинорезистентностью, так и компенсаторной активностью β -клеток поджелудочной железы [6,30,32,35,49,79,100]. Баланс между инсулинорезистентностью и повышенной продукцией инсулина обеспечивает гомеостаз глюкозы [12,13,14]. Известно, что гипергликемия при беременности возникает, вследствие, нескольких причин. Во-первых, снижается чувствительность тканей к инсулину. Инсулинорезистентность развивается, вследствие, повышенного синтеза плацентой гормонов прогестерона, плацентарного лактогена, кортизола, пролактина, особенно во втором триместре [6]. Эти гормоны обладают контринсулярным действием, что приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину [40,48,50,80,84,93,96,97,107]. Во-вторых, при беременности увеличивается секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы, что уравнивает физиологическую инсулинорезистентность [3,7,10,59,74,78,97]. В случае сниженных резервов поджелудочной железы не наблюдается адекватного прироста секреции инсулина, гликемия превышает пороговые значения, и развивается ГСД [6,12,13,14].

Жировая ткань представляет собой эндокринный орган, который продуцирует адипоцитокينات, такие как, лептин, адипонектин и резистин, фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6), имеющие как про-, так и противовоспалительную активность [19, 20]. Ожирение связано с изменением продукции адипоцитокинов, как адипоцитами, так и макрофагами [21]. Эти воспалительные медиаторы могут действовать локально, усугубляя воспаление в

жировой ткани и увеличивая периферическую резистентность к инсулину. Изменение продукции адипоцитокинов также может воздействовать на функцию гипоталамуса, способствуя увеличению объема потребляемой пищи. Во время беременности адипоцитокины влияют на толерантность к глюкозе через механизмы, нарушающие регуляцию секреции инсулина и передачу сигналов рецептора инсулина, внося вклад в развитие инсулинорезистентности [22–25].

Основной функцией лептина является обеспечение баланса между жировыми запасами и расходом, и потреблением пищи. Лептин оказывает два ряда эффектов: тормозит пищевое поведение и стимулирует сжигание жиров в энергообмене. Анорексический эффект воспроизводится N-концевым фрагментом лептина 1-35: он стимулирует центр насыщения, угнетая секрецию центра аппетита и орексигенного NPY (нейропептида Y). В рамках целого организма это приводит к торможению пищевого поведения и активации центра теплопродукции.

Описан ряд мутаций генов лептина (линия мышей *ob/ob*) и его рецепторов (линия мышей *db/db*, линия крыс *Zucker*, мутация *fa*); мутации сопровождаются сходными симптомами – ожирением, гиперфагией, сниженным энергообменом (гипотермия, пониженное потребление кислорода) и физической активностью, резистентностью тканей к инсулину при гиперинсулинемии и гипергликемии.

Мутации лептина и его рецептора – причина небольшой части случаев ожирения человека. Помимо регуляции энергетического баланса, лептин опосредует нейроэндокринную адаптацию к голоданию, в частности, изменения репродуктивной и тиреоидной функций. Лептин служит перmissive фактором в отношении полового созревания. Обобщая функции лептина, можно отметить следующие:

- анорексигенное действие;
- угнетение пищевого поведения и снижение активности центра аппетита;
- стимуляция энергетического обмена;
- активация центра теплопродукции;
- утилизации жиров и снижение массы тела;

- индукция начала и увеличение скорости полового созревания;
- поддержание репродуктивной функции;
- стимуляция секреции Гн-РГ, ЛГ и ФСГ;
- регуляция функций тиреоидной оси;
- адаптация функций щитовидной железы к голоданию;
- снижение синтеза и секреции НPY в мозге;
- стимуляция синтеза и секреции КРГ;
- стимуляция секреции грелина;
- стимуляция секреции адипонектина;
- снижение секреции инсулина.

Некоторые исследования свидетельствуют о том, что уровень белкового гормона лептина коррелирует с объемом жировых отложений у беременных с ГСД [28, 29]. Избыточная продукция лептина является следствием резистентности к его воздействию на органы-мишени, а повышение уровня связано с высоким ИМТ и инсулинорезистентностью у больных СД 2-го типа.

Уровень лептина измеряется путём стандартного анализа крови. Венозная кровь является материалом для исследования. Применяют наиболее распространенный метод проведения анализа – иммуноферментный анализ (ИФА). Как уже отмечалось, концентрация гормона в крови зависит от многих факторов: пола, возраста, времени суток и состояния организма, а также уровень лептина в крови коррелирует с запасами жировых депо. Как и у большинства гормонов, секреция лептина носит пульсовой характер с колебаниями в течение суток. Максимальный уровень лептина в крови отмечается после полуночи (22.00-03.00), минимальный – около полудня. Концентрация в крови здорового человека составляет $7,5 \pm 8,5$ мкг/л и $3,8 \pm 17,3$ мкг/л у мужчин и женщин соответственно.

Из показателей, характеризующих эндогенную инсулиносекрецию, оценивают С-пептид. С-пептид, продукт протеолиза проинсулина, регулирует физиологические и биохимические процессы путем повышения биодоступности инсулина, вследствие образования с ним комплексов или вследствие связывания с рецепторами С-пептида [55, 56, 69, 72, 79, 80, 82]. В молекуле проинсулина между

альфа- и бета-цепями находится фрагмент, состоящий из 31 аминокислотного остатка. Это так называемый соединительный пептид или С- пептид. При синтезе молекулы инсулина в бета-клетках поджелудочной железы этот белок вырезается пептидазами и вместе с инсулином попадает в кровоток. До отщепления С-пептида инсулин не активен. Это позволяет поджелудочной железе образовывать запасы инсулина в виде про-гормона. В отличие от инсулина С-пептид биологически неактивен. С-пептид и инсулин выделяются в эквимольных количествах, поэтому определение уровня С-пептида позволяет оценить секрецию инсулина. Надо отметить, что хотя количество образующихся при секреции в кровь молекул С-пептида и инсулина одинаково, молярная концентрация С-пептида в крови превышает примерно в 5 раз молярную концентрацию инсулина, что связано, по-видимому, с разной скоростью выведения этих веществ из кровотока.

Измерение С-пептида имеет ряд преимуществ по сравнению с определением инсулина: период полураспада С-пептида в кровообращении больше, чем инсулина, поэтому уровень С-пептида – более стабильный показатель, чем концентрация инсулина. При иммунологическом анализе С-пептид не даёт перекрёста с инсулином, благодаря чему измерение С-пептида позволяет оценить секрецию инсулина, даже на фоне приёма экзогенного инсулина, а также в присутствии аутоантител к инсулину, что важно при обследовании больных с инсулинозависимым сахарным диабетом [80,81,87,104,119,120].

Резюме : Таким образом, на сегодняшний день ГСД является важной проблемой. В краткосрочной перспективе ГСД имеет ассоциацию с несколькими сопутствующими заболеваниями матери и плода, в долгосрочной – несет высокий риск развития СД 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, как для матери, так и для потомства в дальнейшем. Существующие в настоящий момент методы прогнозирования риска развития ГСД, основаны на изучении клинических факторов (анамнеза, антропометрии, биохимического анализа крови) и не всегда являются достаточно достоверными для идентификации высокого риска развития

нарушений углеводного обмена. Поиск неблагоприятных сочетаний аллелей генов предрасположенности, является одним из перспективных направлений в исследованиях генетики ГСД [77,80,87,95,106,118]. Несмотря на очевидные успехи в идентификации генов предрасположенности к ГСД, генетика данного заболевания, как и многих мультифакторных патологий, еще находится в начале пути. Сложность ген-генных и ген-средовых взаимодействий, эпигенетические факторы, наличие метаболических «буферных» систем, существенно затрудняют объективную интерпретацию данных генетического тестирования. Совершенствование методов молекулярно-генетического анализа с учетом сложной архитектоники межгенных взаимодействий, открывает новые возможности изучения этиологии и патогенеза ГСД на молекулярном уровне, что делает подход к профилактике и лечению этого частого осложнения беременности, персонализированным. Идентификация генов предрасположенности ГСД и их функциональных полиморфизмов, а также связанных с ними патофизиологических механизмов, имеют значение для своевременного выявления женщин группы риска и определения тактики их ведения на прегравидарном этапе, во время беременности, а также после родоразрешения.

Материалы данной главы опубликованы :

1. **Фролухина, О.Б.** Роль генов-кандидатов, как триггерных факторов развития гестационного сахарного диабета/ О.Б.Фролухина, Н.В.Башмакова, Т.Б.Третьякова, Е.Г.Дерябина // Лечение и профилактика.- 2019.- № 3(9).- С.39-46.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работа проводилась в 2015-2019 гг. на базе Федерального государственного бюджетного учреждения “Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества” Минздрава Российской Федерации (ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ), город Екатеринбург (директор д.м.н. Мальгина Г.Б.).

В соответствии с поставленными задачами, работа проведена в II этапа.

I этап. В исследование были включены 124 беременных с самостоятельно наступившей одноплодной беременностью в сроках гестации 8 - 36 недель и их новорожденные. Основная группа – включала 87 пациенток (n=87) в сроке беременности от 8 до 36 недель с установленным диагнозом гестационный сахарный диабет и их новорожденные. Группу сравнения составили 37 беременных женщин с нормогликемией (n=37) и их новорожденные. Экзаменационная выборка включала 20 пациенток основной группы и 10 пациенток контрольной группы.

Критерии включения:

Пациентки в сроках беременности с 8 до 36 недель с самостоятельно наступившей одноплодной беременностью, течение которой осложнилось гипергликемией. Критерии включения соответствуют новым критериям диагностики, предложенным в декабре 2012 года Российским национальным консенсусом: “Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение”. Группу сравнения составили беременные женщины, без нарушения углеводного обмена (рисунок 1).

Критерии исключения:

1. Декомпенсированная экстрагенитальная патология.
2. Сахарный диабет I и II типа.
3. Многоплодная беременность.

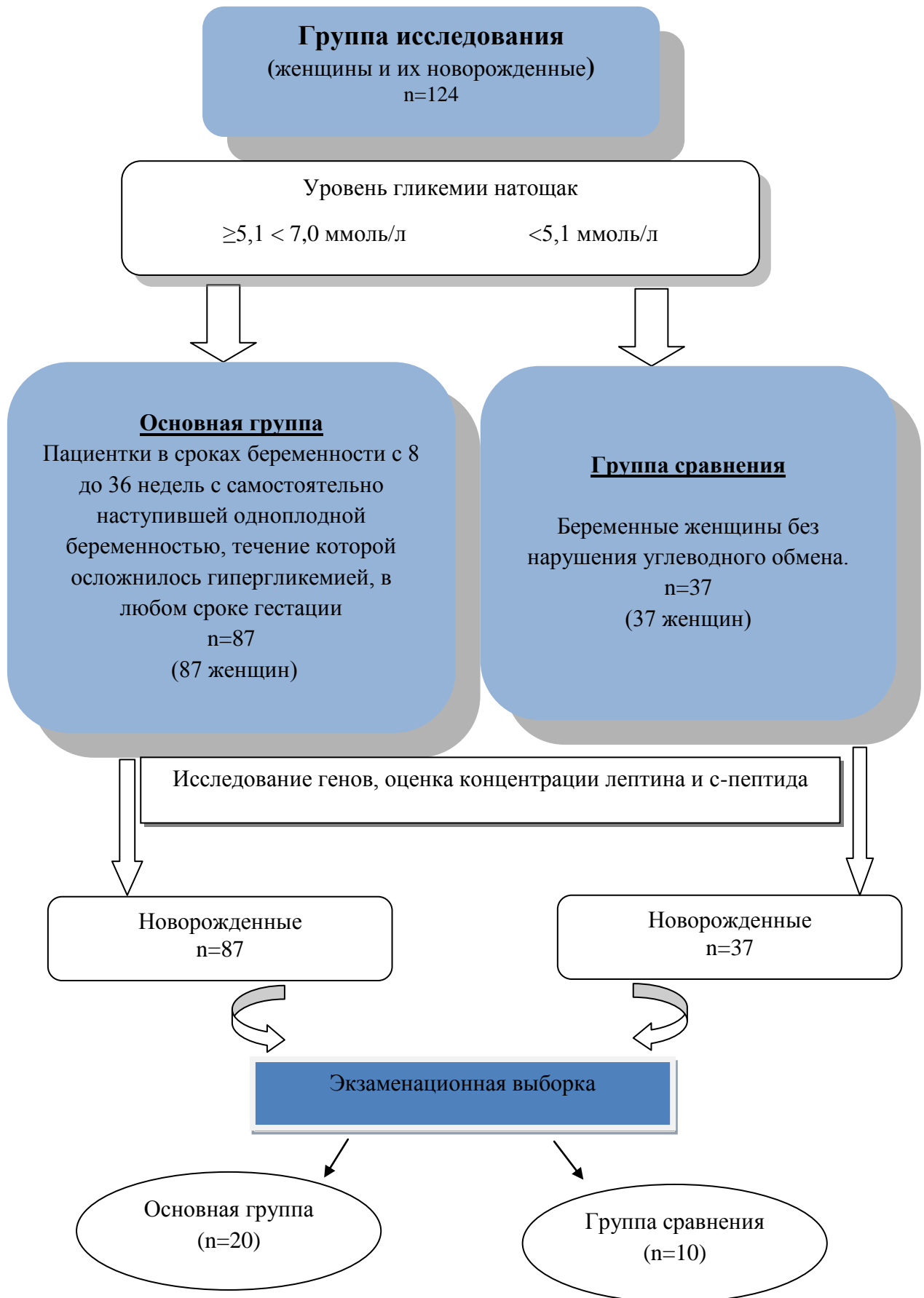


Рисунок 1- Дизайн исследования I этапа

На I этапе всем женщинам проводилось полное клинико-лабораторное обследование, согласно приказу Минздрава России от 01.11.2012 N 572н (ред. от 12.01.2016г.) "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)". Дополнительно выполнено молекулярно – генетическое исследование генов – кандидатов ГСД (таблица 4) методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа серии PyroMarkQ24, а так же оценивался уровень лептина и С-пептида.

II этап. Второй этап исследования проводился спустя четыре года от момента родоразрешения у 87 пациенток основной группы. На данном этапе исследования проведен анализ нарушений углеводного обмена спустя 4 года от момента родоразрешения у пациенток с ГСД в анамнезе (рисунок 2). Пациенткам группы исследования (n=87) предлагалось пройти анкетирование (таблица 3), оценить уровень гликемии натощак и провести пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Авторские анкеты были разработаны в соответствии с принципами проведения социологических исследований.

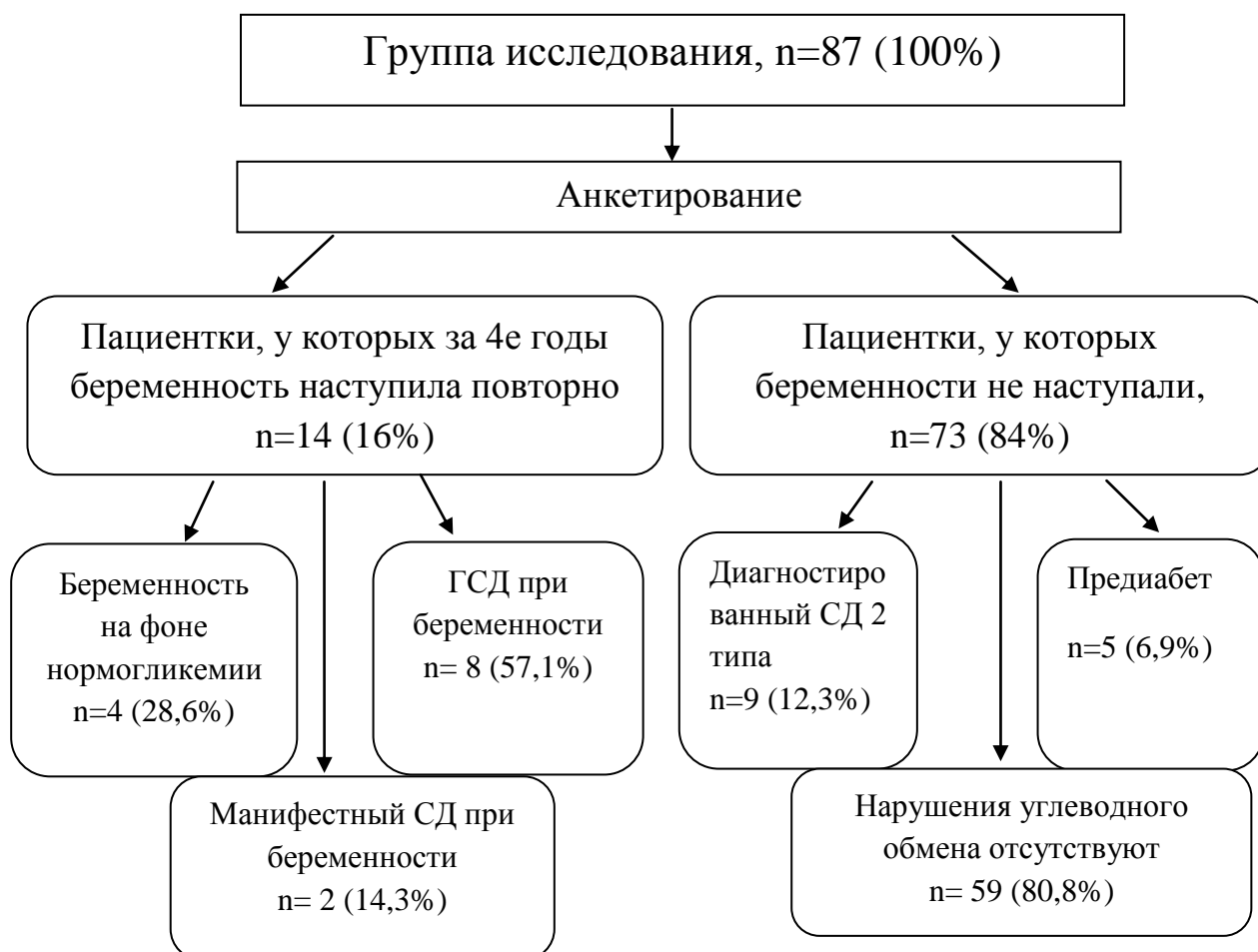


Рисунок 2- Дизайн исследования II этапа

Таблица 3-Анкета для выявления нарушений углеводного обмена у женщин после гестационного сахарного диабета

АНКЕТА.

ФИО _____ Возраст _____

№	Вопрос	Да	Нет
1	Нормализовался ли уровень сахара после родоразрешения		
2	Был ли проведен ОГТТ через 1 месяц после родоразрешения		
3	Были ли за последние четыре года еще эпизоды беременностей		
4	Выявлялось ли нарушение углеводного обмена при последующих беременностях		
5	Гестационный сахарный диабет при последующих беременностях		
6	Манифестный сахарный диабет при последующих беременностях		
7	Диагностированы ли за последние 4е года нарушения углеводного обмена		
8	Диагностирован сахарный диабет 2 типа		
9	Диагностирован предиабет		

2.2. Методы исследования

Выбор использованных в работе методов исследования определялся в соответствии с отраслевыми стандартами объемов обследования в акушерстве, рекомендациями по лабораторной диагностике системы углеводного обмена, молекулярно-генетическими и статистическими исследованиями.

2.2.1. Клинические методы исследования

Всем пациенткам основной группы и группы сравнения проводились консультации акушера-гинеколога, измерение артериального давления, массы тела, вычисление ИМТ до беременности по формуле: $ИМТ = \frac{\text{масса тела до беременности, кг}}{(\text{рост, м})^2}$. По параметрам ИМТ произведено распределение по группам с дефицитом массы тела (менее $18,5 \text{ кг/м}^2$), нормальными показателями ИМТ ($18,5-24,9 \text{ кг/м}^2$), избытком массы тела ($25-29,9 \text{ кг/м}^2$), нарушением жирового

обмена 1 ст. (30-34,9 кг/м²), нарушение жирового обмена 2 ст. (35-39,9 кг/м²), нарушение жирового обмена 3 ст. (40 кг/м² и более).

Изучался акушерско-гинекологический анамнез: особенности течения и исходы беременностей, паритет беременных, структура гинекологических заболеваний. Произведена оценка характера экстрагенитальной патологии, в том числе наличие хронических заболеваний.

2.2.2. Биохимическое исследование крови (лептин,С-пептид)

Биохимическое исследование сыворотки венозной крови проводилось на биохимическом автоматическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония) с помощью унифицированных тест-систем производства Cormay (Польша), Axis (Великобритания). Биохимические методы исследования включали оценку уровня глюкозы в крови у матери, проведения ПГТТ, исследование лептина и С-пептида. Забор венозной крови проводился в утренние часы натощак.

Диагностику нарушения углеводного обмена во время беременности рекомендуется провести в 2 фазы: при первом обращении беременной к врачу (1 фаза) и на 24–28-й неделе беременности (2 фаза).

Определение глюкозы венозной плазмы проводился только в лаборатории на биохимическом анализаторе. Забор крови производится в холодную вакуумную пробирку, содержащую консерванты фторид натрия (6 мг на 1 мл цельной крови), как ингибитор энлазы для предотвращения спонтанного гликолиза, и EDTA или цитрат натрия, как антикоагулянты. Пробирка помещается в лед. Затем немедленно (не позднее ближайших 30 минут) кровь центрифугируется для разделения плазмы и форменных элементов. Плазма переносится в другую пластиковую пробирку. В этой биологической жидкости и производится определение уровня глюкозы.

При проведении ПГТТ выполнялись следующие правила. Тест выполняется на фоне обычного питания, как минимум, в течение 3-х дней, предшествующих исследованию. Тест проводится утром натощак, после 8-часового ночного голодания. Последний прием пищи должен обязательно содержать 30-50 г. углеводов. Питье воды не запрещается. При проведении теста

пациентка должна сидеть. Курение до завершения теста, запрещается. Лекарственные средства, влияющие на уровень глюкозы крови (поливитамины и препараты железа, содержащие углеводы, глюкокортикоиды, β -адреноблокаторы, β -адреномиметики), по возможности, следует принимать после окончания теста.

ПГТТ не проводится:

- при раннем токсикозе беременности (рвота, тошнота);
- при необходимости соблюдения строгого постельного режима (тест не проводится до момента разрешения двигательного режима);
- на фоне острого воспалительного или инфекционного заболевания;
- при обострении хронического панкреатита или наличии демпинг-синдрома (синдром резецированного желудка).

Этапы выполнения ПГТТ:

- 1-й этап: После забора первой пробы плазмы венозной крови натощак, уровень гликемии измеряется немедленно, т.к. при получении результатов, указывающих на впервые выявленный сахарный диабет или ГСД, дальнейшая нагрузка глюкозой не проводится и тест прекращается.
- 2-й этап: При продолжении теста пациентка должна в течение 5 минут выпить раствор глюкозы, состоящий из 75 грамм сухой (ангидрита или безводной) глюкозы, растворенной в 250-300 мл теплой ($37-40^{\circ}\text{C}$) питьевой, негазированной (или дистиллированной) воды. При использовании моногидрата глюкозы для проведения теста, необходимо 82,5 г вещества. Начало приема раствора глюкозы считается началом теста.
- 3-й этап: Следующие пробы крови для определения уровня глюкозы венозной плазмы берутся через 1 и 2 часа после нагрузки глюкозой. При получении результатов, указывающих на ГСД после 2-го забора крови, тест прекращается.

Определение лептина и С-пептида венозной плазмы проводилось только в лаборатории на биохимическом анализаторе. Забор анализов проводился утром натощак в вакуумную пробирку, без добавок и антикоагулянтов, далее кровь в пробирке сворачивалась. Для отделения сыворотки от плазмы, использовалась центрифуга. Количественное определение концентрации лептина и С-пептида в

человеческой сыворотке, проводилось методом иммуноферментного анализа в микропланшетном формате.

2.2.3. Молекулярно-генетические методы исследования

Всем женщинам проводилось молекулярно – генетическое исследование методом пиросеквенирования с применением системы генетического анализа серии PyroMarkQ24.

В работе изучено 4 полиморфных вариантов локусов в генах, ассоциированных с СД 2 типа (таблица 4).

ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови, используя комплект реагентов «ДНК-сорб-В» производства ФГУН «Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора». Далее проводилась реакция аплификации с помощью комплекта праймеров Ампли Сенс Пироскрин производства ФГУН «Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» с последующей инкубацией ампликонов с частицами сефарозы, покрытыми стрептовидином. С использованием полуавтоматической вакуумно-фильтрационной станции (Vacuum Prep Workstation) проводилась щелочная денатурация ампликонов и серия отмывок с образованием одноцепочечного ПЦР-продукта, используемого как матрица для пиросеквенирующего синтеза.

Впоследствии, проводилась реакция пиросеквенирования и анализ полученных результатов. Детекция реакции пиросеквенирующего синтеза проводилась автоматически, в режиме реального времени, с помощью пиросеквенатора серии PyroMarkQ24.

Таблица 4- Исследуемые гены и полиморфизмы

Локус	Последовательность для анализа	Белковый продукт	Полиморфизм	SNT_ID	Анализ	Варианты Генотипа
KCNJ1 1	GCCA/GAGCCCAG GT	АТФ- зависимый калиевый канал	K23E C>T	rs5219	Обратный	CC CT TT
PPARG	G/CGTCAATAGGA	Фактор транскрипции и PPAR гамма	P12A C>G	rs1801282	Обратный	CC CG GG
TCF7L 2	C/TTATATAATTT	Фактор транскрипции и 7	IVS3 C>T	rs7903146	прямой	CC CT TT
TCF7L 2	GTC/AATTCTTGCC	Фактор транскрипции и 7	IVS4 G>T	rs12255372	Обратный	GG GT TT

2.2.4. Методы оценки фето-плацентарного комплекса

Внутриутробное состояние плода, оценивалось при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) с доплерометрией и кардиотокаграфии (Отделение функциональных и лучевых методов исследования ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ).

Ультразвуковое исследование проводилось в режиме реального времени на аппарате экспертного класса Voluson E8 Expert (General Electric Medical Systems) с цветным доплеровским картированием. Определяли основные фетометрические параметры: бипариетальный размер головки (БПР), диаметр живота (ДЖ), длина бедра (ДБ), толщина мягких тканей плода, а также локализацию, толщину, стадию структурности плаценты и проводили оценку количества околоплодных вод. К ультразвуковым признакам диабетической

фетопатии, согласно Российскому консенсусу «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», относят:

- крупный плод (размеры диаметра живота ≥ 75 перцентиля);
- гепато-спленомегалия;
- кардиомегалия и кардиомиопатия (КМП);
- двухконтурность головки плода;
- утолщение вследствие отека подкожного жирового слоя (п/к);
- увеличение шейной складки;
- впервые выявленное или нарастающее многоводие (при установленном диагнозе ГСД при исключении других его причин).

Проводилось изучение состояния плодово-маточного и маточно-плацентарного кровотока по нормативам Стрижакова А.Н. Для оценки состояния кровотока используют следующие основные показатели: пульсационный индекс в артерии пуповины и маточных артериях на УЗИ аппарате экспертного класса VolusoneE8 (GI).

Оценка состояния сердечной деятельности плода (кардиотокография) проводилась на аппарате Sonicaid Team Care / Trend. Оценивались: частота базального ритма, наличие акцелераций или эпизода LTV (вариабельность более 10 перцентиля нормативных значений для данного срока беременности), отсутствие децелераций более 20 уд/мин., stv более 5 м/сек., количество шевелений плода более 20 в час, что соответствовало критериям Доуза-Редмана.

2.2.5. Методы оценки состояния новорожденного

Характеристика состояния новорожденного включала : оценку по шкале Апгар (1 - 5 мин) на момент рождения (В.Апгар, 1953г.), определение весо-ростовых параметров, комплексное клинико-лабораторное обследование с проведением нейросонографии на 3-5 сутки на УЗ-аппарате Philips HD-15, датчики L 5-10 и C 3-6.

В первые сутки, для комплексной оценки физического развития новорожденного с учётом гестационного возраста, проводилась оценка по перцентильным шкалам (таблицы Дементьевой). В 1980 году Г.М. Дементьевой и Е.В.Короткой, разработаны два типа таблиц: сигмальные — с использованием средних статистических показателей основных параметров в зависимости от гестационного возраста и перцентильные — построенные с учётом частоты распределения показателей. Согласно статистическим данным, показатели в пределах $M \pm 2\sigma$ или P10 — P90 считаются нормальными для данного гестационного возраста, а показатели, отличающиеся в среднем от M на 2σ и более или выше P90 и ниже P10 — резко отличающимися от нормы.

2.2.6. Методы статистической обработки данных

Первичный анализ с расчетом средних значений, стандартных отклонений, стандартных ошибок для количественных переменных и частотного распределения для бинарных данных, был выполнен с использованием «Microsoft Office, Excel 2016».

Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 13.0, Biostat 3.03, Statgraphics 2.1. При нормальном распределении признака, были использованы методы оценки средних значений (M) и средней ошибки среднего (m); для оценки достоверности различий между группами использовали критерий Стьюдента, статистически значимыми считали различия, при уровне значимости $p < 0,05$, непараметрический критерий Манна-Уитни для оценки уровня отличий в сравниваемых группах числовых данных с распределением, отличным от нормального.

Различия между непараметрическими переменными проводились при помощи критерия χ^2 Пирсона (Person). Относительный риск оценивали, по показателю отношения шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом (95% CL). Нулевая гипотеза отвергалась при $p > 0,05$. Тест на соответствие

распределения генотипов закону Харди-Вайнберга в обеих выборках, проводили с помощью критерия χ^2 с использованием программы Hardy-Weinberge quilibrium.

Использовались методы корреляционного анализа, дискриминантного анализа (распознавания образов) для получения обобщенных (по совокупности признаков) параметров состояния здоровья.

Дискриминантный анализ использовался для принятия решения о том, по каким переменным (признакам, показателям) можно различить (дискриминировать) две или более возникающие совокупности (группы). В процессе дискриминантного анализа определялись коэффициенты решающего правила классификации (или прогноза состояния), сравнительная информативность каждого признака и вероятность правильной классификации (правильного прогноза) по совокупности признаков.

Для оценки ген-генных взаимодействий, ассоциированных с формированием патологического фенотипа, был использован метод снижения размерности – MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) и его модификации (GMDR, MB-MDR).

Расчет решающего правила прогноза, производился методом логистической регрессии в «STATISTICA 13».

Определение чувствительности (Se) и специфичности (Sp) всех переменных входящих в математическую модель, результирующего значения математической модели и выбор порога отсечения, вычислены в ROC анализе программы MedCalc.

Проверка математической модели проведена на экзаменационной выборке в модели нейронной сети программы «STATISTICA 13».

Данные об общем количестве выполненных исследований приведены в таблице 5.

Таблица 5- Общее количество выполненных исследований

Вид исследования	Количество исследований
общеклинические (ОАК, ОАМ, анализы мазка, бак.посев из цервикального канала)	372
Биохимические (Лептин, С-пептид)	248
Антропометрическое обследование (измерение роста, массы тела, подсчёт ИМТ)	372
молекулярно-генетическое исследование генов углеводного обмена	124
УЗИ с доплерометрией	124
Антропометрическое обследование новорожденного (вес, рост, оценка по Апгар).	124
всего исследований	1364

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ, АКУШЕРСКИЕ И МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

3.1. Клинико-анамнестическая характеристика и особенности течения беременности у пациенток исследуемых групп

Средний возраст пациенток с гипергликемией составил $33,69 \pm 5,55$ (от 22 до 45 лет), у пациенток с нормогликемией $28,49 \pm 6,24$, что говорит об отсутствии статистической значимости ($p > 0,05$). Распределение по возрастным группам (рисунок 3) у пациенток с диагностированным ГСД: в возрасте младше 24 лет 4,6% (4 из 87), 25-29 лет 17,2% (15 из 87), в возрасте 30-34 лет 36,8% (32 из 87), старше 35 лет 41,4% (36 из 87). Распределение по возрастам у пациенток группы сравнения было следующее: в возрасте младше 24 лет 24,3% (9 из 37), 25-29 лет 32,5% (12 из 37), в возрасте 30-34 лет 24,3% (9 из 37), старше 35 лет 18,9% (7 из 37).

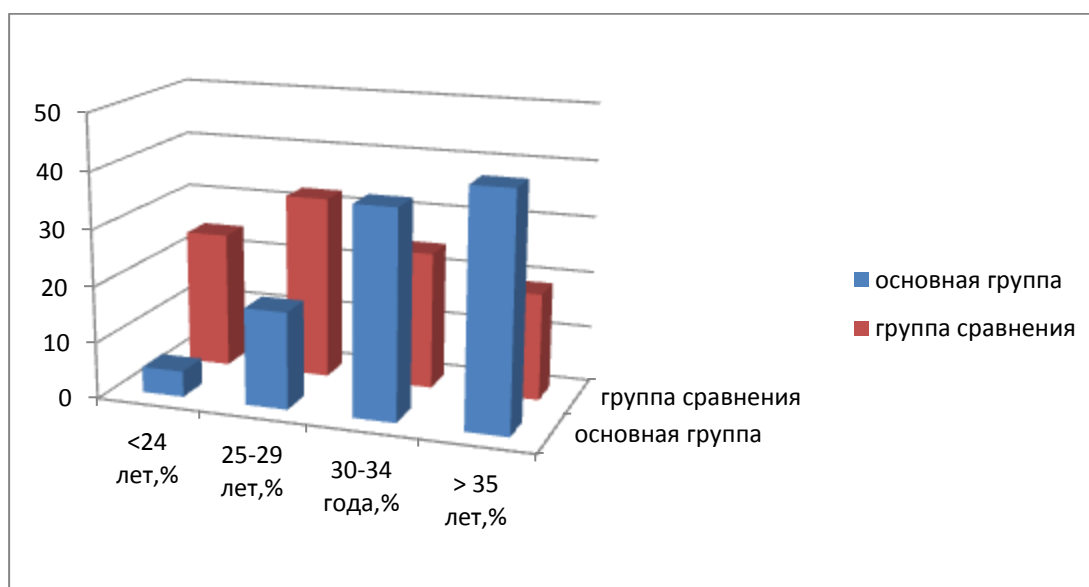


Рисунок 3-Распределение по возрастным группам пациенток и гипер- и нормогликемией

Медиана индекса массы тела (ИМТ) в I триместре беременности у пациенток основной группы составила $26,34 \pm 4,82$ кг/м², в группе сравнения составила

22,07±4,13 кг/м², что говорит об отсутствии статистически значимых отличий изучаемого показателя ($p>0,05$).

Показатель ИМТ (таблица 6) у пациенток с диагностированным ГСД с нормальной массой тела составляет 39% (34 из 87), с избыточной массой тела 40,3% (35 из 87), с ожирением I степени 12,7% (11 из 87), с ожирением II степени 8,0 % (7 из 87). Женщин с ожирением III степени выявлено не было. Показатели ИМТ у пациенток с нормогликемией, с нормальной массой тела составляет 81% (30 из 37), с избыточной массой тела 13,6% (5 из 37), с ожирением I степени 2,7% (1 из 37), с ожирением II степени 2,7% (1 из 37), с ожирением III степени выявлено не было.

Пациентки с избыточной массой тела в I триместре беременности встречались достоверно чаще – 40,3%, чем в группе сравнения – 13,6% ($p<0,05$).

Таблица 6 - Индекс массы тела у обследованных групп беременных в I триместре беременности

ИМТ, кг/м ²	Оценка	Основная группа (n=87)		Группа сравнения (n=37)	
		Кол-во	%	Кол-во	%
18,5-24,9	Норма	34	39	30	81
25,0-29,9	Избыточная масса тела	35	40,3*	5	13,6
30,0-34,9	Ожирение I степени	11	12,7	1	2,7
35,0-40,0	Ожирение II степени	7	8,0	1	2,7
Примечание: * различия статистически значимы, $p<0,05$					

Согласно полученным данным можно сделать вывод о том, что в основной группе преобладали пациентки старше 35 лет – 41,4%, с избыточной массой тела – 40,3%. В группе сравнения преобладали пациентки в возрасте 25-29 лет (32,5%) и с нормальной массой тела (81%).

При анализе соматического статуса пациенток исследуемых групп, достоверные отличия в частоте встречаемости хронических форм заболеваний внутренних органов, были выявлены по следующим показателям ($p < 0,05$) (таблица 7).

Таблица 7-Структура экстрагенитальной патологии у пациенток основной группы и группы сравнения

Изучаемый параметр патологии	Основная группа (n=87)		Группа сравнения (n=37)	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Болезни органов пищеварения (панкреатит, гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки и др.)	8	9,3	5	13,5
Болезни мочеполовой системы (пиелонефриты)	13	15,1	13	35,1*
Болезни системы кровообращения (артериальная гипертензия, вегетососудистая дистония)	17	19,8	4	10,8
Болезни органов дыхательной системы (бронхиты, бронхиальная астма)	5	5,7	1	2,7
Болезни щитовидной железы	12	13,8	2	5,4
Болезни крови и кроветворных органов (анемия)	15	17,4	12	32,4*
Болезни органов зрения (миопия, астигматизм, сосудистые изменения на глазном дне)	22	25,9	9	25,0

Примечание: * различия статистически значимы, $p < 0,05$

При анализе данных структуры экстрагенитальной патологии у пациенток с нормогликемией, преобладали хронические заболевания мочеполовой системы в виде пиелонефритов, вне обострения и болезни крови и кроветворных органов, в виде анемии – 35,1% и 32,4% соответственно, в сравнении с пациентками основной группы – 15,1 % и 17,4 % ($p < 0,05$).

Вредные привычки, в виде никотинозависимости, встречались только в основной группе – 8% (7 из 87).

Заболевания органов зрения в виде миопии, астигматизма, изменений на глазном дне у пациенток основной группы и группы сравнения, встречались с одинаковой частотой – 25,9%, против 25,0% соответственно ($p > 0,05$).

Болезни системы кровообращения в виде артериальной гипертензии, вегетососудистой дистонии, чаще встречались в основной группе – 19,8%, против группы сравнения – 10,9%, но достоверных отличий получено не было ($p > 0,05$).

Так, болезни органов пищеварения и органов дыхательной системы, встречались примерно с одинаковой частотой у пациенток основной группы и группы сравнения – 9,3% и 5,7%, против 13,5% и 5,7% соответственно ($p>0,05$).

Болезни щитовидной железы, несколько чаще встречались у пациенток с гипергликемией – 13,8%, у пациенток группы сравнения – 5,4%, однако достоверных отличий получено не было ($p>0,05$).

Анализ паритета пациенток исследуемых групп, выявил достоверные отличия по следующим показателям ($p<0,05$) (таблица 8).

Таблица 8-Акушерско-гинекологический анамнез у пациенток исследуемых групп

Патология	Основная группа (n=87)		Контрольная группа (n=37)	
	Кол-во.	%	Кол-во.	%
Первобеременные	10	11,5	4	10,8
Первородящие	16	18,3	7	18,9
Повторнородящие	71	81,6	30	81,1
Многорожавшие	12	13,8*	1	2,7
Регрессирующая беременность	11	12,6	5	13,5
Самопроизвольный выкидыш	14	16,1	6	16,2
Миома матки	8	9,2	5	13,5
Кесарево сечение в анамнезе	5	5,7	3	8,1
Аntenатальная гибель плода в анамнезе	2	2,3	1	2,7
Преждевременные роды в анамнезе	4	4,6	3	8,1

Примечание: * различия статистически значимы, $p<0,05$

Статистически значимые отличия, были выявлены в частоте встречаемости многорожавших, среди пациенток исследуемых групп. Так в основной группе пациентки с высоким паритетом встречались в 13,8 % (12 из 87), в группе контроля в 2,7% (1 из 37) ($p<0,05$).

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза женщин, исследуемых групп отмечено, что бесплодие встречалось у пациенток основной группы в 9,1 % (8 из 87), а в группе контроля данного факта зафиксировано не было.

Диагностированный ГСД в анамнезе и рождение крупных детей в анамнезе (более 4000 грамм) встречались только у пациенток основной группы – 11,5% (10 из 87) и 9,2% (8 из 87) соответственно. В группе сравнения данного факта зафиксировано не было. По остальным характеристикам группы были сопоставимы.

Анализируя распределение частоты выявления ГСД по триместрам, у пациенток основной группы, отмечается ранняя диагностика изучаемого осложнения, преимущественно в момент постановки на учет в женской консультации в I триместре беременности (рисунок 4)

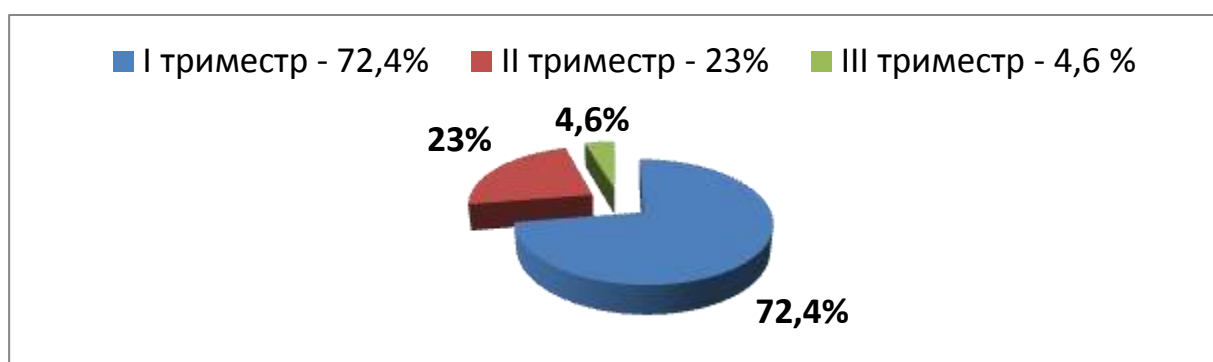


Рисунок 4- Частота выявления гестационного сахарного диабета по триместрам беременности

У большего числа беременных, диагноз ГСД был выставлен в I триместре беременности 72,4% (63 из 87), во II триместре у 23% исследуемых (20 из 87), а в третьем только у 4,6% (4 из 87), таким образом, имела место ранняя диагностика ГСД.

Характер наследственной предрасположенности имеет статистически значимые отличия ($p < 0,05$) (таблица 9). Так в основной группе частота встречаемости нарушений углеводного обмена по второй линии родства (бабушки, дедушки, двоюродные брат или сестра) – 27,6% (24 из 87), в группе контроля – 8,1% (3 из 37). Отсутствие отягощенной наследственной предрасположенности достоверно чаще встречалась в группе сравнения – 83,8% (31 из 37), нежели в основной группе 52,9% (46 из 87).

Частота встречаемости нарушений углеводного обмена по первой линии родства (мать, отец, брат, сестра) несколько чаще встречалась среди пациенток в

гипергликемией – 19,5% (17 из 87), в сравнении с группой сравнения – 8,1% (3 из 37), хотя достоверного отличия выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 9-Характер наследственной предрасположенности у пациенток исследуемых групп

Тип наследования	Основная группа (n=87)		Группа сравнения (n=37)	
	Кол-во	%	Кол-во	№
Наследственная предрасположенность, первая линия родства (мать, отец, брат, сестра)	17	19,5	3	8,1
Наследственная предрасположенность, вторая линия родства (бабушки, дедушки, двоюродные брат или сестра)	24	27,6*	3	8,1
Наследственная предрасположенность не отягощена	46	52,9	31	83,8*
Примечание: * различия статистически значимы, $p < 0,05$				

При анализе течения беременности у пациенток исследуемых групп статистически значимые различия были выявлены по следующим показателям ($p < 0,05$) (таблица 10)

Пациентки с гипергликемией достоверно чаще применяли препараты прогестерона (дидрогестерон) и составили 40,2 % (35 из 87) по сравнению с женщинами с нормогликемией, где препараты данной группы назначались в 16,2% случаев (6 из 37).

Беременные с резус-отрицательной группой крови и изоиммунизацией по АВО, встречались достоверно чаще в группе сравнения 24,3% и 31,5 % соответственно, в основной группе 9,2% и 2,3% соответственно ($p < 0,05$). Данный факт говорит о специфике ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ, на базе которого проведено исследование и специфике маршрутизации пациенток группы риска.

Таблица 10-Течение беременности у пациенток основной и группы сравнения

Исследуемый параметр	Основная группа, (n=87)		Группа сравнения, (n=37)	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Угроза выкидыша, ретрохориальная гематома,	4	4,6	3	8,1

отслойка хориона				
ИЦН	3	3,4	1	2,7
ХВМИ	2	2,3	3	8,1
Маловодие	1	1,1	1	2,7
Многоводие	3	3,4	1	2,7
Угроза преждевременных родов	8	9,2	4	10,8
Хроническая ПН, компенсированная,	10	11,5	8	21,6
Применение препаратов прогестерона (дидрогестерон)	35	40,2*	6	16,2
Резус отрицательная кровь,	8	9,2	9	24,3*
Изоиммунизация по системе АВО	2	2,3	13	31,5*

Примечание:* различия статистически значимы, $p < 0,05$

Ультразвуковые признаки диабетической фетопатии были выявлены среди пациенток с ГСД – 17,2% (15 из 87) случаев, преимущественно в III триместре беременности. У пациенток с нормогликемией, данного факта выявлено не было. По остальным показателям группы были сопоставимы.

Сравнивая течение беременности пациенток с ГСД и пациенток с нормогликемией, статистически значимых отличий по наличию осложнений гестации выявлено не было. Данный факт может свидетельствовать о том, что ранняя диагностика (преимущественно в I триместре) и своевременная коррекция нарушений углеводного обмена, приводит к улучшению течения беременности и снижает риск развития осложнений гестации до среднепопуляционного.

Таким образом, основную группу составили женщины, старше 35 лет с избыточной массой тела в I триместре беременности. Пациентки с ГСД в анамнезе, имели нарушения углеводного обмена в анамнезе и рождение крупных детей, весом более 4000 гр., а также роды более 3-х раз. Диагноз ГСД в 72,4% случаев устанавливался в I триместре беременности при постановке на учет в женской консультации. Препараты дидрогестерона достоверно чаще применялись в основной группе, что могло усугублять состояние инсулинорезистентности. В 17,2 % случаев течение беременности у пациенток с ГСД осложнилось выявлением ультразвуковых признаков ДФ в III триместре беременности.

3.2. Анализ способов родоразрешения и перинатальных исходов у пациенток исследуемых групп

Согласно проведенному анализу сроков родоразрешения у пациенток основной группы и группы сравнения, достоверных отличий выявлено не было ($p>0,05$) (таблица 11)

Таблица 11- Сроки родоразрешения в исследуемых группах

Срок	Основная группа (n=87)		Группа сравнения (n=37)	
	Кол-во	%	Кол-во	%
30,0 – 30,6 недель	0	0	0	0
31,0 – 31,6 недель	1	1,1	0	0
32,0 – 32,6 недель	2	2,35	0	0
33,0 – 33,6 недель	0	0	0	0
34,0 – 34,6 недель	2	2,35	0	0
35,0 – 35,6 недель	0	0	1	2,7
36,0 – 36,6 недель	1	1,1	0	0
Всего преждевременных родов	6	6,9	1	2,7
37,0 – 37,6 недель	3	3,4	2	5,4
38,0 – 38,6 недель	12	13,8	7	18,9
39,0 – 39,6 недель	20	23,1	9	24,3
40,0 – 40,6 недель	46	52,8	18	48,7
Всего срочных родов	81	93,1	36	97,3

Примечание:* различия статистически значимы, $p<0,05$

В основной группе, медиана срока родоразрешения составила 39 ± 2 недель. Преждевременных родов (30,0-36,6 недель) было 6,9% (6 из 87), срочных 93,1% (81 из 87). В группе сравнения, медиана срока родоразрешения составила 40 ± 2 недель. Преждевременных родов было в 2 раза меньше и составило 2,7% (1 из 37), роды в срок были у 97,3% пациенток (36 из 37). Достоверных отличий по приведенным показателям, зафиксировано не было ($p>0,05$). По приведенным данным можно сделать вывод, что большинство пациенток исследуемых групп, родоразрешилось в доношенном сроке беременности.

Сверхранных преждевременных родов не было ни в основной, ни в группе сравнения. Ранние преждевременные роды (до 33 недель 6 дней) составили 3,45 %

(3 из 87) в основной группе, в группе сравнения данного факта зафиксировано не было. Поздние преждевременные роды (34,0 – 36,6 недель) произошли в 3,45% (3 из 87) наблюдений в основной группе и в 2,7 % случаев (1 из 37) в группе сравнения. Причиной ранних преждевременных родов у пациенток с гипергликемией стало: прогрессирование плацентарной недостаточности – 3 случая. Причиной поздних преждевременных родов в основной группе явилось: УЗИ-признаки ДФ – 3 случая (3,5%), в группе сравнения: начало родовой деятельности при наличии рубца на матке – 1 случай (2,7).

На основании проведенного исследования установлено, что структура способов родоразрешения имела определенные особенности в основной группе и группе сравнения (таблица 12).

Таблица 12- Структура способов родоразрешения у пациенток исследуемых групп

Способ родоразрешения	Основная группа n=87		Группа сравнения n=37	
	Кол-во	%	Кол-во	%
роды через естественные родовые пути	61	70,1	22	59,5
Кесарево сечение	26	29,9	15	40,5*
Кесарево сечение в плановом порядке	20	23,0	12	32,4
Кесарево сечение в экстренном порядке	6	6,9	3	8,1

Примечание:* различия достоверны, $p < 0,05$

Так, в группе сравнения, частота проведенных операций кесарева сечения была достоверно выше и составила 40,5% (15 из 37), тогда как в основной группе, этот показатель составил 29,9% (26 из 87) ($p < 0,05$). Высокий процент оперативных родов в группе сравнения, объясняется наличием другой акушерской патологии, не связанной с нарушением углеводного обмена (таблица 13). Основным способом родоразрешения в исследуемых группах, явились роды через естественные родовые пути. У пациенток основной группы было в 70,1% случаев (61 из 87), в группе сравнения в 59,5% (22 из 37) ($p > 0,05$).

Большинству пациенток исследуемых групп, кесарево сечение выполнено в плановом порядке: в основной группе – 23,0% случаев (20 из 87), в группе сравнения - 32,4 % (12 из 37). В экстренном порядке оперативное родоразрешение

было произведено у женщин с гипергликемией в 6,9% (6 из 87), против группы сравнения – 8,1% (3 из 37) случаев соответственно (таблица 13).

Таблица 13- Показания к кесареву сечению в группах

Показания	Основная группа n=87		Группа сравнения n=37	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Показания к плановому кесареву сечению				
Рубец на матке от предыдущей операции КС	5	5,7	3	8,1
Неправильное членорасположение плода (тазовое)	1	1,1	4	10,8*
Соматическая патология (миопия высокой степени, СС заболевания)	3	3,4	3	8,1
Крупный плод (вес более 4000 гр)	3	3,4	1	2,7
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	4	4,6	1	2,7
Показания к экстренному кесареву сечению				
Аномалии родовой деятельности	4	4,6	2	5,4
Острая гипоксия плода	2	2,3	1	2,7

Примечание:* различия достоверны, $p < 0,05$

Достоверно отличалось, среди пациентов исследуемых групп, показание к плановому родоразрешению – это неправильное членорасположение плода: в основной группе – 1,1 % (1 из 20), в группе сравнения – 10,8 % (4 из 12) ($p < 0,05$). По остальным показателям группы были сопоставимы.

Наиболее частым показанием в оперативному родоразрешению в плановом порядке у пациенток основной группе, явился рубец на матке от операции кесарева сечения 5,7% (5 из 20), далее хроническая плацентарная недостаточность 4,6% (4 из 20). С одинаковой частотой показанием для родоразрешения послужили наличие соматической патологии – 3,4% (3 из 20) и крупный плод по данным УЗИ – 3,4% (3 из 20).

Среди пациенток с гипергликемией, одним из показаний для планового родоразрешения способом операции кесарева сечения, явились УЗИ- признаки ДФ 4,6% (4 из 20).

С одинаковой частотой показанием для оперативного родоразрешения в плановом порядке явились : наличие миомы матки – 2,7% (1 из 12), крупный плод по данным УЗИ – 2,7% (1 из 12) и хроническая плацентарная недостаточность – 2,7% (1 из 12).

Основным показанием для экстренного родоразрешения оперативным путем в обеих группах, явилась аномалия родовой деятельности и острая гипоксия плода, достоверного отличия выявлено не было ($p>0,05$). У пациенток основной группы, кесарево сечение в экстренном порядке было выполнено в связи с аномалией родовой деятельности – 4,6% (4 из 6), в группе сравнения – 5,4% (2 из 3) ($p>0,05$), в связи с острой гипоксией плода – 2,3 % (2 из 6) и 2,7 (1 из 3) соответственно.

Таким образом, основной способ родоразрешения пациенток основной группы в 70,1% случаев -это роды через естественные родовые пути и в 93,1 % случаев - роды срочные. Данный факт, указывает на компенсацию по углеводному обмену, удовлетворительному состоянию женщины и плода, что дало возможность пролонгировать беременность до максимально доношенного срока. В группе сравнения достоверно чаще ($p<0,05$) родоразрешение происходило способом операции кесарево сечения, что обусловлено спецификой маршрутизации, включенных в исследование женщин в данную группу.

3.3. Оценка перинатальных исходов у пациенток исследуемых групп

Большая часть детей от пациенток исследуемых групп, родились доношенными. В основной группе 93,1% (81 из 87), в группе сравнения 97,3% (36 из 37). Нормальная масса тела при рождении была у преобладающего числа детей, от пациенток с гипергликемией – 79,3,% (69 из 87), от пациенток с нормогликемией – 89,2% (33 из 37) ($p>0,05$) (таблица14).

Таблица 14- Общая характеристика новорождённых при рождении

Основные показатели	Основная группа (n=87)		Группа сравнения (n=37)	
	Кол-во	%	Кол-во	%
ребенок доношенный,	81	93,1	36	97,3
ребенок недоношенный,	6	6,9	1	2,7
нормальная масса тела,	69	79,3	33	89,2
Гипотрофия	4	4,7	1	2,7
Вес детей более 4000 гр	14	16,0*	3	8,1

Примечание: *различия достоверны, $p < 0,05$

Недоношенные дети от преждевременных родов у пациенток основной группы, составили 6,9 % (6 из 87), от пациенток основной группы – 2,7% (1 из 37), но статистически значимого отличия выявлено не было ($p > 0,05$).

Дети с низкой массой тела родились в 4,7% (4 из 87) случаев от пациенток с ГСД, в 2,7% (1 из 37) случаев от женщин группы сравнения ($p > 0,05$). Статистически значимым было отличие по рождению детей весом более 4000 грамм. У пациенток с ГСД рождение детей весом более 4000 грамм составило 16,0% (14 из 87), в группе сравнения – 8,1% (3 из 37) ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание тот факт, что у новорожденных от пациенток основной группы, постнатально диагностирована диабетическая фетопатия 3,5% (3 из 87), что объясняется наличием у матерей ГСД с субкомпенсацией по углеводному обмену.

Средний вес детей при рождении в основной группе составил $3722,0 \pm 450$, в группе сравнения $3410,0 \pm 320$ ($p > 0,05$) (таблица 15).

Таблица 15-Весо–ростовые показатели новорожденных от пациенток исследуемых групп

Основные показатели	Основная группа (n=87)	Группа сравнения (n=37)	P
Масса тела, гр.	$3722,0 \pm 450$	$3410,0 \pm 320$	$> 0,05$
Длина тела, см	$52,0 \pm 4,2$	$49 \pm 2,1$	$> 0,05$

Вес новорожденных в зависимости от срока родоразрешения у пациенток основной группы и группы сравнения имели свои особенности (таблица 16)

Таблица 16- Масса новорожденных от матерей в исследуемых группах в зависимости от срока родов

Срок родов, нед.	Масса новорожденного при рождении, грамм	
	Основная группа (n=87)	Группа сравнения (n=37)
37	3525* [3100-3780]	3130 [2740-3370]
38	3458 [2780-4200]	3289 [3050-3840]
39	3592* [2830-4200]	3293 [2690-3720]
40	3656 [2800-4400]	3544 [2880-4260]

Примечание: *различия достоверны, $p < 0,05$

Статистически значимая разница массы новорожденных, была выявлена при родоразрешении в 37 и 39 недель гестации у пациенток исследуемых групп ($p < 0,05$). Так средний вес новорожденных в сроке гестации 37 недель в основной группе составил 3525 [3100-3780] грамм, против группы сравнения 3130 [2740-3370] грамм. При родоразрешении в сроке беременности 39 недель, вес новорожденных от пациенток с гипергликемией составил 3592 [2830-4200], в группе сравнения 3293 [2690-3720] грамм.

Масса новорожденных в обеих группах при рождении в сроке беременности 38 и 40 недель, не имела статистически значимой разницы. Следует отметить, что вес плода от пациенток с ГСД был несколько выше, нежели в группе сравнения и составил соответственно 3458 [2780-4200] грамм и 3656 [2800-4400] грамм, против группы сравнения, где вес новорожденных составил, соответственно 3289 [3050-3840]грамм и 3544 [2880-4260] грамм.

Примечательно, что среди детей, родившихся в доношенном сроке беременности, статистически значимых отличий по массе плода между группами, выявлено не было. Это объясняется тем, что пролонгирование беременности было допустимо только у пациенток с компенсацией по углеводному обмену и без признаков ДФ.

При оценке состояния детей на первой и пятой минуте после рождения по шкале Апгар установлено (таблица 17), что в основной группе и группе сравнения максимальное число детей получили оценку 7/8 баллов, что определяет удовлетворительное состояние ребенка.

Таблица 17- Оценка степени тяжести асфиксии новорожденных при рождении на 1 и 5 минуте шкалы Апгар в исследуемых группах, (M±m)

Изучаемый параметр	Основная группа n=87		Группа сравнения n=37	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Удовлетворительное состояние (7/8 баллов по Апгар)	74	85,1	32	86,5
Умеренная гипоксия (6/7 баллов по Апгар)	9	10,35*	1	2,7
Гипоксия средней степени тяжести (5/6 баллов по Апгар)	3	3,45	3	8,1
Тяжелая гипоксия (3/4 баллов по Апгар)	1	1,1	1	2,7

Примечание: * различия достоверны, $p < 0,05$

Оптимальное состояние детей (7/8 баллов по Апгар) в обеих группах достоверно не отличались (таблица 17) и имеют следующий удельный вес: в основной группе 85,1% (74 из 87), в группе сравнения 89,1% (32 из 37). Рождение детей с умеренной гипоксией (6/7 баллов по Апгар) от пациенток исследуемых групп, имеет достоверные отличия: от женщин с ГСД составила – 10,35 % (9 из 87), от женщин с нормогликемией – 2,7 % (1 из 37) ($p < 0,05$).

Следует отметить, что частота встречаемости гипоксии средней степени тяжести и тяжелой гипоксии у новорожденных от женщин исследуемых групп, не имела статистически значимых отличий ($p > 0,05$) и по данным показателям, группы были сопоставимы.

Объем оказанной медицинской помощи и длительность стационарного лечения новорожденных основной и группы сравнения имела свои отличия (таблица 18).

Таблица 18-Структура оказания медицинской помощи новорожденным различных групп, (%)

Изучаемый параметр	Основная группа n=87		Контрольная группа n=37	
	Кол-во	%	Кол-во	%
Система мать и дитя	74	85,0	33	89,2
ПИН	10	11,5*	1	2,7
ОРИТН	3	3,5	3	8,1
ИВЛ	3	3,5	3	8,1
Детская клиника	4	5,7	5	13,5*

Примечание: *различия достоверны, $p < 0,05$

Достоверно отличалось оказание дальнейшей помощи новорожденным: в основной группе в 11,5% (10 из 87) случаев новорожденные достоверно чаще, переводились в ПИН на второй этап выхаживания, в группе сравнения – 2,7 % (1 из 37) ($p < 0,05$).

За большинством детей дальнейшее наблюдение осуществлялось по системе «мать и дитя», но достоверного отличия выявлено не было ($p > 0,05$). Наблюдение за новорожденными по системе «мать и дитя» от женщин с ГСД составили 85% (74 из 87), группы сравнения – 89,2 % (33 из 36).

В 3,5 % (3 из 87) случаев дети основной группы получали лечение в Отделении реанимации и интенсивной терапии, с применением технологии ИВЛ, дети группы сравнения в 8,1% (3 из 37) случаев, но достоверного отличия выявлено не было ($p > 0,05$).

Достоверное отличие выявлено, при оказании медицинской помощи новорожденным в условиях детской клиники на втором этапе выхаживания. В основной группе это 5,7% (4 из 87), в группе сравнения 13,5 % (5 из 37) ($p < 0,05$).

Таким образом, дети, рожденные от пациенток исследуемых групп в большинстве случаев рождались в доношенном сроке беременности, вес новорожденных от

женщин с ГСД имел тенденцию к макросомии, в сравнении с детьми от пациенток с нормогликемией.

При оценке степени тяжести асфиксии новорожденных, при рождении по 1 и 5 минуте шкалы Апгар в исследуемых группах, достоверно отличие было выявлено по частоте встречаемости умеренной гипоксии в основной группе 10,35% случаев, против группы сравнения 2,7% случаев. Новорожденные от женщин с ГСД достоверно чаще, переводились в палату интенсивного наблюдения. В 3,5% случаев среди новорожденных от женщин с гипергликемией постнатально была диагностирована ДФ, что говорит о субкомпенсации по углеводному обмену.

3.4. Оценка уровня концентрации лептин и С-пептида у пациенток исследуемых групп

Проведена сравнительная оценка лабораторных показателей в I триместре беременности у пациенток исследуемых групп.

Оценка секреции лептина у пациенток с гипергликемией и нормогликемией имела свои особенности. Для оценки работы клеток поджелудочной железы произведен анализ С-пептида натощак.

Выявлены достоверные отличия уровня лептина и с-пептида в исследуемых группах (таблица 19).

Таблица 19 - Сравнительная характеристика лептина и С-пептида у пациенток исследуемых групп

Параметры лабораторного показателя, нг/мл	Основная группа (n=87)	Группа сравнения (n = 37)	P
Лептин	54,63±4,958	33,36±4,349	0,00000034
С-пептид	2,45±0,167	1,13±0,145	0,00165

Примечание: *различия достоверны, p<0,05

Статистически значимыми были значения лептина натощак. Так у пациенток с ГСД значение лептина составляет $54,63 \pm 4,958$, у пациенток с нормогликемией $33,36 \pm 4,349$ ($p=0,00000034$).

Достоверные отличия были получены также по уровню С-пептида у женщин исследуемых групп. Так у пациенток основной группы значение С-пептида натощак составляет $2,45 \pm 0,167$, у пациенток с нормогликемией $1,13 \pm 0,145$ ($p=0,00165$).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что значения лептина и С-пептида достоверно выше, у пациенток с ГСД в I триместре беременности.

Нами был проведен анализ концентрации лептина и С-пептида в зависимости от ИМТ и возраста, и были получены следующие результаты.

Показатели лептина среди пациенток основной группы с ожирением I и II степени были достоверно выше и составили соответственно $59,63 \pm 7,24$ и $116,11 \pm 22,65$. В группе сравнения уровень лептина составил $14,27 \pm 0,03$ и $20,23 \pm 0,04$ соответственно ($p < 0,05$) (таблица 20).

Таблица 20-Значения лептина в исследуемых группах в зависимости от ИМТ

ИМТ	Оценка	Лептин, нг/мл		Р
		Основная группа (n=87)	Группа сравнения (n=37)	
18,5-24,9	Норма	$34,15 \pm 5,29$	$30,92 \pm 3,88$	0,31606
25,0-29,9	Избыточная масса тела	$60,84 \pm 9,35$	$54,41 \pm 21,40$	0,39765
30,0-34,9	Ожирение I степени	$59,63 \pm 7,24$	$14,27 \pm 0,03$	0,02333
35,0-40,0	Ожирение II степени	$116,11 \pm 22,65$	$20,23 \pm 0,04$	0,03403

Примечание: *различия достоверны, $p < 0,05$

Среди женщин исследуемых групп с нормальной массой тела и избыточной массой тела достоверных отличий по уровню лептина выявлено не было.

Оценка концентрации С-пептида в зависимости от ИМТ имела статистически значимые отличия (таблица 21) ($p < 0,05$)

Таблица 21- Значения С-пептида в исследуемых группах в зависимости от ИМТ

ИМТ	Оценка	С-пептид, нг/мл		Р
		Основная группа (n=87)	Группа сравнения (n=37)	
18,5-24,9	Норма	3,25±1,3	1,08±0,14	0,06146
25,0-29,9	Избыточная масса тела	8,87±5,35	1,58±0,73	0,03092
30,0-34,9	Ожирение I степени	9,38±5,05	1,02±0,01	0,02464
35,0-40,0	Ожирение II степени	4,66±0,45	0,567±0,001	0,0012

Примечание: *различия достоверны, $p < 0,05$

Концентрация С-пептида у пациенток с гипергликемией и избыточной массой тела, ожирением I и II степени достоверно выше и составляет $8,87 \pm 5,35$, $9,38 \pm 5,05$, $4,66 \pm 0,45$ соответственно, в группе сравнения $1,58 \pm 0,14$, $1,02 \pm 0,73$, $0,567 \pm 0,01$ соответственно.

Статистически значимого отличия у пациенток исследуемых групп с нормальной массой тела выявлено не было, у пациенток с ГСД – $3,25 \pm 1,3$, в группе сравнения – $1,08 \pm 0,14$ ($p > 0,05$).

Произведена оценка лептина и С-пептида в зависимости от возраста пациенток.

Статистически значимое отличие выявлено среди женщин основной группы в возрасте 25-29 лет и старше 35 лет и составляет $56,38 \pm 9,64$ и $55,83 \pm 8,56$ соответственно, в группе сравнения $29,82 \pm 6,57$ и $29,83 \pm 6,36$ ($p < 0,05$) (таблица 22). Достоверного отличия у пациенток с ГСД и нормогликемией в возрасте моложе 24 лет и 30-34 лет выявлено не было ($p > 0,05$) (таблица 22).

Таблица 22-Значения лептина в исследуемых группах в зависимости от возраста

Возраст, лет	Лептин, нг/мл		Р
	Основная группа (n=87)	Группа сравнения (n=37)	
<24	$35,11 \pm 2,52$	$29,37 \pm 6,93$	0,30225
25-29	$56,38 \pm 9,64$	$29,82 \pm 6,57$	0,02030
30-34	$54,91 \pm 8,42$	$44,81 \pm 13,32$	0,28258
>35	$57,83 \pm 8,56$	$29,83 \pm 6,36$	0,02812

Примечание: *различия достоверны, $p < 0,05$

Достоверно отличается уровень С-пептида по всем возрастным категориям и выше у женщин с гипергликемией, нежели в группе сравнения (таблица 23)

Таблица 23-Значения С-пептида в исследуемых группах в зависимости от возраста

Возраст, лет	С-пептид, нг/мл		Р
	Основная группа (n=87)	Группа сравнения (n=37)	
<24	2,06±0,62	1,14±0,12	0,02933
25-29	2,64±0,46	0,91±0,14	0,00162
30-34	2,23±0,27	1,24±0,45	0,04375
>35	2,61±0,26	1,38±0,45	0,02730

Примечание: *различия достоверны, $p < 0,05$

Таким образом, концентрация лептина и С-пептида достоверно выше у пациенток с ГСД, нежели в группе сравнения. Концентрация лептина в основной группе достоверно выше у женщин с ожирением I и II степени, что обусловлено его гиперпродукцией клетками жировой ткани у женщин с нарушением углеводного обмена. Так же уровень лептина достоверно выше женщин старше 35 лет, поэтому можно сделать вывод о том, что данный показатель выше, чем выше ИМТ и возраст пациенток. Уровень С-пептида достоверно выше у пациенток с ГСД вне зависимости от ИМТ и возраста, что говорит о более активной выработке инсулина β -клетками поджелудочной железы, в ответ на повышение уровня глюкозы.

3.5. Генетические и межгенные аспекты нарушений углеводного обмена у беременных женщин

С целью выявления генетической предрасположенности к развитию гестационного сахарного диабета, проведен сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов по полиморфным вариантам генов: KCNJ11 (K23E C>T), PPARG (P12A C>G), TCF7L2 (IVS3 C>T), TCF7L2 (IVS4 G>T), у женщин основной и группы сравнения. Распределение частот аллелей и генотипов

исследуемых полиморфизмов генов в основной и контрольной группах, соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

Для выявления ассоциации вариантных аллелей и генотипов по исследуемым локусам генов инсулинорезистентности, использовались общая и мультипликативная модели.

Анализ распределения генотипов по полиморфным локусам исследованных генов показал, значимость полиморфных маркеров KCNJ11 (K23E C>T), PPARG (P12A C>G) и TCF7L2 (IVS4 G>T), в риске формирования ГСД, так как в основной группе у женщин достоверно чаще встречались гомозиготы KCNJ11 CC по полиморфному маркеру KCNJ11 (K23E C>T) ($\chi^2=14,01$; OR=4,52; 95% CI=1,92-10,61; $p<0,0009$), гомозиготы PPARG CC по полиморфному маркеру PPARG (P12A C>G) ($\chi^2=10,68$; OR=4,34; 95% CI=1,72-10,94; $p<0,005$), гомозиготы TCF7L2 (IVS4) GG по полиморфному маркеру TCF7L2 (IVS4 G>T) ($\chi^2=13,50$; OR=4,69; 95% CI=1,87-11,81; $p<0,001$) (таблица 24).

Таблица 24 – Распределение частот генотипов полиморфных вариантов генов KCNJ11, PPARG, TCF7L2 в основной и контрольной группах

Генотипы	Основная группа	Контрольная группа	χ^2	P	OR	
	n = 87	n = 37			знач.	95% CI
KCNJ11 CC	0.714	0.356	14.01	0.0009*	4.52	1.92 – 10.61
KCNJ11 CT	0.143	0.460			0.20	0.07 – 0.55
KCNJ11 TT	0.143	0.184			0.74	0.25 – 2.20
PPARG CC	0.806	0.489	10.68	0.005*	4.34	1.72 – 10.94
PPARG CG	0.111	0.341			0.24	0.08 – 0.75
PPARG GG	0.083	0.170			0.44	0.12 – 1.63
TCF7L2 (IVS3) CC	0.750	0.659	1.17	0.56	1.15	0.65 – 3.72
TCF7L2 (IVS3) CT	0.139	0.159			0.85	0.28 – 2.57
TCF7L2 (IVS3) TT	0.111	0.182			0.56	0.17 – 1.82
TCF7L2 (IVS4) GG	0.811	0.477	13.50	0.001*	4.69	1.87 – 11.81
TCF7L2 (IVS4) GT	0.054	0.330			0.12	0.03 – 0.52

TCF7L2 (IVS4) ТТ	0.135	0.193			0.65	0.22 – 1.92
---------------------	-------	-------	--	--	------	-------------

Примечание: *различия достоверны, $p < 0,05$.

Статистически значимых отличий среди женщин с ГСД и группы сравнения по частотам встречаемости генотипов по полиморфизму TCF7L2 (IVS3 C>T), выявлено не было.

Анализ распределения аллелей исследуемых генов среди женщин с ГСД и контрольной группой показал, более высокую частоту встречаемости вариантного аллеля С полиморфного ДНК-локуса KCNJ11 (K23E C>T) в основной группе женщин ($\chi^2=8,66$; OR=2,59; 95% CI=1,36-4,94; $p < 0,05$) (таблица 25).

Таблица 25 – Распределение частот аллелей полиморфных вариантов генов KCNJ11, PPARG, TCF7L2 в основной и контрольной группах

Аллели	Основная группа	Группа сравнения	χ^2	P	OR	
	n = 87	n = 37			знач.	95% CI
KCNJ11 C	0.786	0.586	8.66	0.003*	2.59	1.36 – 4.94
KCNJ11 T	0.214	0.414			0.39	0.20 – 0.74
PPARG C	0.861	0.659	10.29	0.001*	3.21	1.53 – 6.70
PPARG G	0.139	0.341			0.31	0.15 – 0.65
TCF7L2 (IVS3) C	0.819	0.739	1.84	0.18	1.61	0.81 – 3.20
TCF7L2 (IVS3) T	0.181	0.261			0.62	0.31 – 1.24
TCF7L2 (IVS4) G	0.838	0.642	9.51	0.002*	2.88	1.44 – 5.75
TCF7L2 (IVS4) T	0.162	0.358			0.35	0.17 – 0.69

Примечание: * различия достоверны, $p < 0,05$

Аналогичная тенденция была выявлена и для полиморфизма P12A C>G гена PPARG: частота вариантного аллеля С гена PPARG была выше в основной группе по сравнению с группой сравнения ($\chi^2=10,29$; OR=3,21; 95% CI=1,53-6,70; $p<0,05$) (таблица 25).

Кроме того у женщин с беременностью, осложненной гестационным сахарным диабетом, с высокой степенью достоверности чаще встречались патологические аллели G гена TCF7L2 (IVS4 G>T), в отличие от группы сравнения ($\chi^2=9,51$; OR=2,88; 95% CI=1,14-5,75; $p<0,05$).

Других статистически значимых различий в частоте распределения аллелей по полиморфным локусам исследуемых генов, выявлено не было.

Таким образом, результаты молекулярно-генетического тестирования полиморфизма генов KCNJ11 (K23E C>T), PPARG (P12A C>G), TCF7L2 (IVS3 C>T), TCF7L2 (IVS4 G>T) у женщин основной и группы сравнения позволили выявить ассоциации исследованных генотипов KCNJ11 CC, PPARG CC и TCF7L2 (IVS4) GG с риском формирования ГСД пациентов группы риска.

Известным подходом для моделирования межгенных взаимодействий является биоинформатический метод сокращения многофакторной размерности (MDR).

Согласно результатам проведенного исследования, было установлено 7 генотипов повышенного риска и 15 генотипов пониженного риска развития ГСД (рисунок 5).

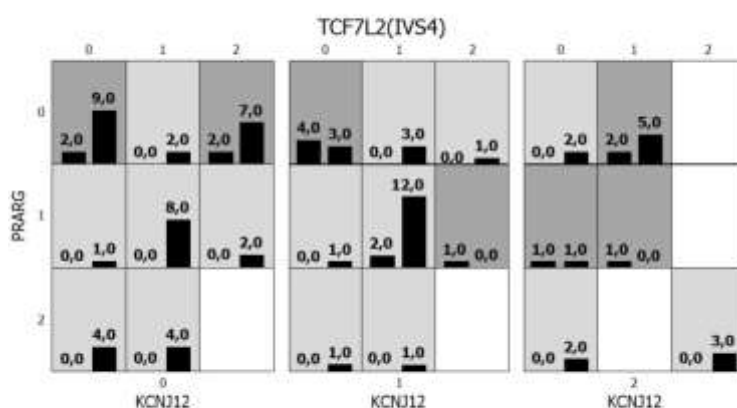


Рисунок 5- Межгенные взаимодействия в риске формирования ГСД

Примечания: * Квадраты темно-серого цвета – генотипы повышенного риска развития ГСД. Светло-серые квадраты – генотипы пониженного риска развития ГСД. Белые квадраты – отсутствие ассоциаций генотипов. Левые столбики – пациентки с ГСД; правые столбики – пациентки с нормогликемией

По данным многофакторного анализа была сформирована трехлокусная модель, представляющая собой совокупность из генотипов: KCNJ11 CT, PPARG CG и TCF7L2 (IVS4) GT, которая характеризовалась 86% чувствительностью и 65% специфичностью (таблица 26).

Таблица 26- Результаты анализа межгенных взаимодействий при ГСД

Компоненты модели	Критерий Вальда	P
1. KCNJ11 CT	6,46	0,012
2. PPARGCG	3,12	0,046
3. TCF7L2 (IVS4) GT	5,04	0,024
Модель	χ^2 22,84	<0,032

Проведенные исследования позволили выявить значимость полиморфизмов KCNJ11 (K23E C>T), PPARG (P12A C>G) и TCF7L2 (IVS4 G>T) в риске формирования ГСД.

Наличие в генотипе вариантного аллеля С, по полиморфному варианту KCNJ11, увеличивает шансы развития ГСД у беременных ($\chi^2=8,66$; OR=2,59; 95% CI=1,36-4,94; $p<0,003$). При этом риск развития данной патологии возрастает только при наличии гомозиготного генотипа KCNJ11 CC по полиморфному маркеру KCNJ11 (K23E C>T) ($\chi^2=14,01$; OR=4,52; 95% CI=1,92-10,61; $p<0,0009$). Аллель KCNJ11 T этого локуса оказывает протективный эффект в отношении данной патологии ($\chi^2=8,66$; OR=0,39; 95% CI=0,20-0,74; $p<0,003$).

Анализ результатов генотипирования женщин основной и группы сравнения по полиморфизму PPARC (P12A C>G) показал, что наличие в генотипе вариантного аллеля С - увеличивает шансы развития ГСД у беременных ($\chi^2=10,29$; OR=3,21; 95% CI=1,53-6,70; $p<0,001$). Как показало распределение объема генотипов по этому же локусу, риск развития ГСД возрастает только при наличии гомозиготного генотипа аллеля PPARC CC по полиморфному маркеру PPARC (P12A C>G) ($\chi^2=10,68$; OR=4,34; 95% CI=1,72-10,94; $p<0,005$). Аллель PPARC G наоборот обладает протективным эффектом в отношении данной патологии ($\chi^2=10,29$; OR=0,31; 95% CI=0,15-0,65; $p<0,001$).

Проведенные исследования показали значимость и полиморфного локуса TCF7L2 (IVS4 G>T) в наследственной предрасположенности к ГСД, так наличие в генотипе вариантного аллеля G, по полиморфному варианту TCF7L2, увеличивает шансы развития гестационного сахарного диабета у беременных ($\chi^2=9,51$; OR=2,88; 95% CI=1,44-5,75; $p<0,002$). Аллель TCF7L2T вероятно оказывает протективный эффект в отношении данной патологии ($\chi^2=9,51$; OR=0,35; 95% CI=0,17-0,69; $p<0,002$).

Распределение объема генотипов по этому же локусу показал, что риск развития ГСД возрастает только при наличии гомозиготного генотипа аллеля TCF7L2 (IVS4) GG по полиморфному маркеру TCF7L2 (IVS4 G>T) ($\chi^2=13,50$; OR=4,69; 95% CI=1,87-11,81; $p<0,001$).

Для учета возможного влияния различных комбинаций изучаемых генов на риск развития ГСД, был использован биоинформатический метод MDR (сокращение многофакторной размерности), позволивший выявить 7 генотипов

повышенного риска ГСД и 15 генотипов пониженного риска формирования ГСД и разработать трехлокусную модель генетической предрасположенности к данной многофакторной патологии, согласно которой комбинация трех генотипов по трем полиморфным вариантам генов KCNJ11 (K23E C>T), PPARG (P12A C>G) и TCF7L2 (IVS4 G>T), обуславливают повышенный риск ГСД.

3.6. Способ прогнозирования гестационного сахарного диабета у беременных женщин

С целью определения риска формирования ГСД, был вычислен прогностический индекс X по формуле, разработанной на основании дискриминантного анализа методом распознавания образов :

$$X = -17,2 + A * 0,036 + B * 0,57 + C * 0,051 + D * 0,088 + E * 0,54 + F * 1,34 + G * 0,72 + H * 0,38, \text{ где :}$$

A – возраст пациентки, лет;

B – количество беременностей в анамнезе;

C – прегестационный ИМТ – кг/м²;

D – лепнин, нг/мл;

E – с-пептид, нг/мл;

F – KCNJ11 (KCNJ11CC – 2; KCNJ11 CT – 1; KCNJ11 TT – 0);

G – PPARG (PPARG CC – 2, PPARG CT – 1, PPARG GG – 0);

H – TCF7L2 (IVS4) (TCF7L2 GG – 2; GT – 1, TT – 0).

Если значения $X < -1.5$ – низкий риск развития ГСД; если в диапазоне $-1.5 < X < 1.5$ – средний риск развития ГСД; если $X > 1.5$ – высокий риск развития ГСД. В расчете использовался дискриминантный анализ, так как зависимая переменная представляет собой не количественную, а номинальную переменную. Чувствительность метода составляет 73,56, специфичность 78,38, точность 83,84. При расчете прогностического индекса в основной группе и группе сравнения получены следующие значения X (таблица 27).

Таблица 27- Значения X при расчете прогностического индекса

Случай	Основная	Сравнение	Случай	основная	Сравнение
1	5,11	-11,55	45	2,40	
2	-2,13	-4,26	46	6,06	
3	0,75	2,73	47	-0,98	
4	10,48	2,52	48	6,44	
5	8,27	-1,03	49	6,20	
6	-2,77	-12,58	50	7,77	
7	1,98	2,69	51	6,25	
8	1,31	-8,56	52	9,17	
9	3,73	2,10	53	7,03	
10	1,68	-6,69	54	4,42	
11	9,12	-10,79	55	12,05	
Случай	Основная	Сравнение	Случай	основная	Сравнение
12	-1,63	-13,24	56	3,76	
13	1,08	-5,44	57	2,56	
14	4,69	1,54	58	7,17	
15	2,84	-7,75	59	8,51	
16	1,31	-11,21	60	-1,68	
17	0,17	1,64	61	4,59	
18	2,64	-9,32	62	3,82	
19	7,51	-11,95	63	4,02	
20	-2,27	-5,32	64	4,30	
21	3,08	-13,56	65	2,36	
22	6,40	-9,94	66	8,14	
23	5,51	-6,68	67	6,89	
24	6,83	-9,75	68	0,47	
25	-1,35	-8,21	69	8,10	
26	0,37	1,66	70	10,64	
27	7,92	-11,82	71	4,51	
28	1,16	-10,85	72	7,18	
29	7,40	-8,33	73	-1,72	
30	-1,64	3,42	74	6,68	
31	6,88	0,44	75	9,15	
32	3,72	-9,71	76	8,96	
33	5,98	-7,60	77	5,43	
34	-2,86	-10,90	78	6,99	
35	6,14	-13,41	79	3,88	
36	-1,86	-9,44	80	10,52	
37	3,13	-7,81	81	5,64	
38	7,23		82	6,24	
39	8,95		83	4,02	
40	8,63		84	8,48	
41	11,58		85	-2,05	

42	-2,65		86	1,10	
43	6,09		87	11,60	
44	-2,13				

В случае наличия риска развития ГСД значение X составило 4,43 при стандартном отклонении 3,95; минимальное значение -2,86 максимальное значение 12,05 (таблица 28, рисунок 6). При отсутствии риска развития гипергликемии при беременности значения X составило -6,46, при стандартном отклонении 5,56; минимальное значение -13,56, максимальное значение 3,42.

Таблица 28-Значение расчетного показателя X в исследуемых группах

Группа	Среднее	Минимальное	Максимальное	Стандартное отклонение
Основная	4,43	-2,86	12,05	3,95
Сравнение	-6,46	-13,56	3,42	5,56

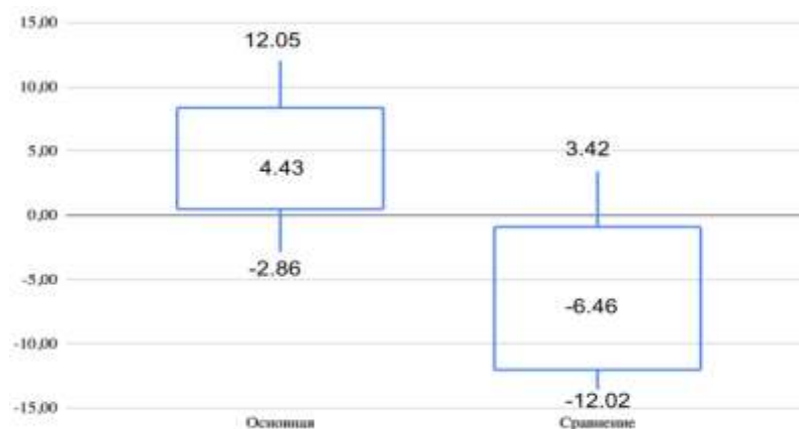


Рисунок 6-Значение расчетного показателя X в зависимости от состояния углеводного обмена

Выбор порога на точку отсечения и определения чувствительности (Se) и специфичности (Sp) результирующего значения X вычислены в ROC анализе программы MedCalc. Порог отсечения отбирался исходя из оптимального соотношения Se и Sp (таблица 29).

Таблица 29 – Результат теста на точку отсечения

Индекс	Чувствительность	Специфичность
...>-11	100	21,62
>-9	100	43,24
>-7	100	59,46
>-5	100	70,27
>-3	100	72,97
>-1.5	86,21	72,97
>-1	85,06	75,68
>-0.5	83,91	75,68
>0	83,91	75,68
>0.5	80,46	78,38
>1	79,31	78,38
>1.5	73,56	78,38
>3	65,52	97,30
>5	49,43	100,00
>7	28,74	100,00
>9	10,34	100,00
>11	3,45	100,00

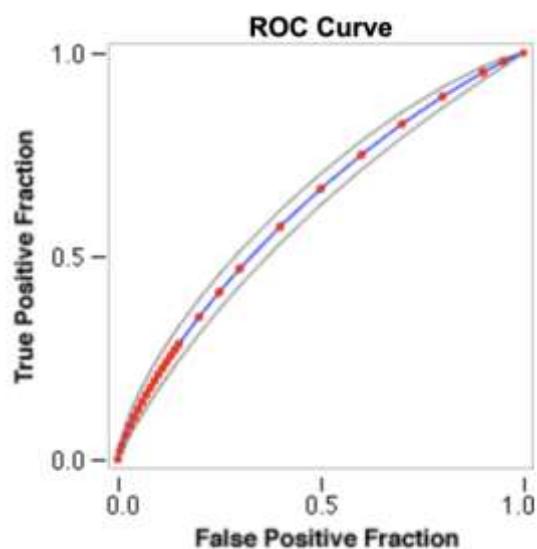


Рисунок 7- ROC – кривая интегрального показателя X

По результатам теста, точка отсечения равна 1,5. Чувствительность правила при значении $X > -1,5$ составила 86,21, а специфичность – 72,97. При значении $X > 1,5$ чувствительность метода составляет 73,56, специфичность 78,38.

Проверка правила проведена на экзаменационной выборке в модели нейронной сети (STATISTICA 13.3) (таблица 30).

Таблица 30–Проверка правила на экзаменационной выборке в модели нейронной сети

Возраст	k1	Количество релеванностей в анализе	k2	прегестационный ИМТ	k3	лептин	k4	с-пептид	k5	КСNJ1	k6	PARG	k7	ТСF7L2	k8	Const.B0	Результат (формула)	Риск ложной высылки (1 – да, 0 – нет)	Совпадение (1 – да, 0 – нет)
32	0,04	9	0,57	31,2	0,051	62,52	0,088	1,45	0,54	1	1,34	1	0,72	0	0,38	17,2	-0,98204	1	0
37	0,04	3	0,57	26	0,051	176,13	0,088	6,81	0,54	1	1,34	2	0,72	0	0,38	17,2	9,12484	1	1
33	0,04	6	0,57	25,3	0,051	26,13	0,088	0,302	0,54	2	1,34	1	0,72	0	0,38	17,2	-5,43918	0	0
33	0,04	3	0,57	36,4	0,051	106,77	0,088	5,58	0,54	1	1,34	1	0,72	1	0,38	17,2	2,40336	1	1
31	0,04	2	0,57	27,4	0,051	36,55	0,088	2,55	0,54	1	1,34	1	0,72	0	0,38	17,2	-6,8932	0	0
34	0,04	1	0,57	25	0,051	46,47	0,088	1,71	0,54	0	1,34	1	0,72	2	0,38	17,2	7,63824	0	0
34	0,04	8	0,57	29,3	0,051	191,98	0,088	2,42	0,54	0	1,34	2	0,72	2	0,38	17,2	10,47934	1	1
28	0,04	2	0,57	21,6	0,051	54,84	0,088	1,05	0,54	0	1,34	0	0,72	0	0,38	17,2	-8,55748	0	0
24	0,04	2	0,57	16,7	0,051	28,24	0,088	0,405	0,54	2	1,34	0	0,72	0	0,38	17,2	-8,96048	0	0
39	0,04	6	0,57	37,8	0,051	20,23	0,088	0,567	0,54	0	1,34	0	0,72	2	0,38	17,2	7,60178	0	0
33	0,04	4	0,57	24,3	0,051	85,76	0,088	0,88	0,54	1	1,34	0	0,72	2	0,38	17,2	2,37062	1	0
33	0,04	5	0,57	25,8	0,051	39,92	0,088	0,859	0,54	1	1,34	1	0,72	1	0,38	17,2	5,42938	0	0
26	0,04	1	0,57	24,1	0,051	16,65	0,088	1,01	0,54	2	1,34	2	0,72	0	0,38	17,2	-8,3343	0	0
22	0,04	3	0,57	26,6	0,051	40,34	0,088	2,76	0,54	0	1,34	0	0,72	1	0,38	17,2	7,92108	0	0
36	0,04	12	0,57	29	0,051	47,23	0,088	1,98	0,54	0	1,34	0	0,72	0	0,38	17,2	2,35956	0	0
28	0,04	4	0,57	18,8	0,051	10,26	0,088	0,18	0,54	0	1,34	0	0,72	0	0,38	17,2	-11,95312	0	0
33	0,04	2	0,57	28,2	0,051	31,75	0,088	1,78	0,54	0	1,34	2	0,72	1	0,38	17,2	-7,8586	0	0
27	0,04	2	0,57	17,7	0,051	16,67	0,088	0,26	0,54	0	1,34	0	0,72	0	0,38	17,2	-12,57794	0	0
41	0,04	2	0,57	22,5	0,051	20,81	0,088	1,37	0,54	0	1,34	1	0,72	1	0,38	17,2	9,76542	0	0
27	0,04	3	0,57	35,1	0,051	156,46	0,088	5,53	0,54	1	1,34	1	0,72	0	0,38	17,2	6,08678	1	1
36	0,04	3	0,57	24,2	0,051	35,21	0,088	0,799	0,54	1	1,34	1	0,72	1	0,38	17,2	-6,98986	0	0
39	0,04	13	0,57	27,8	0,051	23,43	0,088	4,4	0,54	1	1,34	1	0,72	0	0,38	-	-	1	0

																17,2	0,47036		
36	0,04	3	0,57	24,8	0,051	45,13	0,088	5,93	0,54	2	1,34	0	0,72	0	0,38	-	-	1	0
36	0,04	6	0,57	21,5	0,051	23,41	0,088	2,06	0,54	1	1,34	0	0,72	0	0,38	-	-	0	0
30	0,04	1	0,57	17,1	0,051	8,59	0,088	2,28	0,54	0	1,34	0	0,72	0	0,38	-	-	0	0
26	0,04	1	0,57	36	0,051	57,18	0,088	5,13	0,54	0	1,34	0	0,72	0	0,38	-	-	0	0
27	0,04	2	0,57	19,8	0,051	24,01	0,088	0,78	0,54	0	1,34	0	0,72	0	0,38	-	-	0	0
20	0,04	1	0,57	16,9	0,051	5,13	0,088	1,92	0,54	0	1,34	0	0,72	0	0,38	-	-	0	0
28	0,04	2	0,57	37	0,051	60,25	0,088	2,52	0,54	2	1,34	0	0,72	0	0,38	-	-	1	0
24	0,04	2	0,57	20,9	0,051	36,19	0,088	3,24	0,54	2	1,34	0	0,72	1	0,38	-	-	0	0



Предлагаемый способ прогнозирования риска развития ГСД, позволяет выявить группу риска среди беременных женщин с гликемией венозной плазмы натощак, менее 5,1 ммоль/л до 12 недель гестации, для определения дальнейшей тактики ведения (диетотерапия, увеличение физической активности, более частый патронаж) и, следовательно, снижение вероятности осложненного течения беременности и родов, неблагоприятные перинатальные исходы, характерный для данной патологии.

Материалы данной главы опубликованы :

1. Башмакова, Н.В. Гестационный сахарный диабет – генетические аспекты / Н.В. Башмакова, Т.Б.Третьякова, О.Б.Фролухина и др. // Проблемы репродукции.- 2019.- № 6.- С.22-28.
2. Пат. 2716268 Рос. Федерация Способ прогнозирования риска развития гестационного сахарного диабета у беременных женщин / Н.В.Башмакова, О.Б.Фролухина, Т.Б.Третьякова, Е.Г.Дерябина .-Москва, 2020.- 5с.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

4.1. Клинико-anamнестическая характеристика пациенток с гестационным сахарным диабетом в анамнезе

Через 4 года с момента родоразрешения у женщин с ГСД в анамнезе и у женщин без нарушения углеводного обмена при беременности, предлагалось пройти анкетирование и ответить на заданные вопросы. Авторские анкеты были разработаны в соответствии с принципами проведения социологических исследований и содержали вопросы на наличие нарушений углеводного обмена. Ответы женщин с нормогликемией показали, что нарушений углеводного обмена за указанный период выявлено не было, поэтому пациентки в дальнейшем не вошли в исследование. Среди женщин в анамнезе с ГСД были выявлены следующие показатели репродуктивной активности (рисунок 8).

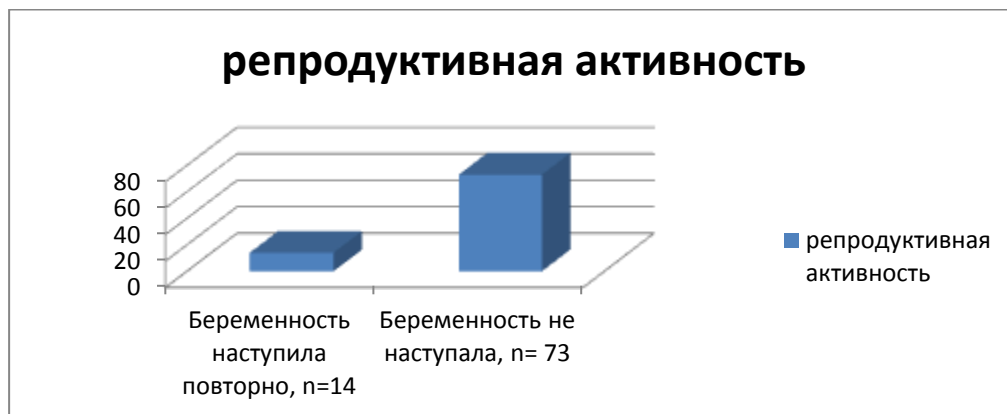


Рисунок 8- Показатели репродуктивной активности среди пациенток с ГСД в анамнезе

У 16% (14 из 87) опрошенных, в анамнезе регистрировались повторные эпизоды беременности. Повторная беременность осложнилась ГСД на диетотерапии у 57,1% (8 из 14), манифестный сахарный диабет дебютировал у 14,3% (2 из 14), беременность на фоне нормогликемии протекала у 28,6 % женщин (4 из 14) (таблица 31).

Таблица 31-Частота встречаемости нарушений углеводного обмена при последующих беременностях

Параметр	Повторно беременные, n=14	
	N	%
ГСД при последующих беременностях	8	57,1
Манифестный СД	2	14,3
Беременность на фоне нормогликемии	4	28,6

Среди женщин, у которых беременность не наступала, были выявлены следующие отдаленные неблагоприятные последствия нарушений углеводного обмена (таблица 32).

Таблица 32- Характер нарушений углеводного обмена у женщин после ГСД

Параметр	Беременность не наступала, n=73	
	n	%
СД 2 типа вне беременности	9	12,3
Предиабет вне беременности	5	6,9
Нарушений углеводного обмена выявлено не было	59	80,8

СД 2-го типа развился у 12,3 пациенток (9 из 73), предиабет установлен у 6,9% (5 из 73), нарушений углеводного обмена выявлено не было у 80,8% случаев (59 из 73).

Средний возраст женщин учитывался на момент анкетирования и составил среди пациенток с СД 2-го типа $34,88 \pm 3,55$ (от 34 до 43 лет), с предиабетом $37,4 \pm 4,25$ (от 33 до 45 лет), пациенток с ГСД 33,65 (от 30 до 40 лет). Распределение по возрастным группам представлено на рисунке 9. Распределение по возрастным группам среди пациенток с ГСД при последующих беременностях: в возрасте 25-29 лет 22,2 % (2 из 8), в возрасте 30-34 года 22,2% (2 из 8), в возрасте старше 35 лет 55,6% (4 из 8). Среди женщин с СД 2 типа распределение по возрастам было следующим: в возрасте 25-29 лет пациентов не было, в возрасте 30-34 года 33,4% (3 из 9), в возрасте старше 35 лет 66,6% (6 из 9). В возрастном диапазоне от 25 до 29 лет женщин с предиабетом не было, в возрасте

30-34 года 20,0% (1 из 5), в возрасте старше 35 лет 80,0% (4 из 5). В возрасте младше 24 лет, женщин с нарушением углеводного обмена выявлено не было.

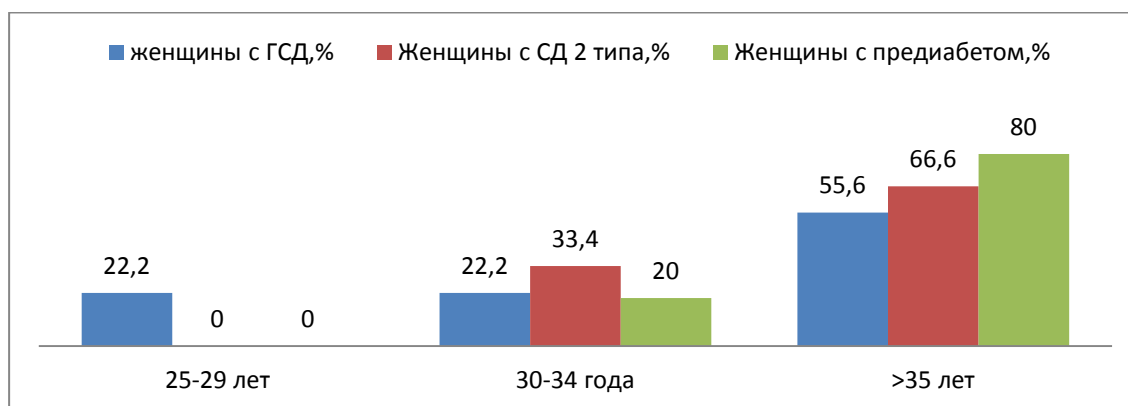


Рисунок 9-Распределение по возрастным группам пациенток с нарушением углеводного обмена

Медиана ИМТ среди женщин с ГСД составила $31,53 \pm 5,28$ кг/м², среди женщин с СД 2-го типа $34,18 \pm 4,75$ кг/м², среди пациенток с предиабетом $31,74 \pm 5,15$ кг/м². Женщин с нормальной массой тела выявлено не было. Все пациентки имели либо избыточную массу тела, либо нарушение углеводного обмена (таблица 33).

Таблица 33- Индекс массы тела женщин с нарушением углеводного обмена

ИМТ	Оценка	Женщины с ГСД (n=8)		Женщины с СД 2 типа (n=9)		Женщины с предиабетом (n=5)	
		Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
25,0-29,9	Избыточная масса тела	4	50	1	11,2	3	60
30,0-34,9	Ожирение I степени	3	37,5	4	44,4	0	0
35,0-40,0	Ожирение II степени	1	12,5	4	44,4	2	40

Показатель ИМТ среди пациенток с ГСД при последующих беременностях с избыточной массой тела составил 50% (4 из 8), с ожирением I степени 37,5 % (3 из 8), с ожирением II степени 12,5% (1 из 8). Избыточная масса тела среди пациенток с СД 2-го типа встречалась в 11,2% случаев (1 из 9), ожирение I степени выявлено в 44,4% (4 из 9), так же ожирение II степени было в 44,4 % (4 из 9). Индекс массы тела у пациенток с предиабетом, с избыточной массой тела

составил 60% (3 из 5), с ожирением II степени 40% (2 из 5), случаев с ожирением I степени зафиксировано не было.

Характер наследственной предрасположенности нарушений углеводного обмена имел следующие особенности (таблица 34).

Таблица 34-Характер наследственной предрасположенности у пациенток исследуемых групп

Тип наследования	Женщины с ГСД (n=8)		Женщины с СД 2 типа (n=9)		Женщины с предиабетом (n=5)	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Наследственная предрасположенность, первая линия родства (мать, отец, брат, сестра)	2	25	6	66,7	1	20
Наследственная предрасположенность, вторая линия родства (бабушки, дедушки, двоюродные брат или сестра)	6	75	3	33,3	4	80

Частота встречаемости нарушений углеводного обмена по первой линии родства (мать, отец, брат, сестра) среди женщин с ГСД при последующих беременностях составила 66,7 % (6 из 9), среди женщин с СД 2-го типа 25% (2 из 8), среди женщин с предиабетом 20% (1 из 5).

Наследование нарушений углеводного обмена по второй линии родства (бабушки, дедушки, двоюродные брат, сестра) у пациенток с ГСД составило 75% случаев (6 из 9), среди женщин с СД 2 типа 33,3% (3 из 9), среди женщин с предиабетом 80% (4 из 5).

При анализе соматического статуса пациенток с нарушением углеводного обмена были выявлены следующие показатели хронических форм заболеваний (таблица 35).

Таблица 35- Структура экстрагенитальной патологии у пациенток с нарушением углеводного обмена

Изучаемый параметр патологии	Женщины с ГСД (n=8)		Женщины с СД 2 типа (n=9)		Женщины с предиабетом (n=5)	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Болезни органов пищеварения (панкреатит, гастрит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки и др.)	1	12,5	1	11,1	0	0
Болезни мочеполовой системы (пиелонефриты)	1	12,5	1	11,1	1	20
Болезни системы кровообращения (артериальная гипертензия, вегетососудистая дистония)	2	25	3	33,3	1	20
Болезни органов дыхательной системы (бронхиты, бронхиальная астма)	1	12,5	1	11,1	0	0
Болезни щитовидной железы	1	12,5	3	33,3	1	20
Болезни крови и кроветворных органов (анемия)	1	12,5	3	33,3	1	20
Болезни органов зрения (миопия, астигматизм, сосудистые изменения на глазном дне)	2	25	2	22,2	1	20

Среди пациенток с ГСД при последующих беременностях чаще встречались болезни органов кровообращения (в виде артериальной гипертензии) и болезни органов зрения по 25% случаев (по 2 из 8).

Чаще, среди женщин с СД 2-го типа встречались болезни щитовидной железы, болезни системы кровообращения, болезни крови и кроветворных органов по 33,3% случаев (3 из 9).

С одинаковой частотой встречались болезни системы кровообращения, болезни щитовидной железы, болезни органов зрения, болезни мочеполовой системы в 20% случаев (по 1 из 5) у женщин с предиабетом. Болезней органов

пищеварения и органов дыхания у данной категории пациенток выявлено не было.

Анализ паритета пациенток исследуемых групп женщин имел следующие показатели (таблица 36).

Таблица 36-Акушерско-гинекологический анамнез у пациенток исследуемых групп

Патология	Женщины с ГСД (n=8)		Женщины с СД 2 типа (n=9)		Женщины с предиабетом (n=5)	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
Повторнородящие	8	100	9	100	5	100
Многорожавшие	4	50	9	100	5	100
Регрессирующая беременность	1	12,5	2	22,2	0	0
Медицинские аборт в анамнезе	2	25	5	55,6	4	80
Кесарево сечение в анамнезе	2	25	4	44,4	1	20
Аntenатальная гибель плода в анамнезе	0	0	0	0	0	0
Преждевременные роды в анамнезе	1	12,5	0	0	0	0
УЗИ признаки ДФ при предыдущие беременности в III триместре	2	25	2	44,4	2	40
ДФ у новорожденного при предыдущей беременности	0	0	1	11,1	0	0

По данным анамнеза все женщины с нарушением углеводного обмена были повторнородящие –100% случаев. Все женщины с сахарным диабетом 2 –го типа и предиабетом в 100% случаев имели высокий паритет, а пациентки с гестационным сахарным диабетом только в 50%.

У большего числа женщин с СД 2-го типа и предиабетом в анамнезе встречались медицинские аборты – 55,6 % (5 из 9) и 80% (4 из 5) соответственно.

Среди пациенток с ГСД при последующей беременности данный показатель составил 25% (2 из 8).

При предыдущих беременностях у женщин с сахарным диабетом 2-го типа в 44,4% случаев (2 из 9) были зафиксированы УЗИ-признаки диабетической фетопатии, у женщин с предиабетом в 40% (2 из 5) и у женщин с гестационным сахарным диабетом только в 25% случаев (2 из 8). При этом постнатально регистрировалась диабетическая фетопатия в 11,1% (1 из 9) случаев от женщин с сахарным диабетом 2 типа, а у женщин с предиабетом и гестационным сахарным диабетом данного факта зафиксировано не было.

Таким образом, у женщин перенесших ГСД, в последствии развиваются нарушения углеводного обмена в виде СД 2-го типа, предиабета, а у некоторых ГСД повторяется при последующих беременностях. Пациентки с диагностированным СД 2-го типа и предиабетом старше 35 лет с нарушением жирового обмена, в 100% случаев имеют высокий паритет.

4.2. Анализ межгенных взаимодействий отдаленных неблагоприятных последствий нарушений углеводного обмена у пациенток группы риска

С целью выявления генетической предрасположенности к развитию отдаленных последствий в виде нарушений углеводного обмена у пациенток основной группы, проведен сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов по полиморфным вариантам генов: KCNJ11 (K23E C>T), PPARG (P12A C>G), TCF7L2 (IVS3 C>T), TCF7L2 (IVS4 G>T), у женщин основной и контрольной групп.

При помощи метода MDR было произведено моделирование межгенных взаимодействий исследуемых генов. Согласно результатам проведенного исследования, была получена комбинация генотипов повышенного риска и пониженного риска развития отдаленных последствий нарушения углеводного обмена у женщин, в виде ГСД при последующих беременностях (рисунок 10), СД 2 –го типа (рисунок 11), предиабета (рисунок 12).

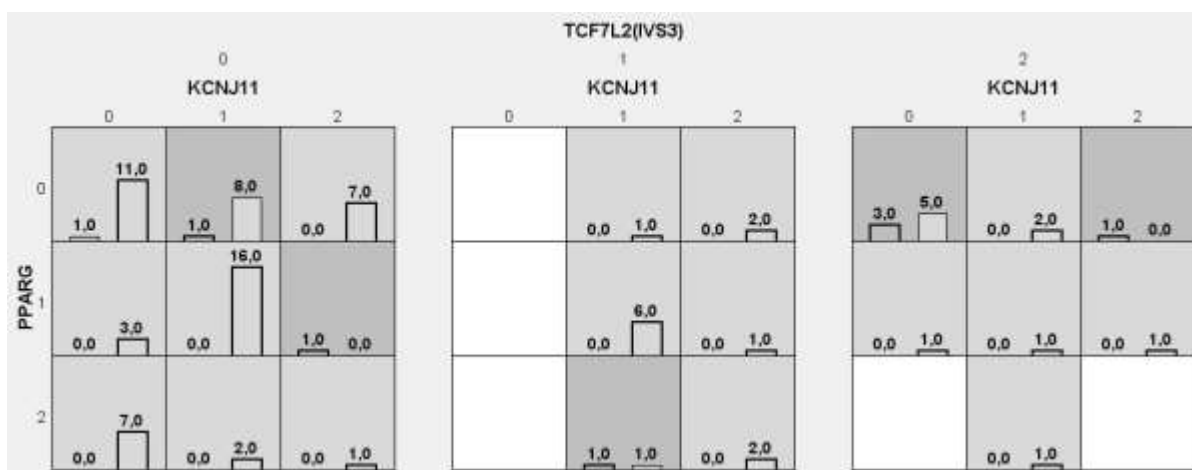


Рисунок 10 - Межгенные взаимодействия в риске формирования ГСД при последующих беременностях

Примечание: *Квадраты темно-серого цвета – генотипы повышенного риска развития ГСД при последующих беременностях. Светло-серые квадраты – генотипы пониженного риска развития ГСД при последующих беременностях.

Белые квадраты – отсутствие ассоциаций генотипов. Левые столбики – пациентки с ГСД при последующих беременностях; правые столбики – женщины, беременность которых не осложнилась ГСД.

Итого получено 5 генотипов повышенного риска развития ГСД при последующих беременностях и 17 генотипов пониженного риска развития ГСД при последующих беременностях.

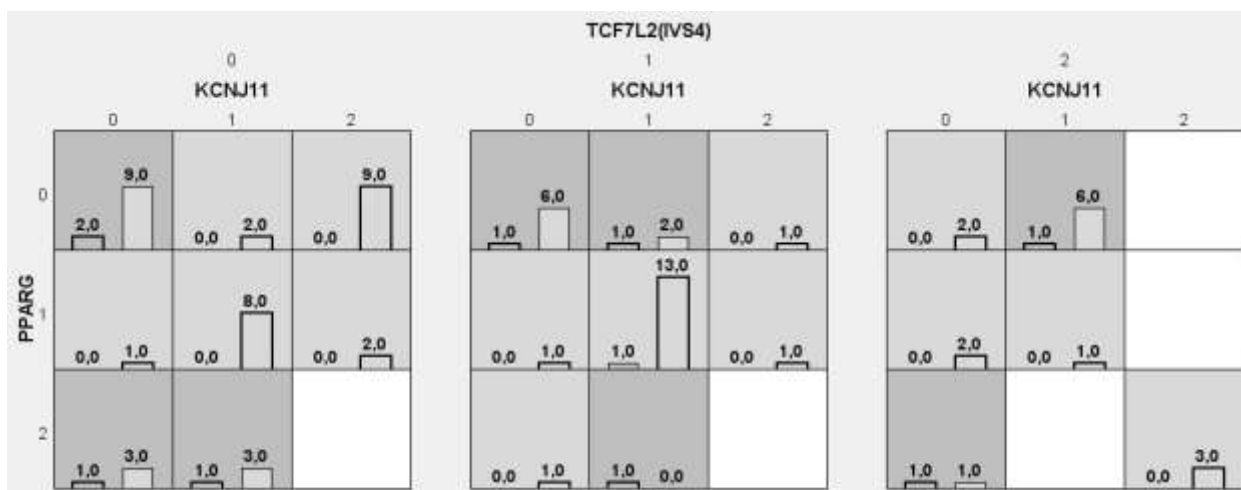


Рисунок 11-Межгенные взаимодействия в риске формирования СД 2 типа у обследуемых женщин

Примечания:*Квадраты темно-серого цвета – генотипы повышенного риска развития СД 2 типа. Светло-серые квадраты – генотипы пониженного риска развития СД 2 типа. Белые квадраты – отсутствие ассоциаций генотипов. Левые столбики – пациентки с диагностированным СД 2 типа; правые столбики – женщины без нарушений углеводного обмена

Итого получено 8 генотипов повышенного риска развития СД 2-го типа в будущем и 14 генотипов пониженного риска развития СД 2-го типа.

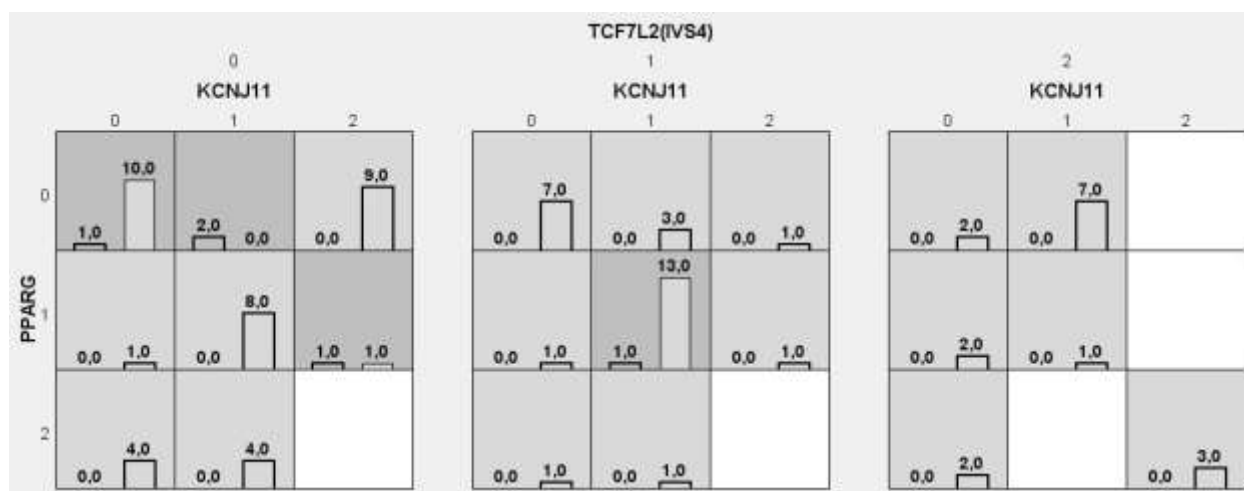


Рисунок 12- Межгенные взаимодействия в риске формирования предиабета у обследуемых женщин

Примечания:*Квадраты темно-серого цвета – генотипы повышенного риска развития предиабета. Светло-серые квадраты – генотипы пониженного риска развития предиабета. Белые квадраты – отсутствие ассоциаций генотипов. Левые столбики – пациентки с диагностированным предиабетом; правые столбики – женщины без нарушений углеводного обмена

Итого получено 4 генотипа повышенного риска развития предиабета у обследуемых женщин в будущем и 18 генотипов пониженного риска развития предиабета.

При использовании метода Model-Based-MDR (MB-MDR), в отличие от MDR, позволило анализировать межгенные взаимодействия, ассоциированные как с качественными (развитие конкретного заболевания), так и количественными признаками. Следует отметить, что метод MB-MDR обладает высокой статистической мощностью при наличии генетической гетерогенности [76,79].

При проведении MD-MDR анализа выделяют 3 категории генотипов – высокого риска, низкого риска и не влияющего на риск. Далее каждая полученная группа генотипов, сравнивается с двумя другими группами и в результате выделяют несколько генотипов, связанных с исследуемым фенотипом. Следует отметить, что программное обеспечение данного метода не даст возможности строить графики и дендограммы, поэтому была использована модификация MDR, это метод Generalized MDR [76,79]. Данный метод позволяет оценивать ассоциации качественных фенотипов с различными комбинациями генотипов и факторов среды в рамках 2х,3х, n-локусных моделей. Программное обеспечение метода GMDR позволяет построить график (дендограмму) и таким образом визуализировать рассматриваемые ген-генные взаимодействия, а также оценить характер этих взаимодействий (синергизм, антагонизм, аддитивное взаимодействие)

С помощью программы MDR, нами построены оптимальные трехлокусные модели межгенных взаимодействий генов инсулинорезистентности в зависимости от имеющего исхода у пациентов основной группы (таблица 37)

Таблица 37- Модели межгенных взаимодействий генов инсулинорезистентности пациенток основной группы

Модель	Точность предсказания	Воспроизводимость тестируемой модели	Отдаленные последствия нарушений углеводного обмена
KCNJ11 C, PPARGC, TCF7L2 (IVS3) C	86%	8/10	ГСД, при последующих беременностях
KCNJ11 C, PPARGC, TCF7L2 (IVS4) C	80%	8/10	СД 2 типа
KCNJ11 C, PPARGC, TCF7L2 (IVS4) C	100%	10/10	Предиабет

Исходя из максимальных значений коэффициента перекрестной проверки и точность предсказания для данного анализ, оптимальным межгенным взаимодействием для каждого исхода является трехкомпонентная модель. В возможности развития предиабета играет роль модель KCNJ11*С, PPARG*С, TCF7L2 (IVS4)*С, которая характеризуется 100% точностью предсказания (Testing balance daccuracy) и коэффициентом перекрестной проверки 10/10 (Cross Validation consistency).

Вклад каждого полиморфизма в риск развития нарушений углеводного обмена в будущем представили в виде дендограммы (А) и графа (В), демонстрирующие характер этих взаимодействий и их силу воздействия (рисунки 13,14,15).

А.



В.

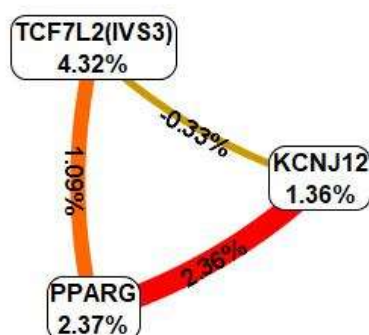


Рисунок 13-Дендограмма (А) и граф (В) ген-генных взаимодействий полиморфных локусов генов инсулинорезистентности при риске формирования отдаленных последствий в виде ГСД, у женщин основной группы

Примечания:*Направленность взаимодействия между генами-кандидатами при формировании фенотипа обозначаются линиями разного цвета: красного-выраженный синергизм, оранжевого – умеренный синергизм, синего – выраженный антогонизм, зеленого – умеренный антогонизм, коричневого – аддитивное взаимодействие. Сила и направленность взаимодействий представлены в % энтропии

По результатам MDR-анализа у пациенток основной группы с исходом в ГСД при последующих беременностях, была получена трехлокусная модель KCNJ11*С, PPARG*С, TCF7L2 (IVS3)*С (таблица 37), которая характеризуется 86% точностью предсказания (Testing balance daccuracy) и коэффициентом перекрестной проверки 8/10 (Cross Validation consistency).

Длинные линии в дендограмме (А) описывают слабую взаимосвязь между генами. Чем короче линии, соединяющие два предиктора, тем сильнее взаимодействие. Красные линии характеризуют наиболее сильные синергические взаимодействия. Согласно схеме (В) из трех анализируемых полиморфизмов наибольшим предсказательным потенциалом обладает полиморфизм TCF7L2 (IVS 3) – 4,32%. В тоже время оптимальным межгенным взаимодействием является двухлокусная модель PPARG*С, KCNJ11*С, на долю комбинации которых приходится 2,36% фенотипической энтропии, что демонстрирует выраженный синергический эффект полиморфизмов при формировании предрасположенности к развитию ГСД при последующих беременностях.

А.



В.

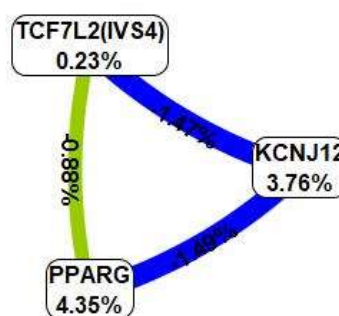


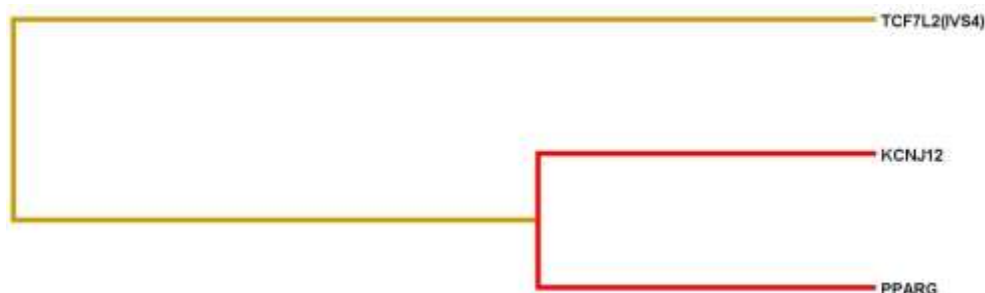
Рисунок 14-Дендограмма (А) и граф (В) ген-генных взаимодействий полиморфных локусов генов инсулинорезистентности при риске формирования отдаленных последствий в виде СД 2 типа, у женщин с гипергликемией при данной беременности

Примечания:*Направленность взаимодействия между генами-кандидатами при формировании фенотипа обозначаются линиями разного цвета: красного-выраженный синергизм, оранжевого – умеренный синергизм, синего – выраженный антогонизм, зеленого – умеренный антогонизм, коричневого – аддитивное взаимодействие.Сила и направленность взаимодействий представлены в % энтропии

По результатам MDR-анализа у пациенток основной группы с исходом в СД 2 типа, была получена трехлокусная модель KCNJ11*С, PPARG*С, TCF7L2 (IVS4)*С (таблица 37), которая характеризуется 80% точностью предсказания (Testing balance daccuracy) и коэффициентом перекрестной проверки 8/10 (Cross Validation consistency).

Длинные линии в дендограмме(А) описывают слабую взаимосвязь между генами. Синие линии характеризуют выраженный антогонизм взаимодействия. Согласно схеме (В) из трех анализируемых полиморфизмов наибольшим предсказательным потенциалом обладаем полиморфизм PPARG*С – 4,35 %, а оптимального межгенного взаимодействия выявлено не было. Взаимодействие генов между собой оказывает либо выраженный антогонизм, либо умеренный антогонизм на развитие данной патологии.

А.



В.

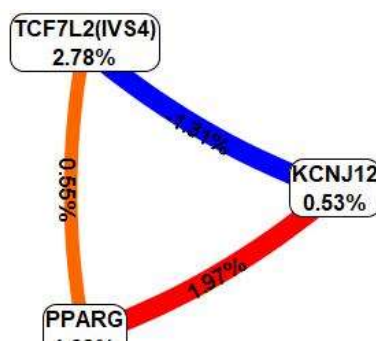


Рисунок 15-Дендограмма (А) и граф (В) ген – генных взаимодействий полиморфных локусов генов инсулинорезистентности при риске формирования отдаленных последствий в виде предиабета, у женщин с гипергликемией при данной беременности

Примечания: *Направленность взаимодействия между генами-кандидатами при формировании фенотипа обозначаются линиями разного цвета: красного-выраженный синергизм, оранжевого – умеренный синергизм, синего – выраженный антогонизм, зеленого – умеренный антогонизм, коричневого – аддитивное взаимодействие. Сила и направленность взаимодействий представлены в % энтропии

По результатам MDR-анализа у пациенток основной группы с исходом в ГСД при последующих беременностях, была получена трехлокусная модель KCNJ11*С, PPARG*С, TCF7L2 (IVS3)*С (таблица 37), которая характеризуется 100% точностью предсказания (Testing balance daccuracy) и коэффициентом перекрестной проверки 10/10 (Cross Validation consistency).

Длинные линии в дендограмме (А) описывают слабую взаимосвязь между генами (представлены оранжевым цветом). Чем короче линии, соединяющие два

предиктора, тем сильнее взаимодействие (красный цвет). Красные линии характеризуют наиболее сильные синергические взаимодействия. Согласно схеме (В) из трех анализируемых полиморфизмов наибольшим предсказательным потенциалом обладает полиморфизм TCF7L2 (IVS 4) – 2,78%. В тоже время оптимальным межгенным взаимодействием является двухлокусная модель PPARG*С, KCNJ11*С, на долю комбинации которых приходится 1,97% фенотипической энтропии, что демонстрирует выраженный синергический эффект полиморфизмов при формировании предрасположенности к развитию предиабета.

Таким образом, взаимодействие генов KCNJ11 и PPARG могут оказать максимальный эффект в риске развития отдаленных неблагоприятных последствий в будущем в виде предиабета.

На основе анализа MDR установлено, что не все изученные гены инсулинорезистентности вносят одинаковый вклад в риск формирования нарушений углеводного обмена в будущем. В риске развития ГСД при последующих беременностях наибольший процент энтопии имеет ген TCF7L2 (IVS4). В риске развития предиабета и СД 2-го типа наибольшим предсказательным потенциалом обладает ген PPARG. Выраженный синергический эффект в риске развития ГСД и предиабета демонстрируют гены PPARGC и KCNJ11 C. В риске развития СД 2-го типа аддитивного взаимодействия и синергизма между генами выявлено не было. При анализе ген-геного взаимодействия выявлено 5 генотипов повышенного риска по развитию ГСД в будущем, 8 генотипов повышенного риска развития СД 2-го типа и 4 генотипа повешенного риска развития преддиабета в будущем.

4.3. Способ прогнозирования риска развития отдаленных неблагоприятных последствий нарушений углеводного обмена у пациенток с гестационным сахарным диабетом в анамнезе

Для оценки развития отдаленных неблагоприятных последствий нарушения углеводного обмена в виде сахарного диабета 2-го типа и предиабет, был вычислен прогностический индекс Н по формуле:

$H = -11,64 + 2,52 * A + 0,64 * B + 0,73 * C + 0,34 * D + 1,9 * E + 0,11 * F$, где:

A – количество беременностей;

B – количество родов;

C – м/а в анамнезе;

D–KCNJ11 (KCNJ11CC – 0; KCNJ11 CT – 1;KCNJ11 TT – 2);

E–PPARG (PPARG CC – 0, PPARG CG – 1,PPARG GG – 2);

F - TCF7L2 (IVS3) (TCF7L2 CC – 0; CT – 1, TT – 2).

Если значение $H < 0$ – низкий риск развития нарушений углеводного обмена в будущем, если $H > 0$ – расценивается как высокий риск развития, указанных осложнений.

В расчете использовался дискриминантный анализ, так как зависимая переменная представляет собой не количественную, а номинальную переменную. Чувствительность метода составляет 87,57, специфичность 91,55, точность 89,56.

При расчете прогностического индекса среди пациенток с СД 2 типа и предиабетом, получены следующие значения Н (таблица 38)

Таблица 38- Значения Н при расчете прогностического индекса

Случай	Основная	Сравнение	Случай	Основная	Сравнение
1	1,54	-2,26	37		-8,34
2	7,69	9,65	38		-0,12
3	5,93	-3,17	39		-1,59
4	-0,12	-3,40	40		-3,17
5	6,92	-1,93	41		-5,30
6	2,72	-4,45	42		-0,03
7	4,04	-3,06	43		-0,76
8	6,07	-0,03	44		-4,03
9	7,30	-4,73	45		-3,28

10	-1,57	-2,36	46		-1,93
11	0,80	-1,72	47		-6,33
12	-1,36	0,32	48		-1,67
13	4,14	-5,30	49		-5,48
14	3,09	-5,52	50		-3,28
15		-4,73	51		-4,43
16		-2,23	52		-3,92
17		-6,10	53		-1,89
18		-4,96	54		-1,68
19		-5,23	55		-5,30
20		-2,18	56		-6,16
21		-5,24	57		-2,61
22		-1,93	58		-2,66
23		-6,78	59		-0,03
24		-4,88	60		-0,26
25		-3,00	61		-5,48
26		-4,62	62		-1,93
27		-5,72	63		-0,46
28		0,73	64		1,37
29		-6,78	65		-5,18
30		-8,68	66		-0,37
31		-5,30	67		1,64
32		-1,80	68		-4,98
33		-0,76	69		-2,34
34		-0,48	70		-2,05
35		-8,46	71		-1,04
36		1,40	72		-3,00

В случае наличия риска развития нарушений углеводного обмена в будущем значение H составило 3,37 при стандартном отклонении 3,37; минимальное значение -1,57 максимальное значение 7,69 (таблица 39, рисунок 16). При отсутствии риска развития гипергликемии в будущем значения H составило - 2,97 при стандартном отклонении 2,87; минимальное значение -8,68, максимальное значение 9,65.

Таблица 39- Значение расчетного показателя H в исследуемых группах

Группа	Среднее	Минимальное	Максимальное	Стандартное отклонение
С нарушением углеводного обмена в будущем	3,37	-1,57	7,69	3,17

Без нарушения углеводного обмена в будущем	-2,97	-8,68	9,65	2,87
--	-------	-------	------	------

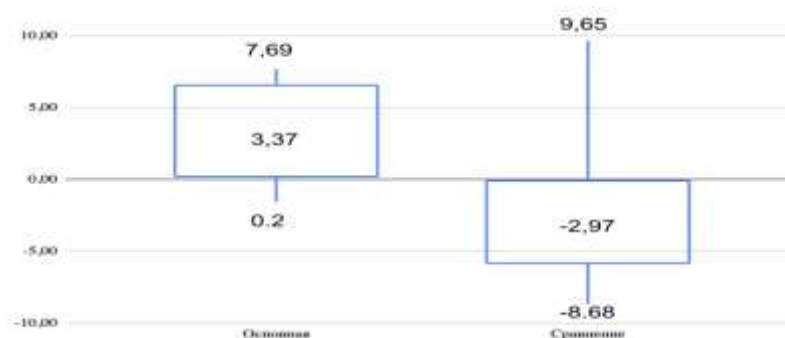


Рисунок 16 – Значение расчетного показателя Н в зависимости от состояния углеводного обмена в будущем

Выбор порога на точку отсечения и определения чувствительности (Se) и специфичности (Sp) результирующего значения Н вычислены в ROC анализе программы MedCalc. Порог отсечения отбирался исходя из оптимального соотношения Se и Sp (таблица 40)

Таблица 40 – Результат теста на точку отсечения

Индекс	Чувствительность	Специфичность
...>-11	100	0,00
>-9	100	0,00
>-7	100	4,23
>-5	100	26,76
>-3	100	49,30
>-1.5	92,86	76,06
>-1	91,71	77,46
>-0.5	88,71	80,28
>0	87,57	91,55
>0.5	78,57	92,96
>1	71,43	94,37
>1.5	71,43	97,18
>3	57,14	98,59
>5	35,71	98,59
>7	14,29	98,59
>9	0	98,59
>11	0	100,00

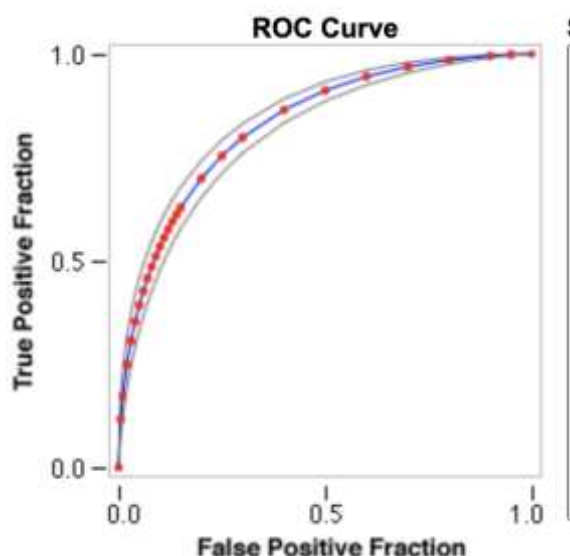


Рисунок 17 – ROC-кривая интегрального показателя Н

По результатам теста, точка отсечения равна 0. Чувствительность правила при значении $H > 0$ составила 87,57, а специфичность – 91,55

Проверка правила проведена на экзаменационной выборке в модели нейронной сети (STATISTICA 13.3) (таблица 41).

Таблица 41 – Проверка правила на экзаменационной выборке в модели нейронной сети

Количество беременностей	k1	Количество родов	k2	М/а в анамнезе	k3	КСН J1	k4	P P A R G	k5	T C F 7 L 2	k6	Const. B0	(формула) Результат	Риск осложнений (1 – да, 0 – нет)	Совпадение (1 – да, 0 – нет) прогноза и теста
3	2,52	2	0,64	0	0,73	1	0,34	0	1,9	0	0,11	-11,64	-2,46	0	0
2	2,52	2	0,64	0	0,73	0	0,34	1	1,9	2	0,11	-11,64	-3,2	0	0
2	2,52	2	0,64	0	0,73	2	0,34	2	1,9	0	0,11	-11,64	-0,84	1	0
7	2,52	2	0,64	5	0,73	0	0,34	0	1,9	0	0,11	-11,64	10,93	1	1
6	2,52	3	0,64	3	0,73	1	0,34	1	1,9	0	0,11	-11,64	9,83	1	1
2	2,52	1	0,64	0	0,73	0	0,34	0	1,9	0	0,11	-11,64	-5,96	0	0
4	2,52	2	0,64	1	0,73	0	0,34	2	1,9	0	0,11	-11,64	4,25	1	1
6	2,52	5	0,64	1	0,73	0	0,34	0	1,9	0	0,11	-11,64	7,41	1	1
2	2,52	2	0,64	0	0,73	2	0,34	0	1,9	1	0,11	-11,64	-4,53	0	0
3	2,52	2	0,64	1	0,73	1	0,34	1	1,9	0	0,11	-11,64	0,17	1	1
8	2,52	4	0,64	4	0,73	1	0,34	0	1,9	0	0,11	-11,64	14,34	1	1
1	2,52	1	0,64	0	0,73	0	0,34	1	1,9	0	0,11	-11,64	-6,58	0	0
6	2,52	3	0,64	1	0,73	0	0,34	1	1,9	0	0,11	-11,64	8,03	1	1
3	2,52	2	0,64	1	0,73	1	0,34	0	1,9	0	0,11	-11,64	-1,73	0	0
3	2,52	2	0,64	1	0,73	2	0,34	2	1,9	1	0,11	-11,64	2,52	1	1

8	2,52	3	0,64	0	0,73	0	0,34	2	1,9	0	0,11	-11,64	14,24	1	1
3	2,52	3	0,64	0	0,73	0	0,34	1	1,9	0	0,11	-11,64	-0,26	0	0
11	2,52	4	0,64	7	0,73	1	0,34	2	1,9	1	0,11	-11,64	28	1	1
2	2,52	2	0,64	0	0,73	0	0,34	2	1,9	0	0,11	-11,64	-1,52	0	0
2	2,52	2	0,64	0	0,73	2	0,34	0	1,9	1	0,11	-11,64	-4,53	0	0
3	2,52	1	0,64	1	0,73	2	0,34	0	1,9	0	0,11	-11,64	-2,03	0	0
4	2,52	2	0,64	0	0,73	0	0,34	0	1,9	2	0,11	-11,64	-0,06	0	0
3	2,52	1	0,64	0	0,73	1	0,34	2	1,9	2	0,11	-11,64	0,92	1	1
4	2,52	2	0,64	1	0,73	2	0,34	2	1,9	1	0,11	-11,64	5,04	1	1
5	2,52	2	0,64	2	0,73	0	0,34	2	1,9	0	0,11	-11,64	7,5	1	1
7	2,52	2	0,64	4	0,73	2	0,34	1	1,9	1	0,11	-11,64	12,89	1	1
3	2,52	3	0,64	0	0,73	0	0,34	0	1,9	0	0,11	-11,64	-2,16	1	0
1	2,52	1	0,64	0	0,73	2	0,34	1	1,9	0	0,11	-11,64	-5,9	0	0
12	2,52	4	0,64	8	0,73	0	0,34	0	1,9	0	0,11	-11,64	27	1	1
3	2,52	2	0,64	0	0,73	0	0,34	0	1,9	0	0,11	-11,64	-2,8	0	0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Число людей больных СД увеличивается с каждым годом, что является глобальной медицинской и социальной проблемой [45,69,89,90,92]. Согласно отчетам ВОЗ, 100 млн. людей имеют ту или иную форму гипергликемии. Количество женщин с ГСД растет год от года [30,32,34]. Целью разработанных клинических рекомендаций, является достижение течения и исходов беременности у женщин с ГСД, близким к таковым у здоровых [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10].

Согласно рекомендациям ADA, данным исследования HAPO-study, рекомендациям ВОЗ и данным клинических рекомендаций “Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение”, проанализированы наиболее часто встречающиеся факторы риска гипергликемии при беременности [20,26,27,30,37,40,45,48]. Авторы схожи во мнении, что ГСД это гетерогенное заболевание, но не все факторы риска вносят одинаковый вклад в формирование данной патологии [34,36,48,50,55,57,60,61,62,65,66,67,70].

Отмечается, что сам по себе возраст не увеличивает шансы на развитие гипергликемии при беременности [3,4,5,6,7,8]. Зато ожирение считается ключевым фактором риска развития изучаемой патологии. Доказано, что при ожирении уменьшается число рецепторов к инсулину на поверхности эффекторных клеток, что приводит к снижению связывания и уменьшению эффекта этого гормона [90,92,93,94]. По данным нашего исследования, в основную группу вошли женщины старше 35 лет с избыточной массой тела в I триместре беременности. Это может указывать на то, что возраст и избыточная масса тела в I триместре беременности являются факторами риска развития ГСД, что не противоречит данным научной литературы [40,41,42,43,44,45,90,92,93].

В анамнезе, в 11,5 % случаев женщины рожали крупных детей, в 9,2 % случаев предыдущие беременности осложнялись ГСД. Среди женщин основной группы, нарушения углеводного обмена наследовались по первой и второй линии

родства, что говорит о наследственной программе указанных нарушений в будущем.

Течение беременности при ГСД не имеет статистически значимых отличий от группы сравнения, что объясняется ранней диагностикой гипергликемии при беременности в I триместре в 72,4% случаев и своевременно начатой коррекцией углеводного обмена. Женщинам с ГСД достоверно чаще назначались препараты прогестерона (дидгорестерона), что могло усиливать состояние инсулинорезистентности.

Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что высокий паритет, наличие ГСД в анамнезе и рождение крупных детей в анамнезе могут являться факторами риска развития ГСД при последующих беременностях, что соответствует данным научной литературы.

В литературе указано, что выбор срока и способа родоразрешения обуславливается степенью компенсации углеводного обмена у женщины внутриутробным состоянием плода [50,51,55,60,70,73,77,78]. Основной способ родоразрешения пациенток основной группы в 70,1% случаев - это роды через естественные родовые пути и в 93,1 % случаев роды срочные. Данный факт указывает на компенсацию по углеводному обмену, удовлетворительному состоянию женщины и плода, что дало возможность пролонгировать беременность до максимально доношенного срока. В 6,9% случаев роды были преждевременные, в 3,45% случаев показанием для них явилось наличие УЗИ признаков ДФ.

Актуальность проблемы ГСД, так же обуславливается возможным патологическим действием гипергликемии на внутриутробное состояние плода. Авторы в своих исследованиях отмечают, что даже при компенсации по углеводному обмену, плод от матерей с ГСД находится в группе риска по развитию ДФ, частота которой колеблется в диапазоне 49-60% [40,43,90,99,102,110,114]. По данным нашего исследования частота ДФ, подтвержденная постнатально, составляет 3,5% случаев от всех живорождений. Низкий процент диагностированной ДФ объясняется ранней диагностикой ГСД,

преимущественно в I триместре беременности в 72 % случаев и своевременно начатой коррекцией углеводного обмена. У детей, рожденных от женщин с ГСД, достоверно чаще выявлена макросомия, что не противоречит данным научной литературы [100,101,104,105,110].

Проведенный анализ исследования лептина и С-пептида установил, что у пациенток основной группы данные параметры были достоверно выше, нежели в группе сравнения. Уровень лептина при беременности на фоне ГСД находится в диапазоне от 16,27 нг/мл до 191,98 нг/мл, среднее значение $54,63 \pm 4,958$ нг/мл, что достоверно выше, чем в группе сравнения $33,36 \pm 4,349$ нг/мл.

В современных клинических и лабораторных исследованиях установлено патогенетическое сходство между ГСД и СД 2-го типа. По данным научной литературы выявлены генетические предикторы развития сахарного диабета, что дало возможность предположить об общности генных сетей ГСД и СД 2 типа [50,52,53,54,55,56,57,60,77,79].

Проведенные исследования позволили выявить значимость полиморфизмов KCNJ11 (K23E C>T), PPARG (P12A C>G) и TCF7L2 (IVS4 G>T) в риске формирования ГСД.

Известно, что продукты гена KCNJ11 – это белки, участвующие в формировании АТФ-зависимых калиевых каналов. В β -клетках поджелудочной железы АТФ-зависимые калиевые каналы играют ключевую роль в регуляции секреции инсулина, индуцированной глюкозой, и являются мишенью для сульфонилмочевины (пероральное гипогликемическое средство, широко используемое в лечении сахарного диабета 2-го типа). Закрытие каналов и ингибирование их открытия, инициирует секрецию инсулина. При изменениях в этом гене (аллель 23К в гене KCNJ11) калиевые каналы остаются открытыми, несмотря на поступление глюкозы, вследствие чего не происходит достаточной стимуляции выхода инсулина в кровоток в ответ на гипергликемию [80,81,82,83,88,89,90].

Полученные результаты исследования выявили, что наличие в генотипе вариантного аллеля С, по полиморфному варианту KCNJ11, увеличивает шансы

развития ГСД у беременных, при этом риск развития данной патологии возрастает только при наличии гомозиготного генотипа KCNJ11 CC по полиморфному маркеру KCNJ11 (K23E C>T) [50,68,90].

Активаторы пролиферации пероксисом, такие как PPARG, связывают химические вещества, которые вызывают увеличение числа органелл, способствующих окислению жирных кислот. PPARG преимущественно экспрессируется в жировой ткани и участвует в дифференциации адипоцитов, а также определяет потребность мышечной ткани в глюкозе и ее чувствительность к инсулину. Умеренное ослабление функций этого рецептора (вариант 12A1a гена PPARG) сопровождается снижением инсулиновой сопротивляемости и повышением секреции инсулина β -клетками, что ведет к снижению риска развития сахарного диабета 2-го типа, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и атеросклероза [40,44,90].

Анализ результатов генотипирования женщин основной и группы сравнения по полиморфизму PPARG (P12A C>G) показал, что наличие в генотипе вариантного аллеля C увеличивает шансы развития ГСД у беременных. Как показало распределение объема генотипов по этому же локусу, риск развития ГСД возрастает только при наличии гомозиготного генотипа аллеля PPARG CC по полиморфному маркеру PPARG (P12A C>G).

Ген TCF7L2 кодирует T-клеточный транскрипционный фактор, участвующий в контроле гомеостаза глюкозы. При взаимодействии с белками Wnt сигнального пути продукт гена регулирует секрецию проглюкагона в энтероэндокринных клетках, что, в свою очередь, определяет глюкозоиндуцированную секрецию инсулина и регулирует созревание β -клеток поджелудочной железы из полипотентных стволовых клеток. Таким образом, повышение выработки продукта гена (T-аллель гена TCF7L2) приводит к нарушению толерантности к глюкозе и снижению секреции инсулина [110,111,112].

Проведенные исследования выявили значимость полиморфного локуса TCF7L2 (IVS4 G>T) в наследственной предрасположенности к ГСД. Так наличие

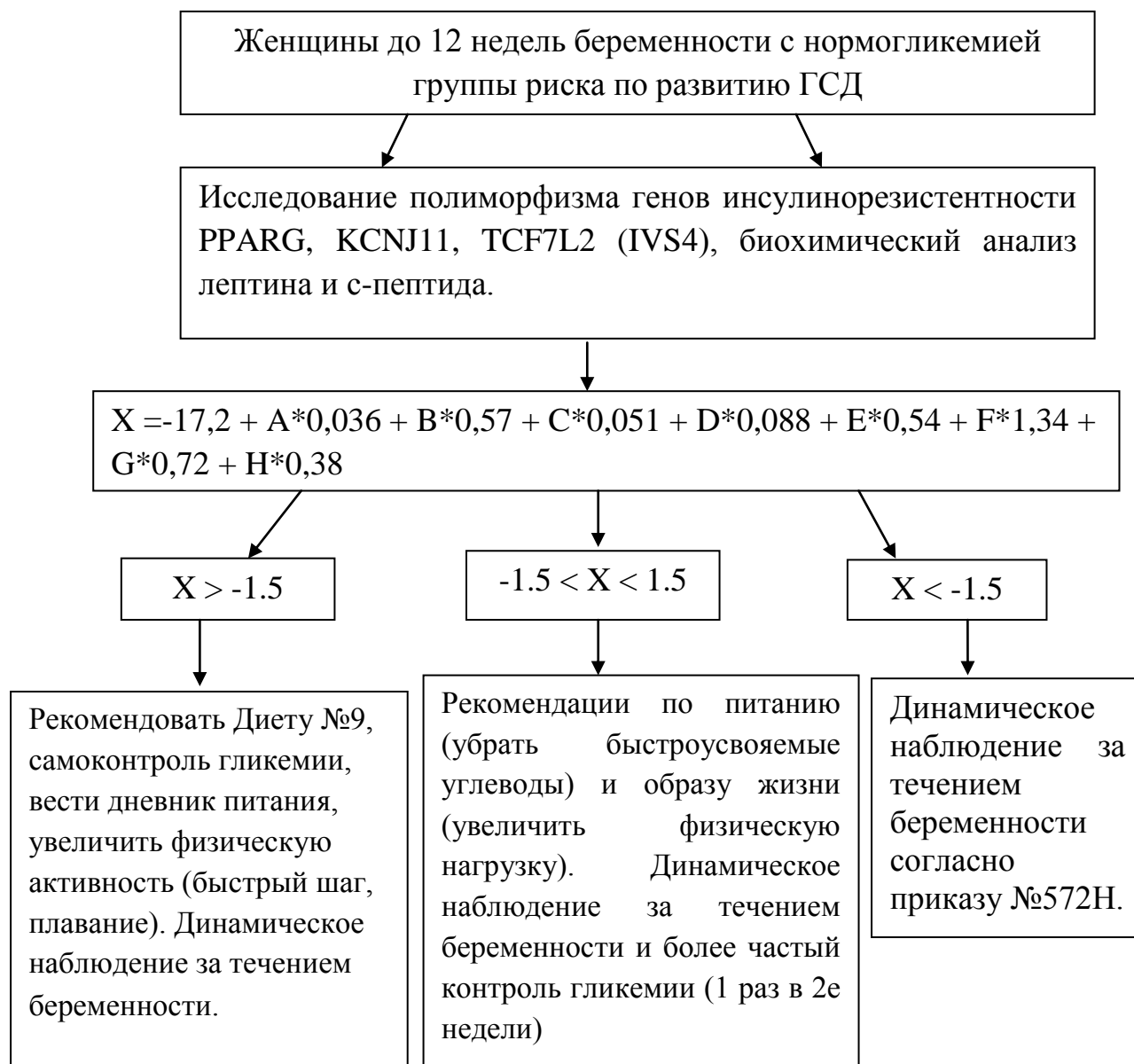
в генотипе вариантного аллеля G, по полиморфному варианту TCF7L2, увеличивает шансы развития ГСД, при этом риск развития возрастает только при наличии гомозиготного генотипа аллеля TCF7L2 (IVS4) GG по полиморфному маркеру TCF7L2 (IVS4 G>T).

Установлено влияние полиморфизма генов инсулинорезистентности и секреции инсулина на особенности углеводного обмена у пациенток с ГСД. Выявленная ассоциация вариантных аллелей и генотипов по полиморфным локусам KCNJ11 (K23E C>T), PPARG (P12A C>G) и TCF7L2 (IVS4 G>T), которые в сочетании с высоким уровнем лептина и с-пептида, могут привести к развитию ГСД у беременных женщин. Для учета возможного влияния различных комбинаций изучаемых генов на риск развития ГСД, был использован метод MDR, позволивший выявить 7 генотипов повышенного риска ГСД и 15 генотипов пониженного риска формирования ГСД и разработать трехлокусную модель генетической предрасположенности к данной многофакторной патологии.

По данным Российского консенсуса, одним из факторов риска развития ГСД является сама беременность и ассоциированная с ней инсулинорезистентность [11,13,14,15,16,17]. Поэтому, началом диагностики гипергликемии при беременности, является выявление групп риска по формированию данной патологии.

Проведенное исследование и полученные результаты, позволили разработать алгоритм прогнозирования риска развития ГСД у беременных до 12 недель с нормогликемией, на основе молекулярно-генетического тестирования генов углеводного обмена в сопряжении с исследованием лептина, С-пептида и данными анамнеза.

Алгоритм прогнозирования риска развития ГСД в I триместре беременности у женщин с нормогликемией



В научных исследованиях доказано, что ГСД является фактором риска отдаленных неблагоприятных последствий в будущем для женщины и ее потомства [20,47,90,91,92,101,102,104]. Такими осложнениями являются артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет 2-го типа. По некоторым данным научных публикаций, распространенность СД 2-го типа, у женщин перенесших ГСД, в будущем возрастает более чем в 7 раз.

Проведенный анализ отдаленных неблагоприятных последствий в виде нарушений углеводного обмена выявил, что у женщин с ГСД в анамнезе, спустя четыре года от момента родоразрешения развился СД 2-го типа в 12,3% случаев и в 6,9% случаев предиабет. При помощи метода MDR получена трехлокусная модель наследования нарушений углеводного обмена, выявлены генотипы повышенного и пониженного риска развития СД 2-го типа, обладающая 80% точностью предсказания и предиабета со 100% точностью прогноза.

Проведенное исследование и полученные результаты позволили разработать алгоритм прогнозирования риска развития СД 2-го типа и предиабета, на основе молекулярно-генетического тестирования генов углеводного обмена в сопряжении с данными анамнеза женщин, перенесших ГСД при предыдущих беременностях. Полученное правило прогноза позволило сформулировать алгоритм ведения женщин с ГСД после родоразрешения (рисунок 19).



Рисунок 19- Алгоритм прогнозирования развития отдаленных неблагоприятных последствий нарушений углеводного обмена у женщин с ГСД в анамнезе

Таким образом, эффективная диагностика ГСД должна базироваться на оценке анамнестических данных, формированию групп риска по развитию ГСД, своевременной лабораторной диагностики гипергликемии и неудовлетворительного течения диабета, исследование гормонального статуса и молекулярно-генетического типирования. Данный подход обеспечит контроль за течением ГСД, позволит своевременно начать коррекцию углеводного обмена, даст возможности произвести профилактику ante- и интра- и постнатальных

осложнений, а также снизит частоту оперативного родоразрешения, что в конечном итоге обеспечит профилактику отдаленных заболеваний, как у женщины, так и у ее потомства.

К перспективам дальнейшей разработки темы можно отнести более глубокий анализ нарушений углеводного обмена в будущем у женщин после ГСД, а также факторов риска (клинических, лабораторных, молекулярно-генетических) приводящих к ней.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-анамнестические особенности женщин, беременность которых осложнилась гестационным сахарным диабетом, характеризуются высоким индексом массы тела (25,0-29,0 кг/м²) в I триместре беременности, повышением уровня лептина и С-пептида (54,63±4,958 нг/мл.и 2,45±0,167 нг/мл. соответственно) при беременности, возрастом старше 35 лет, высоким паритетом и рождением детей с тенденцией к макросомии. Основными критериями декомпенсации углеводного обмена при поздних преждевременных родах у беременных с гестационным сахарным диабетом, являются УЗИ признаки диабетической фетопатии, которые подтверждены постнатально в 3,5% случаев. Нарушения углеводного обмена, после беременности на фоне гестационного сахарного диабета, могут сохраняться на протяжении нескольких лет и обуславливать такие неблагоприятные последствия, как предиабет в 6,9% и сахарный диабет 2 –го типа в 12,3% случаев.

2. Риск формирования гестационного сахарного диабета ассоциирован с носительством определенных генотипов: *KCNJ11 CC* ($\chi^2=14,01$; $OR=4,52$; 95% $CI=1,92-10,61$; $p<0,0009$), *PPARG CC* ($\chi^2=10,68$; $OR=4,34$; 95% $CI=1,72-10,94$; $p<0,005$) и *TCF7L2 (IVS4) GG* ($\chi^2=13,50$; $OR=4,69$; 95% $CI=1,87-11,81$; $p<0,001$). Прогностическая модель риска формирования гестационного сахарного диабета с учетом межгенных взаимодействий с 78,38% специфичностью и 73,56% чувствительностью, определяет риск формирования данной патологии.

3. Молекулярно-генетическими предикторами формирования нарушений углеводного обмена в виде предиабета и сахарного диабета 2-го типа после беременности на фоне гестационного сахарного диабета, являются определенные комбинации генов *KCNJ11*, *PPARG*, *TCF7L2 (IVS3)* в генотипе, позволяющие на основании правил прогноза с 87,57 чувствительностью и 91,55 специфичностью определить риск развития данных нозологии в будущем.

4. Разработанный алгоритм обследования пациенток с гестационным сахарным диабетом, предусматривает: выявление биохимических параметров нарушения метаболизма, определение молекулярно-генетических маркеров

нарушения углеводного обмена и по разработанному правилу прогноза с точностью 83,84% формировать группу риска развития гестационного сахарного диабета у беременных с нормогликемией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем женщинам с нормогликемией и клинико-анамнестическими факторами риска формирования гестационного сахарного диабета, в первом триместре беременности рекомендуется проводить молекулярно – генетическое исследование полиморфизмов генов *KCNJ11 (K23E C>T)*, *PPARG (P12A C>G)* и *TCF7L2 (IVS4 G>T)* и определение лептина и С-пептида.
2. В I триместре беременности, после клинико-лабораторного и молекулярно-генетического типирования необходимо оценить степень риска развития гестационного сахарного диабета у беременных, с гликемией натощак $<5,1$ ммоль/л, с использованием решающего правила и прогностического индекса X. Для оценки риска развития сахарного диабета 2-го типа и предиабета необходимо использовать решающее правило прогноза с прогностическим индексом H и ряд профилактических мероприятий, которые следует произвести при высоком риске развития указанных осложнений.
3. Всем беременным высокого риска развития гестационного сахарного диабета ($X > -1.5$) необходимо рекомендовать Диету №9, самоконтроль гликемии, вести дневник питания, увеличить физическую активность (быстрый шаг, плавание).
При определении у пациентки низкого риска развития гестационного сахарного диабета ($X < -1.5$), показано обычное динамическое наблюдение за течением беременности, согласно приказу №572Н.
4. Всем женщинам высокого риска развития предиабета и сахарного диабета 2-го типа в будущем ($H > 0$) будут даны рекомендации по снижению веса, правильному питанию, физической активности, периодическому самоконтролю гликемии и ежегодному консультированию эндокринолога по месту наблюдения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГСД – гестационный сахарный диабет

ДФ – диабетическая фетопатия

ИМТ – индекс массы тела

СД – сахарный диабет

ADA – Американская диабетологическая ассоциация

HAPO – Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes – гипергликемия и неблагоприятные исходы беременности

IDF – Международная диабетологическая федерация

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян, Э.К. Роль мелатонина в развитии гестационного сахарного диабета // Э.К.Айламазян, И.И.Евсюкова, М.И.Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней.- 2018.- № 1.- С.85-91.
2. Ахметова, Е.С. Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии / Е.С.Ахметова, Н.В.Ларева, В.А.Мудров //Журнал акушерства и женских болезней.- 2017.- № 4. –С.14-24.
3. ~~Баншмакова Н.В. Гестационный сахарный диабет — генетические аспекты/ Н.В.Баншмакова, Т.Б.Третьякова, О.Б.Фролухина, Е.Г.Дерябина // Проблемы репродукции. — 2019. — Т.25, № 6. С.22-28. СВОИ РАБОТЫ В СПИСОК НЕ ВКЛЮЧАЕМ ВСТАВИТЬ!~~
4. Блохин, Н.Г. Гестационный сахарный диабет/ Н.Г.Блохин, Д.М.Шевченко //Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева.- 2017.- № 2.-С.61-67.
5. Боровик, Н.В. Результаты использования новых критериев диагностики и лечения гестационного сахарного диабета /Н.В.Боровик, А.В.Тиселько, О.Н.Аржанова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2015. - № 4. - С. 21-25.
6. Ботоева, Е.А. Гестационный сахарный диабет. Осложнения периода гестации. Перинатальные исходы / Е.А.Ботоева, Т.В.Богомазова // Вестник Бурятского государственного университета.-2017.- № 4.- С.62-66.- (Сер.Медицина и фармация.)
7. Бурумкулова, Ф.Ф. Акушерские и перинатальные осложнения при гестационном сахарном диабете / Ф.Ф.Бурумкулова, В.А.Петрухин, Р.С. Тишенина и др.// Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 3. – С. 69-73.
8. Бурумкулова, Ф.Ф. Ранний ультразвуковой прогноз развития макросомии плода у беременных с гестационным сахарным диабетом / Ф.Ф. Бурумкулова,

- В.А.Петрухин, С.Н.Лысенко и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – №5. – С. 4-7.
9. Бурумкулова, Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра / Ф.Ф.Бурумкулова, В.А.Петрухин// Терапевтический архив.-2014.-№10.- С. 109-115.
10. Бурумкулова, Ф.Ф. Роль гипергликемии в формировании диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете / Ф.Ф.Бурумкулова, В.А.Петрухин, Ю.Б.Котов и др. // Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий : сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического Конгресса. - Москва, 2015. – С. 273.
11. Воевода, М.И. Молекулярная генетика MODY-диабета/ М.И.Воевода, А.А.Иванов, Е.В.Шахтшнейдер и др.// Терапевтический архив.-2016.-№ 4.- С. 117-124.
12. Гюева, О.А. Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев MODY с дигенным и олигогенным наследованием, выявленных по результатам высокопроизводительного параллельного секвенирования / О.А.Гюева, Н.А.Зубкова, Ю.В.Тихонович // Проблемы эндокринологии. – 2016. – № 6. - С. 20-27.
13. Гурьева, В.М. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом 2-го типа / В.М.Гурьева, Ф.Ф.Бурумкулова, В.А.Петрухин и др. // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 37. – С. 18-23.
14. Гурьева, В.М. Осложнения беременности у женщин с сахарным диабетом и возможности их коррекции / В.М.Гурьева, Ф.Ф.Бурумкулова, Т.С.Будыкина и др.// Альманах клинической медицины. – 2015. – №37. – С. 24-31.
15. Дерябина, Е.Г. Значимость уровня гликемии первого триместра для прогноза неблагоприятных исходов беременности при гестационном сахарном диабете/ Е.Г.Дерябина, Н.В.Башмакова, Д.М.Ларькин// Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий: сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического Конгресса. - Москва, 2015. – С. 276.

16. Дедов, И.И. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение : Российский крнсенсус / И.И.Дедов, В.И.Краснопольский, Г.Т.Сухих // Сахарный диабет. – 2012. – №2. – С. 2-6.
17. Доброхотова, Ю.Э. Состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с гестационным сахарным диабетом / Ю.Э.Доброхотова, А.П.Милованов, Л.Х.Хейдар и др. // Российский вестник акушера-гинеколога.- 2006.- № 5.- С.37-42.
18. Дедов, И.И. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации / И.И.Дедов, М.В.Шестакова, А.Ю.Майорова.- изд.9-е., доп.-Москва, 2019.-136 с.
19. Дерябина, Е.Г. Старая и новая концепции гестационного сахарного диабета: влияние на распространенность и перинатальные исходы / Е.Г.Дерябина // Сахарный диабет – пандемия XXI века : сборник тезисов VIII Всероссийского диабетологического Конгресса.- Москва, 2018 –С. 398.
20. Додхоева, М.Ф. Гестационный сахарный диабет: современный взгляд на актуальную проблему / М.Ф.Додхоева, Д.А.Пирматова // Вестник Авиценны.- 2018.- № 4.- С. 455-461.
21. Древаль, А.В. Гестационный сахарный диабет (по материалам скринингового исследования в Московской области) / А.В.Древаль, Т.П.Шестакова, И.В.Бунак// Альманах клинической медицины.-2016.- № 44.- С.406-413.
22. Епишкина-Минина, А.А. Гестационный сахарный диабет: современное состояние проблемы / А.А.Епишкина-Минина, М.Б.Хомошина, В.М.Грабовский и др. // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.-2018.- №3.-С.23-29.
23. Ермакова, Л.Б. Особенности гемодинамики в артерии пуповины у беременных с сахарным диабетом и у здоровых беременных /Л.Б.Ермакова, С.Н.Лысенко, М.А.Чечнева // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2016. — №4. — С. 54-60.
24. 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.А.Петрухин и др. // Сахарный диабет.-2018.- № 2. -С.92-98.

25. Зубкова, Н.А. Мутации в генах ядерных факторов гепатоцитов как редкая причина диабета у беременных / Н.А.Зубкова, Ф.Ф.Бурумкулова, В.А.Петрухин и др. // Сахарный диабет.-2019.- № 3.-С.274-280.

26. Зубкова, Н.А. Распространенность моногенных форм гестационного сахарного диабета, выявленных по результатам высокопроизводительного параллельного секвенирования / Н.А.Зубкова, Н.А.Макрецкая, Ф.Ф. Бурумкулова и др. // Сахарный диабет : от мониторинга к управлению : материалы II Российской мультидисциплинарной конференции с международным участием.- Москва, 2017.- С.46-48.

27. Карпова, А.Л. Уровень глюкозы в пуповинной крови у доношенных новорожденных / А.Л.Карпова, М.В.Нароган, А.В.Мостовой и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 2. – С. 54-56.

28. Ларькин, Д.М. Оптимизация акушерских и перинатальных исходов у пациенток с гестационным сахарным диабетом : дис. ... канд.мед.наук / Д.М.Ларькин.- Челябинск, 2016. –96 с.

29. Лебедева, М.А. Толщина подкожно-жировой клетчатки плода как предиктор макросомии / М.А.Лебедева, И.Г.Гагаева // Вестник рентгенологии и радиологии.- 2019.- №1.-С.29-31.

30. Литвиненко, И.А. Эффективность прогнозирования диабетической фетопатии у беременных с гестационным сахарным диабетом : дис. ... канд.мед.наук / И.А.Литвиненко. – Москва, 2012. – 86 с.

31. Лысенко, С.Н. Особенности формирования диабетической фетопатии: диагностика и оптимизация акушерской тактики: дис. ... канд. мед.наук / С.Н.Лысенко.- Москва, 2019.- 127с.

32. Лысенко, С.Н. Ультразвуковые предикторы формирования макросомии при гестационном сахарном диабете / С.Н.Лысенко, М.А.Чечнева, Ф.Ф.Бурумкулова и др. // Сахарный диабет.- 2019.-№ 4.- С.358-366.

33. Малышкина, А.И. Особенности гестационного периода и перинатальные исходы у женщин с гестационным сахарным диабетом / А.И.Малышкина, Н.В.Батрак // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – № 1. – С. 27-29.
34. Михалев, Е.В. Гормональные, электролитные нарушения и особенности гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом / Е.В.Михалев, О.М.Шанина, Т.В.Саприна // Сахарный диабет. – 2015. – №1. – С. 78-86.
35. Мищенко, О.И. Диабетическая фетопатия-патогенез, прогнозирование, перинатальные и неонатальные исходы / О.И.Мищенко, П.М.Крюков, К.Б.Мозес и др. //Мать и Дитя в Кузбассе.-2020.-№1.-С.4-9.
36. Мыльникова, Ю.В. Современные аспекты макросомии / Ю.В. Мыльникова, Н.В.Протопопова // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – №1. – С. 86-89.
37. Нейман, Е.Г. Особенности неонатального периода у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом / Е.Г.Нейман, Е.П.Шитьковская, Н. А.Ильенкова и др. // Сибирское медицинское обозрение. – 2014. – № 4. – С. 75-78.
38. Непсо, Ю.Р. Особенности течения беременности и родов у женщин с гестационным сахарным диабетом и дискоординацией родовой деятельности/ Ю.Р.Непсо, К.Э.Торосян, Г.А.Пенжоян и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4.- С.80-85.
39. Ордынский, В.Ф. Сахарный диабет и беременность. Пренатальная ультразвуковая диагностика: руководство для врачей / В.Ф.Ордынский, О.В.Макаров. – Москва : Видар-М, 2010. – 212 с.
40. Ордынский, В.Ф. Эхографические признаки диабетической фетопатии / В.Ф.Ордынский // Акушерство и гинекология. – 2010. – №5–6. - Р. 24-29.
41. Постникова, Н.А. Значение доплерометрической оценки кровотока в артериальных сосудах системы мать - плацента - плод у беременных с сахарным диабетом: дис. ... канд. мед. наук / Н.А.Постникова. – Москва, 2005. – 134 с.

42. Палышева, О.В. Гестационный сахарный диабет-еще одна маска метаболического синдрома? / О.В.Палышева, Г.А.Катайнаш, О.Б.Луканосвская и др. // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.- 2019.-№ 3.-С.32-37.
43. Рожкова, О.В. Возможности ультразвуковой диагностики диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете / О.В. Рожкова, И.Г.Брусенцов // Мать и Дитя в Кузбассе.-2020.-№1.-С.32-37.
44. Рожкова, О.В. Гестационный сахарный диабет: акушерские и перинатальные исходы (обзор литературы)/ О.В.Рожкова, О.В.Ремнева // Забайкальский медицинский вестник.- 2018.- № 3.- С.127-142.
45. Солодкова, И.В. Дети от матерей с сахарным диабетом. Сахарный диабет у новорожденных: клинические рекомендации (проект) / И.В.Солодкова, Л.Н.Мельникова, Н.В.Паршина и др. //Детская медицина Северо-Запада.- 2015.- № 3.- С.4-10.
46. Тиселько, А.В. Прогностическое значение гликемии натощак $\geq 5,1$ ммоль/л в оценке углеводного обмена у беременных / А.В.Тиселько, В.В.Потин, Н.В. Боровик и др. // Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий : сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического Конгресса.- Москва, 2015. - С. 283.
47. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В.Трухачева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 377 с.
48. Ультразвуковая фетометрия: справочные таблицы и номограммы / под ред. М.В.Медведева. – изд. 9-е, перераб. – Москва: Реальное время, 2010. – 60 с.
49. Харитоновна, Л.А. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом / Л.А.Харитоновна, О.В.Папышева, Г.А.Катайш и др. //Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2018.-№ 3.- С.26-31.
50. Холин, А.М. Подходы к стандартизации фетометрии в России: проект «INTERGROWTH-21» и его внедрение / А.М.Холин, А.И.Гус, З.С.Ходжаева и др. // Акушерство и гинекология.-2018.-№ 9.-С.170-175.

51. Черепнина ,А.Л. Крупный плод: современная тактика ведения беременности и родов. Перинатальные исходы: дис. ... канд. мед. наук / А.Л.Черепнина.– Москва, 2006. – 126 с.
52. Якорнова, Г.В. Особенности ранней адаптации детей от матерей с гестационным сахарным диабетом/ Г.В.Якорнова, Н.В.Башмакова, О.И.Колтунова и др. // Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий : сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического Конгресса.- Москва, 2015. - С. 287-288.
53. Abell, S.K. Inflammatory and other biomarkers: role in pathophysiology and prediction of gestational diabetes mellitus/S.K.Abell, B.DeCourten, J.A.Boyle et al. // Int. J. Mol. Sci. -2015.-Vol.16, № 6.-P.13442-13473.
54. Agarwal, M.M. Gestational diabetes mellitus: Screening with fasting plasma glucose/ M.M.Agarwal // World J. Diabetes.- 2016.- Vol.7, №14.-P.279-289.
55. Agarwal, M.M. Gestational diabetes: differences between the current international diagnostic criteria and implications of switching to IADPSG/M.M. Agarwal, G.S.Dhatt, Y.Othman// J. Diabetes Complications.-2015.- №29.-P.544–549.
56. Alunni, M.L. First trimester gestational diabetes screening - Change in incidence and pharmacotherapy need/M.L.Alunni, H.A.Roeder, T.R.Moore et al. //Diabetes Res Clin. Pract.-2015.- №109.- P.135–140.
57. American diabetes association. management of diabetes in pregnancy // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38, № 1.– P. 177-179.
58. Bao, W. Long-term risk of type 2 diabetes mellitus in relation to BMI and weight change among women with a history of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study / W.Bao, E.Yeung, D.K.Tobias et al. // Diabetologia. – 2015. – Vol. 58, № 6. – P. 1212-1219.
59. Baz, B. Endocrinology of pregnancy: Gestational diabetes mellitus: definition, aetiological and clinical aspects/B.Baz, J.P.Riveline, J.F.Gautier // Eur. J.Endocrinol.- 2016.- Vol.174, № 2.-P. 43-51.
60. Binder, A.M. Epigenome-wide and transcriptome-wide analyses reveal gestational diabetes is associated with alterations in the human leukocyte antigen

- complex/A.M.Binder, J.LaRocca, C.Lesseur et al. // Clin. Epigenetics.- 2015.- Vol.7, № 1.-P. 79.
61. Boghossian, N.S. Outcomes of extremely preterm infants born to insulin-dependent diabetic mothers/N.S.Boghossian, N.I.Hansen, E.F.Bell et al.// Pediatrics. - 2016.-№137.- P.2015-3424.
62. Chakera, A.J. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation / A.J.Chakera, A.M. Steele, A.L.Gloyn et al.// Diabetes Care.-2015.- Vol.38, № 7.- P. 1383-1392.
63. Chapla, A. Maturity onset diabetes of the young in India – a distinctive mutation pattern identified through targeted next-generation sequencing /A.Chapla, M.D.Mruthyunjaya, H.S.Asha // Clin. Endocrinol.- 2015.- Vol.82, № 4.-P.533-542.
64. Chen, Q.Metabolomic profiling of women with gestational diabetes mellitus and their offspring: Review of metabolomics studies/Q.Chen, E.Francis, G.Hu et al. // J. Diabetes Complications.- 2018.- Vol.32, №5.-P.512-523.
65. Daly, N. Laboratory diagnosis of gestational diabetes mellitus/N.Daly, M.J.Turner // BJOG.- 2016.- Vol.123, № 9.-P.1430-1433.
66. Denney, J.M. Gestational diabetes: underpinning principles, surveillance, and management/J.M.Denney, K.H.Quinn //Obstet. Gynecol.Clin. North. Am.-2018.- Vol.45, № 2.-P.299-314.
67. Di, Biase N. Review of general suggestions on physical activity to prevent and treat gestational and pre-existing diabetes during pregnancy and in postpartum/ N. Di Biase, S.Balducci, C.Lencioniet al.// Nutr.Metab.Cardiovasc. Dis.- 2019.- Vol.29, № 2.- P.115-126.
68. Durán Rodríguez-Hervada, A. Diagnostic criteria for gestational diabetes: the debate goes on /A.Durán Rodríguez-Hervada, A.L.CallePascual//Endocrinol.Nutr. - 2015.- Vol.62, № 5.-P.207-209.
69. Eades, C.E. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Europe: A meta-analysis / C.E.Eades, D.M.Cameron, J.M.M.Evans // Diabetes Res.Clin.Pract.- 2017.- №129.-P.173-181.

70. Ferrara, A. The comparative effectiveness of diabetes prevention strategies to reduce postpartum weight retention in women with gestational diabetes mellitus: the Gestational Diabetes' Effects on Moms (GEM) cluster randomized controlled trial / A. Ferrara, M.M.Hedderson, S.D.Brown // *Diabetes care.* – 2016. – Vol. 39, № 1. – P. 65-74.
71. Garcia-Flores, J. Sonographic evaluation of fetal adrenal gland in gestational diabetes: relation to fetal growth and maternal biochemical markers/J. Garcia-Flores, M.Cruceyra,M.Cañamares et al.// *J. Ultrasound. Med.*-2017.- Vol.36, № 5.-P.999-1007.
72. Garrison, A. Screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus/ A.Garrison // *Am. Fam. Physician.*-2015.- Vol.91, № 7.- P.460-467.
73. Gjesing, A.P. High prevalence of diabetes-predisposing variants in mody genes among danish women with gestational diabetes mellitus/ A.P.Gjesing, G.Rui, J.Lauenborg et al.// *J.Endocr. Soc.*- 2017.- Vol.1, № 6.-P. 681-690.
74. Gomes, J.S. Identification of trends in scientific publications related to genetic polymorphisms in gestational diabetes mellitus/ J.S.Gomes, L.B.Minasi, A.D. da Cruz et al. // *Genet. Mol. Res.*- 2015, №2.- P.38-42.
75. Grivell, R.M. Antenatal dietary and lifestyle advice for women who are overweight or obese and the effect on fetal growth and adiposity: the LIMIT randomised trial/R.M.Grivell, L.N.Yelland, A.Deussen et al. // *BJOG.*- 2016.- Vol.123,№ 2.- P. 233–243.
76. Group, I.D.F.D.A. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF diabetes atlas: estimates for the year 2013 / I.D.F.D.A.Group // *Diabetes Research and Clinical. Practice.* – 2015. – Vol.109, № 3. – P. 461-465.
77. Herrera, K. The importance of fasting blood glucose in screening for gestational diabetes/K.Herrera, L.Brustman, J.Foroutan et al. // *J.Matern. Fetal. Neonatal. Med.*- 2015.-№ 28.-P.825–828.
78. Hod, M. The international federation of gynecology and obstetrics (figo) initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care / M.Hod // *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* – 2015. – №131. – P. 173.

79. Immanuel, J. Screening and treatment for early-onset gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis /J.Immanuel, D.Simmons // *Curr Diab. Rep.* -2017.- Vol.17, № 11.- P.115.
80. International Diabetes Federation : *Diabetes Atlas*. –8 - th. , ed. -Brussels: IDF, 2019.- 123 p.
81. Jawad, F. Gestational diabetes mellitus in South Asia: Epidemiology/ F. Jawad, K.Ejaz // *J. Pak. Med. Assoc.*- 2016.- Vol.66, № 1.- P.5-7.
82. Jovanovič, L. Trends in the incidence of diabetes, its clinical sequelae, and associated costs in pregnancy / L.Jovanovič, Y.Liang, W.Weng et al. // *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. – 2015. – Vol.31,№7. – P. 707-716.
83. Kansu-Celik, H. Fasting and post-prandial plasma glucose screening for gestational diabetes mellitus /H.Kansu-Celik, A.S.Ozgu-Erdinc, B.Kisa-Karakaya et al. // *East Mediterr Health J.* -2019.- Vol.25, № 4.- P.282-289.
84. Kautzky-Willer, A. Gestational diabetes mellitus/A.Kautzky-Willer, J,Harreiter, D.Bancher-Todesca et al.// *Wien Klin.Wochenschr.* -2016.- Vol.128,№ 2.- P.103-112.
85. Kautzky-Willer, A. Clinical practice recommendations for diabetes in pregnancy /A.Kautzky-Willer, J.Harreiter, Y.Winhofer-Stöckl et al. // *Wien Klin.Wochenschr.*- 2019.- Vol.131, № 1.-P. 103-109.
86. Kennelly, M.A. Prediction and prevention of Gestational Diabetes: an update of recent literature/M.A.Kennelly, F.M.McAuliffe // *Eur. J. Obstet. Gynecol.Reprod. Biol.* -2016.-№202.-P.92-98.
87. Khan, R.M.M. From pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research/R.M.M.Khan, Z.J.Y.Chua, J.C.Tan et al. // *Medicina.*- 2019.- Vol.55, № 9.- P.546.
88. Kleinberger, J.W. The genetic architecture of diabetes in pregnancy: implications for clinical practicen/ J.W.Kleinberger, K.A.Maloney, T.I.Pollin // *Am. J.Perinatol.* - 2016.- Vol.33, № 13.-P.1319-1326.
89. Kleinberger, J.W. Undiagnosed MODY: time for action /J.W. Kleinberger, T.I.Pollin// *Curr.Diab. Rep.*-2015.- Vol.15, №12.- P. 110.

90. Koivusalo, S.B. Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the finnish gestational diabetes prevention study (radial) a randomized controlled trial / S.B.Koivusalo, K.Rönö, M.M.Klemetti et al. // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39, № 1. – P. 24-30.
91. Koning, S.H. Gestational Diabetes Mellitus:current knowledge and unmet needs / S.H.Koning, K.Hoogenberg, H.L.Lutgers et al. // *J. Diabetes*.- 2016.- Vol.8, № 6.- P.770-781.
92. Lachance, C.H. Should the clinical criteria for suspecting glucokinase mutation-related hyperglycemia (mody-2) be revisited during pregnancy?/C.H. Lachance, M.Baillargeon// *Can. J. Diabetes*.-2018.-Vol.42, №3.-P.226-228.
93. Lachance, C.H. Practical aspects of monogenic diabetes: a clinical point of view/ C.H. Lachance// *Can. J. Diabetes*.- 2016.- Vol.40, №5. -P. 368-375.
94. Landon, M.B. Mild gestational diabetes mellitus and long-term child health / M.B.Landon, M.M.Rice, M.W.Varner et al. // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38, № 3. – P. 445-452.
95. Lapolla, A.The post-HAPO situation with gestational diabetes: the bright and dark sides /A.Lapolla, B.E.Metzger// *ActaDiabetol*.- 2018.- Vol.55,№9.-P.885-892.
96. Law, K.P. The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus: Deductions from a three-part longitudinal metabolomics study in China/K.H.Law, H.Zhang // *Clin.Chim.Acta*.- 2017.-№468.- P.60-70.
97. Law, G.R. Transient glucose excursions are associated with macrosomia in well controlled diabetic pregnancies: a prospective cohort study using functional data analysis of continuous glucose monitoring data / G.R.Law, T.H.Ellison, R. Temple et al. // *Diabetic Medicine*. – 2015. – Vol.32, №1. – P. 20.
98. Lek, M. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans/ M.Lek // *Nature*.- 2016.- Vol.53, № 6.-P. 285-291.
99. Lowe, W.L. Genetics of gestational diabetes mellitus and maternal metabolism/ W.L.Lowe, D.M.Scholten, V.Sandler et al. // *CurrDiab. Rep*.- 2016.-Vol.16, № 2.- P.15.

100. Lynn, R. Gestational diabetes: diagnosis, classification, and clinical care/M.D.Mack, G.Paul, M.D.Tomich// *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. – 2017.-№ 23.- P. 207-217.
101. McIntyre, H.D. Issues with the diagnosis and classification of hyperglycemia in early pregnancy/H.D.McIntyre, D.A.Sacks, L.A.Barbour et al. // *Diabetes Care*.- 2016.- Vol.39,№ 4. -P.53–54.
102. Meiramova, A. Peculiarities of the course of gestation and pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus / A.Meiramova, B.Ainabekova, G.Sadybekova et al. // *Acta Endocrinol.*-2018.- Vol.14, №2.-P. 213-218.
103. Moses, R.G. Considerations in the management of gestational diabetes mellitus:you are what your mother ate / R.G.Moses, W.T.Cefalu // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39, № 1. – P. 13-15.
104. Mwanri, A.W. Gestational diabetes mellitus in sub-Saharan Africa: systematic review and metaregression on prevalence and risk factors / W.Akwilina,J.Mwanri, K.Kinabo et al. // *Tropical. Medicine and International. Health*. – 2015. – Vol. 2, № 8. – P. 983-1002.
105. Ozgu-Erdinc, A.S. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of C-reactive protein, fasting plasma glucose, insulin and insulin sensitivity indices/A.S.Ozgu-Erdinc, S.Yilmaz, M.I.Yeral et al. // *J.Matern Fetal. Neonatal. Med.*-2015.-№28.-P.1957–1962.
106. Papageorghion, A.T. The INTERGROWTH-21st fetal growth standarts: toward the global intergration of pregnancy and pediatric care / A.T.Papageorghion, S.H.Kennady, L.J.Solomon et al. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.- 2018.- Vol.218, №2.- P. 630-640.
107. Poulakos, P. Comments on gestational diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical practice/P.Poulakos, G.Mintziori, E.Tsirou et al.// *Hormones*. – 2015.- Vol.14, №3.-P.335-344.
108. Rawn, S.M. Pregnancy hyperglycemia in prolactin receptor mutant, but not prolactin mutant, mice and feeding-responsive regulation of placental lactogen genes

- implies placental control of maternal glucose homeostasis / S.M.Rawn, C. Huang, M.Hughes et al. // *Biology of Reproduction*. – 2015. – Vol. 115. - P. 132-431.
109. Richards, S. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the american college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology /S.Richards, N Aziz, S. Bale et al. // *Genet. Med.*-2015.- Vol.17, № 5.- P. 405-424.
110. Romero, R. Fetal size standards to diagnose a small or a large- for- gestational-age fetus / R.Romero // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.- 2018. Vol.67.- P. 605-607.
111. Seung, M.C. Simple screening using ultrasonography for prediction of gestational diabetes mellitus/ M.C.Seung,S.M.Jun// *Diabetes Metab.J.*- 2017.- Vol.41, №6.- P.438-439.
112. Sexton, H. Impact of new diagnostic criteria for gestational diabetes/H.Sexton, C.Heal, J.Banks et al. // *J. Obstet.Gynaecol. Res.*- 2018.- Vol.44,№3.-P.425-431.
113. Shah, B.R. Perinatal outcomes for untreated women with gestational diabetes by IADPSG criteria: a population-based study/B.R.Shah, F.Sharifi// *BJOG*.- 2020.- Vol.127, №1.- P.116-122.
114. Shepherd, M. Management of sulfonylurea-treated monogenic diabetes in pregnancy: implications of placental glibenclamide transfer/ M.Shepherd, A.J.Brook, A.J.Chakera et al.// *Diabet. Med.* -2017.- Vol.34, №10.-P. 1332-1339.
115. Sommer, C. Ethnic differences in BMI, subcutaneous fat, and serum leptin levels during and after pregnancy and risk of gestational diabetes/C.Sommer, A.K. Jenum, C.W.Waage et al. // *Eur. J.Endocrinol.*- 2015.- Vol.172,№6.- P.649-656.
116. Son, K.H. Comparison of maternal morbidity and medical costs during pregnancy and delivery between patients with gestational diabetes and patients with pre-existing diabetes / K.H.Son, N.-K.Lim, J.-W.Lee et al. // *Diabetic. Medicine*. – 2015. – Vol. 32, №4. – P. 477-486.
117. Stettler, C. Gestational diabetes mellitus /C.Stettler, J.Gross, A. Horsch et al. // *Endocr. Dev. Basel.Karger*.- 2016.-Vol. 31.- P. 163-178.

118. Stuebe, A.M. Maternal genotype and gestational diabetes/ A.M.Stuebe, A.Wise, T.Nguyen et al. //Am. J. Perinatol.-2014.- Vol.31, №1.- P.69-76.
119. Toledano, Y. Diabetes in pregnancy / Y.Toledano, E.Hadar, M.Hod // International Textbook of Diabetes Mellitus. -London : InformaHelthcare, 2015. – P. 823-835.
120. Visser, G.H.A. Management of diabetes in pregnancy: Antenatal follow-up and decisions concerning timing and mode of delivery / G.H.A.Visser, H.W.de Valk // Best Practice & Research Clinical Obstetrics &Gynaecology. – 2015. – Vol. 29, № 2. – P. 237-243.
121. Voormolen, D.N. Diagnostic criteria and treatment for gestational diabetes mellitus /D.N.Voormolen, S.K.Abell, R.James et al. // Semin.Reprod. Med.- 2016.- Vol.34, № 2.-P.102-109.
122. Wang, H-Q.The relationship between maternal gestational impaired glucose tolerance and risk of large-for-gestational-age infant: a meta-analysis of 14 studies / H-Q Wang, H-L Lai, Y.Li et al. //J.Clin. Res.Pediatr.Endocrinol.- 2016.- Vol.8, №3.-P. 264-269.
123. Warska, A. Current knowledge on the use of ultrasound measurements of fetal soft tissues for the assessment of pregnancy development/A.Warska, A.Maliszewska, A.Wnuk et al. // Ultrason.-2018.-Vol.18, №72.- P.50.
124. Wedrychowicz, A. Phenotype heterogeneity in glucokinase-maturity-onset diabetes of the young (gck-mody) patients/A.Wedrychowicz, E.Tobor, M.Wilk et al. // J.Clin. Res.Pediatr. Endocrinol.-2017.-Vol.9, №3.-P. 246-252.
125. Yang, S.H. Prediction of gestational diabetes mellitus in pregnant Korean women based on abdominal subcutaneous fat thickness as measured by ultrasonography/S.H.Yang, C.Kim, H.S.An et al. //Diabetes Metab.J.- 2017.- Vol.41.- P.486–491.
126. Zheng J. Influence of exercise intervention on gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis/J.Zheng, H.Wang, M.J.Ren// Endocrinol. Invest.- 2017.- Vol.40,№ 10. -P.1027-1033.