

На правах рукописи

МАСЕЛЬ
Алиса Сергеевна

**ВЛИЯНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ПСИХО-
СОМАТИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС ДЕТЕЙ**

14.01.08 — педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель – доктор медицинских наук, доцент Никитина Ирина Леоровна

Официальные
оппоненты:

Симаходский Анатолий Семёнович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра детских болезней с курсом неонатологии, заведующий

Тыртова Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской педиатрии, профессор

Ведущая
организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « ____ » _____ 20__ г. в _____ на заседании диссертационного совета Д 208.054.03 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д.2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.054.03,
кандидат медицинских наук

Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Беременность является физиологическим этапом, во время которого происходит формирование систем организма плода и программируется вероятность возникновения хронических заболеваний. В соответствии с теорией фетального программирования, неблагоприятные воздействия внешней среды, генетическая предрасположенность и метаболические нарушения беременной женщины могут оказывать влияние на плод в критические периоды его развития [Hales C.N., 1992]. Современные исследования подчеркивают, что внутриутробные факторы могут иметь долгосрочное влияние на здоровье и развитие ребенка после рождения, которые выражаются формированием атопических синдромов, повышенной восприимчивости к инфекциям, нарушений обмена веществ, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [Fernandez-Twinn D.S. et al., 2015; Salam R.A. et al., 2014; Solano M.E. et al., 2016; Perrone S. et al., 2016]. Среди неблагоприятных состояний выделяют гипергликемию матери, как фактор риска осложнений течения беременности и родов, антропометрических отклонений новорожденных, нарушений углеводного обмена, формирования сахарного диабета и изменений психического развития у потомства [Ornoy A., 2011; Мирошник Е.В. и соавт., 2016; Харитоновна Л.А. и соавт., 2018; Боровик Н.В. и соавт., 2015; Бурумкулова Ф.Ф. и соавт., 2014; Зубкова Н.А. и соавт., 2018]. Беременность является физиологическим периодом инсулинорезистентности, способствующей развитию гипергликемии, что в совокупности с такими факторами риска, как старший возраст беременной женщины, экстракорпоральное оплодотворение, ожирение, синдром поликистозных яичников и многоплодная беременность, может привести к манифестации гестационного сахарного диабета [Беттихер О.А. и соавт., 2016; Попова П.В. и соавт., 2017; Xu J. et al., 2014; Smith C.J. et al., 2015; Капустин Р.В., 2018]. По данным M. Hod и соавт. (2015), в настоящее время каждая шестая беременность сопровождается синдромом гипергликемии, 84% из которых обусловлены наличием гестационного сахарного диабета (ГСД). В 2008 году было начато масштабное исследование под названием Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO study), на основании результатов которого были введены новые критерии ГСД.

После установления диагноза ключевым моментом в прогнозировании исходов беременности и развитии осложнений во время родов является поддержание целевого уровня гликемии в течение всего срока гестации со дня установки диагноза ГСД. Новые критерии диагноза и рекомендуемые различными ассоциациями разные уровни целевых значений сахара крови во время беременности [Hod M. et al., 2015; Гестационный сахарный диабет. Российские клинические рекомендации, 2016; Blumer I. et al., 2013] создают предпосылки для углубленного изучения влияния показателей углеводного обмена на долгосрочный прогноз психо-соматического здоровья ребенка, начиная с внутриутробного периода, с целью оценки возможных осложнений родов, раннего неонатального периода, периода детства и взрослого состояния в соответствии с теорией фетального программирования.

Широко известно патологическое влияние гипергликемии, характерной для прегестационных форм сахарного диабета, на течение перинатального периода, однако гипергликемия при ГСД отличается более низкими значениями сахара крови и встречается в клинической практике значительно чаще. Основные исследования направлены на превенцию и диагностику ГСД у женщин, в то время как понимание влияния гипергликемии на состояние ребенка еще не достигнуто. Большая часть проведенных исследований оценивает состояние детей в школьном и пубертатном периоде, тогда как патологические изменения со стороны здоровья возможны раньше [Zhao P. et al., 2016; Lowe W.L. et al., 2019; Kubo A. et al., 2014; Pirkola J. et al., 2010; Catalano P.M. et al., 2009].

В настоящее время накопленные данные не в полной мере отвечают на вопрос о воздействии гипергликемии, характерной для ГСД, на возникновение патологических изменений плода. Вопросы пороговых значений сахара крови, ведущих к изменениям со стороны здоровья беременной женщины и ребенка также остаются дискуссионными. Новые

подходы к оказанию помощи беременным женщинам с ГСД и их потомству представляют высокую актуальность, клиническую значимость и легли в основу проведенного исследования.

Цель исследования

Дать характеристику состояния здоровья детей, родившихся у женщин с гестационным сахарным диабетом, для обоснования критериев компенсации углеводного обмена во время беременности, наиболее оптимальных для прогноза психо-соматического развития потомства.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать антропометрические показатели детей в зависимости от наличия гестационного сахарного диабета и метаболического контроля женщин во время беременности.
2. Оценить и сопоставить показатели психо-моторного развития, особенности поведения и соматического статуса детей в зависимости от наличия гестационного сахарного диабета и метаболического контроля женщин во время беременности.
3. Изучить метаболический статус детей, рожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом, и сопоставить полученные данные с уровнем гликемии во время беременности.
4. Установить оптимальные уровни гликемии при беременности, осложненной гестационным сахарным диабетом, для снижения перинатального и соматического риска потомства.

Научная новизна

В проведенном исследовании, наряду с изучением влияния беременности, ассоциированной с гестационным сахарным диабетом, на физическое и психо-соматическое развитие потомства, впервые проведен сравнительный анализ данных состояний с точки зрения дифференциации целей метаболического контроля углеводного обмена беременных. Установлено, что риск возникновения признака массы тела, соотношения масса/длина тела и окружности головы «выше среднего» в периоде новорожденности дифференцирован в зависимости от метаболического контроля женщин и не отличается от популяционного в группе наиболее низких критериев целевой гликемии. Впервые для оценки параметров физического развития детей, рожденных у женщин с гестационным диабетом, использованы стандарты INTERGROWTH-21st.

Получены новые данные о дифференцированном влиянии уровня гликемии во время беременности на частоту случаев гипогликемии в раннем неонатальном периоде, которая возрастает однонаправленно с ухудшением метаболического контроля женщины с гестационным сахарным диабетом.

Впервые для оценки формирования познавательных функций детей первого года жизни, рожденных у матерей с гестационным сахарным диабетом, применена психоаналитическая методика Жака Пиаже в модификации кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии МГУ им. М.М.Ломоносова.. Получены новые данные о том, что наиболее значимые отклонения в познавательной деятельности наблюдаются в первом полугодии жизни, представлены снижением индексов развития средней степени тяжести в сенсорной сфере и сфере взаимодействия с окружающим миром, а также легкой степени в двигательной, эмоциональной и голосовой сферах. Названные изменения претерпевают отчетливую положительную динамику по всем сферам к концу второго полугодия жизни вне зависимости от групп метаболического контроля углеводного обмена женщин.

Приоритетными являются результаты оценки поведенческих реакций по модифицированной шкале Ахенбаха детей, рожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом, на втором году жизни.

Параметры гликемии натощак, уровня инсулина, инсулинорезистентности, уровня холестерина и триглицеридов группы детей у женщин с гестационным сахарным диабетом не имеют значимых различий в зависимости от метаболического контроля и находятся в референсном диапазоне в течение первых двух лет жизни.

Теоретическая и практическая значимость

По результатам проведенного исследования были охарактеризованы наиболее значимые следствия для детей, рожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом. Установлено, что женщины с гестационным сахарным диабетом имеют более высокую частоту акушерского травматизма, представленного травмой мягких тканей родовых путей интранатально, риск которого напрямую связан с увеличением массы плода «выше среднего», но не достигающих критериев макросомии. Проанализированы в сравнительном аспекте влияния различных рекомендованных критериев метаболического контроля на антропометрические, метаболические и познавательные аспекты развития потомства. Доказано, что в группе метаболического контроля в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями имеют место наименьшие изменения антропометрических критериев, а именно массы тела, соотношения масса/длина тела и окружности головы «выше среднего», которые являются сопоставимыми с группой контроля. При этом показано, что в группах нецелевого метаболического контроля и контроля, в соответствии с международными рекомендациями, частота названных отклонений значимо возрастает. С точки зрения метаболических расстройств, наиболее выраженной является частота гипогликемий в раннем неонатальном периоде, риск которой дифференцирован в зависимости от метаболического контроля матери и является наиболее низким в группе целевых значений в соответствии с критериями Российских клинических рекомендаций, возрастает в 1,4 раза в группе международных критериев и в 1,6 раз при нецелевой гликемии.

На основании полученных данных сделаны рекомендации о доказанной целесообразности ведения женщин с гестационным сахарным диабетом в целевом диапазоне гликемии в соответствии с критериями Российских клинических рекомендаций для снижения частоты отклонений антропометрических показателей и неонатальной гипогликемии.

Сформулировано предложение рекомендательного характера о целесообразности уточнения антропометрических критериев диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете, к числу которых следует отнести увеличение массы тела, окружности головы и соотношения масса/длина тела при рождении от +1 до +2 SD, что определяется термином «выше среднего» и отличается от типичной фетопатии при прегестационном сахарном диабете.

На основании оценки перспектив познавательного развития в возрасте первого года жизни установлено, что наиболее значимые изменения формируются в первом полугодии, что обосновывает повышение внимания и применение технологий, направленных на совершенствование познавательного развития детей из группы гестационного сахарного диабета к концу первого полугодия жизни, со стороны практического здравоохранения.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явились принципы и правила доказательной медицины. Первый этап работы выполнен в дизайне ретроспективного когортного исследования. В ходе его выполнения с целью получения требуемой научной информации использовались данные медицинской документации родов и выписки из истории рождения детей в условиях Перинатального центра на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в период с 2015 по 2018 год. На сроке гестации 24-28 недель женщинам был проведен оральным глюкозотолерантный тест с 75 гр глюкозы. Объектом

исследования были 300 детей в периоде новорожденности, 186 из которых были рождены у женщин с ГСД и 114 детей у женщин без ГСД. Предметом исследования являлись антропометрические и клинические особенности данной группы новорожденных в зависимости от наличия ГСД и показателей метаболического контроля женщин. Из числа включенных в исследование детей во второй этап работы в дизайне проспективного когортного исследования был включен 141 ребенок (101 ребенок у женщин с ГСД и 40 детей у женщин без ГСД), которым на протяжении двух лет проводилась оценка антропометрических показателей. В группе детей у женщин с ГСД (53 ребенка) на первом году жизни определены особенности познавательного развития по отношению к контрольной шкале нормативов. В возрасте 1,5-2 лет определялись особенности поведения детей из обследуемой группы (46 детей) и группы контроля (18 детей). В зависимости от гликемического контроля женщин была выполнена оценка углеводного и липидного обмена детей.

Все участники исследования подписывали информированное согласие. Теоретической основой послужили публикации отечественных и зарубежных авторов. При проведении данного диссертационного исследования были использованы современные методы обработки информации и статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Основные негативные последствия гестационного сахарного диабета установлены в неонатальном периоде, имеют некоторые отличия от таковых при прегестационном диабете и представлены увеличением количества новорожденных с массой тела, соотношением масса/длина тела и окружностью головы «выше среднего», при этом представленность отклонений в антропометрических параметрах дифференцирована в зависимости от метаболического контроля и не отличается от популяционной в группе наиболее низких значений целевой гликемии натощак и постпрандиально во время беременности.

2. Метаболические нарушения детей первых двух лет жизни, рожденных у женщин с гестационным диабетом, реализуются преимущественно в раннем неонатальном периоде и представлены значительным увеличением случаев неонатальной гипогликемии, риск развития которой дифференцирован, зависит от целевых значений метаболического контроля, и является наименьшим в группе наиболее низких значений целевой гликемии во время беременности.

3. Наиболее значимые отклонения в познавательной деятельности детей, рожденных у женщин с гестационным диабетом, наблюдаются в первом полугодии жизни, представлены снижением индексов развития средней степени тяжести в сенсорной сфере и сфере взаимодействия с окружающим миром, легкой степени в двигательной, эмоциональной и голосовой сферах, со значимыми позитивными изменениями к концу второго полугодия жизни.

Степень достоверности и апробация результатов

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 2 статьи в журналах, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации; 2 публикации в международных рейтинговых журналах.

Материалы диссертации были представлены в виде устных и постерных докладов на российских и международных конференциях и конгрессах: XV Российская конференция педиатров «Современные проблемы педиатрии» (устный доклад, 4-5 октября 2017 года, Санкт-Петербург), Международный конгресс «Большие акушерские и неонатальные синдромы – патофизиология и клиническая практика» (устный доклад, 14-16 декабря 2017 года, Санкт-Петербург), 11-ая международная конференция «Новые технологии и лечение диабета (The 11th International conference on «Advanced technologies & treatments for diabetes»», постерный доклад, 14-17 февраля 2018 года, Вена, Австрия), XXVI Европейский Конгресс

«Перинатальная Медицина» (XXVI European Congress «Perinatal Medicine», устный доклад, 5-7 сентября 2018 года, Санкт-Петербург), 57 конференция Европейского общества детских эндокринологов (The 57th European Society of Paediatric Endocrinology, постерный доклад, 27-29 сентября 2018 года, Афины, Греция), Всероссийская конференция с международным участием «Пациент - ориентированные технологии в перинатологии и педиатрии» (устный доклад, 24-25 мая, 2019 год, Санкт-Петербург), 9 Европейский конгресс педиатров (The 9th Europaediatrics Congress, устный доклад, 15-17 июня 2019 года, Дублин, Ирландия).

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу отделения педиатрии и медицинской реабилитации №2 и учебный процесс кафедры детских болезней ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста, содержит 15 таблиц, иллюстрирована 22 рисунками. Состоит из 3 глав, включающих обзор литературы, описание материалов и методов исследования, собственных результатов, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Указатель литературы включает 182 источника, из них 28 отечественных и 154 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование было выполнено на базе ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ (генеральный директор - академик Е.В. Шляхто) в период 2015-2018 гг.

В исследование было включено 186 доношенных детей у женщин с подтвержденным ГСД в соответствии с критериями Российских клинических рекомендаций. После установления диагноза женщины были обучены проведению самоконтроля и ведению дневников учета гликемии. Исходно всем женщинам назначалась диетотерапия. В случае регистрации значений гликемии, не соответствующих поставленным целям более 2 раз в неделю на протяжении 2 недель наблюдения, диетотерапию дополняли инсулином. Группу контроля составили 114 доношенных детей у женщин без ГСД.

Критерии включения в основную группу: Наличие у женщины подтвержденного ГСД; рождение ребенка на 38-42 неделе гестации; оценка по шкале Апгар не менее 7 баллов на 1 минуте, не менее 8 баллов на 5 минуте; согласие женщины на участие ребенка в исследовании.

Критерии исключения: Сахарный диабет 1 или 2 типа у женщины; рождение ребенка ранее 38 или позднее 42 недели гестации; оценка по шкале Апгар менее 7 баллов на 1 минуте, менее 8 баллов на 5 минуте; тяжелая соматическая патология, которая доказано влияет на нервно-психическое развитие детей (подтвержденные генетические синдромы); отказ от участия в исследовании.

В соответствии с уровнем целевой гликемии женщин во время беременности дети были разделены на 4 группы:

Группа 1 – метаболический контроль женщин в соответствии с критериями: гликемия натощак $<5,1$ ммоль/л, через час после еды $<7,0$ ммоль/л (50 детей).

Группа 2 – метаболический контроль женщин в соответствии с критериями: гликемия натощак менее или равна $5,3$ ммоль/л и/или $7,8$ ммоль/л через час после еды (90 детей).

Группа 3 – нецелевой метаболический контроль женщин: гликемия натощак более $5,3$ ммоль/л и/или $7,8$ ммоль/л через час после еды (46 детей).

Группа 4 – группа контроля – дети у женщин без ГСД (114 детей).

На первом этапе по анализу медицинской документации проведена оценка течения перинатального периода и патологических состояний со стороны матери, плода и новорожденного, оценены антропометрические показатели детей при рождении в

соответствии с полом и сроком гестации с использованием стандартов INTERGROWTH-21st: масса тела, длина тела, соотношение масса/длина тела, окружность головы. Антропометрические параметры в пределах ± 1 SD оценивались как вариант средних значений, отклонения более и менее 1 SD от медианы оценивались «выше среднего» и «ниже среднего» соответственно.

На втором этапе проводилось динамическое наблюдение за детьми в течение первых двух лет жизни. Группа представлена 141 наблюдением - 101 ребенок у женщин с ГСД и 40 детей из группы контроля. Выполнялась антропометрия с последующей оценкой массы тела и длины тела в соответствии с полом и возрастом по стандартным таблицам Всемирной организации здравоохранения для детей. Антропометрические параметры в пределах ± 1 SD оценивались как вариант средних значений, отклонения более и менее 1 SD от медианы оценивались «выше среднего» и «ниже среднего» соответственно.

Комплексная оценка психомоторного развития детей в возрасте 6 и 12 месяцев выполнена с использованием психоаналитической системы Жака Пиаже «Диагностика перспектив познавательного развития детей» в модификации кафедры нейро- и патопсихологии факультета психологии МГУ им. М.М.Ломоносова (n=53). В методике количественно оценивались 5 сфер элементарной деятельности младенцев – двигательная, сенсорная, эмоциональная, голосовая и сфера взаимодействия с окружающим миром. Проводилось 98 проб и оценивалось психическое состояние в целом и отдельные группы реакций. Для каждой сферы вычислялся ее индекс развития (ИР), равный отношению действительного уровня к контрольному, когда сумма актуальных оценок за выполнение пробы делилась на сумму контрольных оценок, полученных при обследовании здоровых детей, и делилась на 10. Снижение нервно-психической активности детей диагностировалось по трем степеням тяжести – легкой, средней и тяжелой.

Особенности поведения оценены с использованием «Проверочного листа поведения детей от 18 месяцев до 5 лет (CBCL/1 1/2-5)», который является модифицированным опросником Ахенбаха. Группа ГСД включала 46 детей, группа контроля 18 детей в возрасте 1,5-2 лет. Анализ выполнен по семи эмпирическим шкалам: эмоциональная реактивность, тревожность/депрессия, жалобы на здоровье, отчужденность, нарушения сна, нарушения внимания и агрессивное поведение. Оценка проведена в балльной системе и сравнена с результатами группы контроля.

Оценка биохимических параметров крови детей из группы ГСД выполнена в лаборатории «Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова» (главный врач - Васильева Е.Ю.) Определение уровня глюкозы плазмы натощак выполнено глюкозооксидазным методом на анализаторе Abbot Architect 8000 (референсный интервал 3,89-5,5 ммоль/л). Содержание инсулина в сыворотке крови определено иммуноферментным методом на анализаторе Cobas e411 (референсный интервал 17,8-173,0 пмоль/л). Содержание общего холестерина (референсный интервал 0,00-5,17 ммоль/л) и триглицеридов (референсный интервал 0,00-1,69 ммоль/л) определено иммуноферментным методом на анализаторе Cobas Integra 400. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле: инсулин натощак (пмоль/л) \times глюкоза натощак (ммоль/л)/155. За нормативный показатель НОМА-IR принимали значение менее 3,2.

Статистическая обработка

Статистический анализ проведен в среде пакета Microsoft Office 2013 (15.0) с использованием программ Epi Info (Epi Info 7.2.2.16, CDC, США) и Jasp (JASP Team 2019. JASP (Version 0.9.2), Нидерланды). Для сравнения распределения качественных признаков использовался критерий χ^2 , при сравнении переменных в независимых выборках применялся непараметрический U-критерий Манна-Уитни, ранговый дисперсионный анализ Крускала-Уоллиса, ранговый дисперсионный анализ Фридмана для повторных измерений с использованием критерия достоверной значимой разности Тьюки, метод логистической регрессии. Различия считали значимыми при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика перинатального периода при гестационном сахарном диабете

При анализе перинатального периода были оценены хронические соматические заболевания женщин, течение беременности, интранатального и раннего неонатального периода в зависимости от наличия ГСД у женщин.

При оценке соматических заболеваний женщин, которые могут потенциально влиять на состояние здоровья плода, таких как болезни щитовидной железы, сердечно-сосудистой системы, заболевания системы крови, дыхательной и опорно-двигательной системы, желудочно-кишечного тракта, статистически значимых различий в двух группах сравнения найдено не было. Была выявлена значимо большая частота ожирения в группе женщин, у которых был диагностирован ГСД (группа ГСД - 27,9%, группа без ГСД - 14,9%, $p=0,01$).

Статистически подтвержденных особенностей течения беременности у женщин с ГСД по сравнению с женщинами без ГСД выявлено не было ($p>0,05$).

Сравнительный анализ течения интранатального периода с акушерской позиции не выявил достоверных различий в двух группах сравнения, за исключением случаев повышения акушерского травматизма (разрыв шейки матки, разрыв промежности), который был чаще представлен в группе женщин с ГСД (группа ГСД - 38,7%, группа без ГСД - 12,3%, $p=0,0000005$).

Ретроспективный анализ течения интранатального периода с педиатрической позиции также не выявил различий в двух группах наблюдения (таблица 1).

Таблица 1 - Течение интранатального периода в группе детей у женщин с ГСД и без ГСД

Показатель	Группа ГСД n=186, чел.(%)	Группа без ГСД n=114, чел.(%)	p*	ОШ
Вакуум-экстракция плода	5 (2,7%)	3 (2,6%)	0,9	1,0
Перелом ключицы новорожденного	5 (1,7%)	1 (0,8%)	0,7	2,4
Кефалогематома новорожденного	8 (4,3%)	4 (3,5%)	0,9	1,3
* - Для статистической обработки данных использован критерий χ^2 для качественных признаков				

Статистический анализ течения раннего неонатального периода в группах детей у женщин с ГСД и без ГСД не выявил достоверных различий (таблица 2).

Таблица 2 - Течение раннего неонатального периода в группе детей у женщин с ГСД и без ГСД

Показатель	Группа ГСД n=186, чел.(%)	Группа без ГСД n=114, чел.(%)	p*	ОШ
Желтуха новорожденного	52 (27,9%)	29 (25,6%)	0,6	1,1
Патологическая желтуха новорожденного	9 (4,8%)	4 (3,5%)	0,8	1,4

Продолжение таблицы 2

Показатель	Группа ГСД n=186, чел.(%)	Группа без ГСД n=114, чел.(%)	p*	ОШ
Физиологическая желтуха новорожденного	43 (23,1%)	25 (21,9%)	0,9	1,1
Гемолитическая болезнь новорожденного	4 (2,2%)	0	0,2	
Фототерапия	29 (15,6%)	17 (19,9%)	0,9	1,1
Грудное вскармливание	132 (70,8%)	92 (80,7%)	0,08	0,6
Искусственное вскармливание	3 (1,6%)	2 (1,7%)	0,9	0,9
Смешанное вскармливание	51 (27,6%)	20 (17,6%)	0,1	0,6
Проведение инфузионной терапии растворами глюкозы	12 (6,5%)	3 (2,6%)	0,2	2,6
Антибактериальная терапия	5 (2,7%)	8 (7,1%)	0,08	0,3
Проведение нейросонографии	31 (16,7%)	29 (25,4%)	0,07	0,6
Консультация невролога	14 (7,5%)	15 (13,2%)	0,2	0,5
*- Для статистической обработки данных использован критерий χ^2 для качественных признаков				

Для выявления различий между отдельными категориями метаболического контроля женщин с ГСД был проведен вторичный анализ с учетом 95% доверительного интервала и логистической регрессии. Данный метод позволил ответить на вопрос, за счет каких групп метаболического контроля повышались риски выявленного ассоциированным с ГСД негативного события — акушерского травматизма — в группах различного метаболического контроля.

Установлено, что вне зависимости от метаболического контроля, в группе женщин с ГСД разрыв шейки матки и промежности были представлены чаще, чем в группе женщин без ГСД (группа 1/группа 4 – ОШ=3,6, p=0,0001; группа 2/группа 4 – ОШ= 4,8, p=0,000003; группа 3/группа 4 – ОШ=5,0, p=0,002). При этом такой показатель, как масса тела новорожденного «выше среднего», повышал риск развития акушерского травматизма в группе женщин с ГСД (масса тела «выше среднего»/акушерский травматизм ОШ 1,9 [1,0; 3,8], p=0,04). Другие антропометрические показатели новорожденного не влияли на развитие данного признака (окружность головы «выше среднего»/акушерский травматизм ОШ 0,8 [0,5;1,5], p=0,6; соотношение масса/длина тела «выше среднего»/акушерский травматизм ОШ 0,5 [0,2;1,2], p=0,1). Результаты представлены на рисунках 1 и 2.

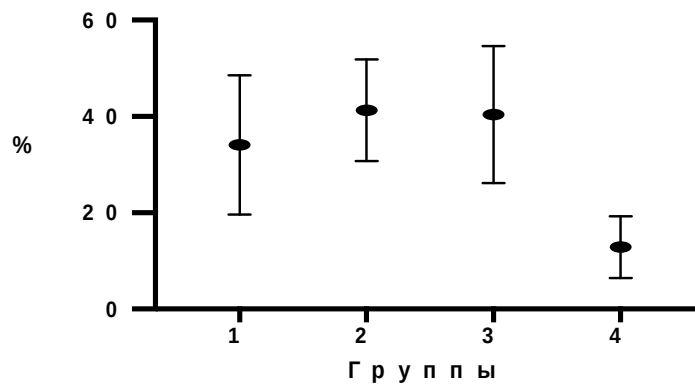


Рисунок 1 — Частота встречаемости акушерского травматизма женщин (разрывы мягких тканей родовых путей) в группе ГСД и группе без ГСД

Примечание: Сравнительный анализ качественных значений проведен с использованием критерия χ^2 , $p=0,0000005$

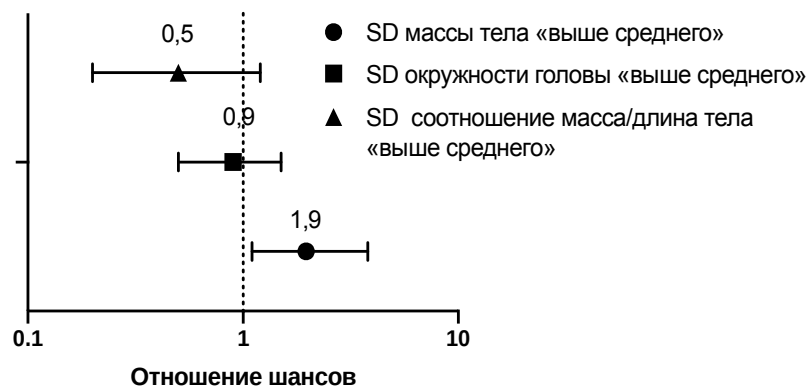


Рисунок 2 - Ассоциация риска акушерской травмы (разрывы мягких тканей родовых путей) с антропометрическими показателями новорожденных у женщин группы ГСД

Примечание: Сравнительный анализ проведен с использованием метода логистической регрессии

Перинатальный период при ГСД характеризовался более высоким количеством случаев выявления акушерского травматизма, ассоциированного с повышением массы тела новорожденных «выше среднего» и ожирением матери по сравнению с контрольной группой.

Физическое развитие детей, рожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом

При оценке физического развития был выполнен анализ показателей массы тела, длины тела, соотношения масса/длина тела и окружности головы.

При сравнении массы тела количество детей с показателем «выше среднего» в группе ГСД было представлено чаще (группа ГСД - 35,5%, группа без ГСД - 16,8%, $p=0,0009$).

Классическим проявлением диабетической фетопатии считается макросомия, диагностируемая при массе ребенка при рождении более 4 кг или выше 90 перцентиля для пола и возраста. Однако, в группе новорожденных у женщин с ГСД, по сравнению с группой детей у женщин без ГСД, статистических различий в представленности данного признака получено не было (группа ГСД - 13,4%, группа без ГСД - 7,9%, $p=0,2$). Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Показатель массы тела новорожденных у женщин группы ГСД и группы без ГСД

Показатель	Группа ГСД n=186, чел.(%)	Группа без ГСД n=114, чел.(%)	p*	ОШ
Вес более 4 кг	25 (13,4%)	9 (7,9%)	0,2	1,8
SD массы тела от -1 до +1 (норма)	96 (51,1%)	72 (62,2%)	0,04	0,6
SD массы тела от +1 до +2 («выше среднего»)	65 (35,5%)	19 (16,8%)	0,0009	2,6
SD массы тела менее -1 («ниже среднего»)	25 (13,4%)	23 (21,0%)	0,07	0,5
*- Для статистической обработки данных использован критерий χ^2 для качественных признаков				

Анализ распределения показателя длины тела новорожденных при помощи стандартов INTERGROWTH-21st не выявил достоверных различий в двух группах наблюдения ($p > 0,05$).

При оценке соотношения массы/длина тела в группе детей у женщин с ГСД чаще встречался показатель «выше среднего» (группа ГСД - 16,7%, группа без ГСД - 6,1%, $p = 0,007$). Результаты оценки представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Показатель соотношения масса/длина тела новорожденных у женщин группы ГСД и группы без ГСД

Показатель	Группа ГСД n=186, чел.(%)	Группа без ГСД n=114, чел.(%)	p*	ОШ
SD соотношения масса/длина тела от -1 до +1 (норма)	136 (73,1%)	98 (85,9%)	0,009	0,4
SD соотношения масса тела/длина от +1 до +2 («выше среднего»)	31 (16,7%)	7 (6,1%)	0,007	3,1
SD соотношения масса/длина тела менее -1 («ниже среднего»)	19 (10,2%)	9 (8%)	0,5	1,3
*- Для статистической обработки данных использован критерий χ^2 для качественных признаков				

Показатель окружности головы новорожденных «выше среднего» чаще имел место в группе ГСД (группа ГСД - 52,7% , группа без ГСД - 35,1%, $p = 0,001$). Результаты анализа представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Показатель окружности головы новорожденных у женщин группы ГСД и группы без ГСД

Показатель	Группа ГСД n=186, чел.(%)	Группа без ГСД n=114, чел.(%)	p*	ОШ
SD окружности головы от -1 до +1 (норма)	85 (45,2%)	75 (64,9%)	0,001	0,4
SD окружности головы от +1 до +2 («выше среднего»)	99 (52,7%)	39 (35,1%)	0,001	2,2
SD окружности головы менее -1 («ниже среднего»)	2 (2,1%)	0	0,5	
*- Для статистической обработки данных использован критерий χ^2 для качественных признаков				

В группе детей у женщин с ГСД в целом чаще имели место показатели массы тела, соотношения масса/длина тела и окружности головы при рождении «выше среднего» по сравнению с группой детей, рожденных у женщин без ГСД.

Для выявления различий между отдельными категориями метаболического контроля был проведен вторичный анализ с учетом 95% доверительного интервала и логистической регрессии, данный метод позволил ответить на вопрос, за счет каких групп метаболического контроля женщин имели место установленные нами различия. В таблице 6 представлены результаты статистического анализа.

Таблица 6 — Сравнительный анализ антропометрических показателей новорожденных в зависимости от метаболического контроля женщин во время беременности

Показатель	Группа 1 n=50, чел.(%)	p*	Группа 2 n=90, чел.(%)	p**	Группа 3 n=46, чел.(%)	p***	Группа 4 n=114, чел.(%)
SD массы тела более +1 до +2 («выше среднего»)	14 (28%)	0,1	30 (34%)	0,004	21 (45,6%)	0,001	19 (16,7%)
SD соотношения масса/длина тела от +1 до +2 («выше среднего»)	3 (6%)	0,9	17 (18,9%)	0,007	11 (24,4%)	0,002	7 (6,1%)
SD окружности головы от +1 до +2 («выше среднего»)	19 (38%)	0,6	51 (56,6%)	0,001	29 (63%)	0,003	39 (33,9%)
Примечание: Для статистической обработки данных использован критерий χ^2 для качественных признаков * - сравнение группы 1 и группы 4; ** - сравнение группы 2 и группы 4; *** - сравнение группы 3 и группы 4							

Анализируя особенности антропометрических показателей новорожденных было выявлено, что количество детей с признаком массы тела «выше среднего» в группе 1 и группе 4 статистически не различалось (группа 1/группа 4 ОШ=1,9, $p=0,1$). Частота встречаемости данного признака в группах наблюдения отображена на рисунке 3.

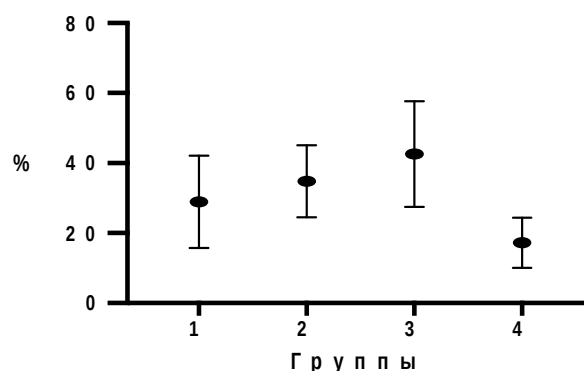


Рисунок 3 - Частота встречаемости показателя массы тела «выше среднего» (от +1 SD до +2 SD) новорожденных у женщин в группах различного метаболического ГСД по сравнению с группой без ГСД

Примечание: Сравнительный анализ качественных значений проведен с использованием критерия χ^2 , $p=0,0009$

Принадлежность новорожденных к группам метаболического контроля женщин 2 и 3 по сравнению с группой 4 повышала риск рождения детей с показателем массы тела «выше среднего» (группа 2/группа 4 ОШ=2,6, $p=0,004$; группа 3/группа 4 ОШ=3,7, $p=0,001$). Данные анализа представлены на рисунке 4.

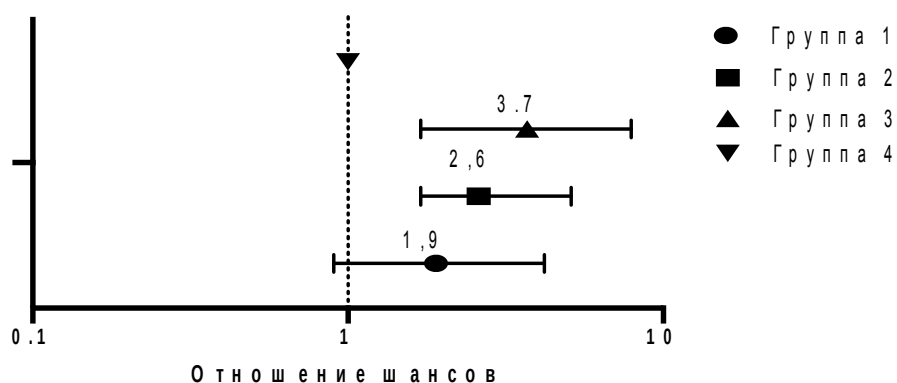


Рисунок 4 - Риск рождения ребенка с показателем массы тела «выше среднего» (от +1 SD до +2 SD) в группах различного метаболического контроля женщин с ГСД по сравнению с группой без ГСД

Примечание: Сравнительный анализ проведен с использованием метода логистической регрессии

При оценке соотношения масса/длина тела в группах метаболического контроля женщин 2 и 3 установлено увеличение количества детей с данным показателем «выше среднего» по сравнению с группой 1 и группой 4 (рисунок 5).

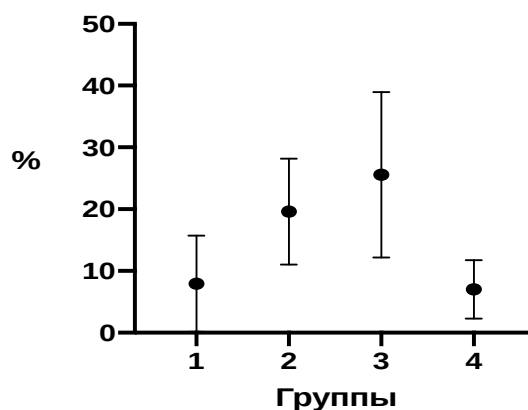


Рисунок 5 - Частота встречаемости показателя соотношения масса/длина тела «выше среднего» (от +1 SD до +2 SD) новорожденных у женщин в группах различного метаболического ГСД по сравнению с группой без ГСД

Примечание: Сравнительный анализ качественных значений проведен с использованием критерия χ^2 , $p=0,007$

В группах метаболического контроля 2 и 3 риск рождения ребенка с показателем соотношения масса/длина тела «выше среднего» по сравнению с группой без ГСД достоверно выше (группа 2/группа 4 ОШ=3,6, $p=0,007$; группа 3/группа 4 ОШ=4,9, $p=0,002$). При сравнении группы 1 и группы 4 данной тенденции не отмечалось (группа 1/группа 4 ОШ=0,9, $p=0,9$). Результаты анализа представлены на рисунке 6.

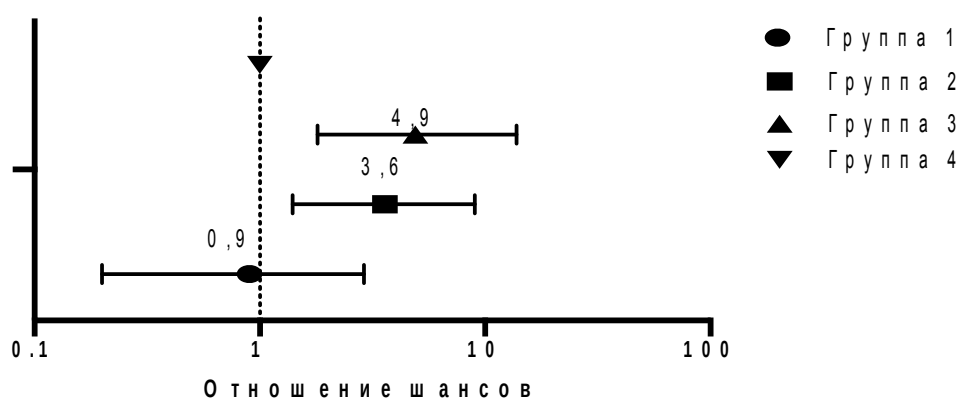


Рисунок 6 - Риск рождения ребенка с показателем соотношения масса/длина тела «выше среднего» (от +1 SD до +2 SD) в группах различного метаболического контроля женщин с ГСД по сравнению с группой без ГСД

Примечание: Сравнительный анализ проведен с использованием метода логистической регрессии

При анализе количества детей с показателем окружности головы «выше среднего» достоверных отличий в частоте возникновения данного признака в группе 1 по сравнению с группой 4 также найдено не было (рисунок 7).

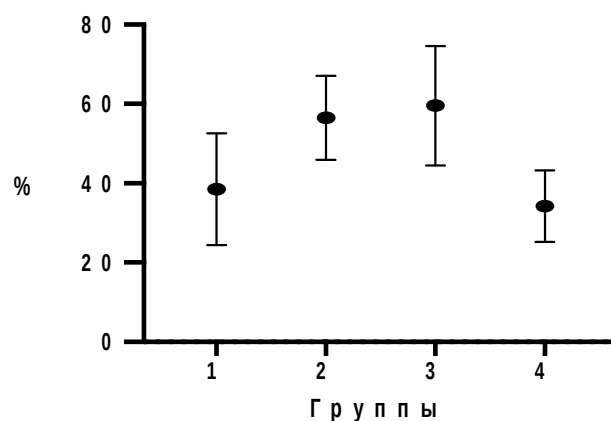


Рисунок 7 - Частота встречаемости показателя окружности головы «выше среднего» (от +1 SD до +2 SD) новорожденных у женщин в группах различного метаболического ГСД по сравнению с группой без ГСД

Примечание: Сравнительный анализ качественных значений проведен с использованием критерия χ^2 , $p=0,01$

Принадлежность детей к группе 2 и 3 увеличивала частоту и риск рождения ребенка с данным антропометрическим показателем «выше среднего» (группа 1/группа 4 ОШ=1,1, $p=0,6$; группа 2/группа 4 ОШ=2,5, $p=0,001$; группа 3/группа 4 ОШ=2,9, $p=0,003$). Данные анализа представлены на рисунке 8.

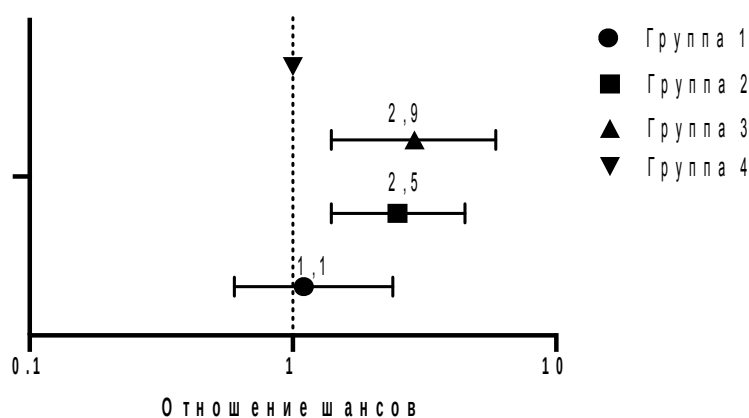


Рисунок 8 - Риск рождения ребенка с показателем окружности головы «выше среднего» (от +1 SD до +2 SD) в группах различного метаболического контроля женщин с ГСД по сравнению с группой без ГСД

Примечание: Сравнительный анализ проведен с использованием метода логистической регрессии

Были сделаны выводы об отсутствии статистических различий в антропометрических показателях детей группы 1 по сравнению с группой 4 (контроль), в то время как принадлежность к группе 2 и 3 обуславливала повышение количества детей с показателями массы тела, соотношения масса/длина тела и окружности головы «выше среднего», т. е. от +1 до +2 SD. При этом поддержание целевой гликемии в соответствии с критериями группы 1 позволило снизить риск отклонений в антропометрических показателях, сделав его сопоставимым с группой новорожденных у женщин без ГСД.

Динамическая оценка показателей массы и длины тела на протяжении двух лет была представлена 141 наблюдением (101 ребенок из группы ГСД и 40 детей из группы без ГСД). Сделано общее заключение об увеличении в группе ГСД количества детей с отклонениями в

физическом развитии в направлении «выше среднего» только в периоде новорожденности, в более старшем возрасте их число уменьшилось и стало сопоставимым с группой детей у женщин без ГСД ($p>0,05$).

Нервно-психическое развитие, поведение и соматический статус детей, рожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом

Оценка элементарных форм поведения младенцев в соответствии с методом психоаналитической системы Жака Пиаже «Диагностика перспектив познавательного развития детей» в модификации кафедры нейро – и патопсихологии МГУ им. М.М. Ломоносова проводилась в возрасте 6 и 12 месяцев ($n=53$).

В 6 месяцев у детей группы женщин с ГСД наиболее выраженные отклонения ИР были установлены в сфере взаимодействия с окружающим миром и сенсорной сфере, при исследовании которых у части детей выявлено снижение средней степени тяжести. По остальным сферам отклонения находились в диапазоне нормальных значений и легкой степени снижения (рисунок 9).

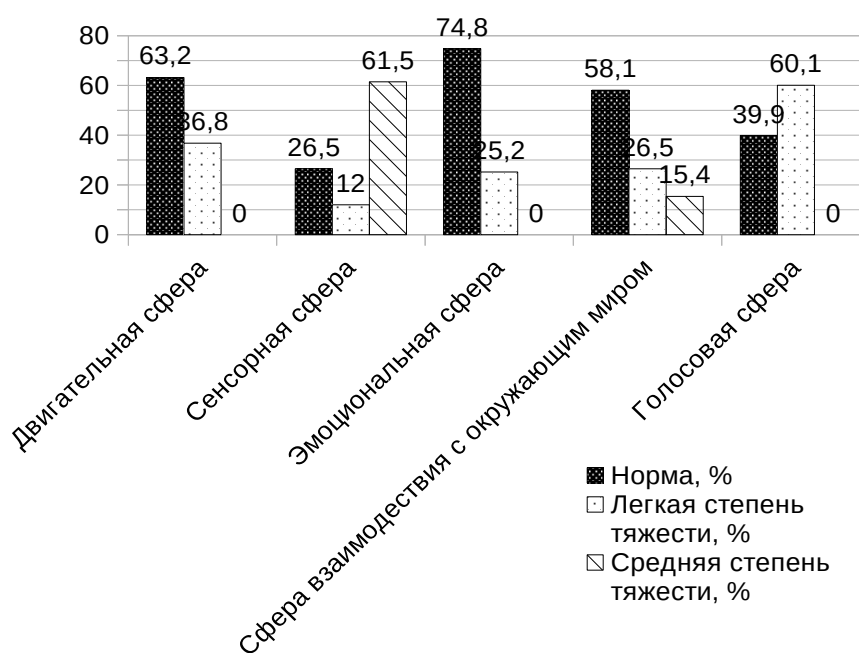


Рисунок 9 - Индекс развития познавательных сфер в группе детей у женщин с ГСД в возрасте 6 месяцев

В зависимости от принадлежности женщин к группам разного метаболического контроля в возрасте 6 месяцев статистически достоверных различий ИР получено не было ($p>0,05$).

К концу первого года жизни большинство детей группы женщин с ГСД имели показатели познавательного развития, соответствующие норме для данного возраста (рисунок 10). Различий в представленности отклонений в зависимости от группы метаболического контроля в 12 месяцев также установлено не было ($p>0,05$).

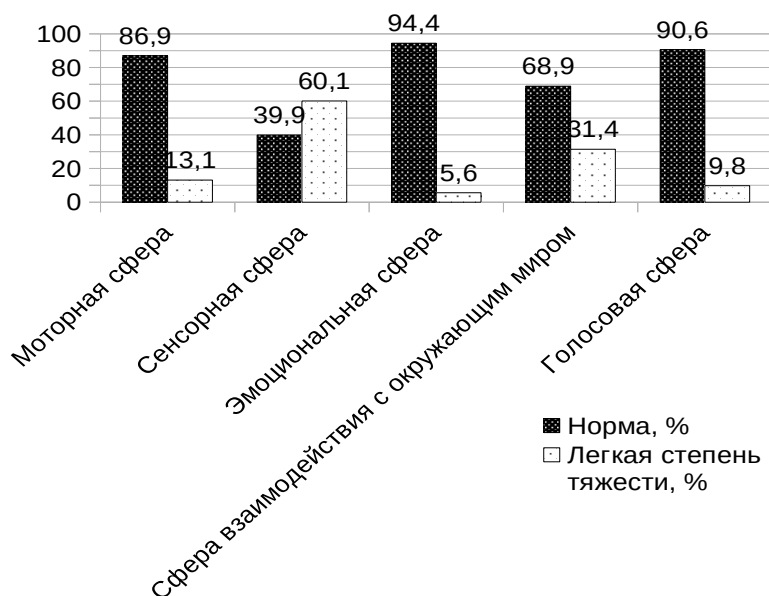


Рисунок 10 - Индекс развития познавательных сфер в группе детей у женщин с ГСД в возрасте 12 месяцев

При оценке ИР в возрасте 12 месяцев отмечается позитивная динамика развития по всем сферам ($p=0,001$). Не было выявлено детей со средней степенью нарушений ни по одной из сфер, а количество детей с легкой степенью отклонений стало значительно меньше (рисунок 11).

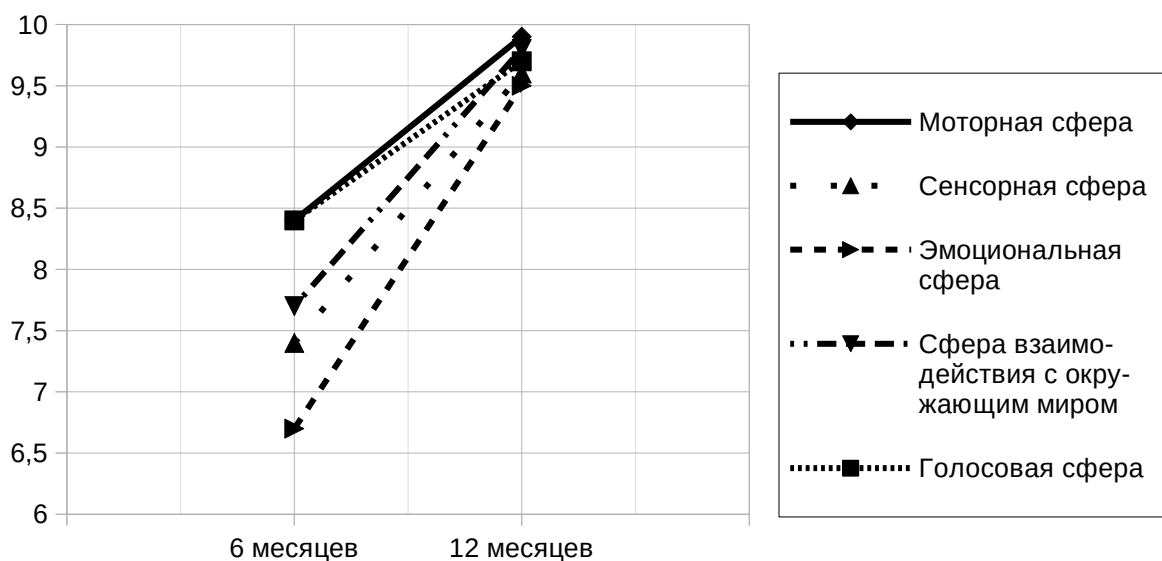


Рисунок 11 — Динамика изменений индекса развития познавательных сфер в 6 и 12 месяцев в группе детей у женщин с ГСД

Примечание: Для статистической обработки данных использован ранговый дисперсионный анализ Фридмана для повторных измерений ($p=0,001$)

Оценка особенностей поведения выполнена при помощи «Проверочного листа поведения детей от 18 месяцев до 5 лет (CBCL/1 1/2-5)». Выборку составили 46 детей из группы ГСД и 18 из группы контроля. Дети группы ГСД не имели различий в особенностях поведения по сравнению с детьми группы без ГСД, $p>0,05$ (рисунок 12). При анализе в соответствии с разными группами метаболического контроля женщин не было получено достоверных различий ($p>0,05$).

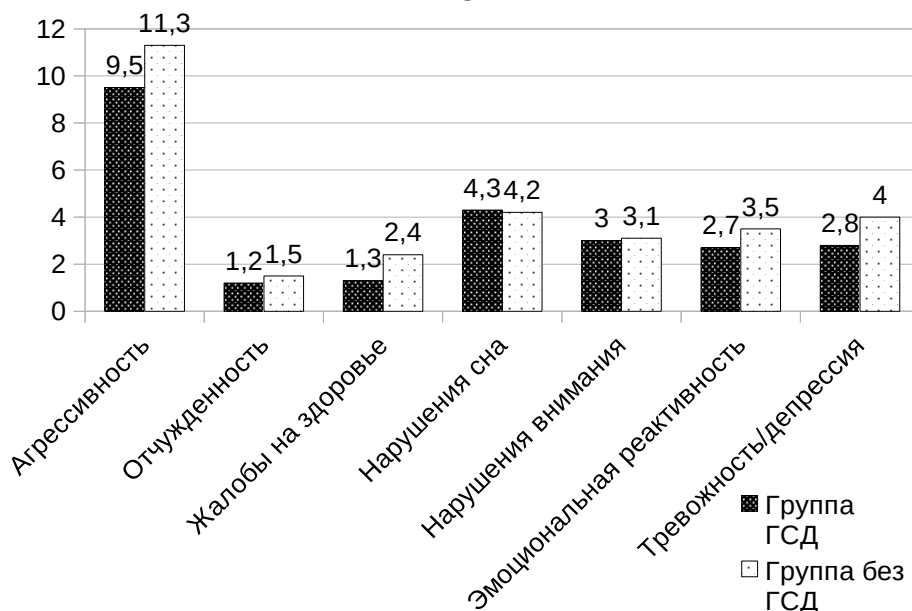


Рисунок 12 - Сравнение особенностей поведения детей у женщин с ГСД и без ГСД в возрасте 1,5-2 лет, $p>0,05$

Примечание: Для статистической обработки данных использован критерий Крускал-Уоллис для количественных признаков

С целью оценки соматической патологии детей была изучена структура заболеваемости на протяжении первых двух лет жизни в группах сравнения. Выборка представлена 141 наблюдением: 101 ребенок из группы ГСД и 40 детей из группы контроля. (рисунок 13).

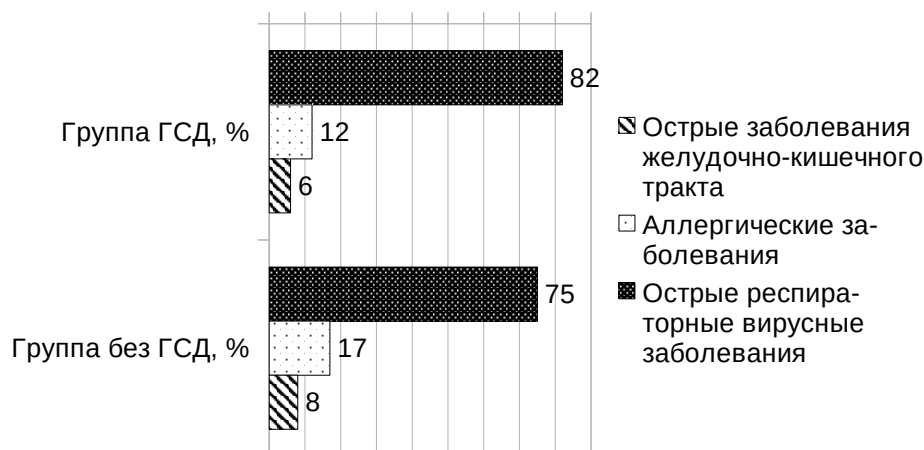


Рисунок 13 — Соматическая заболеваемость детей группы женщин с ГСД и без ГСД на протяжении первых 2 лет жизни, $p>0,05$

Соматическая заболеваемость в группе детей у женщин с ГСД и в группе контроля на протяжении первых 2 лет жизни не различалась ($p>0,05$).

Метаболический статус детей, рожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом

Анализируя особенности углеводного обмена в раннем неонатальном периоде установлено, что количество детей, имевших эпизоды гипогликемии, было значимо больше в группе женщин с ГСД (группа ГСД - 23%, группа контроля - 3,5%, $p=0,000002$). Результаты представлены на рисунке 14.

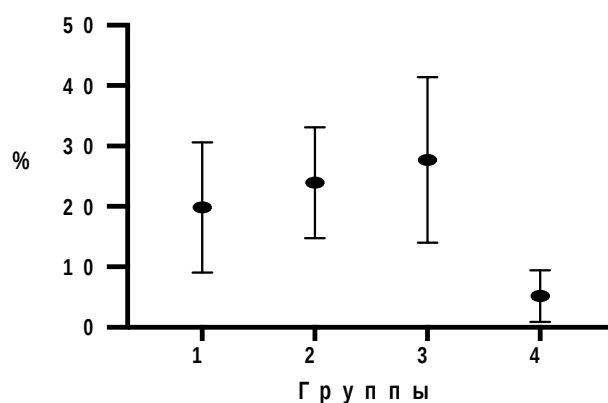


Рисунок 14 - Частота встречаемости неонатальной гипогликемии в группах различного метаболического контроля женщин с ГСД по сравнению с группой без ГСД

Примечание: Сравнительный анализ качественных значений проведен с использованием критерия χ^2 , $p=0,000002$

Риск развития гипогликемии был ассоциирован с метаболическим контролем женщин и являлся наиболее низким в группе 1, увеличивался в группе 2 и был максимальным в группе 3 (группа 1/группа 4 ОШ=4,8, $p=0,007$; группа 2/группа 4 ОШ=6,7, $p=0,0003$; группа 3/группа 4 ОШ=7,9, $p=0,003$). Гипогликемия в раннем неонатальном периоде не была связана с наличием инсулинотерапии матери во время беременности (ОШ=1,4, $p=0,4$). Данные анализа представлены на рисунке 15.

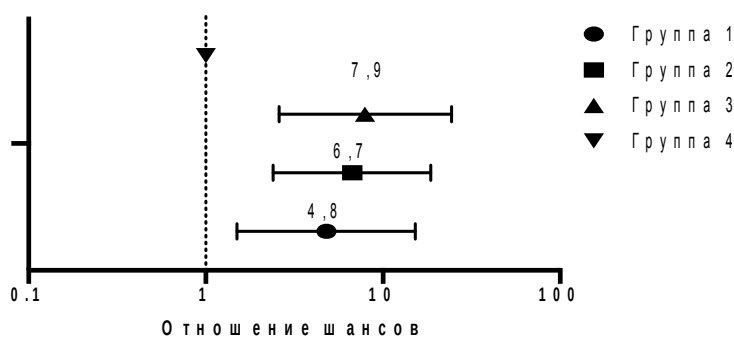


Рисунок 15 - Риск рождения ребенка с неонатальной гипогликемией в группах различного метаболического контроля женщин с ГСД по сравнению с группой без ГСД

Примечание: Сравнительный анализ проведен с использованием метода логистической регрессии

В группе детей у женщин с ГСД (101 ребенок) в возрасте 6, 12 и 24 месяцев проведено сравнение лабораторных параметров в зависимости от принадлежности к группам метаболического контроля гликемии женщин. При оценке липидного обмена не было получено достоверных различий уровней холестерина и триглицеридов ($p>0,05$). При оценке углеводного обмена (уровень глюкозы натощак, инсулина, индекса НОМА-IR) также не было выявлено достоверных различий на протяжении двух лет наблюдения ($p>0,05$).

Наиболее значимые изменения метаболических параметров наблюдались в раннем неонатальном периоде, представлены увеличением числа новорожденных с неонатальной гипогликемией в группе женщин с ГСД по сравнению с группой контроля. Риск гипогликемии ассоциирован с метаболическим контролем женщин, являлся минимальным в группе 1. При динамическом наблюдении показатели углеводного и липидного обмена детей не различались в зависимости от метаболического контроля женщин во время беременности и не выходили за пределы референсного диапазона.

По результатам исследования была проведена стратификация риска неблагоприятных событий в зависимости от уровня гликемии женщин во время беременности с ГСД (таблица 7).

Таблица 7 - Относительный риск неблагоприятных событий и антропометрических отклонений новорожденных при ГСД в зависимости от уровня гликемии женщин во время беременности

	Метаболический контроль во время беременности: Гликемия натощак < 5,1 ммоль/л; через 1 час после приема пищи < 7,0 ммоль/л	Метаболический контроль во время беременности: Гликемия натощак < 5,3 ммоль/л; и/или через 1 час после приема пищи < 7,8 ммоль/л	Метаболический контроль во время беременности: Гликемия натощак > 5,3 ммоль/л; и/или через 1 час после приема пищи > 7,8 ммоль/л
Неонатальная гипогликемия	4,8	6,7	7,9
SD массы тела от +1 до +2	1,9	2,6	3,7
SD отношения масса тела/длина тела от +1 до +2	0,9	3,6	4,9
SD окружности головы от +1 до +2	1,1	2,5	2,9
Разрывы мягких тканей родовых путей	3,6	4,8	5,0

Наименьшие риски ассоциированы с наиболее низкими значениями целевой гликемии, которые соответствуют критериями Российских клинических рекомендаций.

Выводы

1. При гестационном сахарном диабете количество детей с показателями массы тела, соотношения масса/длина тела и окружности головы «выше среднего» при рождении значимо выше по сравнению с группой контроля. Представленность данных параметров дифференцирована в зависимости от уровня гликемии женщин во время беременности, достоверно чаще имеет место при гликемии натощак выше 5,1 ммоль/л и через 1 час после еды выше 7,0 ммоль/л. Данные отклонения имеют возрастзависимый характер и отсутствуют у детей от 6 месяцев до 2 лет жизни.

2. Наиболее значимые отклонения метаболического статуса детей выявлены в периоде новорожденности, представлены увеличением числа детей с неонатальной гипогликемией в группе гестационного сахарного диабета. Относительный риск развития гипогликемии у новорожденного нарастает по мере повышения гликемии беременной (отношение шансов в группах метаболического контроля соответственно 4,8 — 6,7 — 7,9), являясь наиболее низким в группе женщин со значениями гликемии, соответствующими критериям Российских клинических рекомендаций. У детей из группы гестационного сахарного диабета в возрасте от 6 месяцев до 2 лет уровни гликемии натощак, инсулина, индекса инсулинорезистентности, холестерина и триглицеридов не выходят за пределы референсных значений и не различаются в зависимости от группы метаболического контроля гликемии женщины во время беременности.

3. Дети, в возрасте 6 месяцев, рожденные у женщин с гестационным сахарным диабетом, имеют отклонения познавательной деятельности легкой степени в двигательной, эмоциональной и голосовой сферах; средней степени в сенсорной сфере и сфере

взаимодействия с окружающим миром, вне зависимости от целевых значений углеводного обмена женщины. Данные отклонения претерпевают положительные изменения к концу первого года жизни, выражаются в отсутствии отклонений средней степени и сохранении снижения легкой степени во всех сферах. Оценка особенностей поведенческих реакций детей второго года жизни не имеет значимых различий в сравнении с детьми группы контроля.

4. Наиболее оптимальные критерии углеводного обмена при гестационном диабете, ассоциированные с наименьшими рисками наличия антропометрических параметров «выше среднего», а также частоты случаев гипогликемии в периоде новорожденности, установлены в группе женщин с гликемией натощак менее 5,1 ммоль/л и через 1 час после еды ниже 7,0 ммоль/л, что соответствует Российским клиническим рекомендациям по гестационному диабету.

Практические рекомендации

1. Для оценки антропометрических параметров детей с учетом гестационного возраста при рождении, целесообразно использование стандартов INTERGROWTH-21st.

2. Для оценки познавательного развития детей, рожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом, рекомендуется включение психоаналитического метода Жака Пиаже «Диагностика перспектив познавательного развития детей» в модификации кафедры нейро- и патопсихологии МГУ им. М.М.Ломоносова в программы наблюдения в возрасте 6 и 12 месяцев.

3. При диагностированном гестационном диабете женщин рекомендуется поддержание целевой гликемии натощак менее 5,1 ммоль/л и через 1 час после еды ниже 7,0 ммоль/л для снижения неблагоприятных последствий для здоровья потомства.

Список основных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Масель, А.С. Эволюция представлений о гестационном сахарном диабете / А.С. Масель, Э.М. Сабирова, Е.В. Каприор, И.Л. Никитина // Педиатрия. Приложение к журналу *Consilium Medicum*. - 2018. - №3. - С. 85-91.
2. Масель, А.С. Тренды физического развития и метаболического статуса детей, рожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом, на протяжении первого года жизни / А.С. Масель, Е.В. Каприор, А.С. Ткачук, Я.А. Болотько, П.В. Попова, И.Л. Никитина // Педиатрия. *Consilium Medicum*. - 2019. - №1. — С. 94-99.
3. Масель, А.С. К вопросу об оптимизации целевых значений гликемии при гестационном сахарном диабете / А.С. Масель, И.Л. Никитина, Д.А. Яблуновская, В.Х. Текуева, Е.В. Каприор // Медицина: теория и практика. - 2019. - Т. 4, №2. - С. 18-26.
4. Полянская, А.А. Оценка физического развития детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом / А.А. Полянская, А.С. Масель, Е.В. Каприор, И.Л. Никитина // Трансляционная медицина. - 2018. - приложение №3. - С.464.
5. Полянская, А.А. Соматометрические показатели новорожденных у матерей с различной степенью компенсации гестационного диабета / А.А. Полянская, А.С. Масель, Е.В. Каприор, И.Л. Никитина // Трансляционная медицина. - 2018. - приложение №3. - С.465.
6. Masel, A.S. Neurological development in infants born to mothers with gestational diabetes / A.S. Masel, I.L. Nikitina, A.A. Polyanskaya // *Diabetes Technology & Therapeutics*. - 2018. - 20 (Suppl 1). - A49.
7. Nikitina, I.L. Evaluation of perinatal development of offspring born to mothers with gestational diabetes / I.L. Nikitina, A.S. Masel, E.V. Kaprior, D.A. Yuablunovskaya, I.A. Kelmanson // *Archives of disease in childhood*. - 2019.- Vol. 104 (Suppl_3). - A25.
8. Каприор, Е.В. Здоровье детей (физическое развитие и метаболический статус детей), рожденных от матерей с гестационным диабетом / Е.В. Каприор, А.С. Масель, И.Л. Никитина // В сборнике: Персонализированная медицина и практическое здравоохранение. Сборник тезисов VII (XXVI) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием. - 2019. - С.243.

Список сокращений и условных обозначений

ГСД – гестационный сахарный диабет

ИР – индекс развития

ОШ – отношение шансов

SD – стандартное отклонение