

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

МАСЕЛЬ

Алиса Сергеевна

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

14.01.08 — педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Никитина Ирина Леоровна

Доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Эволюция представлений о гестационном сахарном диабете.....	13
1.2 Подходы к терапии гестационного сахарного диабета. Понятие о целевом метаболическом контроле при гестационном сахарном диабете.....	22
1.3 Влияние гестационного сахарного диабета на здоровье детей в разные возрастные периоды.....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	41
3.1 Характеристика перинатального периода при гестационном сахарном диабете.....	41
3.2 Физическое развитие детей, рожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом.....	50
3.3 Нервно-психическое развитие, поведение и соматический статус детей, рожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом	66
3.4 Метаболический статус детей, рожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом	73
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	81
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

ВВЕДЕНИЕ

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 [1]. 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 [2, 3, 4, 5]. 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 [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. 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 [13, 14, 15, 16, 17, 18]. По данным M. Hod и соавт. [19], 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 Hyperglacemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPRO 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 [19, 20, 21, 22] создают предпосылки для углубленного изучения влияния показателей углеводного обмена на долгосрочный прогноз психосоматического 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 [23, 24, 25, 26, 27, 28].

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 психосоматическое 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 значительно 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 параметров 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 (ОГТТ) с 75 гр глюкозы, по результатам которого был диагностирован ГСД. 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 матери. 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 возрасте 1,5-2 лет определялись особенности поведения детей из обследуемой группы (46 детей) и группы контроля (18 детей). В зависимости от гликемического контроля матери была выполнена оценка углеводного и липидного обмена детей. В группе детей у женщин с ГСД (53 ребенка) на первом году жизни определены особенности познавательного развития по отношению к контрольной шкале нормативов.

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».

Личный вклад автора

Участие автора в диссертационном исследовании выразилось в проведении обзора литературы по теме работы, планировании дизайна исследования, наборе участников, проведении исследования, выполнении подготовки биоматериала для лабораторных этапов работы, обобщения и статистическом анализе полученных данных, подготовке статей и выступлений с докладами на российских и международных конференциях и конгрессах.

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эволюция представлений о гестационном сахарном диабете

В соответствии с дефиницией Российских клинических рекомендаций 2016 года, ГСД представляет собой заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного сахарного диабета [20]. В отличие от сахарного диабета 1 и 2 типов, манифестирующих во время беременности, для ГСД характерны более низкие значения гликемии (Таблица 1, Таблица 2).

Таблица 1 - Критерии диагностики ГСД [20]

Глюкоза венозной плазмы	Ммоль/л	Мг/дл
Натощак	$\geq 5,1$, но $< 7,0$	≥ 92 , но < 126
ГСД, ОГТТ с 75 гр глюкозы		
Глюкоза венозной плазмы	Ммоль/д	Мг/дл
Через 1 час	$\geq 10,0$	≥ 180
Через 2 часа	$\geq 8,5$	≥ 153

Таблица 2 - Критерии диагностики манифестного диабета, впервые выявленного во время беременности [20]

Глюкоза венозной плазмы натощак	$\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл)
Гликированный гемоглобин	$\geq 6,5\%$
Глюкоза плазмы крови вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии	$\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл)

Данные критерии диагностики были введены в мировую клиническую практику в 2010 году, на протяжении долгих лет до этого времени само определение ГСД и пороговые значения гликемии неоднократно претерпевали изменения.

В 1882 году шотландским врачом J. M. Duncan было отмечено, что диабет может быть выявлен во время беременности и проходить после ее завершения [29]. Позднее, в 1950-х годах W.P.U. Jackson сообщил о высокой вероятности мертворождения и макросомии плода у женщин с сахарным диабетом [30] и в 1957 году E.R. Carrington и соавт. впервые ввели термин “гестационный сахарный диабет” [31]. В тот период диагноз ГСД устанавливался путем проведения трехчасового ОГТТ со 100 гр глюкозы с использованием критериев американского здравоохранения. В 1964 году J.B. O’Sullivan и C. Mahan отметили, что результаты ОГТТ могут изменяться в зависимости от срока гестации, данный вывод они сделали на основании обследования 752 женщин во втором и третьем триместре беременности [32]. Полученные значения уровня гликемии они разделили по стандартным отклонениям - SD (более 1, 2 и 3 SD) в каждой из четырех точек забора крови. Данные показатели ОГТТ в дальнейшем были применены к последующему исследованию, в котором приняли участие 1013 женщин, которые подверглись проведению ОГТТ вне беременности. Эта работа показала, что повышение гликемии более 2 SD приведет к развитию сахарного диабета в течение последующих 8 лет у 22,6% женщин. Данное новаторское исследование позволило определить пороговые значения сахара крови для диагностики ГСД и получила широкое распространение к 1970-м годам.

В 1979–80 годы в клиническую практику был введен диагностический 2-часовой ОГТТ с 75 гр глюкозы для людей с подозрением на СД. Позже данный тест был одобрен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для диагностики ГСД у беременных женщин с пороговыми значениями гликемии натощак $\geq 7,8$ ммоль/л и/или через 2 часа $\geq 11,1$ ммоль/л [33, 34]. В 1997 году Американская диабетическая ассоциация предложила снизить значения гликемии

натощак с 7,8 до 7,0 ммоль/л для небеременных женщин с подозрением на СД [35]. В 1999 году в отчете ВОЗ прозвучали критерии определения, скрининга и диагностики ГСД, что явилось первым шагом на пути к созданию универсального руководства для ГСД [36]. В этом отчете были рекомендованы значения глюкозы для беременных женщин в соответствии с предложением Американской Диабетической Ассоциации [35]. Эти критерии были предназначены для диагностики ГСД, но не для выявления повышенного риска неблагоприятных неонатальных и материнских исходов.

На протяжении десятилетий уровень гипергликемии, связанный с повышенным риском неблагоприятных неонатальных и материнских осложнений, оставался неопределенным. В ходе проведения многонационального проспективного наблюдательного исследования «Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome» (HAPO) была выявлена связь между уровнем гликемии и негативными эффектами на течение беременности и родов [36]. Исследование продемонстрировало четкую связь между уровнем глюкозы матери и такими первичными точками как масса тела при рождении >90 перцентиля, увеличение случаев кесарева сечения, неонатальной гипогликемии, повышение уровня С-пептида сыворотки пуповинной крови новорожденного >90-й перцентиля. Аналогичные ассоциации наблюдались и в отношении вторичных точек, таких как преждевременное родоразрешение, развитие преэклампсии, возникновение дистонии плечика/родовой травмы, гипербилирубинемии новорожденного и необходимости проведения интенсивной неонатальной помощи [37, 38].

По результатам полученных данных и итогам ранее выполненных исследований [39, 40, 41, 42, 43] были пересмотрены и введены новые диагностические критерии ГСД. В 2010 году Международная ассоциация изучения диабета и беременности опубликовала новые критерии диагностики ГСД, которые рекомендовали следующую трактовку ОГТТ: пороговые значения гликемии натощак $\geq 5,1$ ммоль/л (92 мг/дл); через 1 час $\geq 10,0$ ммоль/л (180 мг/дл); через 2 часа $\geq 8,5$ ммоль/л (153 мг/дл) [44]. Эти критерии были выбраны в связи с

предикцией повышенного риска неблагоприятных исходов беременности при более высоких значениях гликемии. Данные критерии были приняты Американской Диабетологической Ассоциацией в 2010 году [45] и ВОЗ в 2012 году [33], в 2012 инициативу поддержали эксперты Российской Ассоциации Эндокринологов и эксперты Российского Общества Акушеров-Гинекологов.

Распространенность ГСД в мире варьирует от 1 % до 30%, такие значимые различия встречаются в связи с отсутствием единообразия в стандартах скрининга и диагностических критериев ГСД [46].

Эпидемиологические исследования выявили ряд факторов риска возникновения ГСД, таких, как ожирение, старший возраст беременной женщины, этническая принадлежность, случаи ГСД в предыдущую беременность, отягощенный семейный анамнез по развитию СД 2 типа. Традиционно основное внимание уделялось факторам риска, выявленным во время беременности, однако важную роль в развитии ГСД играют периконцепционные и преконцепционные факторы [47, 48]. В крупном проспективном исследовании в США женщины в возрасте старше 40 лет имели более чем в два раза повышенный риск ГСД по сравнению с женщинами в возрасте до 30 лет (распространенность – 9,8% против 4,1%, соответственно), даже после оценки других основных факторов риска [49]. Также показано, что женщины с плодом мужского пола [50] и двойней [51] имеют более высокий риск развития ГСД. К модифицируемым факторам риска ГСД относят избыточный вес и ожирение [52]. Физическая активность как во время беременности, так и до нее, согласно ряду исследований, снижает риск возникновения ГСД [53, 54]. Также есть основания полагать, что низкий уровень витамина D [55] и витамина С [56] в плазме крови на ранних стадиях беременности, а также увеличение потребления жиров [57, 58], повышают риск развития ГСД [52]. Крупные наблюдательные исследования в области питания женщин до наступления беременности выделяют различные диетические факторы, которые потенциально могут увеличивать риск ГСД, независимо от ожирения и физической активности женщины. К таким факторам относят

увеличение потребления сладких напитков [59], картофеля [60], жареной пищи [61], животного жира [62] и белка [63].

В целом результаты наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что примерно 45% случаев ГСД можно было бы предотвратить, путем поддержания здорового рациона до беременности, ИМТ <25 кг/м², физических нагрузок в течение ≥ 30 минут в день и избегая курения сигарет [64]. В дополнение к диете и образу жизни, ряд исследований определяют вклад экологических и психо-социальных факторов в повышение риска развития ГСД. Например, более высокая подверженность воздействию органических загрязнителей и эндокринных дизрапторов, таких как полибромированные дифениловые эфиры [65] и перфтороктановая кислота [66], были связаны с увеличением риска ГСД. Кроме того, возникновение депрессии в первом и втором триместре беременности также проспективно связано с увеличением случаев ГСД [67].

К этиологическим факторам развития ГСД относят генетическую предрасположенность. Существует несколько исследований, изучивших связь между специфическими генетическими факторами и ГСД. Систематический обзор и мета-анализ предполагают, что минорные аллели девяти однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в семи генах, таких как rs7903146 (в TCF7L2), rs122555372 (в TCF7L2), rs1799884 (-30G/A, в GSK) и rs52219 (E23K, в KCNJ11), большинство из которых участвуют в регулировании секреции инсулина, связаны с повышенным риском ГСД [68]. При изучении азиатской популяции были найдены два генетических варианта rs1083030962 (ген MTNR1B) и rs77548402 (CDKAL1), которые также были ассоциированы с ГСД [69]. Позже было найдено, что rs1083030962 был связан с β -клеточной компенсацией, определяющей резистентность к инсулину у латиноамериканских женщин с ранее выявленным ГСД [70].

Кроме того существуют моногенные формы сахарного диабета, манифестирующие во время беременности. Одним из таких заболеваний является

MODY диабет (Maturity-Onset Diabetes of the Young, диабет взрослого типа у молодых), обусловленный мутацией в гене глюкокиназы (GCK) [71, 72]. До 10% всех случаев ГСД связаны с развитием данного типа диабета [73]. По данным отечественных авторов, при изучении генетического профиля беременных с ГСД, 18,7% женщин имели MODY 2 диабет [74]. Неоднократно подтверждались изменения экспрессии различных генов в зависимости от уровня гликемии матери, а также длительности воздействия гипергликемии на плод. Так, в исследовании П.В. Поповой и соавт., выявлено снижение экспрессии гена Trib1 в эндотелиальных клетках пупочной вены, в зависимости от сроков начала лечения ГСД. В животных моделях снижение экспрессии данного гена было ассоциировано с повышением продукции триглицеридов и холестерина. Таким образом, возможно объяснение программирования предрасположенности детей от матерей с ГСД к развитию нарушений липидного обмена [75].

Метаболические отклонения, лежащие в основе ГСД, зависят от генеза гипергликемии во время беременности. Наиболее частой причиной является повышенная резистентность к инсулину и нарушения функции β -клеток. Нарушения, вероятнее всего, существуют еще до наступления беременности, особенно в группах населения с высоким уровнем заболеваемости диабетом и ожирения, протекают бессимптомно и обнаруживаются лишь в случае проведения измерений гликемии. Метаболическая адаптация во время беременности создает дополнительную нагрузку на β -клетки. Повышенный риск развития СД 2 типа после беременности связан как с ранее существовавшими нарушениями, так и с дальнейшей прогрессией β -клеточной дисфункции.

Для понимания патофизиологии ГСД необходимо проследить метаболические изменения, сопровождающие нормально протекающую беременность. Для обеспечения потребностей в энергии организмом базально вырабатывается большее количество эндогенной глюкозы (в среднем на 30%) и большее количество инсулина натощак к третьему триместру беременности [76]. Однако, концентрация глюкозы натощак уменьшается из-за увеличения объема

плазмы на ранних этапах беременности и повышенной утилизации глюкозы на ранних и поздних сроках беременности. Периферическая чувствительность к инсулину уменьшается примерно на 50% на поздних сроках гестации [77]. У женщин с нормальной толерантностью к глюкозе, увеличение секреции инсулина в 2-3 раза в ответ на снижение чувствительности к инсулину поддерживает эугликемию.

У женщин с нормогликемией до беременности, но развитием ГСД на фоне беременности, обнаруживаются признаки снижения периферической чувствительности к инсулину еще в преконцептуальном периоде [78]. Первоначально эти женщины адаптивно поддерживали нормогликемию из-за способности β -клеток поджелудочной железы к повышению их инсулиновой продукции. Однако на поздних сроках гестации в связи с увеличением резистентности к инсулину данная реакция не является адекватной и ведет к нарушению обмена углеводов. Данный дефект β -клеточной функции, существующий до беременности, проявляется повышенной инсулинорезистентностью при беременности и приводит к гипергликемии [77]. Исторически сложилось так, что резистентность к инсулину во время беременности рассматривалась в ассоциации с действием плацентарных гормонов, например, плацентарного лактогена человека и плацентарного гормона роста [79]. Хотя концентрация этих гормонов выше в третьем триместре беременности, специфических механизмов, связанных с пониженной утилизацией инсулином глюкозы, не описано. Воспаление, часто связанное с ожирением, было определено в качестве еще одного фактора, нарушающего работу каскада инсулинового сигналинга [80]. Фактор некроза опухоли активирует путь, который повышает уровень сфингомиелиназ и керамидов, взаимодействующих с рецептором инсулина и вызывающих фосфорилирование серина IRS1, который приводит к нарушению секреции инсулина. Во время беременности уровень циркулирующего фактора некроза опухоли значительно повышается и отрицательно коррелирует с чувствительностью к инсулину, вне зависимости от

массы жировой ткани матери [81].

Плацента занимает центральное место в системе питания матери и ребенка, так как обеспечивает поступление кислорода, макроэлементов и микроэлементов к развивающемуся плоду. Взаимодействие этих факторов с генотипом плода (включая эпигенотип) определяют фетальный фенотип [82].

Плацента обеспечивает питательными веществами собственную потребность в энергообмене и поддерживает рост плода, тем самым опосредованно влияет на его развитие с учетом метаболических нарушений матери. Эти метаболические нарушения включают прежде всего гипергликемию, которая является одновременно и критерием диагностики ГСД и основной терапевтической целью. Кроме того, важно помнить, что при ГСД метаболические расстройства также выражаются в повышенном содержании жирных кислот и аминокислот, циркулирующих в крови матери и плода.

Плацента богата молекулами-переносчиками, обеспечивающими адекватность транспорта глюкозы, липидов и аминокислот, в случае отсутствия метаболических нарушений со стороны матери, в то время как при ГСД этого не происходит [83]. Трансплацентарный перенос глюкозы становится избыточным в том случае, когда разница в концентрации глюкозы между кровотоком матери и плода ≥ 25 ммоль. Такая высокая эффективность объясняет, почему перенос глюкозы при ГСД не нарушается на уровне самой плаценты [84]. Таким образом, градиент концентрации глюкозы между матерью и плодом - это самая важная детерминанта, определяющая количество глюкозы, поступающее в организм плода. Гликемию плода определяет уровень фетального инсулина, который обычно повышен при ГСД. Гиперинсулинемия плода облегчает поглощение глюкозы в периферических тканях и увеличивает градиент концентрации. В этих случаях плод также «крадет» из материнского организма глюкозу. Данный феномен получил название как феномен "обкрадывания фетальной глюкозы" и, как следствие, большее количество глюкозы матери достигает кровообращения плода [85].

Системы плацентарного переноса намного менее эффективны в отношении жирных кислот и поэтому только ~3% жирных кислот материнского происхождения достигают эмбрионального кровообращения [86, 87, 88]. Активный транспорт не требуется, так как плод может синтезировать собственные жирные кислоты, используя глюкозу в качестве субстрата. В целом, при ГСД не нарушается перенос жирных кислот, за исключением докозагексаеновой [89], которая является важным субстратом для развития мозга и сетчатки плода. При ГСД снижается уровень плацентарного транспортера докозагексаеновой кислоты NLS1 примерно на ~30% [90].

В конце физиологической беременности только ~9-10% поверхности плаценты участвуют в опосредованном переносе питательных веществ к плоду [91], при ГСД этот процент не меняется. Питательные вещества депонируются в плаценте, вместо того что бы идти на поддержание плацентарных функций [71].

Многие изменения в плаценте являются адаптивным ответом защиты как плаценты так и плода. Одним из наиболее изученных механизмов является гипervasкуляризация. Стимулированный гиперинсулинемией фетальный аэробный метаболизм при ГСД и повышенные концентрации эритропоэтина, отражают степень фетальной гипоксии, на что в свою очередь, плацента отвечает увеличением поверхности капилляров для улучшения оксигенации плода [92]. Исходящие от плода регулирующие сигналы - низкая оксигенация, гиперинсулинемия и изменение циркулирующих факторов ангиогенеза - стимулируют плацентарный ангиогенез [93, 94]. Кроме фетальных существуют и другие сигналы, исходящие от трофобласта и макрофагов, которые также принимают участие в осуществлении плацентарной функции [95, 96]. При ГСД количество и функция данных клеток также может страдать, влияя при этом на плацентарную васкуляризацию. Кроме того, существуют данные, что при ГСД могут нарушаться множественные механизмы направленные на утилизацию холестерина из фето-плацентарного кровотока для избежания формирования преатеросклеротических поражений сосудов, которые могут вести к уменьшению

кровотока в плаценте [97, 98].

Несмотря на множество проведенных исследований в области ГСД, остается ряд вопросов о том, как минимальные изменения метаболизма глюкозы у женщин, которые впоследствии разовьют ГСД, влияют на рост, формирование плаценты и плода опосредованно [99].

1.2 Подходы к терапии гестационного сахарного диабета.

Понятие о целевом метаболическом контроле при гестационном сахарном диабете

Для возможности прогнозирования течения беременности, родов и раннего неонатального периода, помимо установки диагноза ГСД, также необходимо поддержание целевого уровня сахара крови в течение срока гестации с момента установки диагноза. Согласно действующим рекомендациям, при первичной диагностике ГСД беременной женщине разъясняется важность поддержания уровня сахара крови в соответствии с так называемыми «целевыми значениями», со всеми женщинами неоднократно проводятся беседы о принципах диетотерапии.

Как видно из таблицы 3, в настоящее время различными профессиональными медицинскими ассоциациями приняты несколько отличающиеся целевые значения гликемии при ГСД.

Таблица 3 - Целевые значения гликемии в соответствии с протоколами ряда международных ассоциаций

Глюкоза, ммоль/л	Российские клинические рекомендации, 2016 [20]	Американская Диабетологическая Ассоциация, 2017 [21]	Эндокринологическое общество, 2013 [22]	Международная Федерация Гинекологии и Акушерства, 2015 [19]
Натощак	<5,1	<5,3	<5,3	<5,3
Через 1 час	<7,0	<7,8	<7,8	<7,8
Через 2 часа		<6,7	<6,7	<6,7
Перед сном	<5,1			

Большинство мировых рекомендаций целевым считают значение уровня глюкозы крови натощак менее 5,3 ммоль/л, через 1 час после приема пищи – менее 7,8 ммоль/л; российские рекомендации к целевым во время беременности значениям гликемии относят соответственно натощак – ниже 5,1 ммоль/л, через час после еды – ниже 7,0 ммоль/л.

Основным подходом к терапии ГСД является диетотерапия, данный метод лечения является эффективным у 70% - 85% женщин. Существует общее мнение, что целью диетических рекомендаций является рациональное потребление питательных веществ для обеспечения нормального развития плода и достижение оптимального гликемического контроля, не вызывая при этом потери веса или его чрезмерного набора женщиной [100]. Целевой гликемический контроль может быть достигнут при следовании диете, которая включает расчет углеводов, жиров и сокращение быстро усваиваемых сахаров.

В настоящее время все большее внимание уделяется эффективности различных видов диетотерапии при беременности у женщин с ГСД. Одними из

таких подходов являются специфические диеты с низким потреблением продуктов с высоким гликемическим индексом (ГИ), низкоуглеводные диеты и низкокалорийные диеты. По результату систематического обзора данные виды диетотерапии не оказали эффекта на снижение частоты кесарева сечения, рождения крупного ребенка к гестационному возрасту/массе ребенка более 4000 гр [101]. Однако эти результаты отличаются от результатов обзоров 9 рандомизированных клинических исследований, в котором были изучены различные виды диетотерапии. Авторы выполнили три мета-анализа в соответствии с тремя схемами: диета с низким ГИ (ГИ менее 55), диета с ограничением калорий (1600-1800 ккал или ~ 33% снижение потребления калорий); а также низкоуглеводная диета (<45% энергии, поступающей из углеводов). Наилучшие результаты по сравнению с группой контроля показала диета с низким ГИ, которая позволила уменьшить количество используемого инсулина и снизить массу новорожденного, данный эффект был достигнут за счет снижения вариабельности постпрандиальной гликемии [102, 103]. По данным Национальной академии медицины, минимальное ежедневное потребление углеводов должно быть более 130 г для населения в целом и более 175 г для беременных женщин [104], которым показано употребление в пищу на 45 г углеводов в день больше для развития и функционирования мозга плода. Потребление углеводов менее 175 г может иметь негативные последствия для новорожденного [105]. Кроме того, при сниженном потреблении углеводов количество питательных веществ, таких как белок и жир, увеличивается. Из-за ограниченного выбора пищевых продуктов при низкоуглеводной диете есть повышенный риск дефицита питательных веществ. Следовательно, такие диеты могут теоретически ограничить потребление пищевых волокон, витаминов, кальция, калия, магния и железа [106].

При невозможности достижения целевых значений гликемии в течение 1-2 недель на фоне диетотерапии; при наличии признаков диабетической фетопатии по данным УЗИ, являющейся косвенным свидетельством хронической

гипергликемии (крупный плод – диаметр живота плода более/равен 75 перцентиле; гепато-спленомегалия; кардиомегалия/кардиопатия; двуконтурность головки плода; отек и утолщение подкожно-жирового слоя; утолщение шейной складки), а также впервые выявленным или нарастающим многоводием при исключении других причин его генеза, инициируется инсулинотерапия [20, 107]. При назначении инсулинотерапии (инсулин длительного действия и/или инсулин ультракороткого действия) контроль гликемии осуществлялся не менее 8 раз в сутки (натощак, перед едой, через 1 час после еды, перед сном и при плохом самочувствии).

В мировой практике для терапии ГСД также используется метформин, который действует главным образом на подавление выработки печеночной глюкозы, что приводит к снижению гликемии натощак и гликированного гемоглобина. Метформин - препарат первой линии у небеременных пациентов с СД 2 типа [108]. Из побочных действий наиболее часто возникают нарушения желудочно-кишечного тракта, снижение уровня витамина В12 и, в редких случаях, может увеличиваться риск развития лактат ацидоза. Данные побочные действия играют важную роль, так как метформин может проникать к плоду трансплацентарно и потенциально влиять на его развитие, что требует дальнейшего изучения его действия на плод [109, 110]. В рандомизированных клинических исследованиях по эффективности метформин сравним с инсулином по влиянию на гликемию и плод [111, 112]. Треть женщин с ГСД, получающих лечение метформином, также нуждаются в дополнительной терапии инсулином [113].

Ряд стран использует препараты сульфонилмочевины в терапии ГСД. Сульфонилмочевина усиливает секрецию инсулина, в результате чего гиперинсулинемия приводит к снижению уровня глюкозы в плазме крови и гликированного гемоглобина. По результатам проведенного мета-анализа при сравнении эффективности и безопасности инсулина, метформина и глибенкламида, применение последнего было связано с повышенной массой

новорожденного, макросомией и неонатальной гипогликемией по сравнению с инсулином [114].

В Российской Федерации подход к терапии ГСД основывается на диетотерапии и инсулинотерапии, в то время как пероральные сахароснижающие препараты во время беременности и грудного вскармливания противопоказаны [20, 115].

Ведущие международные ассоциации, такие как Американская диабетологическая ассоциация [21], Эндокринное общество [22], Международная федерация акушерства и гинекологии [19] и Национальный институт здоровья Великобритании [116], рекомендуют диетотерапию, коррекцию образа жизни и инсулинотерапию как наиболее эффективные и безопасные терапевтические подходы к ГСД.

1.3 Влияние гестационного сахарного диабета на здоровье детей в разные возрастные периоды

В последние годы все больший интерес вызывает влияние гипергликемии, характерной для ГСД, на долгосрочные последствия для потомства. Данный интерес вызван результатами опубликованных работ ряда авторов, свидетельствующих о взаимосвязи гипергликемии во время беременности и возможности структурных и функциональных изменений при развитии плода, с потенциальным вкладом в нарушение роста и метаболического обмена в дальнейшей жизни ребенка, а также риском развития нарушений углеводного обмена женщины в будущем [117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127].

Данное явление известно как внутриутробное программирование и впервые было введено С. Hales и D. Barker в 1992 году. Авторы обнаружили, что дети, имеющие внутриутробную задержку развития, могут реализовать в

будущем такие состояния как ожирение, СД 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания в зрелом возрасте [1].

Механизмы, ответственные за программирование плода еще не до конца поняты. В середине 20 века британский ученый С. Waddington был первым, кто ввел термин «эпигенетика». Он использовал этот термин, чтобы определить результат взаимодействия между генами и средой в установлении фенотипа [128]. В настоящее время эпигенетика относится к механизмам, опирающимся на развитие признаков, которые наследуются клетками потомства, не связанных с мутациями нуклеотидной последовательности [129].

Эпигенетические модификации, способные изменить организацию и функциональность хроматина, включают: модификации гистонов ядра, посттрансляционное метилирование молекулы ДНК и регуляторные влияния не кодирующих молекул РНК [130]. Метилирование ДНК представляет собой пострепликационное изменение ДНК молекулы и в основном отвечает за инактивацию генов, а также управление процессами, участвующими в экспрессии генов в клетках. Характер метилирования ДНК молекулы определяется на ранних стадиях эмбрионального развития и поддерживается на протяжении всей жизни с помощью ДНК метилтрансфераз.

Гипергликемия на ранних сроках беременности вызывает повышение активности переносчиков глюкозы в плаценте, которая вызывает чрезмерный рост плода до рождения и на ранних этапах жизни. Этот важный негативный фактор также приводит к функциональным изменениям плацентарных клеток, которые вызывают провоспалительную реакцию в результате чего уменьшается кровотока и происходит сужение кровеносных сосудов [131]. Аналогичный эффект может быть получен при избытке глюкокортикоидов в ответ на любой внутриутробный стресс, переизбыток которых в течение критического периода органогенеза вызывает уменьшение количества нефронов, сосудистую дисфункцию, изменения в секреции гормонов и неэффективность ангиотензинового ответа. Эти изменения ответственны за повышенный риск гипертонии, а также формирование

предрасположенности к формированию сердечно-сосудистых заболеваний и гипергликемии в дальнейшей жизни потомства [132].

Несколько систематических обзоров подтвердили долгосрочные последствия для потомства женщин с ГСД, однако, с точки зрения связи между ГСД, избыточным весом и ожирением у потомства, результаты исследований были противоречивы [121, 122]. В критическом обзоре L.Donovan и T.Cundy 2015 года [123] не было найдено веских доказательств того, что воздействие внутриутробной гипергликемии увеличивает риск ожирения и диабета у потомства. Авторы предположили, что повышенный риск ожирения может быть объяснен такими факторами, как ожирение родителей.

Условия избыточного веса и ожирения женщины во время беременности являются важными факторами, ведущими к развитию хронических заболеваний у потомства. Повышенная масса тела во время беременности ведет к макросомии плода: у новорожденных и младенцев от матерей с избыточным весом характерны повышенное содержание жировой ткани [133] и предрасположенность к формированию ожирения в детском возрасте, а также сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой жизни [134].

Исследование, проведенное под руководством М. Heerwagen, указывает на то, что избыточно развитая жировая ткань секретирует огромное количество провоспалительных цитокинов, которые активируют иммунологические реакции, приводящие к инсулинорезистентности [135]. Теория внутриутробного программирования предполагает, что чрезмерное потребление пищи во время беременности приводит к нарушению функциональности инфундибулярного ядра гипоталамуса, ответственного за контроль приема пищи, в основном через развитие резистентности к лептину [117]. Исследование, проведенное F. Guenard, выявило положительную корреляцию между повышенным индексом массы тела, высоким уровнем глюкозы, холестерина в сыворотке крови матери, метаболическим синдромом и возникновением кардиометаболического синдрома у потомства [136]. Это отношение может быть объяснено тем, что

высококалорийная диета во время беременности в совокупности с нарушениями обмена веществ, приводит к гиперлипидемии, гипергликемии и гиперинсулинемии, которые оказывают неблагоприятное воздействие на развитие и функцию плаценты [134, 135]. Так как плацента отвечает за обеспечение транспортировки питательных веществ к плоду, это приводит к усугублению негативных влияний на потомство и влечет за собой еще большее развития неблагоприятных эпигенетических паттернов.

Немаловажным фактором является характер диеты у женщин с ГСД. По результатам исследования под руководством М. Ноу, дети матерей, которые употребляли жирную пищу во время беременности, склонны к достижению более высокой массы тела. Предполагается что в этом случае дефицит адипонектина (гормона, ответственного за чувствительность к инсулину) является фактором, инициирующим эпигенетические модификации [137]. По результатам некоторых исследований, диета с высоким содержанием жиров во время беременности ведет к снижению сосудорасширяющей реакции на ацетилхолин у потомства. Это приводит к значимому нарушению функции эндотелия и опосредует предрасположенность к развитию гипертонии и тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний [138].

У большинства женщин с ГСД показатель глюкозы крови нормализуются после родов, однако хорошо известно, что женщины с ГСД в анамнезе подвергаются повышенному риску возникновения нарушения толерантности к углеводам и СД 2 типа. Исследования показали, что риск развития СД 2 типа может достигать 50% в течение 5–10 лет после перенесенного ГСД [124, 127]. Поэтому столь важно диагностировать изменения углеводного обмена после беременности путем проведения ОГТТ через 6–12 недель после родов и при дальнейшем наблюдении с целью наиболее раннего выявления нарушений обмена глюкозы и инициации терапии для превенции развития осложнений.

По результатам исследования НАРО опубликован ряд работ, описывающих влияние гипергликемии при ГСД на здоровье детей в возрасте 10-

12 лет. Полностью скорректированные модели, которые включали ИМТ матери во время беременности, показали, что результаты ОГТТ положительно связаны с уровнем глюкозы и показателем ожирения у детей. Разница в 1 SD значения глюкозы и гликированного гемоглобина во время беременности достоверно повышала риски развития ожирения у детей - в 1,05-1,16 раз в зависимости от уровня глюкозы натощак у матери, в 1,11-1,19 раз в зависимости от значения глюкозы крови через 1 час ОГТТ, в 1,09-1,21 раз в зависимости от уровня глюкозы через 2 часа ОГТТ и в 1,12–1,21 раз для уровня гликированного гемоглобина. Ассоциации были статистически достоверными, за исключением ассоциаций материнской глюкозы натощак с вероятностью развития у потомства избыточного веса/ожирения или окружности талии > 85 перцентиля. Данные устойчивые ассоциации были выявлены у мальчиков и девочек. Воздействие повышенного уровня глюкозы в утробе матери независимо связано с ожирением у детей, в том числе с избыточным весом, толщиной кожной складки, процентным содержанием жира и объемом талии. Уровень глюкозы меньше чем диагностический критерий диабета не связан с повышенным уровнем ожирения у детей [139].

Эпидемиологические и клинические исследования выявили влияние ГСД на внутриутробное развитие головного мозга, которое ведет к изменениям в дальнейшей жизни. В исследованиях под руководством Т. DeBoer [140], а также Т. Riggins [141], сообщалось о снижении памяти у годовалых детей от беременностей на фоне ГСД, более медленное развитие познания и речи было обнаружено у 18 месячных детей по сравнению с группой контроля [142]. По мнению авторов данные когнитивные нарушения носят обратимый характер, поскольку в более старшем возрасте дети имели нормальные показатели данной сферы [142]. Сделанные выводы свидетельствуют о задержке нейрокогнитивного развития у детей, подвергшихся гипергликемии на внутриутробном этапе. По данным нескольких исследований выявлены ассоциации между ГСД матери и нейрофизиологическими изменениями детей, относящимися к вниманию [143] и

отвлекаемости [144]. В 2015 году были опубликованы данные крупного исследования, которое выявило взаимосвязь между наличием ГСД, диагностированного в 26 недель, и развитием аутизма у детей [145].

Терапия ГСД ведет к доказанному снижению краткосрочных осложнений на здоровье потомства, в то время как результаты исследований на животных моделях свидетельствуют о долгосрочных влияниях внутриутробной гипергликемии на состояние детей в будущем [146, 147].

В настоящее время в мире продолжают исследования, направленные на уточнение порогового уровня гликемии во время беременности, а также целевых показателей метаболического контроля матери, превышение которых доказано начинает ассоциироваться с ростом акушерских, фетальных и детских неблагоприятных следствий для здоровья и развития.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное 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, которым на 24-28 неделе беременности был выполнен ОГТТ и подтвержден ГСД в соответствии с критериями Российских клинических рекомендаций [18]. После установления диагноза женщины были обучены проведению самоконтроля, ведению дневников учета гликемии и регулярно наблюдались у эндокринолога «Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова» амбулаторно. 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:

1. Наличие у женщины подтвержденного ГСД.
2. Рождение ребенка на 38-42 неделе гестации.
3. Оценка по шкале Апгар не менее 7 баллов на 1 минуте, не менее 8 баллов на 5 минуте.
4. Согласие женщины на участие ребенка в исследовании.

Критерии исключения:

1. Сахарный диабет 1 или 2 типа у женщины.
2. Рождение ребенка ранее 38 или позднее 42 недели гестации.
3. Оценка по шкале Апгар менее 7 баллов на 1 минуте, менее 8 баллов на 5 минуте.

4. Тяжелая соматическая патология, которая доказано влияет на нервно-психическое развитие детей (подтвержденные генетические синдромы).
5. 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) [20].

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) [19, 21, 22].

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 исследования по анализу медицинской документации была проведена оценка течения перинатального периода и патологических состояний со стороны матери, плода и новорожденного. Были оценены антропометрические показатели при рождении в соответствии с полом и сроком гестации с использованием стандартов INTERGROWTH-21st [148]: масса тела, длина тела, соотношение масса/длина тела, окружность головы. 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. Выбор применения данных стандартов был обоснован следующими факторами. 1. Разработка данных стандартов проводилась в соответствии с принципами и идеологией, изложенными экспертами ВОЗ, при создании антропометрических стандартов детей различного возраста [149]. 2. Стандарты INTERGROWTH-21st рекомендованы к использованию для оценки параметров физического развития в фетальном и постнатальном периодах детского возраста [150]. 3. Использование стандартов позволяет оценивать параметры физического развития с учетом срока

гестации, что является принципиально важным в соответствии для решения задач данного исследования.

Стандарты были основаны на результатах обследования 60000 женщин и новорожденных на 5 континентах. По оценке ведущих отечественных неонатологов, стандарты INTERGROWTH-21st явились самым крупным проектом в сфере исследований в области перинатального здоровья, в ходе методики которого биометрия плода оценивалась ультразвуковым методом с использованием высоко стандартизированного, ослепленного и строго научного протокола, разработанного для минимизации смещений внутри и между наблюдателями [149].

Дизайн первого этапа исследования представлен на рисунке 1.

I ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ

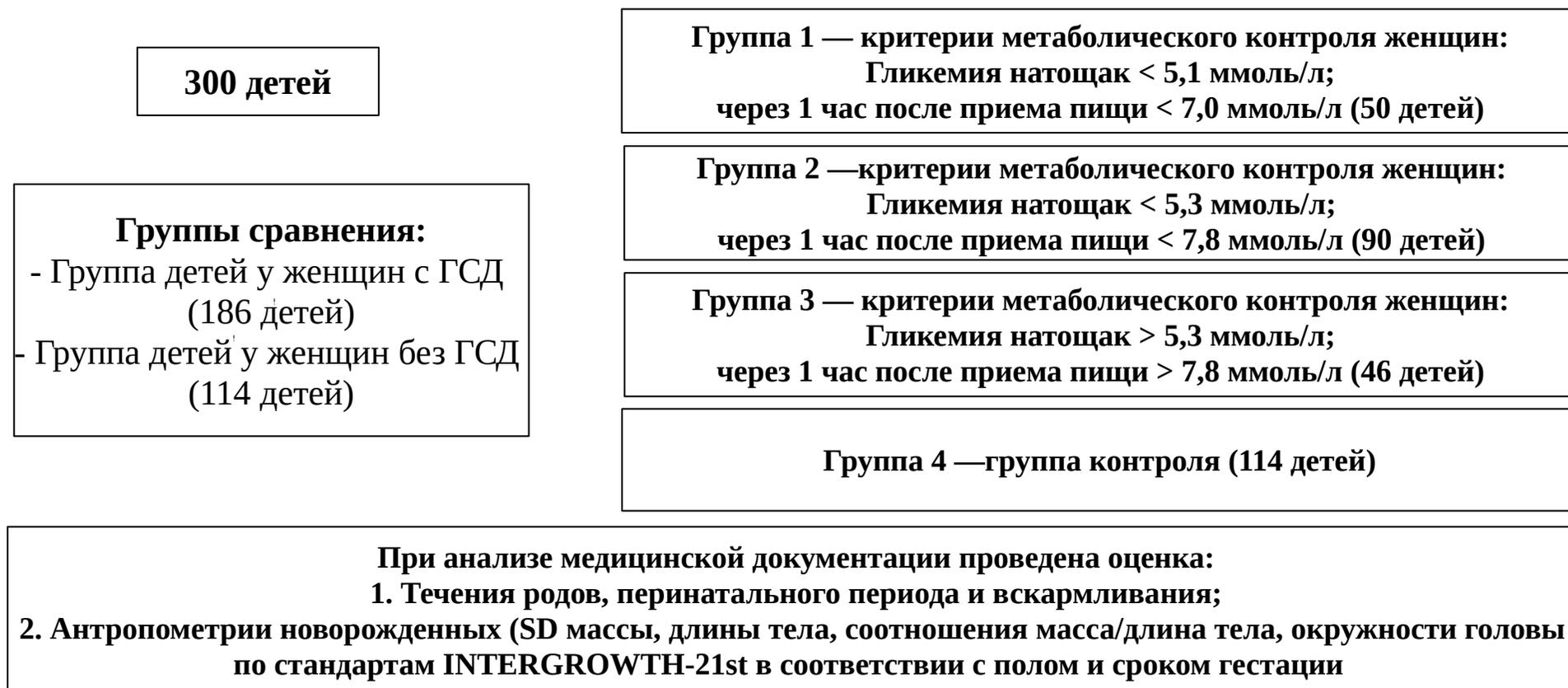


Рисунок 1 - Дизайн первого этапа исследования

Во второй этап работы была включена группа детей для динамического наблюдения в возрасте 6 месяцев, 1 года и 2 лет, чьи матери согласились принять дальнейшее участие в исследовании. В группу вошел 141 ребенок: 101 ребенок у женщин с ГСД и 40 детей из группы контроля. Всем детям проводилась антропометрия с последующей оценкой массы тела и длины тела в соответствии с полом и возрастом по стандартным таблицам ВОЗ для детей [151]. 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.

В группе детей, родившихся у женщин с ГСД в возрасте 6 и 12 месяцев (53 ребенка) проводилась комплексная оценка психомоторного развития, основываясь на качественном и количественном анализе данных, разработанных на кафедре нейро и патопсихологии факультета психологии МГУ им. М.М.Ломоносова. В основу данного метода легла психоаналитическая система Жака Пиаже, метод которого «Диагностика перспектив познавательного развития детей» оценивает элементарные формы поведения младенцев, характеризующиеся легко доступными целями, заданными непосредственно в ситуации, сложные формы с преодолением преград на пути к цели, а также наиболее сложные тесты, проявляющие стремление к цели, не заданной в ситуации. Самые сложные формы поведения у младенцев отсутствуют, что исключает их применение в раннем детском возрасте. Кроме того, данная методика учитывает, что ребенок взаимодействует с миром предметов и миром людей близких, знакомых ему и незнакомых [152]. В методике количественно оценивались 5 сфер элементарной деятельности младенцев – двигательная, сенсорная, эмоциональная, голосовая и сфера взаимодействия с окружающим миром. Для каждой оцениваемой реакции ребенка предусматривалось 4 степени проявления: 0 – отсутствие; 1 – намеченность; 2 – несовершенная форма существования; 3 – совершенная форма существования. 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 (АО) за выполнение пробы делилась на сумму контрольных оценок (КО), полученных при обследовании здоровых детей, и делилась на 10. Оценка сфер проводилась по результатам выполнения детьми определенного набора проб в каждой сфере. Снижение нервно-психической активности детей диагностировалось по трем степеням тяжести – легкой, средней тяжести и тяжелой. Интервалы ИР по степеням тяжести для каждой сферы представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Оценка психического состояния по сферам по показателю индекса развития в зависимости от степени тяжести

Сфера	Легкая	Средняя	Тяжелая
Двигательная	6-8	4-6	0-4
Сенсорная	8-9	5-7	0-5
Предметное взаимодействие	7,5-9,6	3-7	0-2
Сфера	Легкая	Средняя	Тяжелая
Эмоциональная	5-7	0-5	
Голосовая активность	<7,8 – задержка голосового развития		

В соответствии с согласием законных представителей, родители 64 детей (46 детей из группы ГСД и 18 детей из группы контроля в возрасте 1,5-2 лет) заполняли опросник «Проверочный лист поведения детей от 18 месяцев до 5 лет (CBCL/1 1/2-5)». Данный лист является модифицированным опросником Ахенбаха для детей в более младшем возрасте. Данный метод позволил оценить выраженность нарушений поведения ребенка по семи эмпирическим шкалам:

Эмоциональная реактивность (9 пунктов), Тревожность/депрессия (8 пунктов), Жалобы на здоровье (11 пунктов), Отчужденность (8 пунктов), Нарушения сна (7 пунктов) и Агрессивное поведение (19 пунктов) [153].

В лаборатории «Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова» (главный врач - Васильева Е.Ю.) в возрасте 6 месяцев, 1 года и 2 лет детям из группы ГСД проводилось биохимическое обследование. Забор крови проводился в утренние часы натощак, образцы венозной крови забирали по стандартной методике в пробирки Vacutainer (Becton Dickenson, США) и доставляли в лабораторию. Уровень глюкозы плазмы оценивали глюкозооксидазным методом, набором реагентов GLUCL для анализатора Abbot Architect 8000 (референсный интервал 3,89-5,5 ммоль/л). Содержание инсулина в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом, набором реагентов и калибраторов производства «Roche Diagnostics» ELECSYS Insulin (Германия) для анализатора 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) было определено иммуноферментным методом набором реактивов, калибраторов и преципитатов Roche Diagnostics (Германия) для анализаторов Cobas Integra 400 (США). Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR, вычисляемый по методу НОМА (Homeostatic model assessment – оценка гомеостатической модели) рассчитывался по формуле: глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) x инсулин натощак (пмоль/л)/155 [154].

Статистический анализ проводился 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% ($p < 0,05$). Дизайн второго этапа исследования представлен на рисунке 2.

II ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ

141 ребенок

Группы сравнения:

- Группа детей у женщин с ГСД (101 ребенок)
- Группа детей у женщин без ГСД (40 детей)

Группа 1 — критерии метаболического контроля женщин:
Гликемия натощак < 5,1 ммоль/л;
через 1 час после приема пищи < 7,0 ммоль/л (25 детей)

Группа 2 — критерии метаболического контроля женщин:
Гликемия натощак < 5,3 ммоль/л;
через 1 час после приема пищи < 7,8 ммоль/л (50 детей)

Группа 3 — критерии метаболического контроля женщин:
Гликемия натощак > 5,3 ммоль/л;
через 1 час после приема пищи > 7,8 ммоль/л (26 детей)

Группа 4 — группа контроля (40 детей)

1. Антропометрия в возрасте 0-6-12-24 месяцев (SD массы и длины тела по таблицам ВОЗ в соответствии с возрастом и полом)

2. Оценка проверочного листа поведения (CBCL 1,5-5) детей раннего возраста

Оценка метаболических параметров в возрасте 6-12-24 месяцев (глюкоза натощак, инсулин натощак, индекс НОМА-IR, холестерин, триглицериды)

**Метод психоаналитической системы Жака Пиаже «Диагностика перспектив познавательного развития детей» в модификации кафедры нейро – и патопсихологии МГУ им. М.М. Ломоносова в 6 и 12 месяцев. Оценка 5 сфер (двигательная, сенсорная, эмоциональная, голосовая, взаимодействие)
ИР=(АО/КО) x 10**

Рисунок 2 - Дизайн второго этапа исследования

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Характеристика перинатального периода при гестационном сахарном диабете

На первом этапе исследования была изучена характеристика перинатального периода в выборке беременных женщин с подтвержденным ГСД и группы контроля, а также проведено сравнение исследуемых параметров в зависимости от группы метаболического контроля ГСД. Первым этапом оценки течения перинатального периода явилось сравнение материнской соматической патологии в двух группах, результаты представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Материнская соматическая патология в группе женщин с ГСД и без ГСД

Признак	Группа ГСД, (n=186)	Группа без ГСД, (n=114)	p*
Анемия беременных (чел.)	37 (20%)	27 (23,7%)	0,5
Ожирение (чел.)	52 (27,9%)	17 (14,9%)	0,01
Заболевания щитовидной железы (чел.)	48 (25,8%)	42 (36,8%)	0,06
Прием препаратов левотироксина натрия (чел.)	30 (16,1%)	26 (22,8%)	0,2
*- примечание: Критерий Крускала-Уоллиса для количественных признаков, критерий χ^2 для качественных признаков.			

Продолжение таблицы 5

Признак	Группа ГСД, (n=186)	Группа без ГСД, (n=114)	p*
Заболевания сердечно-сосудистой системы (чел.)	13 (6,9%)	10 (8,7%)	0,6
Нарушения ритма сердца (чел.)	34 (18,3%)	15 (13,2%)	0,2
Заболевания системы крови (чел.)	12 (6,4%)	9 (7,9%)	0,6
Хронические заболевания дыхательной системы (чел.)	12 (6,5%)	2 (1,7%)	0,08
Хронические заболевания опорно-двигательного аппарата (чел.)	43 (23,1%)	27 (23,7%)	0,9
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (чел.)	86 (46,2%)	48 (42,1%)	0,5
*- примечание: Критерий Крускала-Уоллиса для количественных признаков, критерий χ^2 для качественных признаков.			

При оценке заболеваний женщин, которые могут потенциально влиять на течение беременности и состояние здоровья плода, таких как анемия беременных (группа ГСД - 20%, группа без ГСД - 23,7%, $p=0,5$), заболевания щитовидной железы (группа ГСД - 25,9%, группа без ГСД - 36,8%, $p=0,06$), сердечно-сосудистой системы (группа ГСД - 6,9%, группа без ГСД - 8,7%, $p=0,6$), нарушения ритма сердца (группа ГСД - 18,3%, группа без ГСД - 13,2%, $p=0,6$), заболевания системы крови (группа ГСД - 6,4%, группа без ГСД - 7,9%, $p=0,6$), хронические заболевания дыхательной системы (группа ГСД - 6,5%, группа без ГСД - 1,7%, $p=0,9$), хронические заболевания опорно-двигательного аппарата (группа ГСД - 23,1%, группа без ГСД - 23,7%, $p=0,9$) и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (группа ГСД - 46,2%, группа без ГСД

- 42,1%, $p=0,5$) статистических различий в двух группах сравнения найдено не было. Ожирение было чаще выявлено при ГСД (группа ГСД - 27,9%, группа без ГСД - 14,9%, $p=0,01$). Следующим этапом нами был проанализирован ряд состояний женщин во время беременности и родов. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Течение беременности и родов в группах женщин с ГСД и без ГСД

Признак	Группа ГСД, (n=186)	Группа без ГСД, (n=114)	p*
Возраст, лет (Me [min; max])	33 [23; 47]	32 [19; 47]	0,005
Беременность (Me [min; max])	2 [1; 10]	2 [1; 6]	0,1
Первородящая старше 35 лет (чел.)	33 (17,7%)	11 (9,6%)	0,06
Неделя гестации (Me [min; max])	39 [38; 41]	39 [38; 41]	0,2
Отягощенный акушерский анамнез (чел.)	133 (71,5%)	73 (64%)	0,2
Маловодие (чел.)	10 (5,4%)	11 (9,6%)	0,2
Многоводие (чел.)	8 (4,3%)	4 (3,5%)	0,9
Преэклампсия (чел.)	45 (24%)	19 (16,8%)	0,1
Естественные роды (чел.)	141 (75,8%)	88 (77,2%)	0,8
Кесарево сечение (чел.)	45 (24,2%)	26 (21,9%)	0,8
Акушерский травматизм (разрыв промежности, шейки матки) (чел.)	72 (38,7%)	14 (12,3%)	0,000 0005

*- примечание: Критерий Крускала-Уоллиса для количественных признаков, критерий χ^2 для качественных признаков.

Продолжение таблицы 6

Признак	Группа ГСД, (n=186)	Группа без ГСД, (n=114)	p*
УЗ-признаки фетопатии (чел.)	13 (6,9%)	7 (6,1%)	0,9
*- примечание: Критерий Крускала-Уоллиса для количественных признаков, критерий χ^2 для качественных признаков.			

При оценке возраста наступления родов медиана в группе женщин с ГСД была достоверно выше, чем в группе без ГСД (33 и 32 года соответственно, $p=0,005$), при этом количество первородящих в возрасте старше 35 лет статистически не различалось (группа ГСД - 17,7%, группа без ГСД - 9,7%, $p=0,06$). В обеих группах женщин медиана количества беременностей (группа ГСД - 2, группа без ГСД - 2, $p=0,1$) и срока гестации (группа ГСД - 39 недель, группа без ГСД - 39 недель, $p=0,2$) были сопоставимы. В высоком проценте случаев беременность наступала на фоне отягощенного акушерского анамнеза (группа ГСД - 71,5%, группа без ГСД - 64%, $p=0,2$). В низком количестве случаев было представлено многоводие (группа ГСД - 4,3%, группа без ГСД - 3,5%, $p=0,9$) и маловодие (группа ГСД - 5,4%, группа без ГСД - 9,6%, $p=0,2$). Развитие преэклампсии было сопоставимо и статистически не различалось (группа ГСД - 24%, группа без ГСД - 16,8%, $p=0,1$). В обеих группах родоразрешение осуществлялось через естественные родовые пути (группа ГСД - 75,8%, группа без ГСД - 77,2%, $p=0,8$). Частота оперативного родоразрешения была низкой (группа ГСД - 24,2%, группа без ГСД - 21,9%, $p=0,8$). Достоверно чаще в группе ГСД имел место акушерский травматизм (разрыв шейки матки и разрыв промежности) – в группе ГСД - 38,7%, в группе без ГСД - 12,3%, $p=0,0000005$. Ультразвуковые признаки фетопатии в обеих группах не превышали 7% и были статистически сопоставимы (группа ГСД - 6,9%, группа без ГСД - 6,1%, $p=0,9$).

Ретроспективно по анализу медицинской документации проведено сравнение течения интранатального периода в группах детей у женщин, имеющих и не имеющих ГСД.

Потребность в наложении вакуум-экстрактора для извлечения плода была низкой в обеих группах (группа ГСД - 2,7%, группа без ГСД - 2,6%, $p=0,9$). Акушерская травма новорожденных в группе ГСД и группе без ГСД также встречалась редко, не имея различия в группах: перелом ключицы новорожденных (1,7% и 0,8% соответственно, $p=0,7$) и кефалогематома новорожденных (4,3% против 3,5%, $p=0,9$). В таблице 7 представлены проанализированные нами признаки со стороны течения интранатального периода.

Таблица 7 - Течение интранатального периода в группе детей от женщин с ГСД и без ГСД

Признак	Группа ГСД, (n=186)	Группа без ГСД, (n=114)	p*	ОШ
Пол ребенка женский (чел.)	89 (47,8%)	56 (49,1%)	0,9	
Пол ребенка мужской (чел.)	97 (52,2%)	58 (50,9%)	0,9	
Вакуум-экстракция плода (чел.)	5 (2,7%)	3 (2,6%)	0,9	1,0
Перелом ключицы новорожденного (чел.)	5 (1,7%)	1 (0,8%)	0,7	2,4
Кефалогематома новорожденного (чел.)	8 (4,3%)	4 (3,5%)	0,9	1,3

Примечание: ОШ – отношение шансов.

- Критерий χ^2 для качественных признаков, критерий Крускал-Уоллис для количественных признаков.- примечание:

При анализе раннего неонатального периода в двух группах детей были получены следующие результаты, представленные в таблице 8.

Таблица 8 - Течение раннего неонатального периода в группе детей у женщин с ГСД и без ГСД

Признак	Группа ГСД, (n=186)	Группа без ГСД, (n=114)	p*	ОШ
Желтуха новорожденного (чел.)	52 (27,9%)	29 (25,6%)	0,6	1,1
Патологическая желтуха новорожденного (чел.)	9 (4,8%)	4 (3,5%)	0,8	1,4
Физиологическая желтуха новорожденного (чел.)	43 (23,1%)	25 (21,9%)	0,9	1,1
Гемолитическая болезнь новорожденного (чел.)	4 (2,2%)	0	0,2	
Фототерапия (чел.)	29 (15,6%)	17 (19,9%)	0,9	1,1
Грудное вскармливание (чел.)	132 (70,8%)	92 (80,7%)	0,08	0,6
Искусственное вскармливание (чел.)	3 (1,6%)	2 (1,7%)	0,9	0,9
Смешанное вскармливание	51 (27,6%)	20 (17,6%)	0,1	0,6

Примечание: ОШ – отношение шансов.

*- примечание: Критерий Крускал-Уоллис для количественных признаков, критерий χ^2 для качественных признаков.

Продолжение таблицы 8

Признак	Группа ГСД, (n=186)	Группа без ГСД, (n=114)	p*	ОШ
Проведение инфузионной терапии растворами глюкозы (чел.)	12 (6,5%)	3 (2,6%)	0,2	2,6
Антибактериальная терапия новорожденных (чел.)	5 (2,7%)	8 (7,1%)	0,08	0,3
Проведение нейросонографии новорожденным (чел.)	31 (16,7%)	29 (25,4%)	0,07	0,6
Консультация невролога	14 (7,5%)	15 (13,2%)	0,2	0,5

Примечание: ОШ – отношение шансов.
*- примечание: Критерий Крускал-Уоллис для количественных признаков, критерий χ^2 для качественных признаков.

Патологическая желтуха встречалась у 4,8% детей у женщин группы ГСД и в 3,5% в группе без ГСД ($p=0,9$); физиологическая 23,1% и 21,9% соответственно ($p=0,9$). Необходимость в проведении фототерапии у 15,6% детей имела место в группе ГСД, 19,9% в группе без ГСД ($p=0,9$). Большинство детей в обеих группах получали грудное вскармливание (группа ГСД - 70,8%, группа без ГСД - 80,7%, $p=0,08$), искусственное вскармливание получали 1,6% детей у женщин группы ГСД и 1,7% в группе без ГСД ($p=0,9$), на смешанном вскармливании находились 27,6% и 17,6% соответственно ($p=0,1$). Нейросонография была выполнена у 16,7% новорожденных у женщин группы ГСД и у 25,4% в группе без ГСД, $p=0,07$. Последующей консультации невролога потребовали 7,5% детей из группы женщин с ГСД, 13,2% из группы

без ГСД, $p=0,2$. Необходимость в проведении инфузионной терапии растворами глюкозы в периоде новорожденности в группах не различалась (группа ГСД - 6,5%, группа без ГСД - 2,6%, $p=0,2$). Антибактериальная терапия в неонатальном периоде потребовалась 2,7% детей у женщин с ГСД и 7,1% у женщин без ГСД ($p=0,6$). Таким образом, при анализе нежелательных событий в перинатальном периоде со стороны женщин и новорожденных установлена лишь большая частота ожирения и материнского травматизма интранатально, остальные состояния были сопоставимы по частоте встречаемости.

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 повышались риски выявленного ассоциированным с ГСД негативного события — акушерского травматизма - в группах различного метаболического контроля.

Было установлено, что вне зависимости от метаболического контроля, в группе женщин с ГСД акушерский травматизм (разрывы мягких тканей родовых путей) был представлен 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 признак, 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 исследованные антропометрические признаки новорожденного не влияли на возникновение 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 3 и 4.

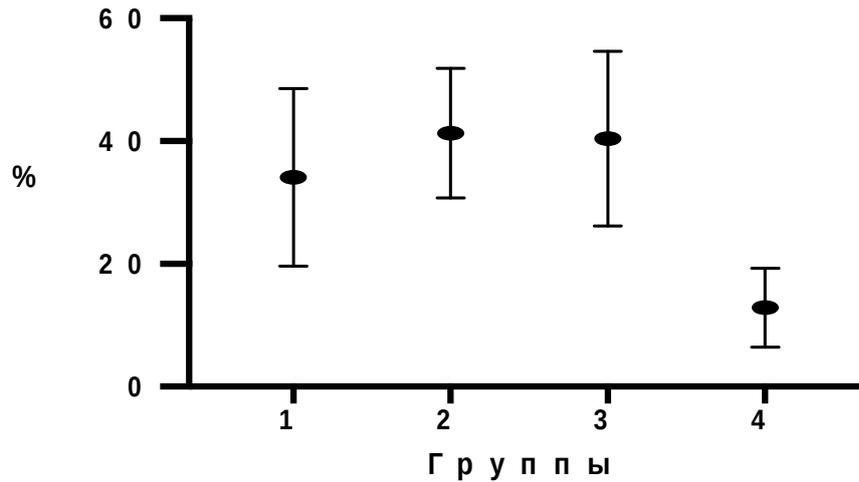


Рисунок 3 — Частота встречаемости акушерского травматизма (разрывы мягких тканей родовых путей) женщин в группе ГСД и группе без ГСД
Примечание: Сравнительный анализ качественных значений проведен с использованием критерия χ^2 , $p=0,0000005$

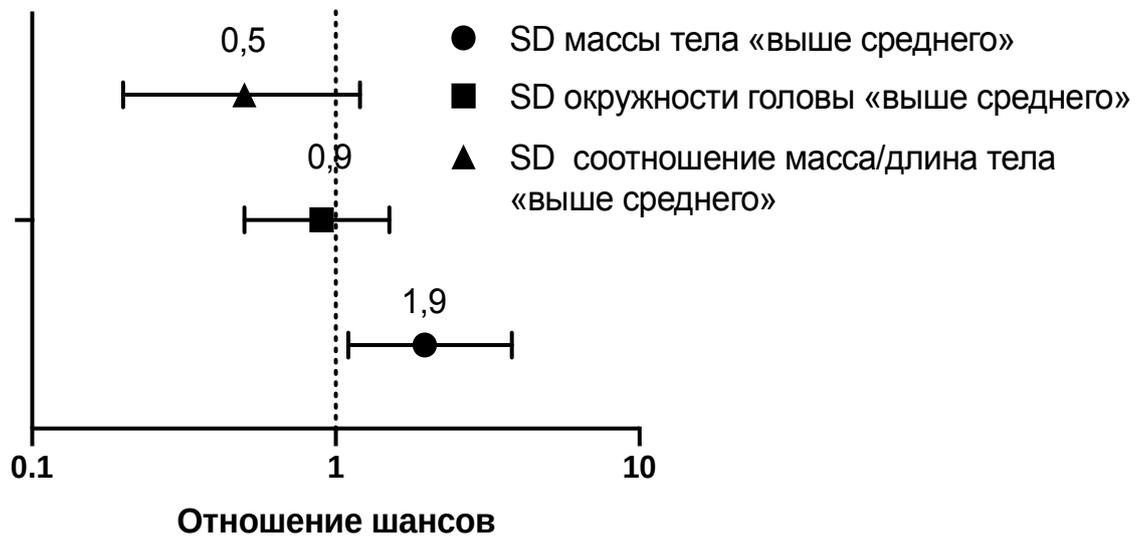


Рисунок 4 - Ассоциация риска акушерской травмы (разрывы мягких тканей родовых путей) с антропометрическими показателями новорожденных у женщин группы ГСД

Примечание: Сравнительный анализ проведен с использованием метода логистической регрессии

Таким образом, 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.

3.2 Физическое развитие детей, рожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом

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%, $p=0,2$).

Достоверные различия были получены при сравнении ряда других антропометрических показателей. Количество детей с признаком массы тела «выше среднего» (35,5% против 16,8% соответственно, $p=0,0009$), отношением масса/длина тела «выше среднего» (16,7% против 6,1%, $p=0,007$) и окружности головы «выше среднего» (52,7% и 35,1% соответственно, $p=0,001$) в группе новорожденных у женщин группы ГСД по сравнению с новорожденными группы женщин без ГСД было достоверно выше. Данные анализа массы тела детей в двух группах обследуемых представлены в таблице 9.

Таблица 9 — Показатели массы тела новорожденных у женщин группы ГСД и группы без ГСД

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

Следующим антропометрическим признаком, который был оценен при помощи стандартов INTERGROWTH-21st явилась длина тела новорожденных. Результаты анализа представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Показатели длины тела новорожденных у женщин группы ГСД и группы без ГСД

Признак	Группа ГСД, % (n=186)	Группа без ГСД, % (n=114)	p*	ОШ
SD длины тела от -1 до +1 (норма) (чел.)	58 (32,3%)	45 (39,5%)	0,2	0,7
SD длины тела от +1 до +2 («выше среднего») (чел.)	128 (67,7%)	68 (59,6%)	0,2	1,4
SD длины тела менее -1 («ниже среднего») (чел.)	0	1 (0,9%)	0,4	
*- примечание: критерий χ^2 для качественных признаков.				

В таблице 11 представлены результаты оценки показателя соотношения масса/длина тела в периоде новорожденности.

Таблица 11 - Показатели соотношения масса/длина тела новорожденных у женщин группы ГСД и группы без ГСД

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

Следующим этапом явилась оценка параметра окружности головы новорожденных. Результаты анализа представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Показатели окружности головы новорожденных у женщин группы ГСД и группы без ГСД

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

Таким образом, в группе детей у женщин с ГСД в целом чаще имели место признаки 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. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 — Сравнительный анализ антропометрических параметров в группах новорожденных в зависимости от метаболического контроля женщин

Показатель	Группа 1 (n=50)	p*	Группа 2 (n=90)	p**	Группа 3 (n=46)	p***	Группа 4 (n=114)
SD массы тела более +1 до +2 («выше среднего») (чел.)	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») (чел.)	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») (чел.)	19 (38%)	0,6	51 (56,6 %)	0,001	29 (63%)	0,003	39 (33,9%)

примечание: 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 у женщин группы ГСД в зависимости от метаболического контроля 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, $p=0,1$). Графически частота встречаемости данного признака в группах наблюдения отображена на рисунке 5.

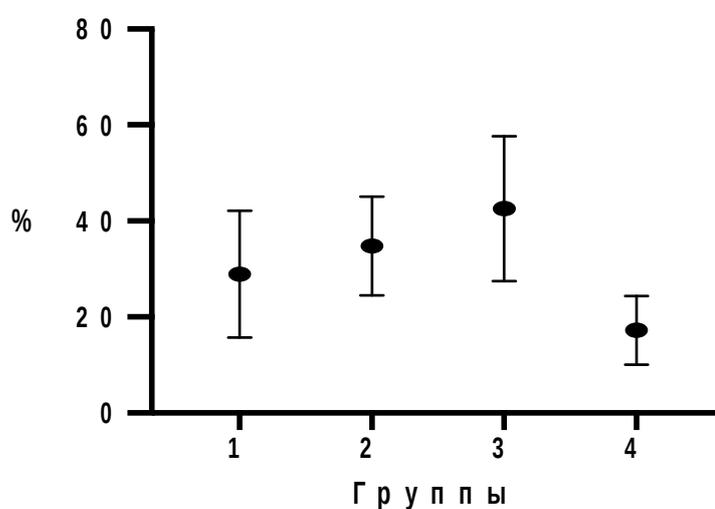


Рисунок 5 - Частота встречаемости признака массы тела «выше среднего» (от +1 SD до +2 SD) новорожденных у женщин в группах различного метаболического ГСД по сравнению с группой без ГСД

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 признаком 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 6.

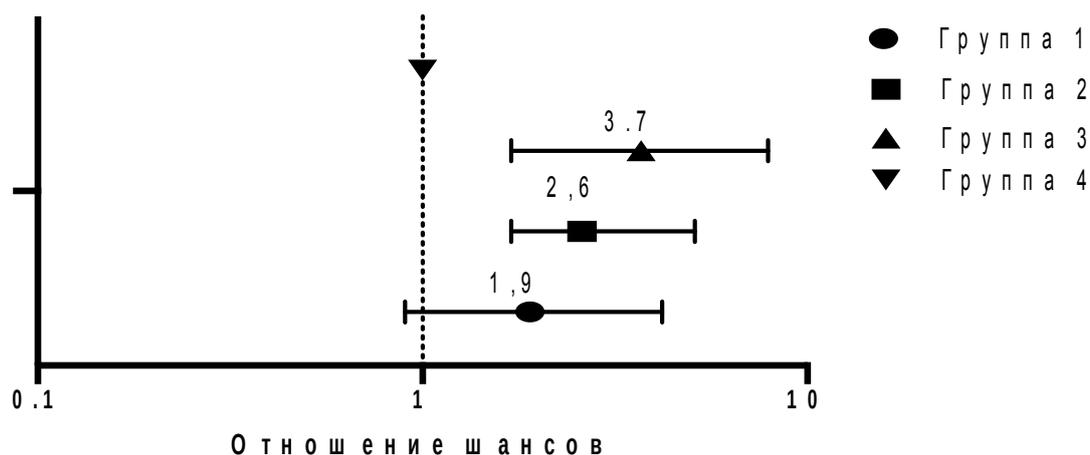


Рисунок 6 - Риск рождения ребенка с признаком массы тела «выше среднего» (от +1 SD до +2 SD) в группах различного метаболического контроля женщин с ГСД по сравнению с группой без ГСД

Примечание: Сравнительный анализ проведен с использованием метода логистической регрессии

С учетом выявленных различий частоты признака массы тела «выше среднего», нами был проведен анализ распределения признака массы тела более +2 SD. Достоверных отличий между группами в отношении увеличения количества детей с признаком массы тела более +2 SD, т. е. макросомии, подобной зависимости не выявлено (группа 1/группа 4 ОШ=0,5, $p=0,6$; группа 2/группа 4 ОШ=1,9, $p=0,3$; группа 3/группа 4 ОШ=2,7, $p=0,2$).

При оценке следующего антропометрического признака - соотношение масса/длина тела - в группах метаболического контроля женщин 2 и 3 установлено увеличение количества детей с данным параметром «выше среднего» по сравнению с группой 1 и группой 4. Результаты анализа представлены на рисунке 7.

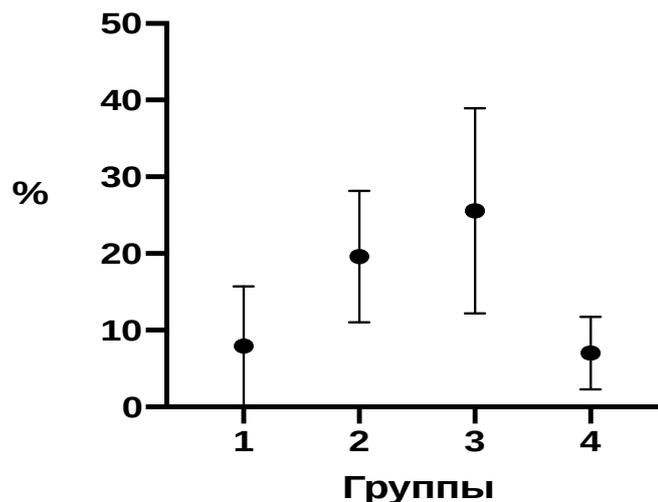


Рисунок 7 - Частота встречаемости признака соотношения масса/длина тела «выше среднего» (от +1 SD до +2 SD) новорожденных у женщин в группах различного метаболического ГСД по сравнению с группой без ГСД

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

Отмечается, что в группах метаболического контроля 2 и 3 риск рождения ребенка с признаком 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 8.

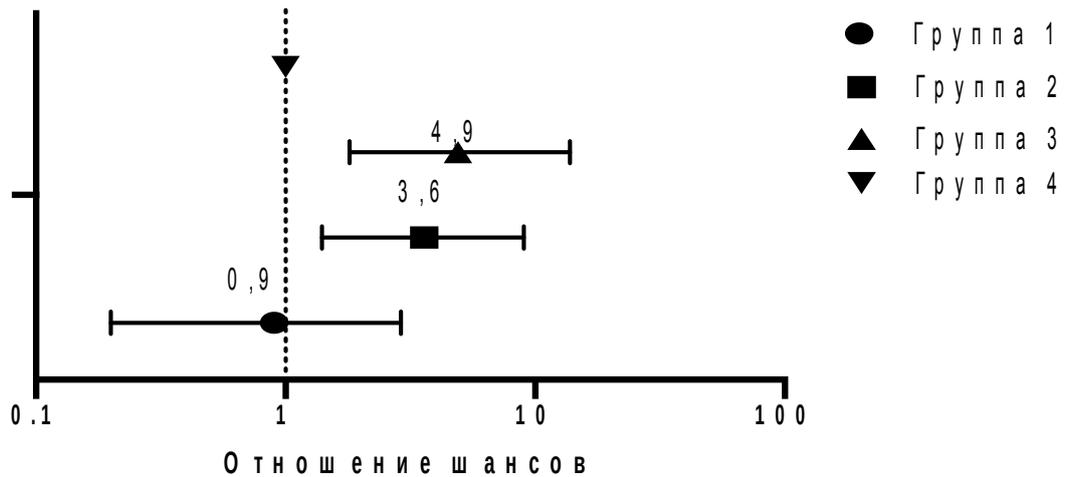


Рисунок 8 - Риск рождения ребенка с соотношением масса/длина тела «выше среднего» (от +1 SD до +2 SD) в группах различного метаболического контроля женщин с ГСД по сравнению с группой без ГСД

Примечание: Сравнительный анализ проведен с использованием метода логистической регрессии

При анализе количества детей с окружностью головы «выше среднего» достоверных отличий в частоте возникновения данного признака в группе 1 по сравнению с группой 4 найдено не было. Данные анализа представлены на рисунке 9.

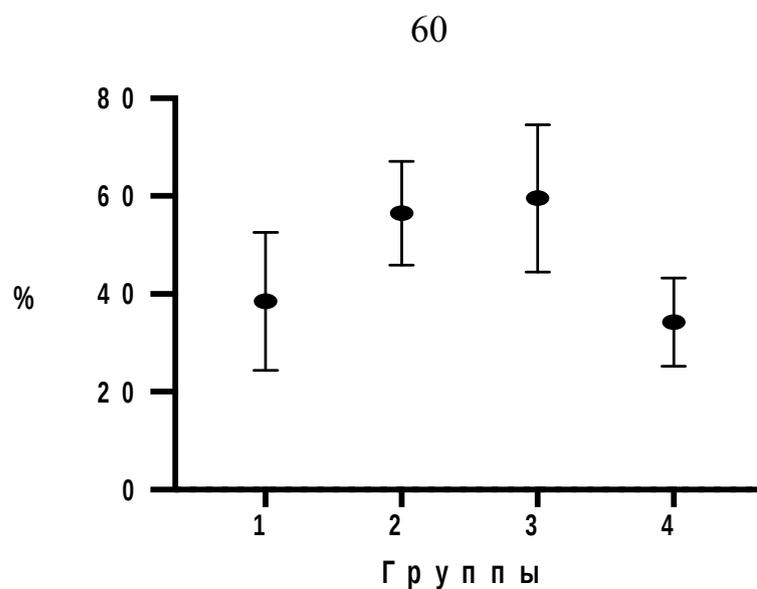


Рисунок 9 - Частота встречаемости признака окружность головы «выше среднего» (от +1 SD до +2 SD) новорожденных у женщин в группах различного метаболического ГСД по сравнению с группой без ГСД

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 признаком (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 10.

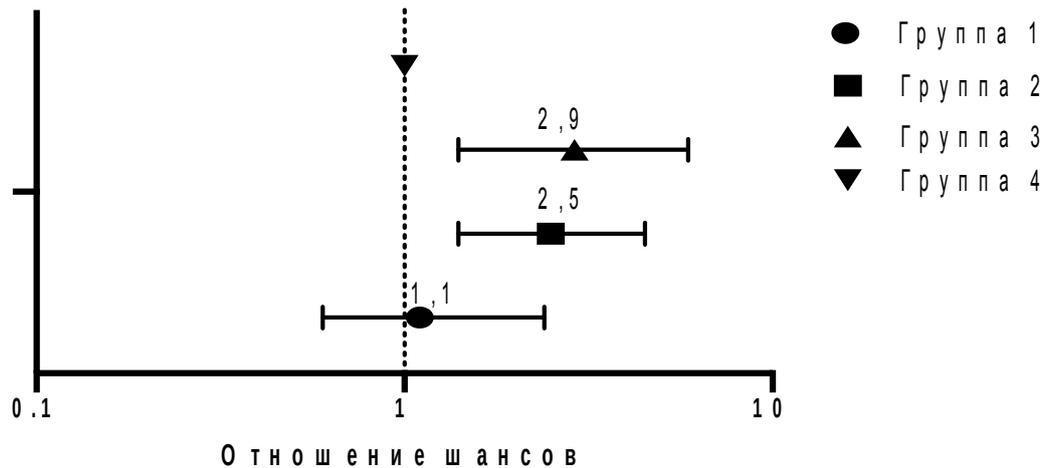


Рисунок 10 - Риск рождения ребенка с окружностью головы «выше среднего» (от +1 SD до +2 SD) в группах различного метаболического контроля женщин с ГСД по сравнению с группой без ГСД

Примечание: Сравнительный анализ проведен с использованием метода логистической регрессии

Таким образом, по результатам данного этапа исследования, нами были сделаны выводы об отсутствии статистических различий в антропометрических признаках 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 параметрах, сделав его сопоставимым с группой новорожденных у женщин без ГСД.

В дальнейшем нами были проанализированы исследуемые антропометрические параметры на предмет их ассоциаций в группах ГСД в целом и контроля без ГСД. По полученным результатам был сделан вывод о диспропорциональности распределения антропометрических показателей в

группе детей у женщин с ГСД по сравнению с группой без ГСД. Сочетание признаков окружности головы и массы тела «выше среднего» в группе детей у женщин с ГСД встречалось в 26,3% случаев, в то время как в группе контроля в 8,7% ($p=0,002$). В обеих группах в равном количестве случаев имело место сочетание признаков «средней» массы тела и окружности головы (группа ГСД - 39,2%, группа без ГСД - 57,9%, $p=0,06$), признаков массы тела «выше среднего» и «средней» окружности головы (группа ГСД 8,2%, группа без ГСД - 7,9%, $p=0,9$), «средней» массы тела и окружности головы «выше среднего» (группа ГСД - 26,3%, группа без ГСД - 24,6%, $p=0,8$). Таким образом, в группе детей у женщин с ГСД в периоде новорожденности достоверно чаще имела место ассоциация окружности головы и массы тела «выше среднего».

Представилась значимой динамическая оценка изменений показателей массы и длины тела на протяжении двух лет наблюдения в группе детей у женщин с ГСД в сравнительном аспекте с группой без ГСД. Выборка была представлена 141 наблюдением, 101 из которых представили дети из группы женщин с ГСД, 40 наблюдений из группы без ГСД.

При рождении у одинакового количества детей масса тела в пределах нормальных значений отмечалась более, чем в половине наблюдений (группа ГСД - 60%, группа без ГСД - 74%, $p=0,1$). Данная тенденция сохранялась в 6 месяцев (группа ГСД - 64%, группа без ГСД - 61%, $p=0,3$), в год (группа ГСД - 53%, группа без ГСД - 65%, $p=0,1$) и в 2 года (группа ГСД - 64%, группа без ГСД - 71%, $p=0,3$). Представленность признака массы тела «выше среднего» в группах обследования различалась при рождении (группа ГСД - 35%, группа без ГСД - 14%, $p=0,02$), однако в возрасте 6 месяцев (группа ГСД - 10%, группа без ГСД - 13%, $p=0,3$), 1 года (группа ГСД - 40%, группа без ГСД - 35%, $p=0,3$) и двух лет (группа ГСД - 25%, группа без ГСД - 29%, $p=0,4$) достоверных различий выявлено не было. В группе контроля частота признака массы тела «ниже среднего» при рождении была достоверно выше (группа ГСД - 7%, группа без ГСД - 13%, $p=0,04$), но при дальнейшем наблюдении данный

признак встречался сопоставимо в возрасте 6 месяцев (группа ГСД - 11%, группа без ГСД - 22%, $p=0,1$), в 1 год (группа ГСД - 7%, группа без ГСД - 0%, $p=0,1$) и в 2 года (группа ГСД - 7%, группа без ГСД - 0%, $p=0,1$). Таким образом, количество случаев с отклонениями в массе тела «выше среднего» встречались чаще в группе ГСД при рождении, становясь сопоставимыми в обследованных нами возрастах до 2-х лет с группой детей, рожденных у женщин без ГСД. В таблице 14 представлена динамическая оценка массы тела детей на протяжении двух лет жизни.

Таблица 14 - Динамика массы тела детей у женщин группы ГСД и группы без ГСД на протяжении первых двух лет жизни

Признак	Группа ГСД, % (n=101)	Группа без ГСД, % (n=40)	p*
SD массы тела от -1 до +1 (норма)			
При рождении (чел.)	60 (60%)	29 (74%)	0,1
6 месяцев (чел.)	64 (64%)	24 (61%)	0,3
1 год (чел.)	53 (53%)	26 (65%)	0,1
2 года (чел.)	64 (64%)	28 (71%)	0,3
SD массы тела от +1 до +2 («выше среднего»)			
При рождении (чел.)	35 (35%)	6 (14%)	0,02
6 месяцев (чел.)	10 (10%)	5 (13%)	0,3
1 год (чел.)	40 (40%)	14 (35%)	0,3
2 года (чел.)	25 (25%)	11 (29%)	0,4
*- примечание: критерий χ^2 для качественных признаков.			

Продолжение таблицы 14

Признак	Группа ГСД, % (n=101)	Группа без ГСД, % (n=40)	p*
SD массы тела менее -1 («ниже среднего»)			
При рождении (чел.)	7 (7%)	5 (13%)	0,04
6 месяцев (чел.)	11 (11%)	9 (22%)	0,1
1 год (чел.)	7 (7%)	0%	0,1
2 года (чел.)	7 (7%)	0%	0,1
*- примечание: критерий χ^2 для качественных признаков.			

Показатели длины тела во все периоды наблюдения статистически не различались между группой детей у женщин с ГСД и группой без ГСД: при рождении в пределах нормальных значений в группе ГСД находилось 57% наблюдений, в группе без ГСД - 38%, $p=0,06$; в 6 месяцев в группе ГСД - 57%, в группе контроля 65%, $p=0,0,2$; в 1 год в группе ГСД - 60%, в группе без ГСД - 56%, $p=0,8$; и в 2 года в группе ГСД - 50% и в группе без ГСД - 57%, $p=0,3$. Идентичная картина имела место среди показателей длины тела «выше среднего», или более +1 SD, но менее +2 SD : при рождении четверть детей из обеих групп имели данный признак (группа ГСД - 28%, группа без ГСД - 26%, $p=0,6$), в возрасте 6 месяцев (группа ГСД - 31%, группа без ГСД - 26%, $p=0,3$), 1 года (группа ГСД - 29%, группа без ГСД - 30%, $p=0,4$) и 2 лет (группа ГСД - 39%, группа без ГСД - 29%, $p=0,3$) данная тенденция сохранялась в обеих группах наблюдения. Наименьшую и сопоставимую представленность имела группа детей с длиной тела «ниже среднего»: при рождении в группе ГСД - 16%, в то время как в группе без ГСД - 37%, однако различия считались недостоверными ($p=0,08$). В дальнейшем в 6 месяцев представленность данного признака снижалась в двух группах и составляла в группе ГСД 12%, в группе

без ГСД - 9%, $p=0,3$. В 1 год в группе ГСД 12%, в группе без ГСД - 14%, $p=0,4$ и в 2 года 11% и 14%% соответственно, $p=0,3$. В таблице 15 представлена динамическая оценка длины тела детей на протяжении двух лет жизни.

Таблица 15 - Динамика длины тела детей у женщин группы ГСД и группы без ГСД на протяжении первых двух лет жизни

Признак	Группа ГСД, % (n=101)	Группа без ГСД, % (n=40)	p*
SD длины тела от -1 до +1 (норма)			
При рождении (чел.)	57 (57%)	15 (38%)	0,06
6 месяцев (чел.)	57 (57%)	26 (65%)	0,2
1 год (чел.)	60 (60%)	22 (56%)	0,8
2 года (чел.)	50 (50%)	23 (57%)	0,3
SD длины тела от +1 до +2 («выше среднего»)			
При рождении (чел.)	28 (28%)	10 (26%)	0,6
6 месяцев (чел.)	31 (31%)	10 (26%)	0,3
1 год (чел.)	29 (29%)	12 (30%)	0,4
2 года (чел.)	39 (39%)	11 (29%)	0,3
SD длины тела менее -1 («ниже среднего»)			
При рождении (чел.)	16 (16%)	15 (37%)	0,08
6 месяцев (чел.)	12 (12%)	4 (9%)	0,3
1 год (чел.)	12 (12%)	6 (14%)	0,4
2 года (чел.)	11 (11%)	6 (14%)	0,3
*- примечание: критерий χ^2 для качественных признаков.			

Сделано общее заключение, что при динамическом наблюдении на протяжении первых 2 лет жизни увеличение в группе ГСД количества детей с отклонениями в физическом развитии в направлении «выше среднего», было выявлено только в периоде новорожденности, а в более старшем возрасте их число уменьшилось и стало сопоставимым с группой детей у женщин без ГСД.

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

Следующим этапом исследования явилась 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 в 6 и 12 месяцев (53 ребенка). В методике количественно оценивались 5 сфер элементарной деятельности младенцев – двигательная, сенсорная, эмоциональная, голосовая и сфера взаимодействия с окружающим миром. Для каждой оцениваемой реакции ребенка предусматривалось 4 степени проявления: 0 – отсутствие; 1 - намеченность; 2 – несовершенная форма существования; 3 – совершенная форма существования. Проводилось 98 проб и оценивалось психическое состояние в целом и отдельные группы реакций. На этом этапе исследование проводилось в группе детей у женщин с ГСД, методика включала сравнение по сферам, оценивалась в баллах с расчетом индекса развития (ИР) и сопоставлением с контрольной шкалой нормативов к данному методу.

В возрасте 6 месяцев ИР двигательной сферы у 63,2% детей был сопоставим с нормой, 36,8% имел легкую степень снижения. В сенсорной сфере средняя степень снижения ИР отмечалась 61,5% случаев, легкая у 12%,

нормальный ИР имел место у 26,5% детей. Сопоставимый с нормой ИР эмоциональной сферы имели 74,8% детей, легкая степень снижения наблюдалась у 25,2%. Взаимодействие с окружающим миром у 58,1% детей было сопоставимым с нормой, легкая степень снижения ИР наблюдалась у 26,5% и средняя степень снижения у 15,4% детей. ИР голосовой сферы находился в нормальных значениях у 39,9% детей, легкая степень снижения наблюдалась более чем в половине случаев (60,1%). Данные представлены на рисунке 11.

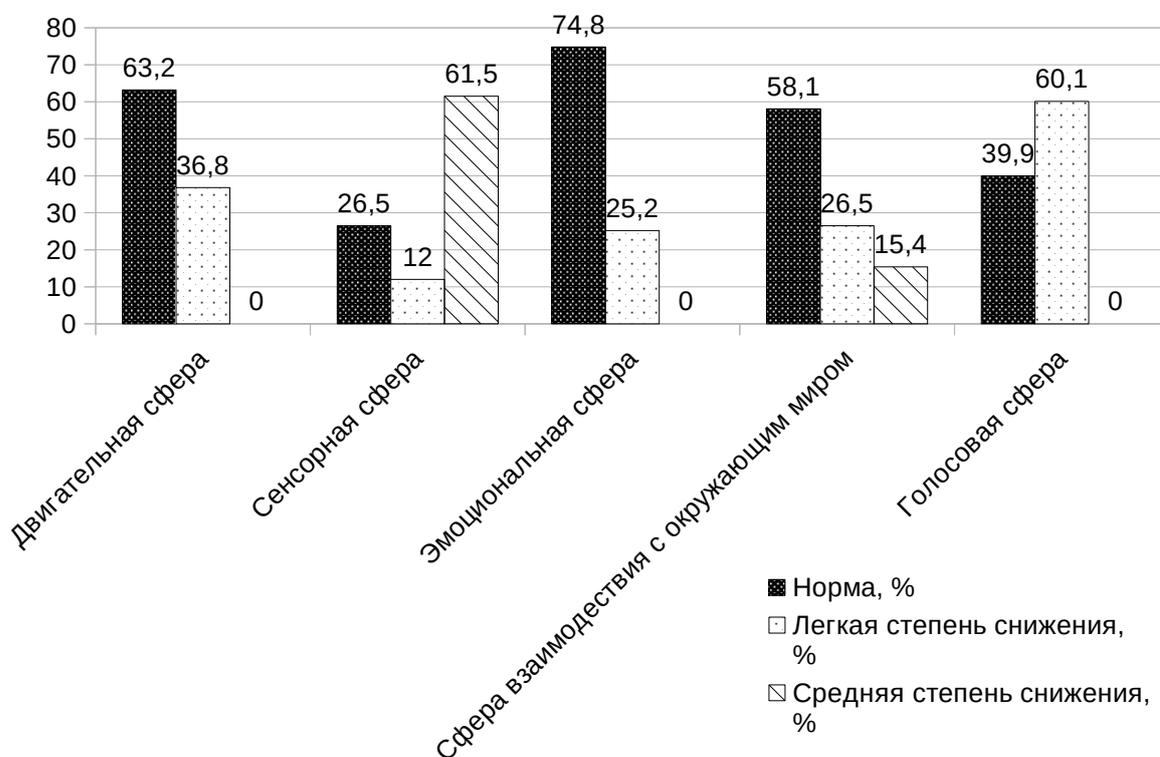


Рисунок 11 - Индекс развития познавательных сфер в группе детей у женщин с ГСД в возрасте 6 месяцев

Таким образом, в возрасте 6 месяцев у детей группы женщин с ГСД наиболее выраженные отклонения были установлены по сферам взаимодействия с окружающим миром и сенсорной, при исследовании которых

у части детей выявлено снижение средней степени тяжести. По остальным сферам отклонения находились в диапазоне легкой степени снижения.

При анализе данных в зависимости от принадлежности матери к группам разного метаболического контроля в возрасте 6 месяцев были получены следующие результаты, представленные медианой распределения (Me [min; max]) в исследованных сферах: в голосовой (группа 1 - 8,5 [6,8; 9,6], группа 2 - 8,6 [7,2; 10], группа 3 - 8,4 [6,7; 10], $p=0,1$), эмоциональной (группа 1 - 8,5 [6,4; 9,7], группа 2 - 8,9 [4,5; 10], группа 3 - 8,5 [4,3; 10], $p=0,3$), сенсорной (группа 1 - 8,5 [7,8; 9,6], группа 2 - 8,9 [7,3; 10], группа 3 - 8,8 [7,5; 10], $p=0,1$), двигательной (группа 1 - 8,7 [7; 9,6], группа 2 - 8,5 [6,5; 10], группа 3 - 8,7 [6,5; 10], $p=0,5$) и в сфере взаимодействия с окружающим миром (группа 1 - 8,3 [7,6; 10], группа 2 - 8,5 [6,6; 10], группа 3 - 8,3 [6,7; 9,4], $p=0,5$) данных за статистически достоверные различия ИР в зависимости от метаболического контроля матери получено не было ($p>0,05$).

При оценке тех же ИР в возрасте 12 месяцев 86,9% детей имели нормальную степень ИР моторной сферы, в то время как 13,1% имели легкую степень снижения. Легкая степень снижения ИР сенсорной сферы наблюдалась у 60,1% детей, нормальный показатель ИР имели 39,9%, в то время как средняя степень снижения выявлена не была. 94,4% имели нормальный ИР эмоциональной сферы, у 5,6% сохранялась легкая степень снижения. Позитивные изменения наблюдались также в изменении ИР в сфере взаимодействия с окружающим миром – нормальные значения имели 68,6%, легкую степень снижения 31,4% детей, средняя степень снижения не наблюдалась. ИР голосовой сферы в пределах нормальных значений отмечался у 90,6% детей, снижение легкой степени у 9,4%. Данные представлены на рисунке 12.

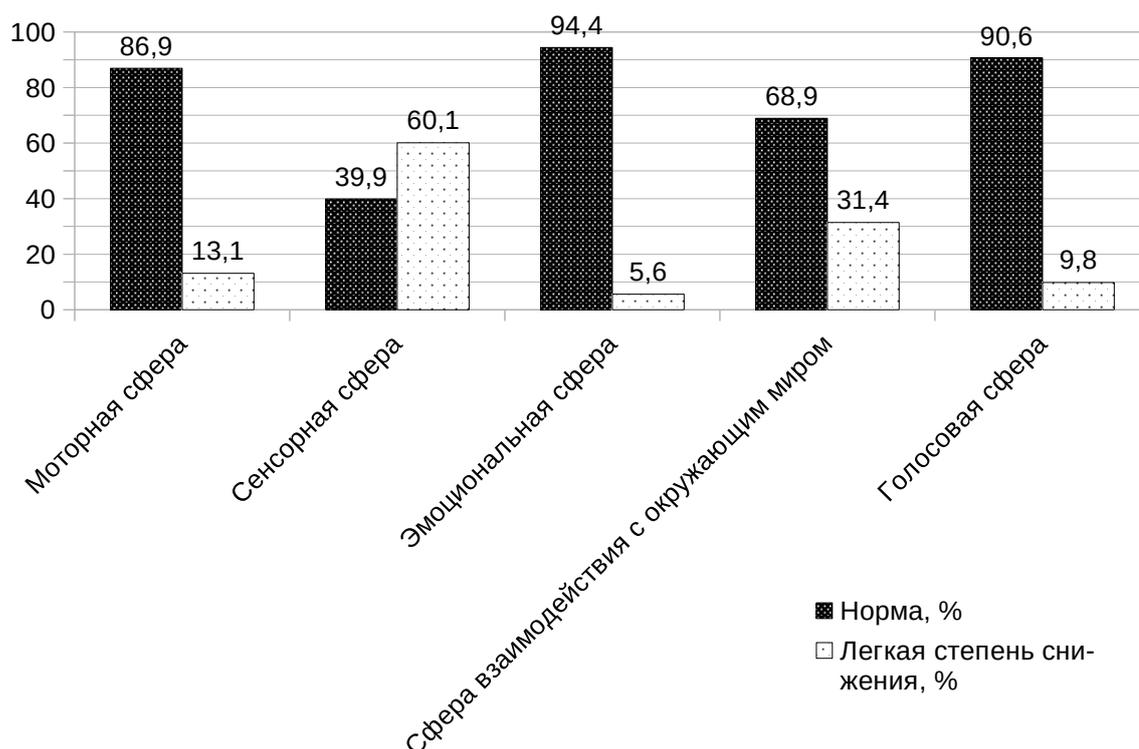


Рисунок 12 - Индекс развития познавательных сфер в группе детей у женщин с ГСД в возрасте 12 месяцев

При анализе данных в зависимости от принадлежности женщин к группам метаболического контроля в возрасте 12 месяцев в голосовой (группа 1 - 9,9 [8,2; 10], группа 2 - 9,3 [8,5; 10], группа 3 - 8,7 [8,2; 10], $p=0,05$), эмоциональной (группа 1 - 8,9 [8; 10], группа 2 - 9,7 [7; 10], группа 3 - 8,9 [6,8; 10], $p=0,5$), сенсорной (группа 1 - 9,5 [8,5; 10], группа 2 - 9,8 [8,4; 10], группа 3 - 9,5 [8,5; 10], $p=0,5$), двигательной (группа 1 - 10 [8,4; 10], группа 2 - 10 [8,9; 10], группа 3 - 10 [8,7; 10], $p=0,8$) и в сфере взаимодействия с окружающим миром (группа 1 - 9,6 [8,9; 10], группа 2 - 10 [8,7; 10], группа 3 - 9,6 [8,7; 10], $p=0,2$) данных за статистически достоверные различия ИР получено не было.

Анализируя полученные результаты, следует отметить позитивную динамику развития по всем сферам во втором полугодии жизни. Так, не было выявлено детей со средней степенью нарушений ни по одной из сфер, а

количество детей с легкой степенью отклонений стало значительно меньше в этом возрасте. К концу первого года жизни большинство детей группы женщин с ГСД имели показатели познавательного развития, соответствующие норме для данного возраста. Различий в представленности отклонений в зависимости от группы метаболического контроля в 12 месяцев также установлено не было.

Проводя сравнительный анализ динамики познавательной деятельности к концу первого и второго полугодия жизни, получены следующие результаты. При оценке познавательного развития в первом и втором полугодии жизни группа детей у женщин с ГСД характеризовалась средней степенью снижения в сенсорной сфере и сфере взаимодействия с окружающим миром. В динамике отмечаются статистически значимые позитивные изменения со стороны всех сфер ($p=0,001$). Однако в сенсорной сфере и сфере взаимодействия сохранялись легкие снижения индекса развития по сравнению с контрольными значениями.

При анализе методом логистической регрессии определено, что факт наличия гипогликемии в раннем неонатальном периоде не вносил вклада в снижение ИР познавательных сфер в возрасте 6 месяцев ($p=0,3$) и 12 месяцев ($p=0,3$).

В возрасте 1,5-2 года родители 46 детей из группы ГСД и 18 детей из группы контроля заполняли опросник «Проверочный лист поведения детей от 18 месяцев до 5 лет (CBCL/1 1/2-5)», который является модифицированным опросником Ахенбаха для детей младшего возраста. Данный метод позволил оценить выраженность нарушений поведения ребенка по семи эмпирическим шкалам: Эмоциональная реактивность (9 пунктов), Тревожность/депрессия (8 пунктов), Жалобы на здоровье (11 пунктов), Отчужденность (8 пунктов), Нарушения сна (7 пунктов) и Агрессивное поведение (19 пунктов).

При сравнении показателей агрессивного поведения (группа ГСД - 9,5, группа без ГСД - 11,3, $p=0,2$), отчужденности (группа ГСД - 1,2, группа без ГСД - 1,5, $p=0,3$), возникновения жалоб на здоровье (группа ГСД - 1,3, группа без ГСД - 2,4, $p=0,08$), нарушения сна (группа ГСД - 4,3, группа без ГСД - 4,2,

$p=0,8$), нарушения внимания (группа ГСД - 3, группа без ГСД - 3,1, $p=0,7$), эмоциональной реактивности (группа ГСД - 2,7, группа без ГСД - 3,5, $p=0,3$), тревожности/депрессии (группа ГСД - 2,8, группа без ГСД - 4, $p=0,07$) статистически достоверных различий выявлено не было. Результаты представлены на рисунке 13.

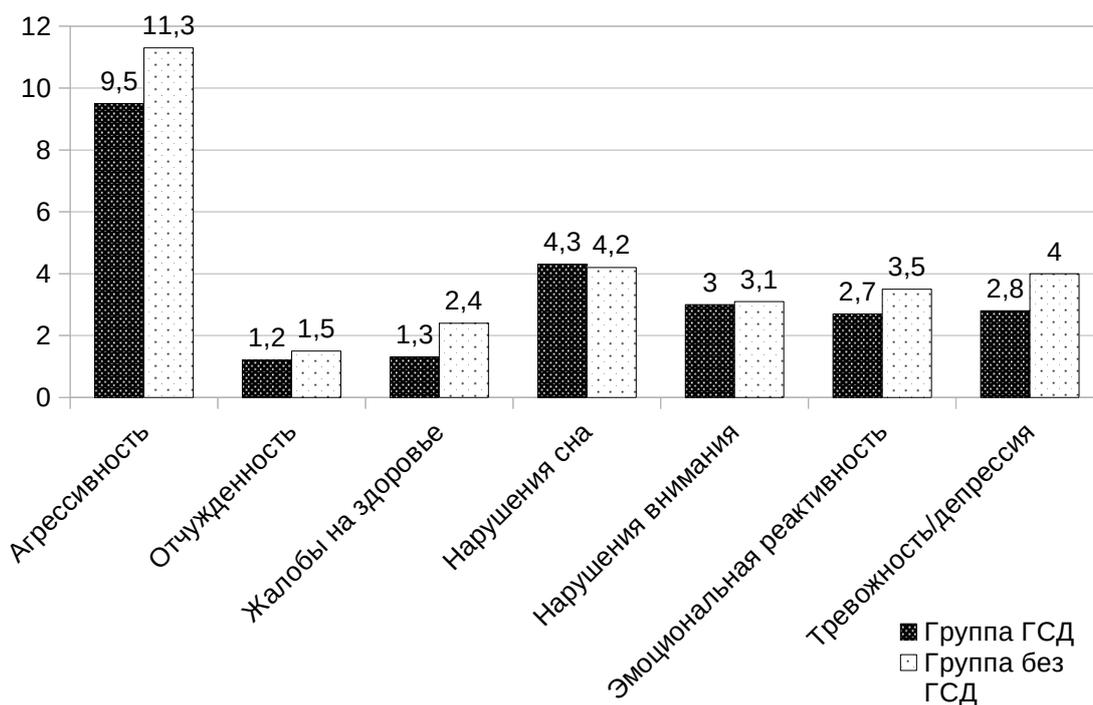


Рисунок 13 - Сравнение особенностей поведения детей у женщин с ГСД и без ГСД в возрасте 1,5-2 лет, $p>0,05$

При анализе нарушений поведения детей в соответствии с группами метаболического контроля матерей и группой детей у женщин без ГСД, нами также не было получено статистических различий в категориях агрессивного поведения (группа 1 - 9,5, группа 2 - 10,8, группа 3 - 9,8, группа 4 - 11,3, $p=0,7$), отчужденности (группа 1 - 1,0, группа 2 - 1,3, группа 3 - 1,6 группа 4 - 1,5, $p=0,3$), возникновения жалоб на здоровье (группа 1 - 2,6, группа 2 - 2,0, группа 3 - 1,3, группа 4 - 2,4, $p=0,08$), нарушений сна (группа 1 - 4,6, группа 2 - 4,8,

группа 3 – 4,0, группа 4 - 4,2, $p=0,8$), нарушений внимания (группа 1 – 2,8, группа 2 – 3,6, группа 3 – 3,1, группа 4 - 3,1, $p=0,7$), эмоциональной реактивности (группа 1 – 2,7, группа 2 – 3,7, группа 3 – 3,5, группа 4 - 3,5, $p=0,3$), тревожности/депрессии (группа 1 – 2,8, группа 2 – 4, группа 3 – 3,7, группа 4 - 4, $p=0,07$).

Таким образом, дети у женщин группы ГСД и различными целевыми значениями метаболического статуса в возрасте 1,5-2 лет не имеют различий в особенностях поведения по сравнению с группой детей у женщин без ГСД.

С целью оценки соматической заболеваемости детей нами была изучена структура заболеваемости (141 ребенок) на протяжении первых двух лет жизни в группах сравнения в зависимости от метаболического контроля и наличия ГСД у женщины (Me [min; max]): группа 1 – 3 случая [0; 10], группа 2 – 3 случая [0; 6], группа 3 – 3 случая [0; 9], группа 4 – 3 случая [1; 7], $p=0,5$. Структура заболеваемости в группе детей у женщин с ГСД представлена в подавляющем большинстве острыми вирусными заболеваниями верхних дыхательных путей (82%), реже аллергическими заболеваниями (12%). Наиболее редкими оказались случаи острых заболеваний желудочно-кишечного тракта (6%). В группе детей, рожденных у женщин без ГСД, частота случаев заболеваний острыми вирусными заболеваниями верхних дыхательных путей составила 75%, аллергической патологией 17%, острыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта 8%. Данных за статистически достоверные различия распределения патологий в зависимости от наличия ГСД и метаболического контроля женщины в группе ГСД не получено ($p>0,05$). Данные представлены на рисунке 14.

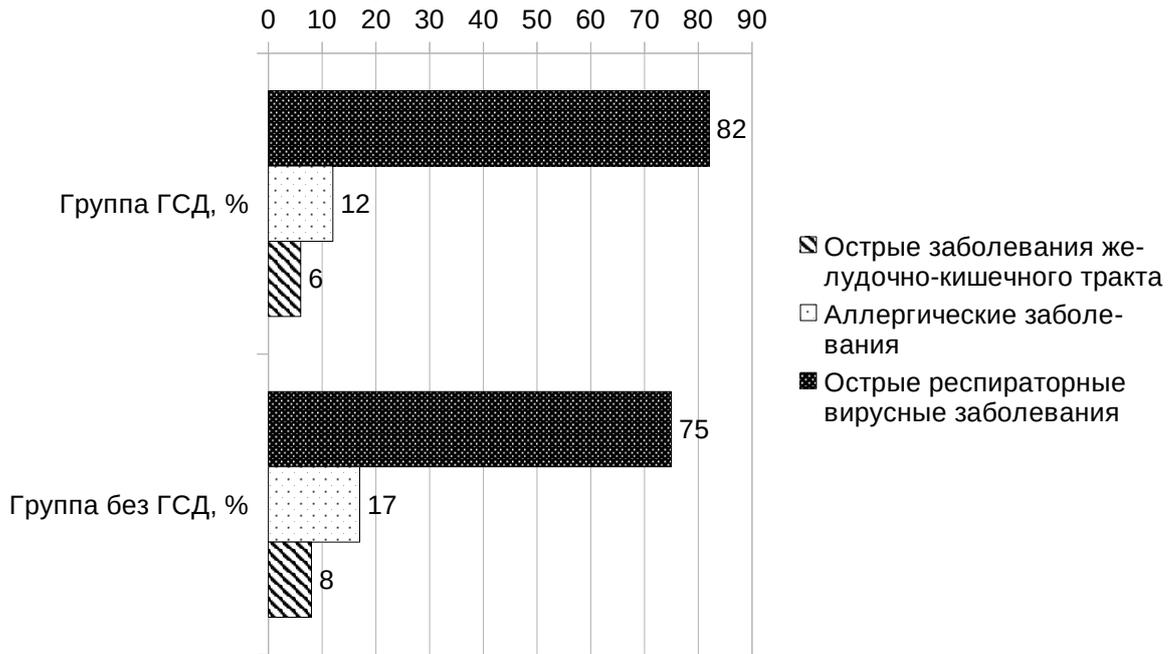


Рисунок 14 — Соматическая заболеваемость детей группы женщин с ГСД и без ГСД на протяжении первых 2 лет жизни, $p < 0,05$

Таким образом, соматическая заболеваемость в группе детей у женщин с ГСД и группе контроля на протяжении первых 2 лет жизни не различалась.

3.4 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 15.

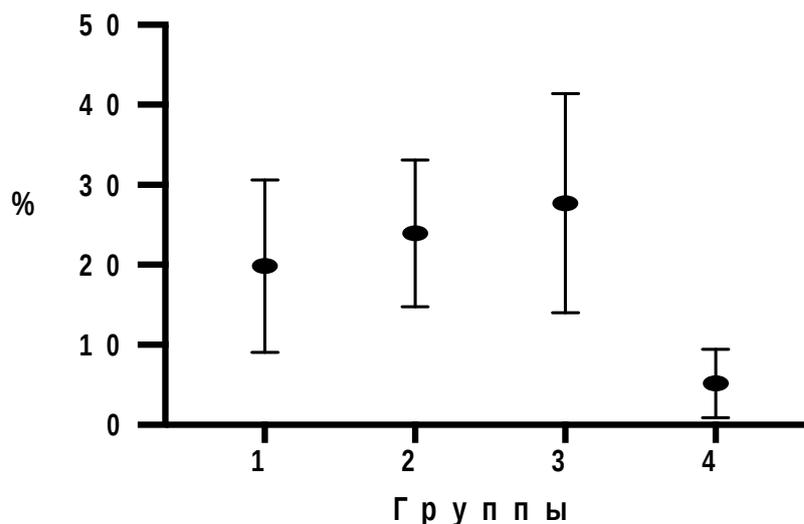


Рисунок 15 - Частота встречаемости признака неонатальной гипогликемии в группах различного метаболического контроля женщин с ГСД по сравнению с группой без ГСД

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

Риск развития гипогликемии был ассоциирован с метаболическим контролем женщины и являлся наиболее низким в группе 1, увеличиваясь 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 16.

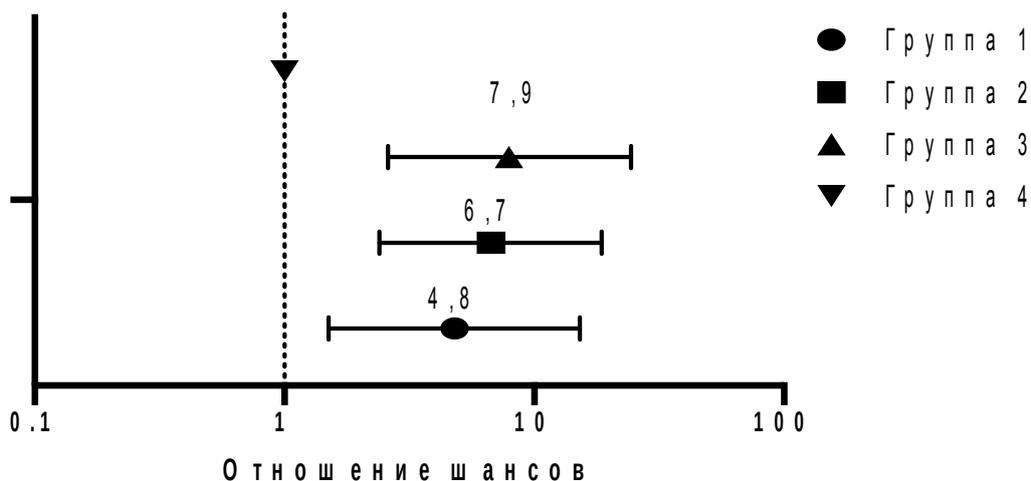


Рисунок 16 - Риск рождения ребенка с неонатальной гипогликемией в группах различного метаболического контроля женщин с ГСД по сравнению с группой без ГСД

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 метаболических параметров (Me [min; max]) в зависимости от принадлежности к группам метаболического контроля гликемии женщин. Изучались параметры углеводного и липидного обмена.

По результатам проведенного анализа в возрасте 6 месяцев (группа 1 - 4,2 [3,4; 5,1] ммоль/л; группа 2 - 3,8 [3,1; 4,9] ммоль/л; группа 3 - 3,6 [2,7; 5,1] ммоль/л, $p=0,1$), 12 месяцев (группа 1 - 4,2 [3,4; 5,1] ммоль/л; группа 2 - 4 [2,9; 5,0] ммоль/л; группа 3 - 4,5 [2,8; 5,1] ммоль/л, $p=0,1$) и 24 месяца (группа 1 - 4,1 [3,8; 5,1] ммоль/л; группа 2 - 4,1 [1,5; 5,1] ммоль/л; группа 3 - 3,5 [2,9; 4,2] ммоль/л, $p=0,06$) достоверных различий уровня холестерина в зависимости от группы метаболического контроля женщины выявлено не было. Результаты представлены на рисунке 17.

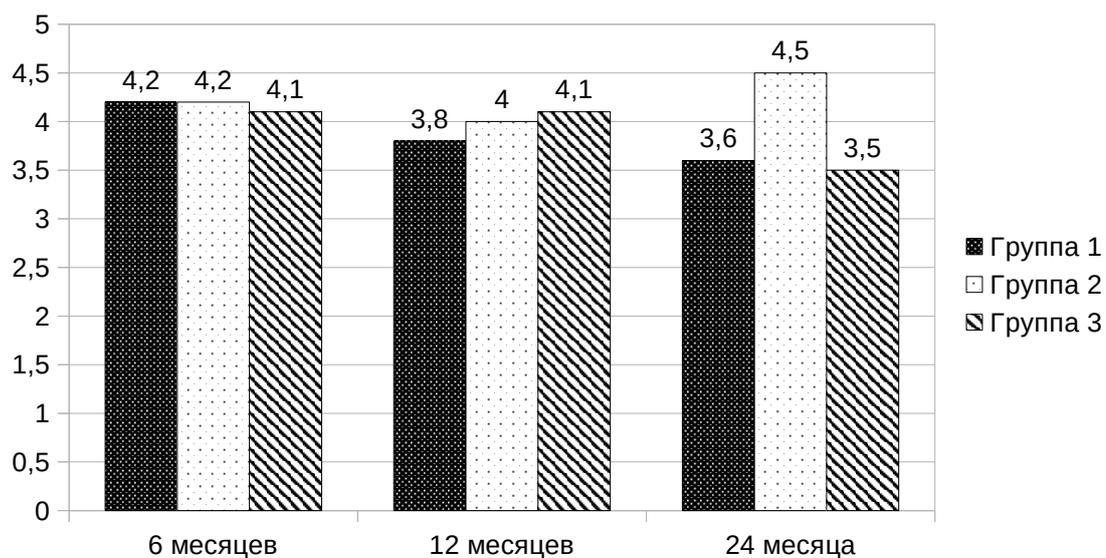


Рисунок 17 - Сравнение уровня холестерина у детей в зависимости от метаболического контроля женщины во время беременности, ммоль/л

Примечание: Статистический анализ проведен с использованием критерия Манна-Уитни, $p > 0,05$

Сходная тенденция отмечается при оценке уровня триглицеридов: ни в 6 месяцев (группа 1 - 1,2 [0,6; 1,6] ммоль/л; группа 2 - 1,2 [0,2; 1,6] ммоль/л; группа 3 - 1,2 [0,5; 1,5] ммоль/л; $p=0,7$), ни в 12 месяцев (группа 1 - 0,8 [0,3; 1,5] ммоль/л; группа 2 - 0,8 [0,2; 1,4] ммоль/л; группа 3 - 0,9 [0,3; 1,1] ммоль/л, $p=0,5$), ни в 24 месяца (группа 1 - 0,7 [0,4; 0,9] ммоль/л; группа 2 - 0,9 [0,4; 1,5] ммоль/л; группа 3 - 0,7 [0,4; 1,2] ммоль/л, $p=0,06$) различий выявлено не было. Результаты представлены на рисунке 18.

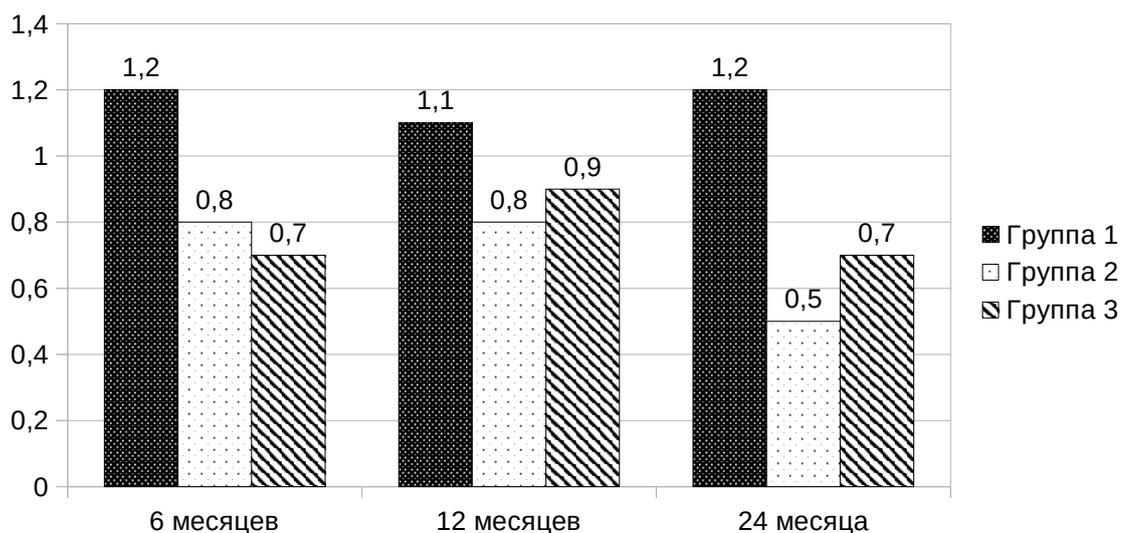


Рисунок 18 - Сравнение уровня триглицеридов у детей в зависимости от метаболического контроля женщины во время беременности, ммоль/л
 Примечание: Статистический анализ проведен с использованием критерия Манна-Уитни, $p > 0,05$

При оценке показателей углеводного обмена нами также не было выявлено достоверных различий: медиана глюкозы крови натощак в 6 месяцев в группе 1 – 4,7 [4,1; 5,5] ммоль/л; в группе 2 – 4,6 [3,9; 5,5] ммоль/л; в группе 3 – 4,8 [3,7; 5,5] ммоль/л, $p=0,6$. В 12 месяцев в группе 1 – 4,1 [3,9; 5,4] ммоль/л; в группе 2 – 4,4 [3,9; 5,4] ммоль/л; в группе 3 – 4,3 [3,9; 5,1] ммоль/л, $p=0,2$. В 24 месяца в группе 1 – 4 [3,9; 5,5] ммоль/л, в группе 2 – 4,3 [3,9; 5,4] ммоль/л, в группе 3 – 4,4 [3,9; 5,1] ммоль/л, $p=0,7$. Результаты представлены на рисунке 19.

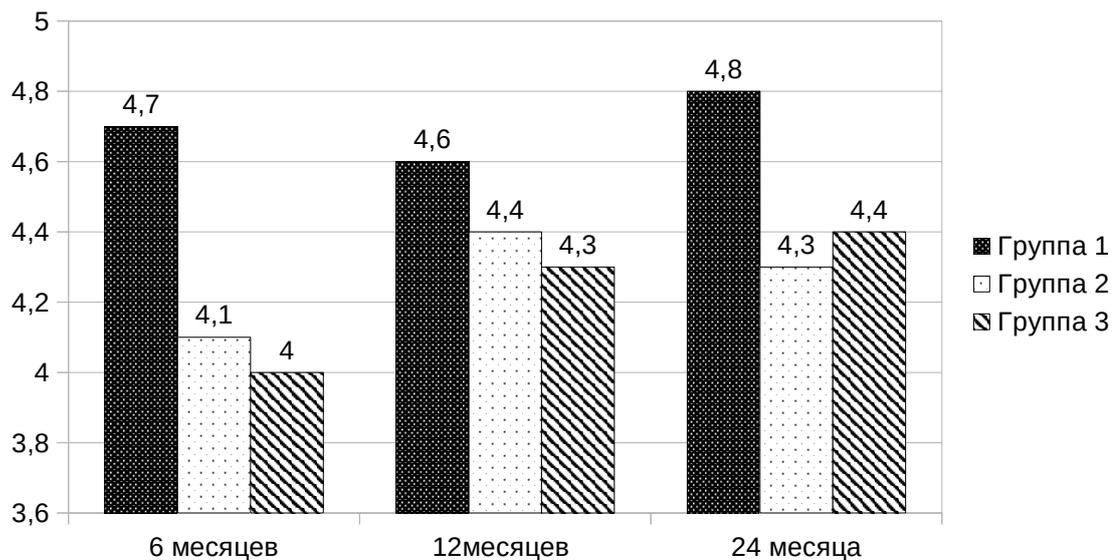


Рисунок 19 - Сравнение уровня глюкозы у детей в зависимости от метаболического контроля женщины во время беременности, ммоль/л
 Примечание: Статистический анализ проведен с использованием критерия Манна-Уитни, $p > 0,05$

Уровень инсулина натощак на протяжении 2 лет жизни детей не различался в зависимости от метаболического контроля женщины: в 6 месяцев группа 1 – 34,7 [17,9; 28,8] пмоль/л, группа 2 - 37,5 [18,1; 85,1] пмоль/л, группа 3 – 40,9 [20,1; 106,6] пмоль/л, $p=0,06$. В 12 месяцев в группе 1 – 29,6 [19,3; 52,5] пмоль/л; в группе 2 – 24,9 [20,5; 65,3] пмоль/л; в группе 3 - 26,3 [19,2; 33,5] пмоль/л, $p=0,1$. В 24 месяца в группе 1 – 34,8 [27,3; 39,4] пмоль/л ; в группе 2 - 37,9 [31,5; 85,0] пмоль/л; в группе 3 - 37,4 [21,9; 57,9] пмоль/л, $p=0,2$. Результаты представлены на рисунке 20.

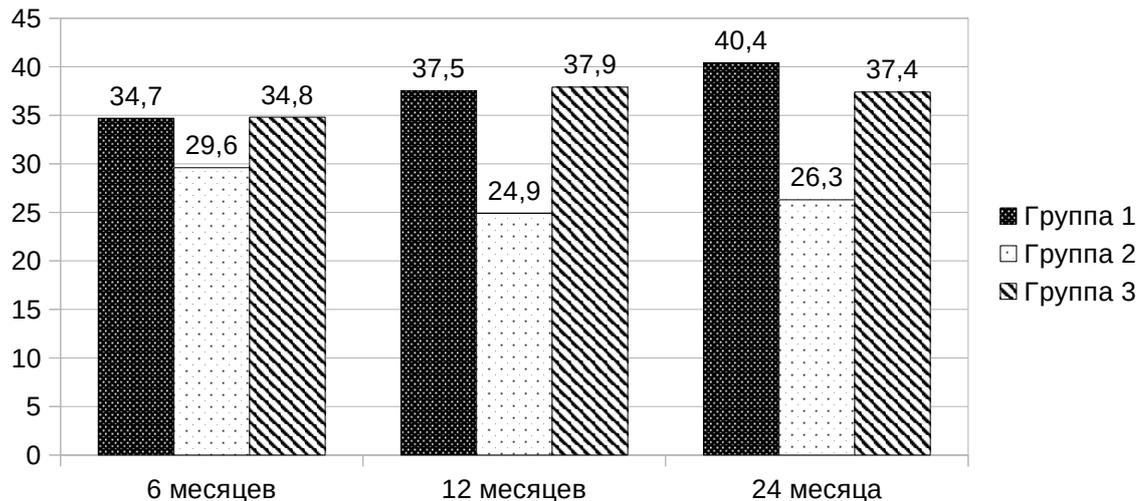


Рисунок 20 - Сравнение уровня инсулина у детей в зависимости от компенсации метаболического контроля женщины во время беременности, пмоль/л

Примечание: Статистический анализ проведен с использованием критерия Манна-Уитни, $p > 0,05$

Также нами был оценен индекс инсулинорезистентности НОМА-IR: показатели в 6 месяцев в группе 1 – 0,3 [0,1; 1,0] ; в группе 2 – 0,5 [0,1; 2,4] ; в группе 3 – 0,7 [0,1; 3,1], $p=0,9$; Показатели в 12 месяцев в группе 1 – 1 [0,1; 3,9]; в группе 2 - 0,7 [0,1; 6,3]; в группе 3 – 0,9 [0,1; 3,8], $p=0,4$; В возрасте 24 месяцев: группа 1 – 0,1; [0,05; 0,6], группа 2 - 0,2 [0,06; 2,5]; группа 3 – 0,2 [0,1; 1,6], $p=0,9$. Таким образом, статистически достоверных различий в зависимости от группы метаболического контроля женщины получено не было. Результаты представлены на рисунке 21.

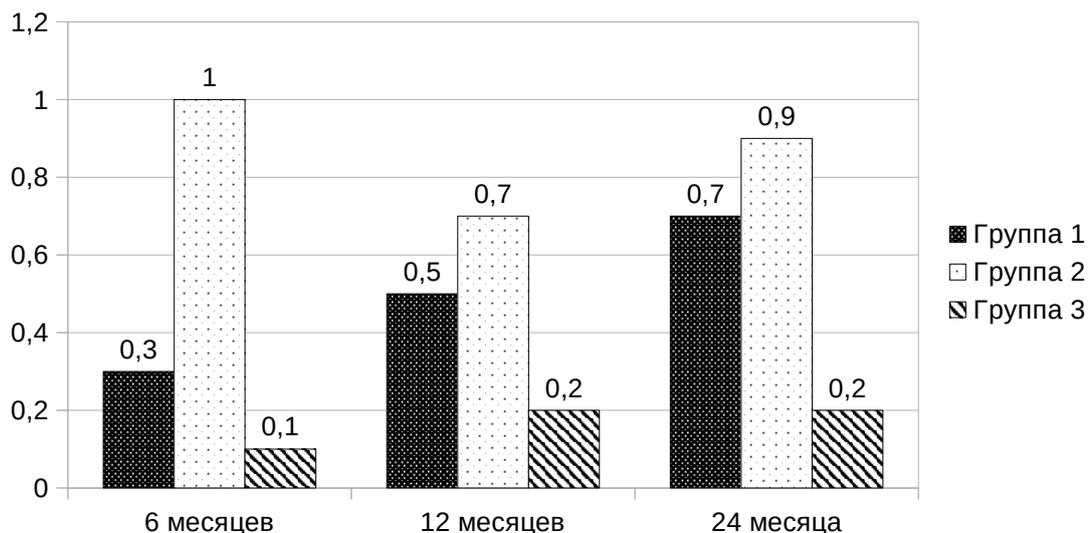


Рисунок 21 - Сравнение уровня НОМА-IR у детей в зависимости от компенсации метаболического контроля женщины во время беременности

Примечание: Статистический анализ проведен с использованием критерия Манна-Уитни, $p > 0,05$

При анализе результатов данного раздела работы было установлено, что наиболее значимые изменения метаболических параметров наблюдались в раннем неонатальном периоде, были представлены увеличением новорожденных с неонатальной гипогликемией в группе женщин с ГСД по сравнению с группой контроля. При этом риск возникновения гипогликемии ассоциирован с метаболическим контролем матери, являлся минимальным в группе 1. При дальнейшем динамическом наблюдении показатели углеводного и липидного обмена детей у женщин с ГСД не выходили за пределы референсного диапазона и не различались в зависимости от метаболического контроля матери.

В более старшем возрасте не выявлено значительных изменений углеводного и липидного обмена в зависимости от компенсации метаболического контроля матери.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В процессе онтогенеза человеческий организм последовательно претерпевает многочисленные изменения, направленные на формирование, развитие, дифференцировку и совершенствование физиологических систем, предназначенных впоследствии определить или, в соответствии с медицинской терминологией, запрограммировать характеристики психического и соматического здоровья, уникальные для каждого индивидуума. Очевидно, что период внутриутробного развития, когда развивающийся плод неразрывно связан с организмом беременной женщины, имеет в данном процессе чрезвычайно важное и особенное значение. Основные особенности связаны с тем, что, с одной стороны, при беременности происходят значительные изменения в женском организме, формируется и активно функционирует новый гормональный и барьерный орган - плацента, обеспечивающий проникновение и, напротив, препятствие для ряда субстратов из материнского кровотока, продуцирующий ряд гормонов, действие которых направлено на формирование новых, физиологических для беременности, функциональных состояний, к числу которых, в частности, относится физиологическая инсулинорезистентность [155, 156]. С другой стороны, активно развивающийся плод реагирует и отвечает на сигналы материнского организма, программирующие особенности его функциональной жизнедеятельности на следующем, постнатальном этапе жизни. Не вызывает сомнения факт, что любые нарушения согласованного взаимодействия в функциональной системе «мать-плацента-плод» способны оказать негативное воздействие как на течение беременности, так и на здоровье плода и ребенка в будущем. Известным с этой точки зрения негативным фактором является гипергликемия во время беременности [157, 158].

Гипергликемия может быть следствием прегестационного сахарного диабета, также данный симптом может быть следствием ГСД. Если перинатальные следствия СД 1 и 2 типа изучены достаточно хорошо, то неблагоприятные события, связанные с ГСД, в настоящее время продолжают оставаться предметом активного исследовательского интереса. Это обусловлено совокупностью причин. Известно, что гипергликемия при всех типах диабета является основным патологическим фактором, запускающим последовательность событий с неблагоприятными для матери и плода исходами. Однако количественные значения гипергликемии существенно различаются при прегестационном и гестационном диабете. Более того, результаты наиболее масштабного в данной области исследования НАРО легли в основу пересмотра диагностических для ГСД уровней гликемии в направлении их снижения. Поскольку внедрение новых диагностических подходов в системы здравоохранения разных стран происходило в течение нескольких лет, а само исследование было завершено всего десятилетие тому назад, информация об эпидемиологии ГСД, равно как о перинатальных событиях и особенно об отдаленном влиянии ГСД на здоровье и развитие потомства, продолжает накапливаться и обновляться. Согласно данным, приведенным в обзоре P. Damm и соавторами (2016), в Европе ГСД диагностируется у более, чем 6% беременных, и рассматривается, как одно из наиболее частых осложнений беременности [159].

После диагностики ГСД не менее важное значение приобретает выбор целевых значений гликемии, на поддержание которых должно быть направлено немедикаментозное и медикаментозное лечение ГСД во время беременности. Большинство исследований подтвердили наличие неблагоприятных событий перинатального периода при некомпенсированном ГСД; более того, немногочисленные исследования, направленные на выявление отдаленных последствий ГСД на здоровье детей и молодых взрослых, также показали ряд отклонений в уровне здоровья и развития. Так, в продолжении исследования

НАРО, названного НАРО Follow-up Study (НАРО FUS, 2019), имевшего целью оценить метаболические следствия ГСД у детей 10 – 14 лет, сделано заключение о независимых ассоциациях материнского ГСД с нецелевым уровнем гликемии с наличием инсулинорезистентности, нарушением толерантности к углеводам и риском ожирения у детей, что не отмечено в контрольной группе детей от женщин без ГСД [160]. Однако авторы исследования подчеркнули некоторую ограниченность информации (разные критерии диагноза ГСД, утрата части данных, отсутствие дифференцированного анализа в зависимости от стадии пубертата и др.), что требует продолжения исследований в данной области. Есть исследования более раннего периода, также показавшие значимо более высокую частоту нарушений углеводного обмена у молодых взрослых в группе ГСД и СД 1 типа по сравнению с отсутствием диабета во время беременности. Однако эти данные исследовали последствия ГСД, диагностированного в соответствии с более ранними критериями данной патологии [161].

Подводя итог, следует отметить, что проводимые в последние годы исследования в обсуждаемой области направлены в основном на уточнение ассоциаций гипергликемии и диабета с тремя группами патологии – избытком веса и ожирением, нарушениями углеводного и липидного обмена и нейрокогнитивными расстройствами, которые могут проявиться в разных возрастных группах. Публикуемые результаты во многих отношениях неоднозначны, иногда противоречивы, что может быть связано с разными возрастными группами детей и молодых взрослых, включаемых в анализ, разными типами диабета во время беременности, изменением критериев диагноза и метаболического контроля ГСД в последние годы и др. Так, в работе G.V. Krishnaveni и соавт. (2005) была установлена ассоциация увеличения числа девочек с избытком веса в возрасте 5 лет с диабетом во время беременности [162], в то время, как в исследовании P.K. Thaware и соавт. (2015) подобных ассоциаций у детей 5-7 лет, рожденных от женщин с ГСД, выявлено

не было [163]. T.L. Crume и соавт. (2011) по результатам исследования EPOCH выявили рост риска избытка веса у детей с возраста с 27 месяцев до 13 лет [164]. Таким образом, негативные следствия материнской гипергликемии, проникающей, в отличие от инсулина, через плаценту к плоду и влияющей напрямую на повышение функциональной активности его инсулярного аппарата, приводящей к гиперинсулинемии, липогенезу, анаболическим эффектам, задержке жидкости и другим эффектам, могут проявляться не только в периоде новорожденности классическим фенотипом диабетической фетопатии, но и в более старших возрастах вследствие перепрограммирования, в том числе эпигенетического, метаболической программы ребенка в фетальном периоде. Представляют также высокий интерес отечественные исследования последних лет, проведенные А.В.Тиселько и соавт. (2019), доказавшие значимую роль в формировании перинатальных событий не только гипер-, но и гипогликемии и особенно высокой суточной вариабельности профиля гликемии [165]. Данная работа убедительно доказала важность постоянного мониторинга гликемии во время беременности для поддержания ее уровня в установленном целевом диапазоне.

При планировании дизайна настоящего исследования нами были приняты во внимание вышеобозначенные ключевые аспекты современного состояния проблемы, касающейся изучения особенностей влияния материнской гипергликемии, диагностированной в соответствии с обновленными в 2011 году Международной Ассоциацией изучения диабета и беременности и поддержанными ВОЗ в 2014 году критериями ГСД [44, 166], на перинатальные риски, рост, развитие, метаболический статус детей разного возраста. 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: истории родов и выписки из истории рождения

детей в условиях Перинатального центра на базе ФГБУ «НМИЦ им.В.А.Алмазова» у женщин с подтвержденным путем проведения ОГТТ с 75 гр глюкозы на сроке гестации 24-28 недель ГСД в период с 2015 по 2018 год. 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, 40 детей у женщин без ГСД. На протяжении двух лет проводилась оценка антропометрических показателей, в возрасте 1,5-2 лет определялись особенности поведения детей из обследуемой группы и группы контроля. В зависимости от компенсации гликемического контроля матери была выполнена оценка углеводного и липидного обмена детей, на первом году жизни определены особенности познавательного развития и поведения детей, рожденных у женщин с ГСД. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, все участники исследования подписывали информированное согласие. При проведении данного диссертационного исследования были использованы современные методы обработки информации и статистического анализа.

При планировании дизайна исследования были приняты во внимание результаты проведенных ранее работ, касающиеся роли метаболического контроля гликемии во время беременности после установления диагноза ГСД [167, 168], а также факт некоторых отличий в значениях гликемии, рекомендуемой при ГСД профессиональными ассоциациями разных стран. Это определило интерес к проведению сравнительного анализа изучаемых параметров в зависимости от уровня гликемии при ГСД и в группе без ГСД. Были сформированы 4 группы сравнения (1-я группа метаболического контроля

женщин в соответствии с клиническими рекомендациями «Гестационный диабет» Российской Федерации; 2-я группа – в соответствии с рекомендациями международной Федерации гестационного диабета (FIGO), а также рекомендациями Американской ассоциации диабета (ADA); 3-я группа – женщины с ГСД и нецелевым метаболическим контролем, т.е. не соблюдавшие рекомендаций); 4-я группа – женщины без ГСД). У женщин с ГСД достижение целевого уровня гликемии проводилось, в соответствии с Российскими рекомендациями, путем назначения диетотерапии с ревизией каждые 2 недели и, при недостижении целевой гликемии, присоединения инсулинотерапии.

Исследование включило 2 основных этапа – этап ретроспективной оценки медицинской документации для изучения событий в перинатальном периоде, а также этап клинического обследования и наблюдения за динамикой развития детей на протяжении первых 2-х лет жизни.

На первом этапе нами была проведена сравнительная оценка факторов материнского анамнеза, включая акушерский, течения родов и периода новорожденности, в зависимости от наличия ГСД. Установлено, что по соматической заболеваемости, осложнениям течения беременности и акушерскому анамнезу женщины обеих групп были в основном сопоставимы и не имели различий. Исключение составила заболеваемость ожирением, которая была в 3 раза более высокой ($p < 0,02$) в группе женщин с ГСД. Известно, что беременность представляет состояние физиологически повышенной инсулинорезистентности, что связано с увеличением продукции ряда контринсулярных гормонов как эндокринными железами беременной, так и плацентой. Ожирение также относится к состояниям, снижающим чувствительность к инсулину. Сочетание этих двух состояний, несомненно, потенцирует факторы, приводящие к инсулинорезистентности, что значительно повышает риск развития нарушений обмена углеводов, гипергликемии и ГСД и делает вполне ожидаемыми полученные в нашем исследовании результаты. При этом следует отметить, что из двух вышеназванных предрасполагающих к

нарушениям углеводного обмена состояний модифицируемым является второе, а именно ожирение. Поэтому снижение веса при планировании беременности способно значительно снизить риск развития ГСД, и полученные нами доказательные данные об ассоциации ГСД и ожирения могут быть использованы в качестве убедительного аргумента при формировании мотивации на снижение веса. Наличие же в обеих группах беременных высокой частоты как соматической, так и акушерской патологии связана с особенностями выборки женщин, направленных на родоразрешение в стационар Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Что касается анализа интранатального и раннего постнатального периода, то влияние ГСД было представлено весьма незначительно. В обеих группах имело место сопоставимое число родов через естественные родовые пути (группа ГСД - 75,8%, группа без ГСД - 77,2%, $p=0,8$) и оперативных родоразрешений (группа ГСД - 24,2%, группа без ГСД - 21,9%, $p=0,8$), не было выявлено различий в частоте родового травматизма плода, который в обеих группах был представлен низко (перелом ключицы: группа ГСД - 1,7%, группа без ГСД - 0,8%, $p=0,7$; кефалогематома: группа ГСД - 4,3%, группа без ГСД - 3,5%, $p=0,9$), равно как не отмечалось различий в частоте состояний раннего неонатального периода. Напротив, по результатам ранее проведенных исследований группой отечественных авторов, в группе детей у женщин с ГСД чаще имела место дистоция плечиков, приводящая к перелому ключицы в 19% случаев, возникновению паралича Эрба у детей в 7% случаев и тяжелой асфиксии у 1,4-5,3% наблюдаемых [169]. По результатам нашего исследования, единственной значимой находкой явилось повышение случаев акушерского травматизма в родах (разрывы мягких тканей родовых путей) в группе ГСД (38,7% против 12,3% в группе без ГСД, $p=0,00005$), что было проанализировано с точки зрения размеров новорожденного. Среди антропометрических показателей значимый относительный риск был установлен только для массы тела (ОШ 1,9, $p=0,04$), что делает вполне объяснимым увеличение случаев

травм мягких тканей родовых путей за счет увеличения массы ребенка при ГСД. Полученные данные о повышении материнского травматизма согласуются с результатами ранее выполненных исследований: в 19% имеют место разрывы влагалища, в 11% - послеродовые кровотечения, в 4% - разрывы промежности и в 2% - разрывы шейки матки [170].

Наиболее типичным проявлением неблагоприятного действия гипергликемии на плод является диабетическая фетопатия. При прегестационных формах СД к основным проявлениям диабетической фетопатии относят макросомию, определяемую, как превышение массы новорожденного более 90 перцентиля для срока гестации, а также ряд других проявлений – морфофункциональную незрелость, респираторный дистресс-синдром, неонатальные гипогликемии, нарушения терморегуляции, врожденные аномалии развития, отечность мягких тканей, множественные внешние стигмы [171, 172, 173]. В ряде публикаций авторы транслируют данное определение диабетической фетопатии на новорожденных детей группы ГСД. Однако, принимая во внимание различия порядка повышения гликемии при прегестационном и гестационном диабете, представило интерес изучение данного вопроса в исследуемой нами когорте детей. В первую очередь нами были проанализированы основные антропометрические параметры (масса, длина, окружность головы при рождении, а также соотношение масса/длина тела). Данные параметры оценивались с применением стандартов INTERGROWTH-21st, позволяющих сопоставить полученные данные со шкалой для пола и срока гестации. Базируясь на определении фетопатии, в первую очередь оценивали особенности массы при рождении детей из группы ГСД. Количество детей с макросомией было сопоставимо в группах с и без ГСД (группа ГСД 13,4%, группа без ГСД 7,9%, $p=0,2$), что свидетельствовало об отсутствии ассоциации данного признака типичной диабетической фетопатии, описанной при прегестационных формах СД, в группе новорожденных у женщин с ГСД. Мы продолжили поиск в данном направлении и оценили

встречаемость нарушений данного параметра другого, менее выраженного, но также являющегося отклонением от диапазона средних значений, порядка, характеризуемого, как отклонение «выше среднего», при котором значение признака находится в диапазоне от +1 до +2 SD. В группе ГСД было значимо больше новорожденных с массой «выше среднего» (группа ГСД - 34,4%, группа без ГСД - 16,8%, $p=0,0009$). Также в группе ГСД отклонения «выше среднего» были установлены для признаков окружности головы (группа ГСД - 52,7%, группа без ГСД - 33,3% соответственно, $p=0,001$) и для признака отношения массы к длине тела (группа ГСД - 85,9% против 73,1% группа без ГСД, $p=0,009$). По признаку длины тела в группах ГСД и без ГСД различий выявлено не было, равно как в представленности детей с нормальными и измененными в направлении «ниже среднего» исследуемыми антропометрическими параметрами. Более того, было получено убедительное подтверждение значительного возрастания относительного риска выше обозначенных антропометрических отклонений в группах метаболического контроля 2 и нецелевого контроля 3, в то время как частота их в группе контроля 1 не отличалась от контрольной группы 4 у детей, рожденных у женщин без ГСД. Таким образом, по результатам данного этапа исследования, нами были сделаны выводы об отсутствии статистических различий в антропометрических показателях детей группы 1 по сравнению с группой контроля, в то время как принадлежность к группам 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 параметрах, сделав его сопоставимым с группой контроля без ГСД.

Было сделано заключение об особенностях при ГСД проявления одного из критериев диабетической фетопатии – массы тела при рождении, а также

уточнить, какие уровни гликемии являются пороговыми для превенции данного отклонения.

Динамический мониторинг исследуемых параметров физического развития в возрасте до 2-х лет в течение каждого последующего полугодия не показал статистически значимых различий в группах ГСД и контроля. Большинство детей во всех обследованных возрастах имели массу и длину тела в среднереференсном диапазоне, а представленность отклонений от средних значений была незначительной и не имела различий по частоте в зависимости от факта наличия ГСД.

Возвращаясь к основной идее настоящего исследования, имевшего целью поиск и описание характера влияния гестационной гипергликемии, не достигающей значений таковой при прегестационном диабете, на основные составляющие развития ребенка раннего возраста, очевидно, что изучение формирования ряда познавательных функций, равно как и характеристика некоторых поведенческих реакций, имеют большое значение для прогноза психической деятельности на протяжении жизни. Отдаленные результаты влияния гипергликемии на мозг привлекают высокий исследовательский интерес, что подтверждается возрастающим количеством публикаций последних лет, данные которых не всегда носят однозначный характер. Так, в исследовании F.J. Torres-Espinola и соавт. (2015) на когорте испанских детей, рожденных у женщин с ГСД, была выявлена «волнообразность» нервно-психического развития, заключающаяся в некотором ускорении когнитивного развития и речи с последующей, к концу второго года жизни, децелерацией по ряду функций, в особенности речевого развития [142]. Работа K. Tertti и соавт. (2017) свидетельствовала о незначительном снижении развития речи у детей 2-х летнего возраста при отсутствии различий в группах в зависимости от лечения ГСД женщины (инсулин либо метформин) [174]. В настоящее время, обсуждая механизмы воздействия гипергликемии на ЦНС плода при ГСД, наряду с метаболическими факторами, следует принимать во внимание вероятность

эпигенетических влияний. Действительно, хорошо известен факт, что трансплацентарно проникает лишь материнская глюкоза, при этом инсулин матери не проходит через плацентарные барьеры. Гипергликемия плода сопровождается активацией с последующей гиперплазией его инсулярного аппарата, фетальным гиперинсулинизмом, рисками как гипогликемии, так и нецелевой гипергликемии с вероятностью кетонемии и ее токсического действия на нервную ткань. Однако, наряду с описанными метаболическими нарушениями показано, что материнская гипергликемия способна влиять на эпигеном плода посредством изменения метилирования структур ДНК, деацетилирования гистонов и, таким образом, меняя генетически заложенную программу развития ряда систем, включая ЦНС. В обзоре, посвященном анализу наблюдений отдаленных результатов потомства беременных с диабетом, А. Fraser и D.A. Lawlor (2014) отмечают, что большинство исследований свидетельствовали о снижении в разной степени индекса интеллектуальности IQ, что выражалось в ухудшении способности к обучению и другим когнитивным дефицитам [175, 176, 177, 178, 179]. Однако там же приведены 3 исследования, показавшие противоположные результаты об ассоциации повышения гликемии натощак у беременной с повышением впоследствии интеллекта ребенка, на математической модели обосновывая более значимый вклад генетических детерминант интеллекта по сравнению с метаболическими [180, 181, 182]. Полученные данные, несомненно, требуют дальнейшего подтверждения, однако не вызывает сомнений актуальность изучения различных аспектов нервно-психического развития потомства беременных с ГСД в разные возрастные периоды.

В настоящем исследовании нами была проведена сравнительная оценка некоторых познавательных функций детей в первом и втором полугодии жизни с использованием адаптированной для данного возраста психоаналитической системы Жака Пиаже «Диагностика перспектив познавательного развития детей» в модификации кафедры нейро – и патопсихологии МГУ им. М.М.

Ломоносова. В соответствии с методикой, проводилась количественная оценка по 5 сферам познавательного развития детей грудного возраста (двигательная, сенсорная, голосовая, эмоциональная, взаимодействие с окружающим миром) с последующей оценкой и сравнением показателей в возрасте 6 и 12 месяцев. По анализу полученных результатов были сделаны следующие заключения. Наиболее выраженные отклонения от нормативной шкалы были установлены у детей первого полугодия жизни и представлены как более высокой частотой отклонений в группе обследованных детей, так и большей силой этих отклонений. Так, только в возрасте 6 месяцев у части детей были констатированы отклонения средней степени тяжести и отмечались они у 61,5% обследованных в сенсорной сфере, у 15,4% - в сфере взаимодействия с окружающим миром. По другим сферам познавательной деятельности часть детей имела отклонения легкой степени. Наилучшие результаты в этой возрастной группе отмечались в двигательной сфере, где снижение индекса развития легкой степени имели только одна треть обследованных детей (36,8%), а также в эмоциональной сфере, где около четверти детей показали легкую степень снижения (25,2%), познавательные же функции остальных детей соответствовали параметрам нормы. При проведении сравнительного анализа в группах различной целевой гликемии значимых различий выявлено не было. При оценке по тем же сферам познавательной деятельности к концу первого года жизни были установлены статистически значимые позитивные изменения. Отсутствовали отклонения средней степени тяжести по сенсорной сфере и сфере взаимодействия с окружающим миром, хотя часть детей сохранила снижение индекса развития легкой степени. По остальным характеристикам познавательной деятельности также существенно уменьшилось число детей со снижением легкой степени за счет увеличения группы с нормальными показателями этих сфер. Различий в зависимости от принадлежности к группе метаболического контроля ГСД в 12 месяцев также выявлено не было.

Тот факт, что при анализе не было установлено значимого вклада неонатальной гипогликемии в снижение ИР познавательных сфер в возрасте 6 месяцев ($p=0,3$) и 12 месяцев ($p=0,3$), позволяет предположить влияние факторов фетального периода, включая метаболические, на программирование особенностей постнатального развития.

Принимая во внимание процессы физиологического нервно-психического развития детей раннего возраста, представила интерес оценка формирования особенностей поведения детей группы ГСД. Сравнение, в связи с отсутствием количественных нормативных шкал к данной методике, было проведено со здоровыми детьми у женщин без ГСД сопоставимого возраста. Полученные результаты не показали значимых различий в представленности таких отклонений в поведении, как агрессия, отчужденность, тревожность, эмоциональная реактивность, нарушения внимания. Подобные результаты были получены при сравнении частоты случаев острой заболеваемости детей в течение первых 2-х лет жизни групп женщин с ГСД и контроля без ГСД, между которыми различий выявлено не было.

Оценивая спектр негативных последствий материнской гипергликемии на развитие плода и ребенка, к одним из наиболее частых и значимых относят программирование метаболических расстройств. К числу последних принадлежат неонатальные гипогликемии в структуре диабетической фетопатии, а также более отдаленные события, представленные избытком веса и ожирением, нарушениями углеводного обмена, инсулинорезистентностью, гиперинсулинизмом с крайним проявлением в форме СД 2 типа, вторичным поликистозом яичников у девушек и расстройствами пубертатного развития у юношей и другими проявлениями метаболического синдрома. Более изученные для прегестационных типов диабета, данные нарушения с точки зрения их частоты, выраженности клинической картины, степени функциональных расстройств, возраста дебюта, являются объектом продолжающихся исследований при ГСД. Нами были изучены параметры углеводного и

липидного обмена при рождении и возрасте первых 2-х лет жизни у детей, рожденных у женщин с ГСД, в зависимости от уровня гликемии во время беременности. Наиболее значимые нарушения углеводного обмена в группе ГСД были выявлены в периоде новорожденности и представлены более высокой частотой неонатальной гипогликемии (группа ГСД 23%, группа без ГСД 3,5%, $p=0,000002$). При оценке дифференцированного риска получено подтверждение кратного его возрастания при нецелевой гликемии (группа 3) или гликемии в соответствии с критериями группы 2 по сравнению с группой контроля без ГСД (ОШ соответственно 7,9, $p=0,003$ и 6,7, $p=0,0003$), при этом риск неонатальной гипогликемии в группе 1 был наиболее низким (4,8, $p=0,007$), превышая при этом все же значимо вероятность этого нежелательного события в группе контроля без ГСД. Риск неонатальной гипогликемии не был ассоциирован с характером терапии ГСД, включая инсулинотерапию (ОШ 1,4, $p=0,4$). Что касается изучения углеводного и липидного метаболизма в более старшем возрасте (6, 12, 24 мес.), то в уровне холестерина, триглицеридов, гликемии натощак, инсулина натощак, индекса инсулинорезистентности НОМА-IR отклонений от референсных значений, равно как и различий при сравнительном анализе в зависимости от принадлежности к группе метаболического контроля 1, 2 и 3 выявлено не было. Было сделано общее заключение об отсутствии, по нашим данным, негативного влияния ГСД матери на нарушения углеводного и липидного обмена у потомства в возрасте первых двух лет жизни, за исключением периода новорожденности.

Подводя общий итог проведенного исследования, считаем важным подчеркнуть следующее. ГСД выявляется во время беременности, характеризуется гипергликемией более низкой по сравнению с прегестационным диабетом, в большинстве случаев имеет в основе потенцирование физиологической гестационной инсулинорезистентности другими факторами однонаправленного механизма воздействия. В обследованной нами группе при ГСД значимо чаще диагностировалось

ожирение матери, которое следует отнести к модифицируемым факторам снижения риска гестационной гипергликемии. Оценивая фенотип плода и новорожденного, в группе ГСД не было выявлено преобладания признака макросомии, известного, как одного из типичных проявлений диабетической фетопатии. Однако антропометрические характеристики новорожденных в группе ГСД отличались от среднереференсных и были оценены, как «выше среднего», т.е. находились в диапазоне от +1SD до +2SD, по параметрам массы, окружности головы и соотношения масса/длина тела при рождении при оценке с использованием стандартов INTERGROWTH-21st. В сочетании с более высокой частотой случаев неонатальной гипогликемии в группе ГСД вышеназванные отклонения акустологических параметров могут быть предложены в качестве морфофункционального симптомокомплекса, характеризующего особенности диабетической фетопатии при ГСД.

В обследованной нами возрастной группе детей первых 2-х лет жизни, рожденных у женщин с ГСД, по всем выявленным отклонениям в физическом, познавательном развитии и метаболическом статусе основные нарушения относились к более раннему возрасту с отчетливой позитивной динамикой по мере взросления ребенка.

По результатам проведенного исследования была проведена стратификация риска неблагоприятных событий в зависимости от уровня гликемии во время беременности с ГСД, стратификация представлена на рисунке 22. Наименьший риски ассоциированы с наиболее низкими значениями целевой гликемии, которые соответствуют критериями Российских клинических рекомендаций.

**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;
через 1 час после приема
пищи < 7,8 ммоль/л**

**Метаболический
контроль во время
беременности:
Гликемия натощак
> 5,3 ммоль/л;
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

Рисунок 22 - Относительный риск неблагоприятных событий и антропометрических отклонений новорожденных при ГСД в зависимости от уровня гликемии женщин во время беременности

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 матери. 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГИ – гликемический индекс

ГСД – гестационный сахарный диабет

ИМТ – индекс массы тела

ИР – индекс развития

ОГТТ – оральный глюкозотолерантный тест

ОШ – отношение шансов

СД – сахарный диабет

SD – стандартное отклонение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hales, C.N. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: The thrifty phenotype hypothesis / C.N. Hales, D.J. Barker // *Diabetologia*. - 1992. - Vol. 35. - P. 595–601.
2. Fernandez-Twinn, D.S. Intergenerational epigenetic inheritance in models of developmental programming of adult disease / D.S. Fernandez-Twinn, M. Constância S.E. Ozanne // *Seminars in Cell and Developmental Biology*. - 2015. - Vol. 43. - P. 85-95.
3. Salam, R.A. Impact of intrauterine growth restriction on long-term health / R.A. Salam, J.K. Das, Z.A. Bhutta // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. - 2014. - Vol. 17, №3. - P. 249 - 254.
4. Antenatal endogenous and exogenous glucocorticoids and their impact on immune ontogeny and long-term immunity / M.E. Solano [et al.] // *Seminars in Immunopathology*. - 2016. - Vol. 38, №6. - P. 739 - 763.
5. Fetal programming and early identification of newborns at high risk of free radical-mediated diseases/ S. Perrone [et al.] // *World journal of clinical pediatrics*. - 2016. - Vol. 5, №32. - P. 172 - 181.
6. Ornoy, A. Prenatal origin of obesity and their complications: gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia / A. Ornoy // *Reproductive Toxicology*. - 2011. - Vol. 32, №2. - P. 205 - 212.
7. Мирошник, Е.В. Влияние сахарного диабета матери на здоровье новорожденного / Е.В. Мирошник, И.И. Рюмина, В.В. Зубков // *Акушерство и гинекология*. - 2016. - № 9. - С. 45-49.
8. The state of health of children born to mothers with diabetes mellitus / L.A. Kharitonova [et al.] // *Rossiiskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. - 2018. - Vol. 63, №3. - P. 26–31.

9. Результаты использования новых критериев диагностики и лечения гестационного сахарного диабета // Н.В. Боровик [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2015. - № 4. - С. 21 — 25.
10. Бурумкулова, Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра / Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин // Терапевтический архив. - 2014. - Т. 86, №10. - С. 109 — 115.
11. Характеристика физического и психомоторного развития детей, рожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом / И.Л. Никитина [и др.] // Медицинский совет. - 2017. - №9. - С. 14-20.
12. Весо-ростовые показатели детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, обусловленным мутациями в гене глюкокиназы / Н.А. Зубкова [и др.] // Сахарный диабет. - 2018. - Т.21, №2. - С. 92-98.
13. Исходы индуцированных родов у пациенток с гестационным сахарным диабетом / О.А. Беттихер [и др.] // Сахарный диабет. — 2016. — Т. 19, №2. — С. 158 - 163.
14. Параметры образа жизни и риск гестационного сахарного диабета: что можно изменить?/ П.В. Попова [и др.] // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20, №1. — С. 85-92.
15. Reduced fetal telomere length in gestational diabetes [Electronic resource]/ J. Xu [et al.] // PloS One. - 2014. - Vol. 9. - Available at:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0086161>
16. Smith, C.J. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome / C.J. Smith, K.K. Ryckman // Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy. - 2015. Vol.2015, №8. - P. 295 - 302.
17. The HAPO Study cooperative research group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: Associations with neonatal anthropometrics / The HAPO Study Cooperative Research Group // Diabetes. - 2009. - Vol. 58, №2. - P. 453-459.

18. Капустин, Р.В. Возможности прогнозирования и профилактики преэклампсии у беременных с сахарным диабетом / Р.В. Капустин // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67, № 3. — С. 20–29.
19. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care / M. Hod [et al.] // International Journal of Gynecology & Obstetrics. - 2015.- Vol. 131. - P. 173 - 211.
20. Гестационный сахарный диабет. Российские клинические рекомендации [Текст]. 2016. - 27 с.
21. American diabetes association. Standards of medical care in diabetes – 2019. Diabetes Care. - 2019. - Vol. 42, Suppl 1. - P. 1-193.
22. Diabetes and Pregnancy: An endocrine society clinical practice guideline / I. Blumer [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. - 2013. - Vol. 98, №11. - P. 4227–4249.
23. Maternal gestational diabetes and childhood obesity at age 9–11: results of a multinational study / P. Zhao [et al.] // Diabetologia. - 2016. - Vol. 59, №11. - P. 2339-2348.
24. Maternal glucose levels during pregnancy and childhood adiposity in the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study/ W.L. Lowe [et al.] // Diabetologia. - 2019. - Vol. 62, №4. - P. 598 - 610.
25. Maternal hyperglycemia during pregnancy predicts adiposity of the offspring / A. Kubo [et al.] //Diabetes Care. - 2014, - Vol. 37, №11. - P. 2996-3002.
26. Intolerance and cardiometabolic risk in children exposed to maternal gestational diabetes mellitus in utero / Tam W.H. [et al.] // Pediatrics. - 2008. - Vol. 122, №6. – P. 1229 - 1234.
27. Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation / P.M. Catalano [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. - 2009. - Vol. 90, №5. - P. 1303–1313.

28. Risks of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus / J. Pirkola [et al.] // *Diabetes Care*. - 2010. - Vol. 33, №5. - P. 1115-1121.
29. Duncan, J.M. On puerperal diabetes / J.M. Duncan // *The London Obstetrical Society*. - 1882. - Vol. 24. - P. 256–285.
30. Jackson, W.P.U. Studies in pre-diabetes / W.P.U. Jackson // *British Journal of Medicine*. - 1952. - Vol. 3. - P. 690–696.
31. Carrington, E.R. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy / E.R. Carrington, C.R. Shuman, H.S. Reardon // *Obstetrics & Gynecology*. - 1957. - Vol. 9, №6. - P. 664 –669.
32. O’Sullivan, J.B. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy / J.B. O’Sullivan, C.M. Mahan // *Diabetes*. - 1964. - Vol. 13. - P. 278–285.
33. Diagnostic criteria and classification of hyperglycemia first detected in pregnancy. World Health Organization [Electronic resource] – 2013. - Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85975/1/WHO_NMH_MND_13.2_eng.pdf.
34. WHO Expert committee on diabetes mellitus. Second report. Geneva. World Health Organization [Electronic resource] – 1980. - Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41399>.
35. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes / M.M. Gabir [et al.] // *Diabetes Care*. - 2000. - Vol. 23. - P. 1108–1112.
36. Alberti, K.G. Definition and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus provisional report of WHO consultation / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet // *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. - 1998. - Vol. 15, №7. - P. 539 — 553.
37. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes / B.E. Metzger [et al.] // *The New England journal of medicine*. - 2008. - Vol. 358, №19. - P. 1991–2002.

38. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study / HAPO Study Cooperative Research Group // *International journal of gynaecology and obstetrics : the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. - 2002. - Vol. 78, №1. - P. 69 – 77.
39. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes: The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project / M. Sermer [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. - 1995. - Vol. 173, №1. - P. 146–156.
40. Adverse pregnancy outcome in women with mild glucose intolerance: Is there a clinically meaningful threshold value for glucose? / D.M. Jensen [et al.] // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. - 2008. - Vol. 87, №1. - P. 59–62.
41. Gestational diabetes: Infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians / D.J. Pettitt [et al.] // *Diabetes Care*. - 1980. - Vol. 3, №3. - P. 458–64.
42. Clinical impact of mild carbohydrate intolerance in pregnancy: A study of 2904 nondiabetic Danish women with risk factors for gestational diabetes mellitus / D.M. Jentsen [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. - 2001. - Vol. 185, №2. - P. 413–419.
43. Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia / A. Ferrara [et al.] // *Diabetologia*. - 2007. - Vol. 50, №2. - P. 298–306.
44. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy / B. E. Metzger [et al.] // *Diabetes Care*. - 2010. - Vol. 33, №3. - P. 676–682.
45. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. - 2015. - Vol. 38 (Suppl.). - P. 8 – 16.

46. Zhu, Y. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective / Y. Zhy, C. Zhang // *Current diabetes reports*. - 2016. - Vol. 16, №1. - P. 7.
47. Harville, E.W. Preconception cardiovascular risk factors and pregnancy outcome / E.W. Harville, J.S Viikari, O.T. Raitakari // *Epidemiology*. - Vol. 22, №5. - P. 724–730.
48. Hedderon, M. M. Pregravid cardiometabolic risk profile and risk for gestational diabetes mellitus / M.M. Hedderon // *American journal of obstetrics and gynecology*. - 2011. - Vol. 205, №55. - P. 1–55.
49. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus / C.G. Solomon [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. - 1997. - Vol. 278, №13. - P. 1078–1083.
50. Fetal sex and maternal risk of gestational diabetes mellitus: the impact of having a boy / R. Retnakaran [et al.] // *Diabetes Care*. - 2015. - Vol. 38, №5. - P. 844–851.
51. Rauh- Hain, J. A. Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies / J.A. Rauh-Hain // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. - 2009. - Vol. 22, №4. - P. 293–299.
52. Zhang, C. Effect of dietary and lifestyle factors on the risk of gestational diabetes: review of epidemiologic evidence / C. Zhang, Y. Ninig // *The American journal of clinical nutrition*. - 2011. - Vol. 94 (Supplement 6). - P. 1975–1979.
53. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta- analysis / D.K. Tobias [et al.] // *Diabetes Care*. - 2011. - Vol. 34, №1. - P. 223–229.
54. A prospective study of pregravid physical activity and sedentary behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus / C. Zhang [et al.] // *Archives of internal medicine*. - 2006. - Vol. 166, №5. - P. 543–548.

55. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus / C. Zhang [et al.] [Electronic resource] // PLOS ONE. - 2008. - 3(11). - Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0003753>
56. Maternal plasma ascorbic acid (vitamin C) and risk of gestational diabetes mellitus / C. Zhang [et al.] // Epidemiology. - 2004. - Vol. 15, №5. - P. 597–604.
57. A prospective and longitudinal study of plasma phospholipid saturated fatty acid profile in relation to cardiometabolic biomarkers and the risk of gestational diabetes / Y. Zhu [et al.] // The American journal of clinical nutrition. - 2018. - Vol. 107, №6. - P. 1017–1026.
58. Pre- pregnancy dietary carbohydrate quantity and quality, and risk of developing gestational diabetes: the Australian longitudinal study on women's health / M. Looman [et al.] // - 2018. - The British journal of nutrition. - 120, №4. - P. 435–444.
59. Prospective study of pre- gravid sugar- sweetened beverage consumption and the risk of gestational diabetes mellitus / L. Chen [et al.] // Diabetes Care - 2009. - Vol. 32, №12. - P. 2236–2241.
60. Pre- pregnancy potato consumption and risk of gestational diabetes mellitus: prospective cohort study / W. Bao [et al.] [Electronic resource] // British medical journal. - 2016. - Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5115165/>
61. Pre-pregnancy fried food consumption and the risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study / W. Bao [et al.] // Diabetologia. — 2014. - Vol. 57, №12. - P. 2485–2491.
62. A prospective study of prepregnancy dietary fat intake and risk of gestational diabetes / K.A. Bowers [et al.] // The American journal of clinical nutrition. - 2012. - Vol. 95, №2. - P. 446–453.

63. Prepregnancy dietary protein intake, major dietary protein sources, and the risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study / W. Bao [et al.] // *Diabetes Care*. - 2013. - 36, №7. - P. 2001–2008.
64. Adherence to healthy lifestyle and risk of gestational diabetes mellitus: prospective cohort study / C. Zhang [et al.] // *British medical journal*. - 2014. - 349. - g5450.
65. Persistent organic pollutants and pregnancy complications / M.M. Smarr [et al.] // *The Science of the total environment*. - 2016. - Vol. 551 – 552. - P. 285–291.
66. A prospective study of prepregnancy serum concentrations of perfluorochemicals and the risk of gestational diabetes / C. Zhang [et al.] // *Fertility and sterility* — 2015. - Vol. 103, №1. - P. 184 – 189.
67. A longitudinal study of depression and gestational diabetes in pregnancy and the postpartum period / S.N. Hinkle [et al.] // *Diabetologia*. - 2016. - Vol. 59, №12. - P. 2594 – 2602.
68. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review / C. Zhang [et al.] // *Human Reproduction Update*. -2013. - Vol. 19, №4. - P. 376–390.
69. A genome- wide association study of gestational diabetes mellitus in Korean women / S.H. Kwak [et al.] // *Diabetes* - 2012. - Vol. 61, №2. - P. 531–541.
70. Genetic variation in MTNR1B is associated with gestational diabetes mellitus and contributes only to the absolute level of beta cellcompensation in Mexican Americans / J. Ren [et al.] // - *Diabetologia*. -2014. - Vol. 57, №7. P. 1391–1399.
71. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth / C. Pihoker [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. - 2013. - Vol. 98, №10. - P. 4055-4062.
72. Birth weight and length in offsprings of mothers with gestational diabetes mellitus due to mutations in GCK gene / N.A. Zubkova [et al.] // *Diabetes Mellitus*.- 2018. - Vol. 21, №2. P. 92-98.

73. Common variants in MODY genes increase the risk of gestational diabetes mellitus / N. Shaat [et al.] // *Diabetologia*. - 2006. - Vol. 49, №7. - P. 1545-1551.
74. Синонимичная замена в гене GSK как причина гестационного сахарного диабета/ Н.А. Зубкова [и др.] // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22, №2. — С. 165-169.
75. Association of tribbles homologue 1 gene expression in human umbilical vein endothelial cells with duration of intrauterine exposure to hyperglycaemia / P. Popova [et al.] // *Genetics Research*. - 2018. - Vol. 100. - E3.
76. Long- chain polyunsaturated fatty acid transport across the perfused human placenta / P. Haggarty [et al.] // *Placenta*. -1997. - Vol. 18, №8. - P. 635–642.
77. Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin signaling / J.P. Kirwan [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. - 2004. - Vol. 89, №9. - P. 4678–4684.
78. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus / P.M. Catalano [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology*. -1999. - Vol. 180, №4. - P. 903–916.
79. McIntyre, H.D. Discovery, knowledge, and action diabetes in pregnancy across the translational spectrum: the 2016 Norbert Freinkel Award Lecture / H.D. McIntyre // *Diabetes Care*. - 2018 . - Vol. 41, №2. - P. 227–232.
80. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity- induced insulin resistance / G.S. Hotamisligil [et al.] // *Science*. - 1996. - Vol. 271, №5249. - P. 665–668.
81. The placental exposome: placental determinants of fetal adiposity and postnatal body composition / R.M. Lewis [et al.] // *Annals of nutrition and metabolism*. - 2013. - Vol. 63, №3. - P. 208–215.

82. Desoye, G. Placental metabolism and its regulation in health and diabetes / G. Desoye, E. Shafrir // *Molecular Aspects of Medicine*. - 1994. - Vol. 15, №6. - P. 505–682.
83. Effects of gestational diabetes on human placental glucose uptake, transfer, and utilisation / D.T. Osmond [et al.] // *Diabetologia*. - 2000. - Vol. 43, №5. - P. 576–582.
84. Desoye, G. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy / G. Desoye, C.J. Nolan // *Diabetologia*. - 2016. - Vol. 59, №6. - P. 1089–1094.
85. Lewis, R.M. Placental fatty acid transfer / R.M. Lewis, C. Wadsack, G. Desoye // *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. -2018. - Vol. 21, №2. - P. 78–82.
86. Transfer across perfused human placenta. II. Free fatty acids / J. Dancis [et al.] // *Pediatrics Research*. - 1974. - Vol. 7, №4. - P. 192–197.
87. Materno- fetal transfer of docosahexaenoic acid is impaired by gestational diabetes mellitus / A. Pagan [et al.] // *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. - 2013. - Vol. 305, №7. - P. 826 – 833.
88. Placental MFSD2a transporter is related to decreased DHA in cord blood of women with treated gestational diabetes / M.T. Prieto- Sanchez [et al.] // *Clinical nutrition : official journal of the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition*. - 2017. - Vol. 36, №2. - P. 513–52.
89. Sen, D. K. Classification of human placental villi. II. Morphometry / D.K. Sn, P. Kaufmann, G. Schweikhart // *Cell Tissue Research*. -1979. - Vol. 200, №3. - P. 425–434.
90. The placenta and gestational diabetes mellitus / M. Gauster [et al.] // *Current diabetes reports*. - 2012. - Vol. 12, №1. - P. 16–23.
91. Cvitic, S. Glucose, insulin, and oxygen interplay in placental hypervascularisation in diabetes mellitus / S. Cvitic, G. Desoye, U. Hiden // *Biomed. Research International*. - 2014. - Vol. 2014. - 145846.

92. Hyperinsulinemia stimulates angiogenesis of human fetoplacental endothelial cells: a possible role of insulin in placental hypervascularization in diabetes mellitus / L. Lassanse [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. - 2013. - Vol. 98, №9. - P. 1438–1447.
93. Hofbauer cells of M2a, M2b and M2c polarization may regulate fetoplacental angiogenesis / J. Loegl [et al.] // *Reproduction*. - 2016. - Vol. 152, №2. - P. 447–455.
94. Loegl, J. Pigment epithelium-derived factor (PEDF): a novel trophoblast-derived factor limiting fetoplacental angiogenesis in late pregnancy / J. Loegl [et al.] // *Angiogenesis*. - 2016. - Vol. 19, №3. - P. 373–388.
95. Gestational diabetes mellitus modulates cholesterol homeostasis in human fetoplacental endothelium / Y. Sun [et al.] // *Biochimica et biophysica acta. Molecular and cell biology of lipids*. - 2018. - Vol. 1863, №9. - P. 968–979.
96. Desoye, G. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network / G. Desoye, S. Hauguel - de Mouzon // *Diabetes Care*. - 2007. - Vol. 30 (Suppl. 2). - P. 120–126.
97. Changes in concentration, localization and activity of catalase within the human placenta during early gestation / A.L. Watson [et al.] // *Placenta*. - 1998. - Vol. 19, №1. - P. 27–34.
98. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus / M. Lappas [et al.] // *Antioxidants & redox signaling*. - 2011. - Vol. 15, №12. - P. 3061–3100.
99. Diabesity-associated oxidative and inflammatory stress signalling in the early human placenta / D. Hoch [et al.] // *Molecular aspects of medicine*. - 2019. - Vol. 66. - P. 21–30.
100. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus / B.E. Metzger [et al.] // *Diabetes Care*. - 2007. - Vol. 30 (Suppl.). - P. 251–260.
101. Different types of dietary advice for women with gestational diabetes mellitus / S.

- Han [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews. - 2013. - Vol. 23, №3. - CD009275.
102. Yancy, W.S. Jr. A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes / W.S. Jr. Yancy // Nutrition & metabolism. - 2005. - Vol. 2, №1. - P. 34.
103. Nielsen, J.V. Low-carbohydrate diet in type 2 diabetes: Stable improvement of bodyweight and glycemic control during 44 months follow-up / J.V. Nielsen, E.A. Joensson // Nutrition & metabolism. - 2008. - Vol. 5. - P. 14.
104. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids / P. Trumbo [et al.] // Journal of the American Dietetic Association. - 2002. - Vol. 102, №11. - P. 1621–1630.
105. Uplinger, N. The controversy continues: Nutritional management of the pregnancy complicated by diabetes / N. Uplinger // Current diabetes reports. - 2009. - Vol. 9, №4. - P. 291–295.
106. Adam-Perrot, A. Low-carbohydrate diets: Nutritional and physiological aspects / A. Adam-Perrot, P. Clifton, F. Brouns // Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. - 2006. - Vol. 7, №4. - P. 49–58.
107. Бурумкулова, Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет (эндокринологические, акушерские и перинатальные аспекты): дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Бурумкулова Фатима Фархадовна. - М., 2011. - 320 с.
108. Is metformin still the most efficacious first- line oral hypoglycaemic drug in treating type 2 diabetes? A network meta- analysis of randomized controlled trials / Y. Jia [et al.] // Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. - 2019. - Vol. 20 , №1. - P. 1-12.
109. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow- up (MiG TOFU): body composition at 2 years of age / J.A. Rowan [et al.] // Diabetes Care. - 2011. - Vol. 34, №1. - P. 2279–2284.

110. Blood pressure measurement at two years in offspring of women randomized to a trial of metformin for GDM: follow up data from the MiG trial / M.R. Battin [et al.] // *BioMed Central pediatrics*. - 2015. - Vol. 15. - P. 54.
111. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes / J.A. Rowan [et al.] // *The New England journal of medicine*. - 2008. - Vol. 358, №19. - P. 2003–2015.
112. Metformin should be considered in the treatment of gestational diabetes: a prospective randomised study / H. Ijas [et al.] // *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. - 2011. - Vol. 118, №7. - P. 880–885.
113. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta- analysis / M. Balsells [et al.] // *BMJ*. - 2015. - 350.
114. Association of adverse pregnancy outcomes with glyburide versus insulin in women with gestational diabetes / W. Camelo Castillo [et al.] // *JAMA Pediatr*. - 2015. - Vol. 169. - P. 452–458.
115. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2019.
116. Diabetes in Pregnancy: Management from Preconception to the Postnatal Period [Electronic resource] / National Institute for Health and Care Excellence // *Guideline*. - 2015. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>.
117. Dabelea, D. Maternal environment and the transgenerational cycle of obesity and diabetes / D. Dabalea, T. Crume // *Diabetes*. - 2011. - Vol. 60, №7. - P. 1849–1855.
118. Reece, E.A. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus/ E.A. Reece // *J Matern Fetal Neonatal Med*. - 2010. - Vol. 23, №3. - P. 199–203.
119. Consequences of fetal exposure to maternal diabetes in offspring / L.S. Fetita [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. - 2006. - Vol. 91 (10). - P. 3718–3724.
120. Aerts, L. Animal evidence for the transgenerational development of diabetes mellitus/ L. Aerts, F.A. Van Assche // *Int J Biochem Cell Biol*. - 2006. - Vol. 38, №5-6. - P. 894–903.

121. Gestational diabetes mellitus and risk of childhood overweight and obesity in offspring: A systematic review / S.Y. Kim [et al.] // *Exp Diabetes Res.* - 2011. - 2011. - 541308.
122. The diabetic pregnancy and offspring BMI in childhood: A systematic review and meta-analysis / L. Philipps [et al.] // *Diabetologia.* - 2011. - Vol. 54, №8. - P. 1957–1966.
123. Donovan, L. Does exposure to hyperglycaemia in utero increase the risk of obesity and diabetes in the offspring? A critical reappraisal / L. Donovan, T. Cundy // *Diabet Med.* - 2015. - Vol. 32, №3. - P. 295–304.
124. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis / L. Bellamy [et al.] // *Lancet.* - 2009. - Vol. 373, №9677. - P. 1773–1779.
125. Kim, C. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: A systematic review / C. Kim, K.M. Newton, R.H. Knopp // *Diabetes Care.* - 2002. - Vol. 25, №10. - P. 1862–1868.
126. Ben-Haroush, A. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes / A. Ben-Haroush, Y. Yogeve, M. Hod // *Diabet Med.* - 2004. - Vol. 21, №3. - P. 103–113.
127. Vohr, B.R. Gestational diabetes: The forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? / B.R. Vohr, C.M. Boney // *J Matern Fetal Neonatal Med.* - 2008. - Vol. 21, №3. - P. 149–157.
128. Waddington, C.H. The Epigenotype / C.H. Waddington // *Int J Epidemiol.* - 2012. - Vol. 41, №1. - 10-3.
129. Carolan-Olah, C. A critical review: early nutrition and prenatal programming for adult disease / C.A. Carolan-Olah, M. Duarte-Gardea, J. Lechuga // *J Clin Nurs.* - 2015. - Vol. 24 – P. 3716 -3729.
130. MicroRNAs regulate several functions of normal tissues and malignances / K. C. Wen [et al.] // *Taiwan J Obstet Gynecol.* - 2013. - Vol. 52, №4. - P. 465-469.
131. Berry, D.C. Management of pregnant women with Type 2 diabetes mellitus and the

consequences of fetal programming in their offspring / D.C. Berry, K. Boggess, Q.B. Johnson // *Curr Diab Rep.* - 2016. - Vol. 16, №5. - 36.

132. Fetal programming and early identification of newborns at high risk of free radical-mediated diseases / S. Perrone [et al.] // *World J Clin Pediatr.* - 2016. - Vol. 5, №2. - P. 172-181.

133. Maternal obesity downregulates microDNA let-7g expression, a possible mechanism for enhanced adipogenesis during ovine fetal skeletal muscle development / X. Yan [et al.] // *Int J Obes (Lond).* - 2013. - Vol. 37, №4. – P. 568-575.

134. Frias, A.E. Obesity: a transgenerational problem linked to nutrition during pregnancy / A.E. Frias, K.L. Grove // *Semin Reprod Med.* - 2012. - Vol.30, №6. - P. 472-478.

135. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil / M.J. Heerwagen [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* - 2010. -Vol. 299, №3. P.711-722.

136. Differential methylation in glucoregulatory genes of offspring born before vs. after maternal gastrointestinal bypass surgery / F. Guenard [et al.]// *Proc Natl Acad Sci USA.* - 2013. - Vol. 110, №28. - P.11439-11244.

137. A high-fat maternal diet decreases adiponectin receptor-1 expression in offspring / M. Hou [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* - 2015. - Vol. 28, №2. P.216-221.

138. Maternal high-fat diet impacts endothelial function in nonhuman primate offspring / L. Fan [et al.] // *Int J Obes (Lond).* - 2013. - Vol. 37, №2. - P. 254-262.

139. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity / W. L. Jr. Lowe [et al.] // *JAMA.* - 2018. - Vol. 320, №10. - P.1005–1016.

140. Explicit memory performance in infants of diabetic mothers at 1 year of age / T. DeBoer [et al.] // *Developmental medicine and child neurology.* - 2005. - Vol. 47, №8. - P.525-531.

141. Declarative memory performance in infants of diabetic mothers / T. Riggins [et

al.] // *Adv Child Dev Behav.* - 2010. - Vol. 38. - P. 73-110.

142. Maternal obesity, overweight and gestational diabetes affect the offspring neurodevelopment at 6 and 18 months of age. A follow up from the PREOBE Cohort / F. J. Torres-Espinola [et al.] // *PLoS One.* - 2015/ - Vol. 10, №7 - e0133010.

143. Franken, I.H.A. Impulsivity affects mismatch negativity (MMN) measures of preattentive auditory processing / I.H.A. Franken, I. Nijs, J.W. Van Strien // *Biological psychology.* - 2005. - Vol. 70, №3. - P. 161–167.

144. The influence of gestational diabetes on neurodevelopment of children in the first two years of life: A prospective study / C. Shirong [et al.] // *PLoS One.* - 2016. - Vol. 11, № 9. - e0162113.

145. Association of maternal diabetes with autism in offspring / A. H. Xiang [et al.] // *JAMA.* - 2015. - Vol. 313, № 14. - P.1425-1434.

146. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on obesity in the next generation / M.W. Gillman [et al.] // *Diabetes Care.* - 2010. - Vol. 33, №5. - P. 964–968.

147. Mild gestational diabetes mellitus and long- term child health / M.B. Landon [et al.] // *Diabetes Care.* - 2015. - Vol. 38, №3. - P. 445–452.

148. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the NewbornCross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project / J. Villar [et al.] // *Lancet.* - 2014. - Vol. 384, № 9946. - P. 857–868.

149. Подходы к стандартизации фетометрии в России: проект INTERGROWTH-21 и его внедрение / А.М. Холин [и др.] // *Акушерство и гинекология.* - 2018. - №9. - С. 170-175.

150. Image-scoring system for crown-rump length measurement / S.Z. Wanyonyi [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology.* - 2014. - Vol. 44, №6. - P. 649-654.

151. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development / WHO Multicentre Growth Reference Study Group // *World Health Organization.* - 2006.

152. Баженова, О.В. Диагностика психического развития детей первого года жизни / О.В. Баженова. - М: Издательство МГУ, 1986. - 85 с.
153. Achenbach T.M., Manual for the ASEBA preschool forms and profiles / T.M. Achenbach, L.A. Rescorla. –Burlington, VT. University of Vermont, Research Centre forChildren. – 2001. – 178 p.
154. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future / Q. Tang [et al.] // *Drug Discoveries & Therapeutics*. – 2015. – Vol. 9, № 6. – P. 380-385.
155. Капустин, Р.В. Особенности течения беременности и функциональной морфологии плаценты при гестационном сахарном диабете: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Капустин Роман Викторович. - СПб., 2014. - 164 с.
156. Патологическая физиология плаценты и плода при сахарном диабете/ Р.В. Капустин [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2018. — Т. 67, № 6. — С. 79–92.
157. Плацентарный лактоген, плацентарный фактор роста, резистентность к инсулину в ранние сроки беременности и риск развития гестационного диабета / П.В. Попова [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. - Т. 62, №5. - С. 31-32.
158. Айламазян, Э.К. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей / Э.К. Айламазян. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 432 с.
159. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark / H. Damm [et al.] // *Diabetologia*. - 2016. - Vol. 59, №7. - P. 1396–1399.
160. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism / W.L. Jr. Lowe [et al.] // *Diabetes Care*. - 2019. - Vol. 42, №3. P. 372–380.

161. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes / T.D. Clausen [et al.] // *Diabetes Care*. - 2008. - Vol. 31, №2. - P.340-346.
162. Anthropometry, glucose tolerance and insulin concentrations in Indian children: relationships to maternal glucose and insulin concentrations during pregnancy / G.V. Krishnaveni [et al.] // *Diabetes Care*. - 2005. - Vol. 28, №12. - P. 2919-2925.
163. Unrelated mild hyperglycemia during pregnancy and anthropometric measures of obesity in offspring at age 5-7 years / P.K. Thaware [et al.] // *Diabetes Care*. - 2015. - Vol. 38, №9. - P.1701-1706.
164. The impact of in utero exposure to diabetes on childhood body mass index growth trajectories: the EPOCH study/ T.L. Crume [et al.] // *J Pediatr*. -2011. - Vol. 158, №6. - P. 941-946.
165. Тиселько, А.В. Факторы риска развития патологической вариабельности глюкозы у беременных с сахарным диабетом 1 типа / А.В. Тиселько // *Журнал акушерства и женских болезней*. - 2019. - Т. 68, №3. - С. 41-50.
166. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline / World Health Organization // *Diabetes Res Clin Pract*. - 2014. - Vol. 103, №3. - P. 341–363.
167. Результаты использования новых критериев диагностики и лечения гестационного сахарного диабета / Н.В. Боровик [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней* – 2015. - Т. 64, №4. - С. 21-25.
168. Беттихер, О.А. Сравнение различных акушерских тактик ведения пациенток с гестационным сахарным диабетом на примере двух локальных протоколов / О.А. Беттихер, И.Е. Зазерская, П.В. Попова // *Трансляционная медицина*. - 2017. - Т. 4, №1. - С. 11–19
169. Евсюкова, И.И., Кошелева, Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные / И.И. Евсюкова, Н.Г. Кошелева. - 2-е изд., перераб. и доп. - М: Миклош, 2009. - С. 48-126.

170. Акушерство и гинекология: Клинические рекомендации под ред. В.И. Кулакова / В. И. Кулаков [и др.]. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 538 с.
171. Гестационный сахарный диабет: Факторы риска, контроль гликемии и профилактика диабетической фетопатии / В.А. Петрухин [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2007. - Т. 7, № 3. - С. 47-53.
172. Диабетическая фетопатия и перинатальная патология при беременности, осложненной гестационным сахарным диабетом / Ф.Ф. Бурумкулова [и др.] // Лечение и профилактика. - 2013. - Т. 2, №6. - С. 125-132.
173. Ранний ультразвуковой прогноз развития макросомии плода у беременных с гестационным сахарным диабетом / Ф.Ф. Бурумкулова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2011. - Т. 11, № 5. - С. 4-7.
174. Neurodevelopment of two-year-old children exposed to metformin and insulin in gestational diabetes mellitus / K. Terti [et al.] // J Developmental & Behavioral Pediatrics. - 2017. - Vol. 36, №9. - P. 752–757.
175. Fraser, A. Long-term health outcomes in offspring born to women with diabetes in pregnancy/ A. Fraser, D.A. Lawlor // Curr Diab Rep. - 2014. - Vol. 14, №:5. - P. 489.
176. Neurocognitive sequelae of infants of diabetic mothers / C.A. Nelson [et al.] // Behav Neurosci. - 2000. - Vol. 114, №5. - P. 950–956.
177. Blood ketone monitoring: a comparison between gestational diabetes and nondiabetic pregnant women / H. Gin [et al.] // Diabet Metab. - 2006. - Vol. 32, №6. - P. 592–597.
178. Neurodevelopmental outcome at early school age of children born to mothers with gestational diabetes / A. Ornoy [et al.] // Arch Dis Child Fetal Neonatal. - 1999. - Vol. 81, №1. - P. 10–14.
179. Neurobehaviour of school age children born to diabetic mothers / A. Ornoy [et al.] // Arch Dis Child Fetal Neonatal. - 1998. - Vol. 79, №2. - P. 94-99.
180. Maternal and offspring fasting glucose and type 2 diabetes associated genetic variants and cognitive function at age 8: a Mendelian randomization study in the Avon

Longitudinal Study of Parents and Children / C. Bonilla [et al.] // BMC Med Genet. - 2012. - Vol. 13. - P. 90.

181. Maternal diabetes in pregnancy and offspring cognitive ability: sibling study with 723,775 men from 579,857 families / A. Fraser [et al.] // Diabetologia. - 2014. - Vol. 57, №1. - P. 102–109.

182. Childhood cognitive ability: relationship to gestational diabetes mellitus in India / S.R. Veena [et al.]// Diabetologia. - 2010. - Vol. 53, №10. - P. 2134–2138.