

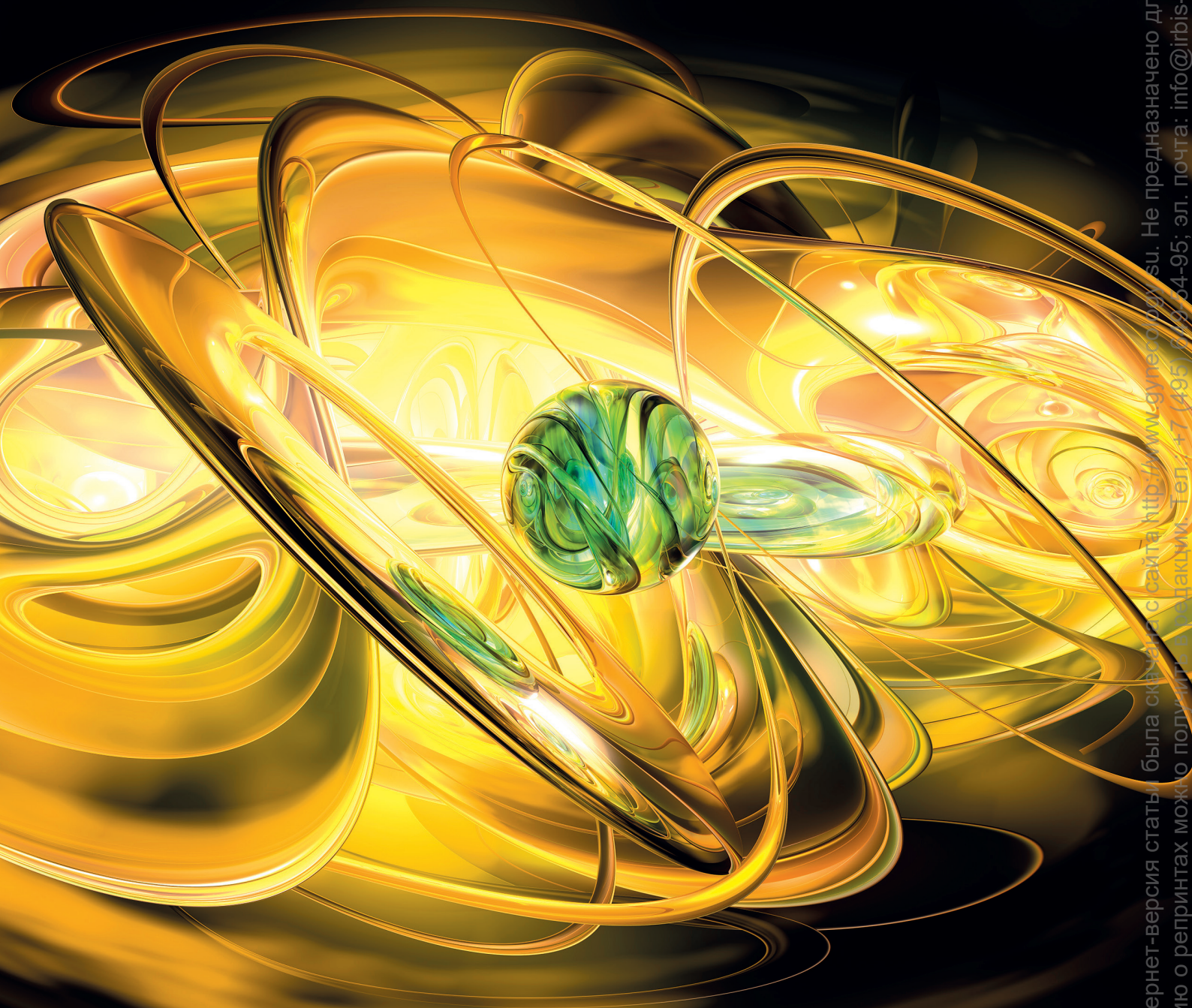
ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить у редакции. Тел.: +7 (495) 938-64-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.



Гестационный сахарный диабет и ожирение: влияние на потомство

О.В. Рожкова^{1,2}, О.В. Ремнева^{1,2}, Н.И. Фадеева¹,
Ю.В. Кореновский¹, С.Д. Яворская¹

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 656038 Барнаул, пр. Ленина, д. 40;

²КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр "ДАР"»;
Россия, 656045 Барнаул, ул. Фомина, д. 154

Для контактов: Ольга Васильевна Ремнева, e-mail: rolmed@yandex.ru

Резюме

Цель исследования: выявление факторов риска гестационного сахарного диабета (ГСД) и предикторов перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС) при сочетании ГСД и ожирения у матери.

Материалы и методы. На первом этапе проведено ретроспективное обсервационное некомбинированное исследование по типу «случай–контроль» с участием 250 женщин, разделенных на 2 группы. В основную группу вошли 150 беременных, у которых диагностирован ГСД, в контрольную группу – 100 беременных без нарушений углеводного обмена. Всем женщинам проведена оценка наследственного, акушерско-гинекологического анамнеза и соматического здоровья. Пациентки основной группы были разделены на малые группы: 1А (n = 77) – матери, новорожденные которых постнатально имели неблагоприятные перинатальные исходы, связанные с влиянием материнской гипергликемии, и 1В (n = 73) – матери, новорожденные которых родились здоровыми. Для создания алгоритма прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов при ГСД использован метод построения прогностической модели CHAID (англ. Chi Squared Automatic Interaction Detection). На втором этапе для оценки влияния гипергликемии матери на формирование перинатального поражения ЦНС проведено одноцентровое проспективное обсервационное некомбинированное когортное исследование, в ходе которого определяли уровень нейронспецифической енолазы (НСЕ) в амниотической жидкости доношенных плодов до начала родовой деятельности в группе беременных с ГСД (n = 33) и в группе беременных без нарушений углеводного обмена (n = 42).

Результаты. Ожирение беременной, поздний репродуктивный возраст, отягощенная наследственность по сахарному диабету 2-го типа (СД-2), аборт, ранние репродуктивные потери, роды крупным плодом в анамнезе – факторы риска развития ГСД. Разработан алгоритм, позволяющий прогнозировать степень риска формирования перинатальной патологии у новорожденного при ГСД у матери на основании факторов риска с общим процентом верных предсказаний $68,7 \pm 3,8$ %. Концентрация НСЕ в амниотической жидкости доношенных плодов до начала родов при сочетании у матери ГСД и ожирения (5,56 [3,37–6,24] нг/мл) была в 1,68 раза выше (p = 0,006), чем у беременных с нормальным весом без нарушений углеводного обмена (3,29 [1,49–4,89] нг/мл).

Заключение. Наибольшую частоту развития перинатальных осложнений при ГСД имеют беременные с ожирением и отягощенной наследственностью по СД-2. Увеличение содержания НСЕ в амниотической жидкости у пациенток с ГСД подтверждает повреждение ЦНС плода в антенатальном периоде, причем максимальный уровень НСЕ определялся при сочетании у беременной ГСД и ожирения.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, ГСД, ожирение, прогнозирование, факторы риска, нейронспецифическая енолаза, НСЕ

Для цитирования: Рожкова О.В., Ремнева О.В., Фадеева Н.И., Кореновский Ю.В., Яворская С.Д. Гестационный сахарный диабет и ожирение: влияние на потомство. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(3):258–269. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.197>.

Gestational diabetes mellitus and obesity: effects on offspring

Olga V. Rozhkova^{1,2}, Olga V. Remneva^{1,2}, Nataliya I. Fadeeva¹, Yuri V. Korenovskiy¹, Svetlana D. Yavorskaya¹

¹Altai State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
40 Lenin Ave., Barnaul 656038, Russia;

²Altai Regional Clinical Perinatal Center «DAR»;
154 Fomin Str., Barnaul 656045, Russia

Corresponding author: Olga V. Remneva, e-mail: rolmed@yandex.ru

Abstract

Aim: to identify the risk factors for gestational diabetes mellitus (GDM) and predictors of perinatal lesions of central nervous system (CNS) combined with GDM and maternal obesity.

Materials and Methods. A retrospective observational case-control non-combined study was conducted to determine GDM risk factors and their effect on perinatal pathology in 250 women divided into 2 groups. The main group included 150 pregnant women diagnosed with GDM, the control group – 100 pregnant women without carbohydrate metabolism disorders. An assessment of hereditary, obstetric and gynecological history, as well as somatic health was carried out. Patients from the main group were subdivided into smaller groups: 1A (n = 77) – mothers whose newborns postnatally exerted adverse perinatal outcomes associated with impacting maternal hyperglycemia, and 1B (n = 73) – mothers whose newborns were born healthy. CHAID method (Chi Squared Automatic Interaction Detection) was used to create an algorithm for predicting adverse perinatal outcomes in GDM. At the second stage, a single-center prospective observational non-combined cohort study was conducted to assess an effect of maternal hyperglycemia on formation of perinatal CNS lesions. Pre-labor concentration of neuron-specific enolase (NSE) was measured in the amniotic fluid of full-term fetuses in the group of pregnant women with GDM (n = 33) and in the group of pregnant women lacking carbohydrate metabolism disorders (n = 42).

Results. Obesity, late reproductive age, family history of type 2 diabetes mellitus, abortions, early reproductive losses, macrosomic delivery in history are the main risk factors for GDM development. An algorithm was developed that allowed to predict a risk of newborn perinatal pathology in mother with GDM with an overall percentage of correct predictions of $68.7 \pm 3.8\%$. Pre-labor concentration of NSE in the amniotic fluid of full-term fetuses was elevated by 1.68 times ($p = 0.006$) in women with combined GDM and obesity ($5.56 [3.37–6.24]$ ng/ml) compared to pregnant women with normal weight lacking carbohydrate metabolism disorders ($3.29 [1.49–4.89]$ ng/ml).

Conclusion. Pregnant women with obesity and type 2 diabetes mellitus familial history were featured with most prominent potential of developing perinatal complications. Rise in amniotic fluid NSE level in patients with GDM corroborates damage of fetal CNS during antenatal period. The maximum NSE level was found in women comorbid with GDM and obesity.

Keywords: gestational diabetes mellitus, GDM, obesity, prognosis, risk factors, neuron-specific enolase, NSE

For citation: Rozhkova O.V., Remneva O.V., Fadeeva N.I., Korenovskiy Yu.V., Yavorskaya S.D. Gestational diabetes mellitus and obesity: effects on offspring. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(3):258–269. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.197>.

Введение / Introduction

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – междисциплинарная проблема, которая находится в зоне пристального внимания врачей акушеров-гинекологов, эндокринологов и неонатологов, его частота по данным мировой литературы колеблется от 4 до 20 % [1, 2]. Современные критерии его диагностики, одобренные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), были разработаны на основании определения уровня гликемии, выше которого увеличивается частота формирования перинатальных осложнений [3]. Однако механизмы формирования неблагоприятных перинатальных исходов, связанных с повышенным уровнем глюкозы в крови матери, сложны и индивидуальны. В их

основе лежат нарушения процессов как секреции инсулина, так и изменение чувствительности тканей к инсулину [4]. Как известно, ожирение является состоянием инсулинорезистентности, которое во время беременности усугубляется влиянием гормонального фона самой беременной и фетоплацентарного комплекса – прогестероном, кортизолом, плацентарным лактогеном [5]. Нарушение обмена веществ на фоне ожирения в виде дислипидемии, гипопропротеинемии и гипергликемии приводит к дисморфогенезу плаценты, обуславливающему нарушение транспорта основных субстратов роста и развития к плоду, а также к состоянию хронической гипоксии, которые лежат в основе формирования перинатальных осложнений, в первую очередь

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Гестационный сахарный диабет (ГСД) матери при его сочетании с прегестационным ожирением является причиной высокой перинатальной заболеваемости новорожденных.
- ▶ Неврологические расстройства являются ведущим осложнением у новорожденных от матерей с ГСД.
- ▶ Повышение уровня нейронспецифической енолазы (НСЕ) в крови новорожденного в первые часы после родов является следствием повреждения нейронов, обладает высокой диагностической значимостью.

Что нового дает статья?

- ▶ Создан алгоритм прогнозирования развития перинатальных осложнений у беременных с ГСД на основании выявленных факторов риска.
- ▶ Наибольшая активность НСЕ определяется в амниотической жидкости беременных с ГСД на фоне ожирения, а наименьшая – у беременных с нормальной массой тела и без нарушений углеводного обмена.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Персонализированный подход к ведению беременных с ГСД на фоне ожирения с учетом заболеваемости их новорожденных, что подтверждено повышенным уровнем концентрации НСЕ в амниотической жидкости, позволит улучшить перинатальные исходы.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Gestational diabetes mellitus (GDM) in combination with pregestational obesity results in high incidence of perinatal newborn morbidity.
- ▶ Neurological disorders represent a lead complication in newborns born to mothers with GDM.
- ▶ Rise in blood neuron-specific enolase (NSE) level in newborns within the first hours after birth results from neuronal damage, and displays a high diagnostic significance.

What are the new findings?

- ▶ An algorithm for predicting perinatal complications in pregnant women with GDM was developed based on the identified risk factors.
- ▶ The peak and lowest NSE activity is determined in the amniotic fluid of obese pregnant women with GDM and pregnant women with normal body weight lacking carbohydrate metabolism disorders, respectively.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ A personalized approach to management of pregnant women with GDM and obesity by taking into account morbidity rate in newborns that was confirmed by elevated amniotic fluid NSE concentration will allow to improve perinatal outcomes.

гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы (ЦНС) [6].

Поражения ЦНС у плода при сахарном диабете (СД) происходят за счет метаболически-гипоксических расстройств в результате дисфункции плаценты. Помимо этого, в патогенезе антенатального поражения нервной системы играет роль эндотелиальная дисфункция, обусловленная гипергликемией [7]. При различных формах СД выявляются аутоантитела к инсулину, которые ингибируют нейротрофин – фактор роста нервной ткани у плода [8]. На фоне дисфункции плаценты, возникающей при сочетании ГСД и ожирения, провоцируется выработка плацентой провоспалительных цитокинов, которые внутриутробно активируют состояние системного воспалительного ответа, в том числе и на уровне нервной ткани плода [9, 10].

В раннем неонатальном периоде основным осложнением у новорожденного от матери с ГСД являются неврологические расстройства [11]. Однако они не всегда проявляются в раннем неонатальном периоде, а как правило, гораздо позже в форме нарушений моторики, афазии, пониженной или повышенной активности, негармоничной задержки психомоторного развития, а также различных когнитивных проблем [12].

Предложен ряд методов прогнозирования развития перинатальных осложнений при ГСД, самыми распространенными из которых являются анамнестические [13]. Ультразвуковая диагностика при-

знана методом выявления маркеров диабетической фетопатии [14]. В качестве лабораторных критериев, прогнозирующих перинатальную патологию, используется определение в биологических жидкостях циркулирующих биохимических маркеров – семейства матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, ксантина, гипоксантина, адреномедуллина, белка S100B, активина А, нейронспецифической енолазы (НСЕ) и др. [15].

Нейронспецифическая енолаза – фермент, отражающий функциональные и деструктивные изменения в мембранах клеток мозга [16, 17]. Этот фермент находится в цитоплазме нейронов. В результате воздействия повреждающего фактора происходит гибель нервных клеток, в результате чего НСЕ обнаруживается в биологических жидкостях. Определение активности НСЕ у новорожденных детей в первые часы жизни обладает высокой диагностической значимостью. В исследовании А.Ю. Морозова с соавт. показано, что при спонтанных родах в доношенном сроке беременности содержание НСЕ в сыворотке крови новорожденных от здоровых матерей несколько выше, чем при абдоминальном родоразрешении, что может объясняться влиянием гипоксии плода при маточных сокращениях в родах [18]. В крови доношенных новорожденных, которым внутриутробно диагностирована асимметричная задержка плода, отмечается повышение нейронспецифических белков, что объясняется

влиянием хронической гипоксии на ткань головного мозга [19].

При антенатальном повреждении нервной ткани уровень НСЕ повышается в крови плода, а затем, как следствие, и в моче. При выделении мочи в амниотическую жидкость следует предположить возможность диагностики антенатального повреждения нервной системы у плода путем установления активности этого фермента в околоплодных водах еще до начала родовой деятельности [20].

Цель исследования: выявление факторов риска ГСД и предикторов перинатальных поражений ЦНС при сочетании ГСД и ожирения у матери.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Исследование выполнено на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» в 2 этапа. Основную группу составили 150 беременных, у которых диагностирован ГСД. В контрольную группу вошли 100 беременных без наруше-

ний углеводного обмена. Дизайн исследования представлен на **рисунке 1**.

На этапе I проведено ретроспективное обсервационное некомбинированное исследование по типу «случай–контроль», куда включены 250 пар «мать–новорожденный». Для оценки влияния факторов риска на формирование перинатальной патологии основная группа (n = 150) разделена на подгруппы 1А и 1В методом кластеризации. Факторными признаками для проведения кластеризации и выделения малых групп послужили данные исходов для новорожденных. К подгруппе 1А (n = 77) отнесены беременные с ГСД, новорожденные которых постнатально имели неблагоприятные перинатальные исходы, связанные с влиянием материнской гипергликемии: рождение ребенка массой тела более 90-го перцентиля для своего гестационного возраста, развитие диабетической фетопатии, наличие дыхательных расстройств, потребовавших лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии, ранняя неонатальная гипогликемия, неонатальная желтуха. У 50,6 % новорождённых подгруппы 1А диагностировано перинатальное поражение ЦНС, послужившее поводом для их перевода на второй этап лечения. К подгруппе 1В (n = 73) отнесены беремен-

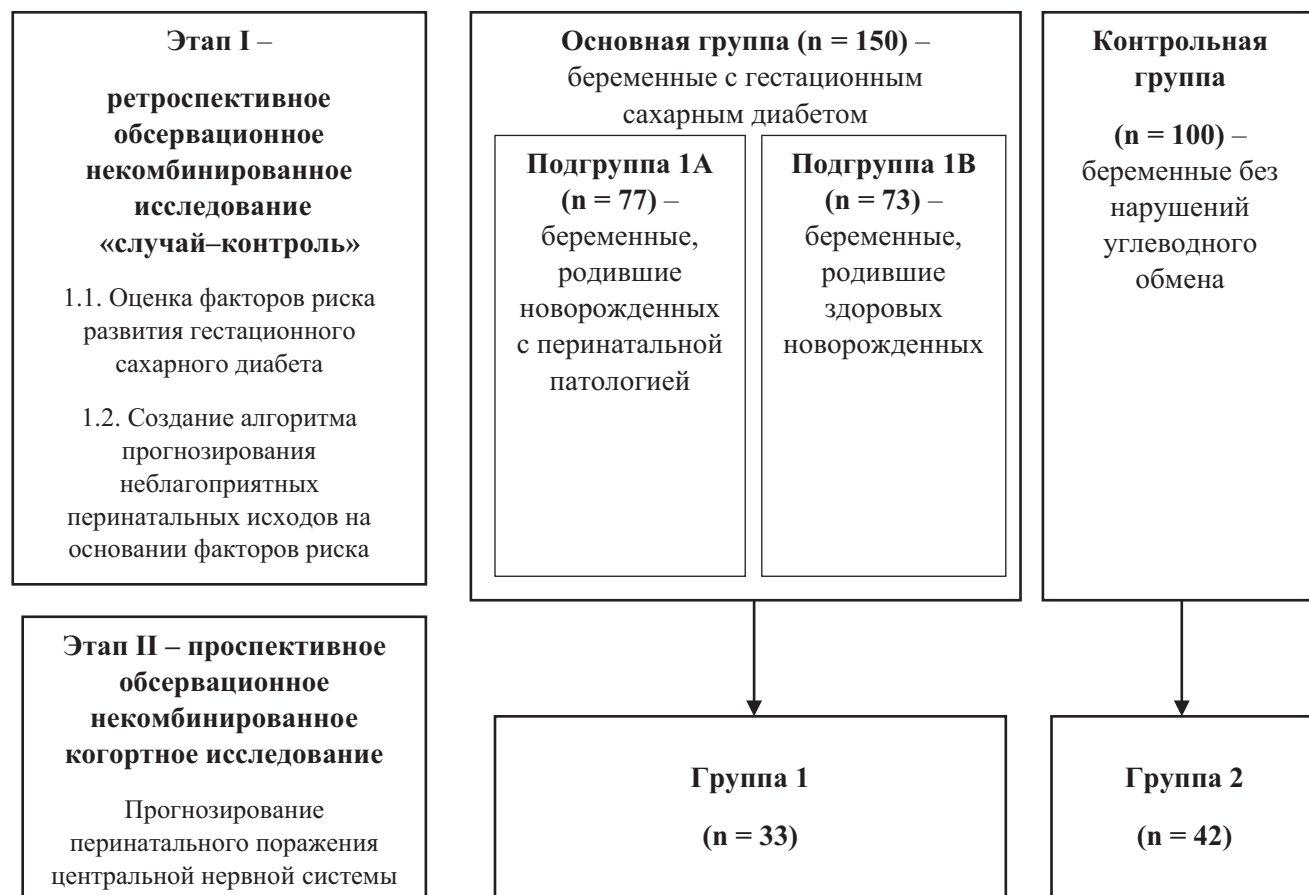


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Figure 1. Study design.

ные с ГСД, новорожденные которых выписаны из родо-вспомогательного учреждения без перинатальных осложнений. Контрольную группу составили 100 беременных без нарушений углеводного обмена.

На этапе II с целью оценки влияния гипергликемии матери на формирование поражения ЦНС у плода, а также возможного раннего его прогнозирования проведено одноцентровое проспективное обсервационное некомбинированное когортное исследование. В ходе исследования проведено сравнение концентрации НСЕ в амниотической жидкости доношенных плодов у беременных с диагностированным ГСД ($n = 33$) и у беременных без нарушений углеводного обмена ($n = 42$) до начала родовой деятельности при проведении планового кесарева сечения или при проведении программированных родов. Группы наблюдения были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, способам родоразрешения ($p > 0,05$).

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: доношенный срок беременности; информированное согласие беременной на исследование.

Критерии исключения: многоплодная беременность; врожденные пороки развития плода; мертворождаемость; соматическая патология матери в стадии декомпенсации; тяжелая преэклампсия.

Этические аспекты / Ethical aspects

Проведение настоящего исследования было разработано в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003. Все лица, участвовавшие в исследовании, добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проект научно-исследовательской работы был утвержден и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «АГМУ» Минздрава России (протокол № 11 от 21.11.2017), соответствовал этическим стандартам локального биоэтического комитета. Исследования у детей не проводили.

Методы исследования / Study methods

Для определения факторов риска ГСД и их влияния на формирование перинатальной патологии плода проведена оценка наследственного, акушерско-гинекологического анамнеза и соматического здоровья. Для характеристики соматического статуса беременных считали абсолютное количество экстрагенитальных заболеваний, выявленных у каждой беременной. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$.

Уровень гликемии определяли в венозной крови матери. Для диагностики ГСД использовали критерии, регламентированные в клинических рекомендациях (протоколе) «Гестационный сахарный диабет, диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» Минздрава России от 17.12.2013 [21]. До начала родовой деятельности в амниотической жидкости у беременных основной и контрольной групп в качестве маркера повреждения нервной ткани у плода определяли активность НСЕ энзиматическим колориметрическим методом с использованием набора реактивов NSE-ИФА-БЕСТ РУ № РЗН 2015/2531 (Вектор-Бест, Россия) и вертикального фотометра Multiscan (LabSystem, Финляндия). Амниотическую жидкость в объеме 5 мл отбирали посредством амниотомии при проведении программированных родов и плановом кесаревом сечении.

Статистический анализ / Statistical analysis

При проверке количественных показателей на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка, анализа гистограммы распределения данных, показателей асимметрии и эксцесса установлено отличие от нормального распределения, в связи с этим количественные данные представляли с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q_1 – Q_3]. Для сравнения независимых переменных использовали U-критерий Манна–Уитни. Категориальные переменные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Группы сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность (поправкой Йейтса). Различия показателей считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

На первом этапе исследования с целью определения количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей определяли отношение шансов (ОШ). Для проецирования полученного значения на генеральную совокупность проводили расчет верхней и нижней границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения ДИ за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовали непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При расчете делался вывод о наличии статистической значимости и направленности взаимосвязи изучаемых количественных данных. Значения коэффициента корреляции (ρ) интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока.

Для комплексной оценки прогностической ценности отдельных факторов риска на формирование перинатальных осложнений при стратификации бе-

ременных с ГСД построено дерево классификации. Для этого использовали метод построения прогностической модели CHAID (англ. Chi Squared Automatic Interaction Detection). Разработан алгоритм, с помощью которого определялась принадлежность беременной к одному из узлов, а на основании отклика узла делался прогноз о степени риска формирования перинатальной патологии при ГСД.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Факторы риска формирования перинатальной патологии при гестационном сахарном диабете / Risk factors of developing perinatal pathology upon gestational diabetes mellitus

При проведении однофакторного анализа были установлены клиничко-анамнестические факторы риска, имеющие статистически значимое влияние на развитие ГСД. Беременные основной группы реже были в оптимальном репродуктивном возрасте (25–35 лет) по сравнению с таковыми контрольной группы: 78,0 и 86,0 % ($p = 0,01$). Возраст беременной старше 35 лет увеличивал шансы формирования ГСД в 2,79 раза (ОШ = 2,79; 95 % ДИ = 1,21–6,41), но не увеличивал вероятность формирования перинатальной патологии ($p = 0,11$).

Одним из известных факторов риска развития ГСД является отягощенный наследственный анамнез [22]. У беременных основной группы родственники первой линии родства, страдающие сахарным диабетом 2-го типа (СД-2), выявлялись в 44,0 % против 17,0 % в группе беременных без нарушений углеводного обмена ($p < 0,001$). Шансы развития нарушений углеводного обмена во время беременности у женщин с отягощенным наследственным анамнезом увеличивались в 3,88 раза (95 % ДИ = 2,08–7,08).

Отягощенная наследственность по СД оказывает негативное влияние на формирование перинатальной

патологии. У беременных с ГСД, имевших отягощенный наследственный анамнез, ее частота составила 63,6 %, тогда как при неотягощенном анамнезе – 34,2 % ($p = 0,001$). Наследственный анамнез увеличивал шансы формирования перинатальной патологии в 3,36 раза (95 % ДИ = 1,72–6,57).

Оценка паритета беременных сопоставляемых групп представлена в **таблице 1**. Как можно видеть, одним из факторов риска развития ГСД является отягощенный акушерский анамнез. При анализе паритета установлено, что пациентки с ГСД имели большее количество беременностей, чем женщины контрольной группы, причем у первых чаще встречались аборт и ранние репродуктивные потери. Отягощенный акушерский анамнез увеличивал шансы развития ГСД в настоящую беременность в 2,98 раза (95 % ДИ = 1,06–8,03).

При оценке исходов предыдущих беременностей у пациенток основной группы частота рождения ребенка массой тела более 90-го перцентиля для своего гестационного возраста была выше ($p = 0,022$). При наличии в анамнезе родов крупным плодом шансы развития ГСД в последующую беременность увеличивались в 3,27 раза (ОШ = 3,27; 95 % ДИ = 1,073–9,98), а рождения крупного плода в настоящую беременность – в 7,92 раза (ОШ = 7,92; 95 % ДИ = 2,67–23,45).

Количество экстрагенитальных заболеваний, выявленных у пациенток основной группы (3 [3–5]), по сравнению с беременными, не имевшими нарушений углеводного обмена (1 [0–2]), было выше ($p < 0,001$). Следует отметить, что количество экстрагенитальных заболеваний, приходившихся на одну беременную среди родивших новорожденных с перинатальной патологией (подгруппа 1А), также было выше (4 [3–5]), чем у пациенток подгруппы 1В (3 [2–4]; $p < 0,001$).

Нами проведена оценка влияния экстрагенитальной патологии на развитие ГСД. Как показали результаты проведенного исследования, наличие ожирения значительно ($p < 0,001$) увеличивало частоту заболеваемости ГСД в 7,9 раза. Заболевания желчевыводящих

Таблица 1. Оценка паритета обследованных беременных.

Table 1. Parity assessment of examined pregnant women.

Паритет Parity	Основная группа Main group (n = 150) Me [Q ₁ –Q ₃]	Контрольная группа Control group (n = 100) Me [Q ₁ –Q ₃]	p
Количество беременностей Number of pregnancies	3 [2–5]	2 [1–3]	< 0,001
Количество родов Number of births	1 [0–2]	1 [1–2]	< 0,022
Количество абортов Number of abortions	1 [1–2]	0 [0–1]	< 0,001
Ранние потери беременности Early pregnancy losses	1 [0–1]	0 [0–0]	< 0,046

Таблица 2. Влияние индекса массы тела (ИМТ) на формирование макросомии плода у обследованных беременных.**Table 2.** An impact of body mass index (BMI) on formation of fetal macrosomia in pregnant women examined.

Группа Group	Макросомия Macrosomia Me [Q ₁ –Q ₃]	Нормальный вес Normal weight Me [Q ₁ –Q ₃]	p
Основная группа, ИМТ, кг/м ² Main group, BMI, kg/m ²	30,9 [25,3–34,9]	26,6 [23,4–32,1]	0,007
Контрольная группа, ИМТ, кг/м ² Control group, BMI, kg/m ²	23,3 [20,8–26,7]	23,4 [21,1–26,7]	0,90

путей ($p = 0,003$) и расстройства вегетативной регуляции работы сердца и сосудов ($p < 0,001$) увеличивали частоту развития ГСД в 7,1 и 5,38 раза соответственно.

Установлено, что беременные с ГСД, имевшие ожирение, чаще ($p = 0,008$) рожали детей с перинатальной патологией, чем беременные, имевшие нормальный вес до постановки на диспансерный учет: в подгруппе 1А частота ожирения среди беременных составила 62,4 %, а в подгруппе 1В – 42,4 % ($p = 0,08$). При наличии ожирения шансы формирования перинатальной патологии от матерей с ГСД увеличивались в 2,51 раза (95 % ДИ = 1,27–4,98).

ИМТ до беременности у пациенток основной группы был выше и составил 26,99 [23,78–33,51] кг/м², а в контрольной группе – 23,47 [21,13–26,78] кг/м² ($p < 0,05$). Нами проведен корреляционный анализ между уровнем гликемии натощак и ИМТ у пациенток с ГСД. Установлена прямая связь слабой силы по шкале Чеддока ($p = 0,015$; $r_{xy} = 0,20$). Также найдена прямая корреляционная связь умеренной силы между ИМТ и количеством экстрагенитальных заболеваний ($p < 0,001$; $r_{xy} = 0,377$).

Оценка влияния ИМТ беременной на формирование макросомии плода представлена в **таблице 2**.

Как видно из **таблицы 2**, пациентки с ГСД, имевшие ожирение, чаще рожали детей с массой тела более 90-го перцентиля для своего гестационного возраста, чем женщины, родившие детей с нормальной массой тела ($p = 0,007$). У беременных без нарушения углеводного обмена зависимости развития макросомии плода от ИМТ не выявлено ($p = 0,90$).

Учитывая ранее выявленные факторы риска, которые в нашем исследовании имели значимое влияние на формирование перинатальной патологии у беременных с ГСД, создан алгоритм прогнозирования перинатальных осложнений. С помощью метода CHAID было получено дерево классификации (**рис. 2**).

Разработанное нами дерево классификации разделило обследованных женщин на группы высокого и низкого риска. Всего было получено 5 терминальных узлов. Характеристики узлов представлены в **таблице 3**.

Наивысший риск развития перинатальной патологии имели беременные, относящиеся к узлам № 6 и № 4. Чувствительность разработанной прогно-

стической модели составляла 72,4 %, специфичность – 64,4 %. Общий процент верных предсказаний составил 68,7 %.

Содержание биохимических маркеров перинатального поражения центральной нервной системы в амниотической жидкости при гестационном сахарном диабете / Level of amniotic fluid biochemical markers related perinatal central nervous system damage during gestational diabetes mellitus

В настоящее время в литературе отсутствуют данные о нормативах концентрации НСЕ в амниотической жидкости. С целью антенатального прогнозирования перинатального поражения ЦНС у плода нами проведен отбор амниотической жидкости до начала родов. При сравнении активности НСЕ в амниотической жидкости у беременных, которые не имели нарушений углеводного обмена, с таковой у пациенток с ГСД получены статистически значимые различия.

У плодов от матерей с ГСД уровень НСЕ в амниотической жидкости, отобранной в антенатальном периоде, был выше (4,89 нг/мл) по сравнению с таковым у плодов от матерей без ГСД (3,38 нг/мл; $p = 0,002$).

В ходе первого этапа исследования было установлено, что ожирение у матери является одним из факторов риска развития ГСД, а также увеличивает частоту неблагоприятных перинатальных исходов. Мы провели сравнительный анализ содержания НСЕ в амниотической жидкости беременных с ожирением с таковым у беременных, имевших нормальную массу тела: концентрация НСЕ в амниотической жидкости плодов от матерей с нормальной массой тела (4,22 [2,34–5,41] нг/мл) была ниже ($p = 0,039$), чем в амниотической жидкости плодов от матерей с ИМТ > 30 кг/м² (5,40 [3,81–6,63] нг/мл).

При определении содержания НСЕ в группе беременных с ожирением, как имевших нарушение обмена углеводов (5,56 [3,37–6,24] нг/мл), так и с нормогликемией (4,81 [1,64–5,01] нг/мл), существенных различий получено не было ($p = 0,962$). У беременных с нормальной массой тела, но страдающих ГСД, уровень НСЕ в амниотической жидкости составил 4,86 [3,94–8,43] нг/мл, а при нормогликемии – 3,29 [1,49–4,89] нг/мл ($p = 0,006$). Интересно, что наибольш-

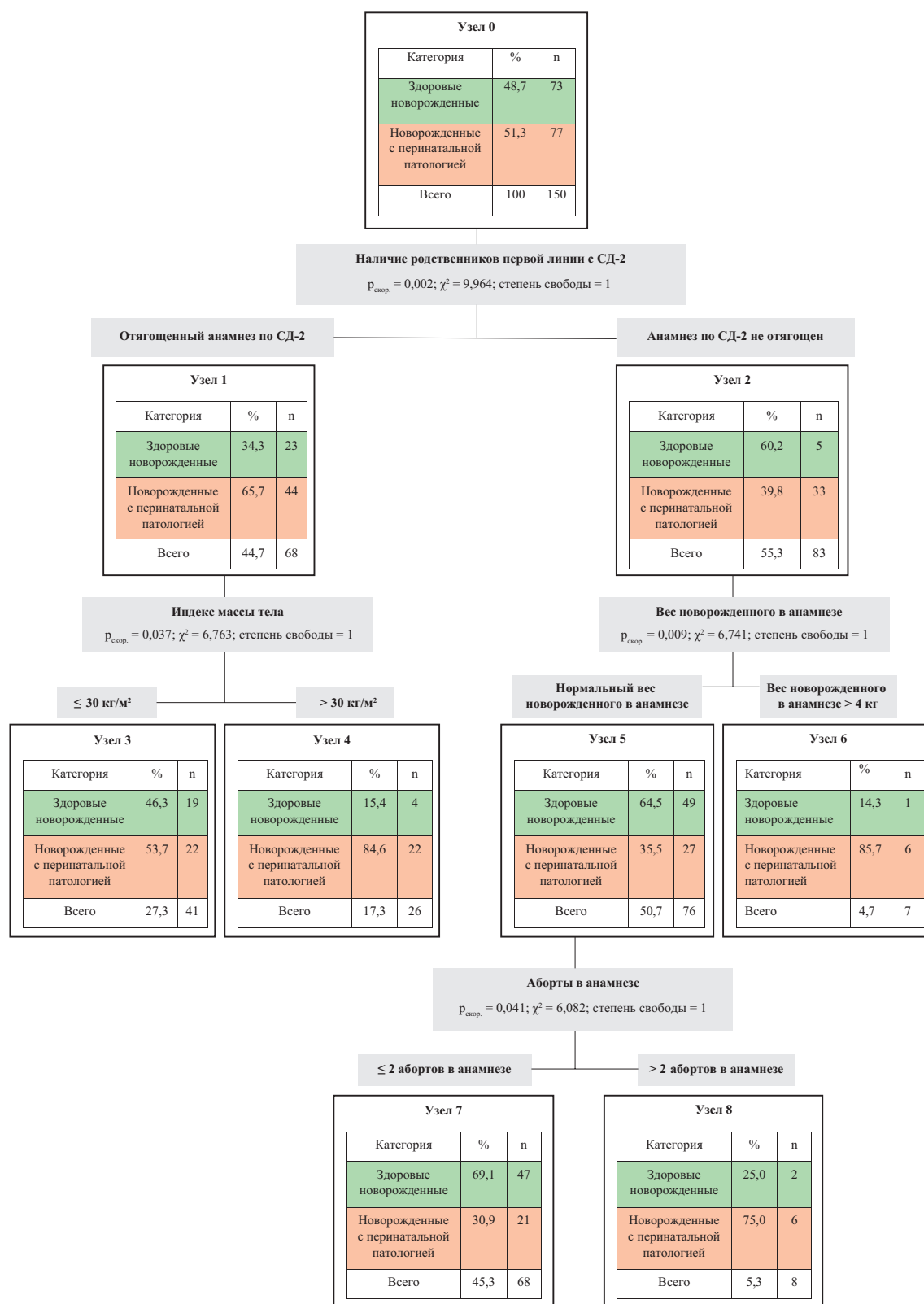


Рисунок 1. Дерево классификации, описывающее алгоритм разделения обследованных женщин с гестационным сахарным диабетом на группы высокого и низкого риска перинатальной патологии у новорожденного в зависимости от воздействия клинико-анамнестических факторов.

Примечание: $p_{\text{скор.}}$ = автоматически рассчитывается программой CHAID в зависимости от статистического значения данного предиктора; степень свободы автоматически определяется программой CHAID.

Figure 1. A classification tree describing an algorithm for stratifying women with gestational diabetes mellitus into groups with high and low risk of perinatal newborn pathology influenced by clinical and anamnestic factors.

Note: $p_{\text{скор.}}$ = automatically calculated by the CHAID program depending from statistical value of this predictor; the degree of freedom is automatically determined by the CHAID program.

Таблица 3. Характеристика терминальных узлов дерева решений в зависимости от степени риска развития перинатальных осложнений у новорожденных при гестационном сахарном диабете (ГСД).**Table 3.** Characteristic of the terminal nodes of the decision tree depending on the risk of perinatal complications in newborns with gestational diabetes mellitus (DM).

Номер узла Node number	Характеристика пациенток, относящихся к данному узлу Characteristic of patients related to this node	Степень риска перинатальной патологии при гестационном сахарном диабете (отклик узла) Risk of perinatal pathology related to gestational diabetes mellitus (node response)
6	– анамнез по СД-2 неотягощен / DM-2 unburdened history – роды крупным плодом в анамнезе / macrosomic delivery in history	Высокая (85,7 %) / High (85.7 %)
4	– отягощенный анамнез по СД-2 / DM-2 burdened history – индекс массы тела > 30 кг/м ² / body mass index > 30 kg/m ²	Высокая (84,6 %) / High (84.6 %)
8	– анамнез по СД-2 неотягощен / DM-2 unburdened history – роды в анамнезе плодом нормального веса / normosomic delivery in history – более 2 медицинских аборт / more than 2 medical abortions	Высокая (75,0 %) / High (75.0 %)
3	– отягощенный анамнез по СД-2 / DM-2 burdened history – индекс массы тела < 30 кг/м ² / body mass index < 30 kg/m ²	Высокая (53,7 %) / High (53.7 %)
7	– анамнез по СД-2 неотягощен / DM-2 unburdened history – нормальный вес новорожденного в предыдущих родах / normosomic delivery in history – аборты < 2 / abortions < 2	Низкая (30,9 %) / Low (30.9 %)

шая концентрация НСЕ определялась в амниотической жидкости беременных с ГСД на фоне ожирения, а наименьшая – у беременных с нормальной массой тела и без нарушений углеводного обмена. Помимо влияния фактора ожирения на содержание НСЕ в амниотической жидкости, получена прямая статистически значимая корреляционная связь умеренной силы по шкале Чеддока ($p = 0,005$; $r_{xy} = 0,332$) между уровнем НСЕ и количеством экстрагенитальных заболеваний в совокупности беременных как с ГСД, так и без нарушений углеводного обмена.

В настоящее время определение концентрации НСЕ в крови новорожденных широко используется для диагностики перинатального поражения ЦНС. В немногочисленных исследованиях, связанных с определением уровня НСЕ в амниотической жидкости, сделана попытка определить пороговые значения данного фермента, а также попытаться объяснить механизмы его повышения [23]. Нами впервые был предложен способ диагностики перинатального поражения ЦНС плода при ГСД путем определения концентрации НСЕ, получен патент на изобретение [24].

Заключение / Conclusion

Наиболее значимыми факторами риска развития ГСД являются: возраст матери старше 35 лет (ОШ

= 2,79; 95 % ДИ = 1,21–6,41), отягощенная наследственность по СД-2 (ОШ = 3,88; 95 % ДИ = 2,08–7,08), осложненный аборт и ранними репродуктивными потерями акушерский анамнез (ОШ = 2,98; 95 % ДИ = 1,06–8,03), роды крупным плодом в анамнезе (ОШ = 3,27; 95 % ДИ = 1,073–9,98), ожирение беременной (ОШ = 7,9; 95 % ДИ = 3,6–17,4).

На формирование перинатальных осложнений у матерей с ГСД оказывает влияние отягощенная наследственность по СД-2 и наличие ожирения. Роды в анамнезе крупным плодом увеличивают вероятность формирования перинатальной патологии у беременной с ГСД в настоящую беременность.

Беременные с ожирением и отягощенной наследственностью по СД-2 имеют наибольшую частоту перинатальных осложнений (84,6 %). У беременных с ГСД, имеющих нормальный вес и неотягощенный анамнез, частота формирования перинатальной патологии невысока (30,9 %) и может быть обусловлена влиянием других факторов.

Концентрация НСЕ в амниотической жидкости доношенных плодов до начала родов в 1,68 раза выше при сочетании ГСД и ожирения (5,56 [3,37–6,24] нг/мл), чем у беременных с нормальным весом без нарушений углеводного обмена (3,29 [1,49–4,89] нг/мл).

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 16.12.2020. В доработанном виде: 25.01.2021.	Received: 16.12.2020. Revision received: 25.01.2021.
Принята к печати: 17.02.2021. Опубликована онлайн: 18.02.2021.	Accepted: 17.02.2021. Published online: 18.02.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Рожкова О.В. – получение данных для анализа и их статистический анализ, написание текста рукописи; Ремнева О.В. – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста; Фадеева Н.И. – обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста; Кореновский Ю.В. – обзор публикаций, получение данных для анализа и их статистический анализ; Яворская С.Д. – обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста.	Rozhkova O.V. – primary data collection, statistical data analysis, text writing; Remneva O.V. – study concept and design, text editing; Fadeeva N.I. – review of publications, text editing; Korenovskiy Yu.V. – review of publications, primary data collection, statistical data analysis; Yavorskaya S.D. – review of publications, text editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Благодарности	Acknowledgements
Коллектив авторов благодарит сотрудников кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (зав. кафедрой – к.м.н., доцент Ю.В. Кореновский) за помощь в проведении биохимических исследований.	A group of authors thanks the staff of the Department of General and Biological Chemistry, Clinical Laboratory Diagnostics of Altai State Medical University (Yu.V. Korenovsky, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department) for assistance in conducting biochemical studies.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Проект научно-исследовательской работы был утвержден и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, протокол № 11 от 21.11.2017.	The study project was approved by the Local Ethics Committee at the Altai State Medical University, protocol No. 11 dated of 21.11.2017.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Данные об отдельных участниках после деидентификации, протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, будут доступны спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи исследователям, которые предоставят методологически обоснованное предложение для достижения целей в утвержденном предложении. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик rolmed@yandex.ru .	Individual participant data after deidentification, study protocol, statistical analysis plan, analytic code that underlie the results reported in this article will be available beginning 3 months and ending 5 years following article publication to researchers who provide a methodologically sound proposal to achieve aims in the approved proposal. Proposals should be directed to rolmed@yandex.ru .
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. *International Diabetes Federation*, 2009. 36 p. Available at: <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/gdm>.
- Behboudi-Gandevani S., Amiri M., Yarandi R.B., Tehrani F.R. The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:11. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0406-1>.
- Kapur A., Mahmood T., Hod M. FIGO's response to the global challenge of hyperglycemia in pregnancy – toward a global consensus. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(1):1–3. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1381682>.
- Plows J.F., Stanley J.L., Baker P.N. et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>.
- Friedman J.E. Obesity and gestational diabetes mellitus pathways for programming in mouse, monkey, and man – where do we go next? The 2014 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1402–11. <https://doi.org/10.2337/dc15-0628>.
- Капустин Р.В., Оноприйчук А.Р., Аржанова О.Н. и др. Патология плаценты и плода при сахарном диабете. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(6):79–92. <https://doi.org/10.17816/JOWD67679-92>.
- Бабиянц А.Я., Афонин А.А. Проблемы перинатального поражения центральной нервной системы у детей, рожденных женщинами с сахарным диабетом. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2017;(2):28–37.
- Афонин А.А., Бабиянц А.Я., Друккер Н.А. Роль эндотелийзависимых вазоактивных факторов в развитии перинатального поражения ЦНС у детей, рожденных женщинами с гестационным сахарным диабетом. *Успехи современного естествознания*. 2013;(9):130–4.
- Папышева О.В., Котайш Г.А., Савенкова И.В. и др. Влияние прегестационного ожирения на перинатальные исходы у женщин с гестационным сахарным диабетом. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2019;7(3):25–30. <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-13903>.
- Yao D., Chang Q., Wu Q.-J. et al. Relationship between maternal central obesity and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Res*. 2020;2020:6303820. <https://doi.org/10.1155/2020/6303820>.
- Харитонов Л.А., Папышева О.В., Котайш Г.А. и др. Состояние здо-

- вья детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(3):26–31. <https://doi.org/10.21508/1027>.
12. Масель А.С., Каприор Е.В., Ткачук А.С. и др. Тренды физического развития и метаболического статуса детей, рожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом, на протяжении первого года жизни. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;(1):94–9. <https://doi.org/10.26442/26586630>.
 13. Cooray S.D., Wijeyaratne L.A., Soldatos G. et al. The unrealised potential for predicting pregnancy complications in women with gestational diabetes: A systematic review and critical appraisal. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):3048. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093048>.
 14. Лысенко С.Н., Чечнева М.А., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф. Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии. *Доктор.Ру*. 2019;(7):19–23. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-162-7-19-23>.
 15. Базарный В.В., Вольхина С.А., Ахманаева Е.Ю., Ковтун О.П. Сывороточные биомаркеры в диагностике гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у детей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016;61(5):283–5. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-5-283-285>.
 16. Жизнеугрожающие состояния в акушерстве и перинатологии. Под ред. В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария, А.Н. Стрижакова, Ф.А. Червенка. М.: МИА, 2019. 672 с.
 17. Блинов Д.В. Диагностическое значение ЭЭГ и биохимических маркеров повреждения мозга при гипоксически-ишемической энцефалопатии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2016;8(4):91–8. <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.4.091-098>.
 18. Морозова А.Ю., Милютин Ю.П., Ковальчук-Ковалевская О.В. и др. Содержание нейронспецифической енолазы и мозгового нейротрофического фактора в пуповинной крови доношенных новорожденных с задержкой внутриутробного развития. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(1):29–36. <https://doi.org/10.17816/JOWD68129-36>.
 19. Морозова А.Ю., Милютин Ю.П., Арутюнян А.В., Евсюкова И.И. Содержание нейронспецифической енолазы и нейротрофического фактора роста в пуповинной крови здоровых доношенных детей после операции планового кесарева сечения и спонтанных родов. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015;64(6):38–42.
 20. Кореновский Ю.В., Лытарь И.А., Бурякова С.И. и др. Регуляция объема амниотической жидкости. *Акушерство и гинекология*. 2016;(2):44–8. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.2.44-48>.
 21. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Сахарный диабет*. 2012;(4):4–10.
 22. Глобальный доклад по диабету. *Всемирная организация здравоохранения*, 2018. 88 с. Режим доступа: <https://www.who.int/diabetes/global-report/ru/>.
 23. Elimian A., Figueroa R., Patel K. et al. Reference values of amniotic fluid neuron-specific enolase. *J Matern Fetal Med*. 2001;10(3):155–8. <https://doi.org/10.1080/714904324>.
 24. Кореновский Ю.В., Ремнева О.В., Рожкова О.В. Способ диагностики перинатального поражения центральной нервной системы плода при гестационном сахарном диабете. *Патент РФ на изобретение № 2707952 C1* от 02.12.2019. Бюл. № 34. 8 с.

References:

1. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. *International Diabetes Federation*, 2009. 36 p. Available at: <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/gdm>.
2. Behboudi-Gandevani S., Amiri M., Yarandi R.B., Tehrani F.R. The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:11. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0406-1>.
3. Kapur A., Mahmood T., Hod M. FIGO's response to the global challenge of hyperglycemia in pregnancy – toward a global consensus. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(1):1–3. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1381682>.
4. Plows J.F., Stanley J.L., Baker P.N. et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3342. <https://doi.org/10.3390/ijms19113342>.
5. Friedman J.E. Obesity and gestational diabetes mellitus pathways for programming in mouse, monkey, and man – where do we go next? The 2014 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1402–11. <https://doi.org/10.2337/dc15-0628>.
6. Kapustin R.V., Onopriyuk A.R., Arzhanova O.N. et al. Pathophysiology of placenta and fetus in diabetes mellitus. [Patofiziologiya placenty i ploda pri saharnom diabete]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2018;67(6):79–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD67679-92>.
7. Babiants A.Ya., Afonin A.A. Problems of perinatal lesions of the central nervous system in children born to women with diabetes. [Problemy perinatal'nogo porazheniya central'noj nervnoj sistemy u detej, rozhdennykh zhenshchinami s saharnym diabedom]. *Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii*. 2017;(2):28–37. (In Russ.).
8. Afonin A.A., Babiants A.Ya., Drukker N.A. Role of endothelium dependent vasoactive factors in the development of perinatal CNS damage in children were born by women with gestational diabetes mellitus. [Rol' endotelijzavisimyh vazoaktivnykh faktorov v razviti perinatal'nogo porazheniya CNS u detej, rozhdennykh zhenshchinami s gestacionnam saharnym diabedom]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2013;1(9):30–3. (In Russ.).
9. Papisheva O.V., Kotaysh G.A., Savenkova I.V. et al. The influence of pregestational obesity to perinatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus. [Vliyaniye pregestacionnogo ozhireniya na perinatal'nye iskhody u zhenshchin s gestacionnym saharnym diabedom]. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2019;7(3):25–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2303-9698-2019-13903>.
10. Yao D., Chang Q., Wu Q.-J. et al. Relationship between maternal central obesity and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Res*. 2020;2020:6303820. <https://doi.org/10.1155/2020/6303820>.
11. Kharitonova L.A., Papisheva O.V., Kataysh G.A. et al. The state of health of children born to mothers with diabetes mellitus. [Sostoyaniye zdorov'ya detej, rozhdennykh ot materej s saharnym diabedom]. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018;63(3):26–31. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027>.
12. Masel A.S., Kaprior E.V., Tkachuk A.S. et al. Trends of physical development and metabolic status of children born to women with gestational diabetes during the first year of life. [Trendy fizicheskogo razvitiya i metabolicheskogo statusa detej, rozhdennykh ot zhenshchin s gestacionnym saharnym diabedom, na protyazhenii pervogo goda zhizni]. *Pediatriya. Consilium Medicum*. 2019;(1):2–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/26586630>.
13. Cooray S.D., Wijeyaratne L.A., Soldatos G. et al. The unrealised potential for predicting pregnancy complications in women with gestational diabetes: A systematic review and critical appraisal. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(9):3048. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093048>.
14. Lysenko S.N., Chechneva M.A., Petrukhin V.A., Burumkulova F.F. Ultrasound diagnosis of diabetic fetopathy. [Ul'trazvukovaya diagnostika diabeticeskoy fetopatii]. *Doktor.Ru*. 2019;(7):19–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-162-7-19-23>.
15. Bazarnyi V.V., Volkina S.A., Akhmanava E.Yu., Kovtun O.P. The serum biomarkers in diagnostic of hypoxic ischemic affection of central nervous system in children. [Syvorotochnye biomarkery v diagnostike gipoksicheski-ishemicheskogo porazheniya central'noj nervnoj sistemy u detej]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016;61(5):283–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-5-283-285>.
16. Life-threatening conditions in obstetrics and perinatology. Eds. V.O. Bitsadze, A.D. Makatsariya, A.N. Strizhakov, F.A. Chervenak. [Zhizneugrozhayushchie sostoyaniya v akusherstve i perinatologii. Pod red. V.O. Bitsadze, A.D. Makatsariya, A.N. Strizhakova, F.A. Chervenaka]. Moscow: MIA, 2019. 672 p. (In Russ.).
17. Blinov D.V. The diagnostic value of EEG and biochemical markers of brain

- injury in hypoxic-ischemic encephalopathy. [Diagnostichestoe znanenie EEG i biohimicheskikh markerov povrezhdeniya mozga pri gipoksicheski-ischemicheskoy encefalopatii]. *Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2016;8(4):91–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333.2016.8.4.091-098>.
18. Morozova A.Yu., Milyutina Yu.P., Kovalchuk-Kovalevskaya O.V. et al. Neuron-specific enolase and brain-derived neurotrophic factor levels in umbilical cord blood in full-term newborns with intrauterine growth retardation. [Soderzhanie nejronspecificheskoy enolazy i mozgovogo nejrotroficheskogo faktora v pupovinoj krvi donoshennykh novorozhdennykh s zaderzhkoj vnutritrobnogo razvitiya]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2019;68(1):29–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD68129-36>.
 19. Morozova A.Yu., Milyutina Yu.P., Arutyunyan A.V., Evsyukova I.I. The contents of neurospecific enolase and neurotrophic growth factor in the cord blood of healthy full-term newborns elective planned cesarean section surgery and spontaneous delivery. [Soderzhanie nejronspecificheskoy enolazy i nejrotroficheskogo faktora rosta v pupovinoj krvi zdorovykh donoshennykh detej posle operacii planovogo kesareva secheniya i spontannykh rodov]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2015;64(6):38–42. (In Russ.).
 20. Korenovsky Yu.V., Lytar I.A., Buryakova S.I. et al. Amniotic fluid volume regulation. [Regulyaciya ob'ema amnioticheskoy zhidkosti]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;(2):44–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2016.2.44-48>.
 21. Dedov I.I., Krasnopol'skiy V.I., Sukhikh G.T. Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care. [Rossijskij nacional'nyj konsensus «Gestacionnyj saharnyj diabet: diagnostika, lechenie, poslerodovoe nablyudenie»]. *Saharnyj diabet*. 2012;(4):4–10. (In Russ.).
 22. Global report on diabetes. [Global'nyj doklad po diabētu]. *Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya*, 2018. 88 p. (In Russ.). Available at: <https://www.who.int/diabetes/global-report/ru/>.
 23. Elimian A., Figueroa R., Patel K. et al. Reference values of amniotic fluid neuron-specific enolase. *J Matern Fetal Med*. 2001;10(3):155–8. <https://doi.org/10.1080/714904324>.
 24. Korenovskiy Yu.V., Remneva O.V., Rozhkova O.V. Diagnostic technique for perinatal involvement of fetal central nervous system in gestational diabetes mellitus. [Sposob diagnostiki perinatal'nogo porazheniya central'noj nervnoj sistemy ploda pri gestacionnom saharnom diabete]. *Patent RF na izobretenie* № 2707952 C1 ot 02.12.2019. Byul. № 34. 8 p. (In Russ.).

Сведения об авторах:

Рожкова Ольга Владимировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия; врач акушер-гинеколог КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр "ДАР"», Барнаул, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9985-4078>.

Ремнева Ольга Васильевна – д.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия; врач-консультант КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр "ДАР"», Барнаул, Россия. E-mail: rolmed@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5984-1109>.

Фадеева Наталья Ильинична – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9930-2062>.

Кореновский Юрий Владимирович – к.м.н., доцент, зав. кафедрой общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4434-5217>.

Яворская Светлана Дмитриевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6362-5700>.

About the authors:

Olga V. Rozhkova – MD, Postgraduate Student, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Altai Regional Clinical Perinatal Center "DAR", Barnaul, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9985-4078>.

Olga V. Remneva – MD, Dr Sci Med, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; Consulting Physician, Altai Regional Clinical Perinatal Center "DAR", Barnaul, Russia. E-mail: rolmed@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5984-1109>.

Natalia I. Fadeeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9930-2062>.

Yuri V. Korenovskiy – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of General and Biological Chemistry, Clinical Laboratory Diagnostics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4434-5217>.

Svetlana D. Yavorskaya – MD, Dr Sci Med, Associate Professor, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6362-5700>.