

УДК 618.2-06:616.379-008.64:618.33-07
DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD625384>



Особенности гемодинамики в umbilicо-портальной венозной системе плода при беременности, осложненной сахарным диабетом

Е.В. Коптеева, Е.В. Шелаева, Е.Н. Алексеенкова, Р.В. Капустин, И.Ю. Коган

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Печень плода играет центральную роль в энергетическом обмене. Ее кровоснабжают в основном сосуды umbilicо-портальной венозной системы. Перераспределение кровотока в этой системе — один из ключевых адаптационных механизмов плода в ответ на изменение условий среды.

Цель исследования — изучить особенности перераспределения гемодинамики в umbilicо-портальной венозной системе плода у беременных с прегестационным или гестационным сахарным диабетом и группы контроля.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное одноцентровое исследование на базе НИИ АГиР им. Д.О. Отта в период с февраля 2022 г. по сентябрь 2023 г. В исследование включены 188 пациенток, составивших следующие группы сравнения: в группу I вошли беременные с прегестационным сахарным диабетом ($n = 86$), в группу II — с гестационным сахарным диабетом ($n = 44$), группа III была контрольной ($n = 58$). Пациенткам, включенным в исследование, проводили ультразвуковое исследование в сроках с 30⁺⁰ по 41⁺³ нед. беременности с оценкой показателей венозной гемодинамики в сосудах umbilicо-портальной венозной системы — пупочной вены, а также левой, правой и главной портальных венах и венозном протоке.

Результаты. Объемный кровоток пупочной вены в группе I превышал таковой в группе II на 23,60 мл/мин/кг и на 30,35 мл/мин/кг в группе контроля ($p < 0,001$). Общий объемный кровоток печени у пациенток с прегестационным сахарным диабетом (106,85 мл/мин/кг) также значимо превышал соответствующий показатель в группе с гестационным сахарным диабетом на 28,04 мл/мин/кг, в группе контроля — на 33,73 мл/мин/кг ($p < 0,001$). Отмечено увеличение как umbilicо-портального, так и общего кровотока печени плода к доношенной беременности, однако данные показатели, нормализованные на предполагаемую массу плода, демонстрировали тенденцию к снижению в сроке 37–41 нед. ($p < 0,001$). При анализе объемного кровотока венозного протока в исследуемых группах не выявлено значимых различий, однако обнаружено значимое снижение фракции шунтирования венозного протока у пациенток с прегестационным сахарным диабетом (16,83 %) по сравнению с показателями в группе контроля (24,56 %) и группе II (22,89 %): разницы медиан составили –8,34 и –5,65 % соответственно. Тенденция к снижению сохранялась на протяжении III триместра и достигала своего максимума к доношенной беременности ($p < 0,001$).

Заключение. При прегестационном сахарном диабете происходит приоритетное перераспределение высокооксигенированной крови из пупочной вены в правую долю печени плода, сопровождаемое снижением фракции шунтирования венозного протока. Это, возможно, лежит в основе патогенеза таких осложнений, как макросомия плода и диабетическая фетопатия.

Ключевые слова: сахарный диабет; гестационный сахарный диабет; объемный кровоток; печень плода; венозный проток; пупочная вена.

Как цитировать

Коптеева Е.В., Шелаева Е.В., Алексеенкова Е.Н., Капустин Р.В., Коган И.Ю. Особенности гемодинамики в umbilicо-портальной венозной системе плода при беременности, осложненной сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. 2024. Т. 73. № 2. С. 27–41. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD625384>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD625384>

Blood flow redistribution in the fetal umbilical-portal venous system in pregnancy complicated by diabetes mellitus

Ekaterina V. Kopteeva, Elizaveta V. Shelaeva, Elena N. Alekseenkova,
Roman V. Kapustin, Igor Yu. Kogan

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The fetal liver plays a central role in energy metabolism and is supplied mainly by the vessels of the umbilical-portal venous system. Redistribution of blood flow in this system is a key adaptive response of the fetus to environmental change.

AIM: The aim of this study was to evaluate the hemodynamic redistribution in the fetal umbilical-portal venous system in pregnant women with pregestational diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus and in healthy pregnant women.

MATERIALS AND METHODS: This prospective cohort single-center study was conducted at the Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia between February 2022 and September 2023. The study included 188 patients who made up the following comparison groups: pregestational diabetes mellitus ($n = 86$), gestational diabetes mellitus ($n = 44$), and control ($n = 58$). Patients underwent ultrasound from 30⁺⁰ to 41⁺³ weeks with assessment of venous hemodynamics in the vessels of the umbilical-portal venous system such as the umbilical vein, left portal vein, right portal vein, main portal vein, and ductus venosus.

RESULTS: The umbilical vein volumetric blood flow in the I group exceeded that in the II group by 23.60 ml/min/kg and that in the control group by 30.35 ml/min/kg ($p < 0.001$). The total liver volumetric blood flow in patients with pregestational diabetes mellitus (106.85 ml/min/kg) also exceeded that in the gestational diabetes mellitus group by 28.04 ml/min/kg and that in the control group by 33.73 ml/min/kg ($p < 0.001$). The umbilical vein and total fetal liver blood flows increased to full-term pregnancy, but, when normalized by the estimated fetal weight, the both flows showed a downward trend at 37–41 weeks of gestation ($p < 0.001$). No significant differences were revealed in the ductus venosus volumetric blood flow in the study groups. However, there was a significant decrease in the ductus venosus shunt fraction in patients with pregestational diabetes mellitus (16.83 %) by –8.34 % compared to the control group (24.56 %) and by –5.65 % compared to the II group (22.89 %). The downward trend persisted throughout the third trimester of pregnancy and reached its maximum at full-term ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS: With pregestational diabetes mellitus, there is a priority redistribution of highly oxygenated blood from the umbilical vein to the right lobe of the fetal liver, accompanied by a decrease in the ductus venosus shunt fraction. This may underlie the pathogenesis of such complications as fetal macrosomia and diabetic fetopathy.

Keywords: diabetes mellitus; gestational diabetes mellitus; volumetric blood flow; fetal liver; ductus venosus; umbilical vein.

To cite this article

Kopteeva EV, Shelaeva EV, Alekseenkova EN, Kapustin RV, Kogan IYu. Blood flow redistribution in the fetal umbilical-portal venous system in pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2024;73(2):27–41. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD625384>

ОБОСНОВАНИЕ

Распространенность сахарного диабета (СД) неуклонно увеличивается во всем мире, вместе с чем растет и количество беременностей, протекающих на фоне различных нарушений углеводного обмена [1]. Беременность, осложненная СД, ассоциирована с повышением риска преждевременных родов, перинатальной смертности, развития врожденных аномалий, макросомии и дистресса плода [2, 3]. Гипергликемия и гиперинсулинемия плода способствуют увеличению его массо-ростовых показателей [4]. Несмотря на строгий гликемический контроль, риск неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов при СД превышает таковой при неосложненной беременности [5].

Печень плода играет центральную роль в энергетическом обмене посредством метаболизма питательных веществ, включая синтез липидов и хранение гликогена, а также выступает в качестве источника различных факторов роста плода [6]. Доступность энергетического субстрата и объем кровотока в печени плода действуют как независимо, так и совместно, влияя на рост и состав тела плода [7, 8].

Пупочная вена, содержащая высокоокисигенированную кровь, при впадении в печень плода отдает несколько мелких ветвей, кровоснабжающих левую долю печени, далее разделяется на два сосуда: левую портальную вену, кровоснабжающую правую долю печени, и венозный проток, шунтирующий кровь в большой круг кровообращения к сердцу и головному мозгу плода через нижнюю полую вену [9]. Вторым источником кровоснабжения правой доли печени является главная портальная (воротная) вена, несущая низкоокисигенированную кровь от внутренних органов [9]. Перераспределение кровотока в этой системе является одним из ключевых адаптационных механизмов плода в ответ на изменение условий среды [10].

Согласно гипотезе К.М. Godfrey и соавт. (2012) перераспределение богатой питательными веществами и кислородом пуповинной венозной крови в печени может быть механизмом регуляции роста плода [6]. Так, в условиях пониженной оксигенации приоритетным является шунтирование крови через венозный проток к сердцу и головному мозгу как проявление мозг-сберегающего эффекта (brain-sparing effect) [6]. При достаточном поступлении кислорода и неадекватном снабжении условно необходимыми питательными веществами приоритет должен получить кровоток в печени, чтобы обеспечить взаимное превращение питательных веществ и синтез жирных кислот, необходимых для отложения жировой ткани [11, 12]. Однако в условиях избытка питательных веществ, как при СД или ожирении, эти механизмы также могут привести к избыточному росту и отложению жировой ткани [13, 14]. Кроме того, исследования здоровых беременных показали, что избыточный рост плода связан с увеличением объема кровотока в венах печени в ответ на рост потребления глюкозы матерью [15].

На основе проанализированной литературы авторы предположили, что распределение пуповинного кровотока у плода при беременности, осложненной СД, отличается от такового в контрольной популяции. Таким образом, **целью исследования** стало изучение особенностей перераспределения гемодинамики в умбиликально-портальной венозной системе плода у беременных с СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное когортное одноцентровое исследование на базе НИИ АГиР им. Д.О. Отта в период с февраля 2022 г. по сентябрь 2023 г. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Основными критериями включения были: одноплодная беременность, наличие прегестационного СД (ПГСД) 1-го или 2-го типа, наличие установленного гестационного СД (ГСД). Пациентки без нарушений углеводного обмена отобраны в группу контроля. Верификация типа СД и его коррекция проведены на основании соответствующих национальных клинических рекомендаций [16, 17]. Критериями исключения были: многоплодная беременность, наличие врожденных пороков развития плода, задержка роста плода, отказ от участия. В результате в исследование включены 188 беременных, составивших следующие группы сравнения: в группу I вошли пациентки с ПГСД ($n = 86$), в группу II — с ГСД ($n = 44$), группа III была контрольной ($n = 58$).

Ультразвуковое исследование

Пациенткам проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) в сроках 30^{+0} – 41^{+3} нед. гестации от 1 до 3 раз в течение беременности, полученные значения анализировали как отдельные наблюдения. При этом использовали диагностические системы экспертного уровня Voluson E10 (GE Healthcare, США) и Medison W10 (Samsung Medison, Корея), а также конвексный электронный матричный 4D-датчик (частотой 2–7 МГц), обеспечивающий высокое пространственное разрешение.

При ультразвуковом исследовании выполнена стандартная фетометрия плода с оценкой бипариетального размера, окружности головки, окружности живота и длины бедра. Предполагаемая масса плода вычислена по формуле Hadlock IV, включающей вышеперечисленные параметры. Центильные значения предполагаемой массы плода определяли по шкале Fetal Medicine Foundation для соответствующего гестационного срока [18]. Далее оценивали показатели венозной гемодинамики в сосудах умбиликально-портальной венозной системы плода: пупочной вене, а также левой, правой и главной портальных венах и венозном протоке [22].

Вену пуповины идентифицировали в интраабдоминальной части пуповины при визуализации косопоперечного сечения живота плода до отхождения от сосуда

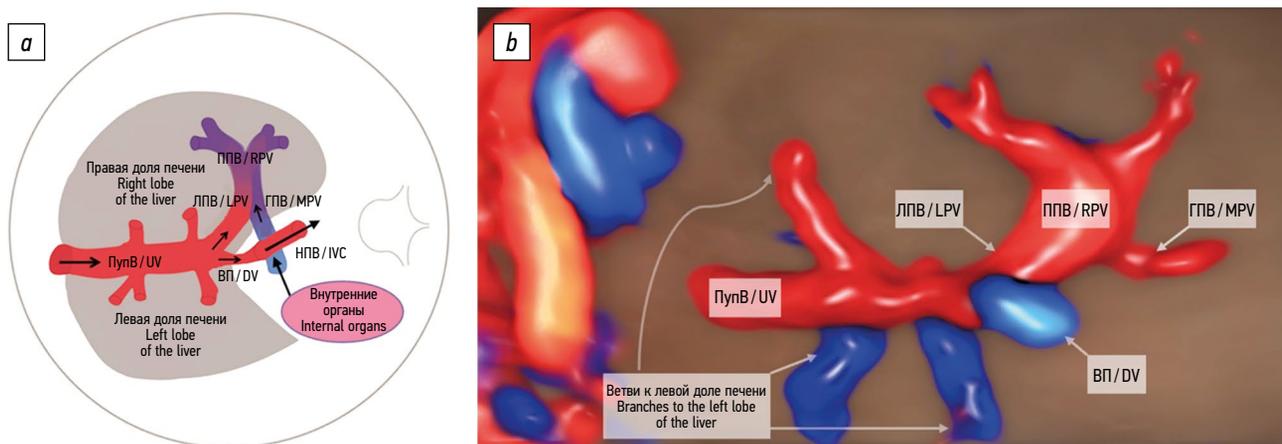


Рис. 1. Схема строения умбиликально-портальной венозной системы плода: *a* — поперечный срез брюшной полости плода, стрелками показаны физиологические направления кровотока в печени плода (адаптировано из [19]); *b* — визуализация умбиликально-портальной венозной системы плода в режиме 3D HD-Flow. ПупВ — пупочная вена; ЛПВ — левая портальная вена; ППВ — правая портальная вена; ГПВ — главная портальная вена; НПВ — нижняя полая вена; ВП — венозный проток

Fig. 1. The schematic view of the fetal umbilical-portal venous system: *a*, cross section of the abdominal cavity of the fetus, arrows indicate physiological directions of blood flow in the fetal liver (adapted from [19]); *b*, visualization of the fetal umbilical-portal venous system in 3D HD-Flow mode. UV, umbilical vein; LPV, left portal vein; RPV, right portal vein; MPV, main portal vein; НПВ, inferior vena cava; DV, ductus venosus

первых ветвей в паренхиму печени. В этом же срезе между нижней полой и пупочной венами на основании турбулентного окрашивания в режиме цветного доплеровского картирования предполагали высокие скорости кровотока и определяли венозный проток. Внутренний диаметр венозного протока соответствовал перпендикуляру, проведенному между стенками сосуда у места его отхождения от портального синуса [20] (рис. 2, *a*). В косом сечении живота плода визуализировались левая и правая портальные

вены. Левая портальная вена была продолжением пупочной вены, ее начало соответствовало ответвлению от сосуда мелких ветвей в паренхиму печени. Этот сосуд измеряли после отхождения от него венозного протока и перед слиянием с основной воротной веной — в точке, равноудаленной от указанных ориентиров. Правую воротную вену исследовали сразу после слияния левой и главной портальных вен — в зоне умбиликально-портального анастомоза [21] (рис. 2, *b*). В поперечном сечении,

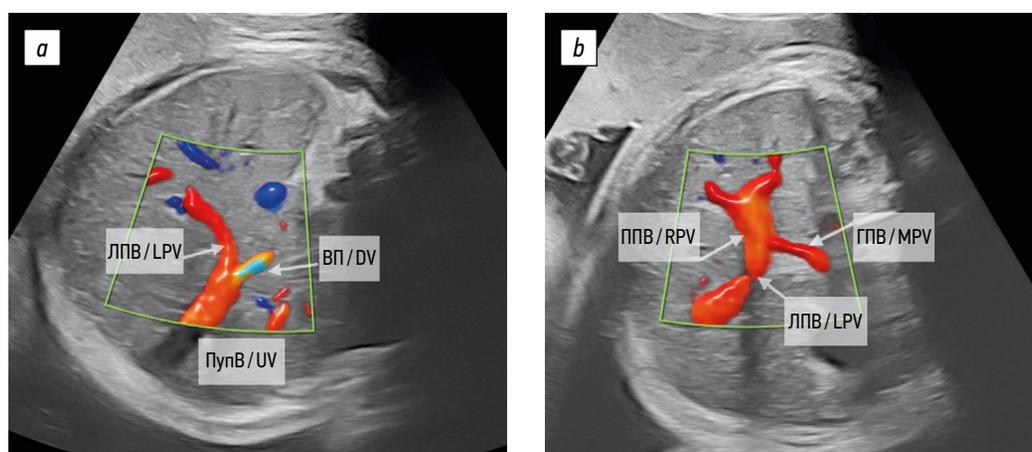


Рис. 2. Основные срезы для визуализации сосудов умбиликально-портальной венозной системы плода: *a* — косопоперечный срез живота плода, визуализируется входение пупочной вены в печень, в венозном протоке турбулентное окрашивание кровотока, левая портальная вена является непосредственным продолжением пупочной вены; *b* — косопоперечный срез живота плода для визуализации соединения левой и главной портальных вен, образующих правую портальную вену. ПупВ — пупочная вена; ЛПВ — левая портальная вена; ППВ — правая портальная вена; ГПВ — главная портальная вена; ВП — венозный проток

Fig. 2. The main sections for visualizing the vessels of the fetal umbilical-portal venous system. *a*, oblique transverse section of the fetal abdomen, in which the entry of the umbilical vein into the liver, the ductus venosus, which is characterized by turbulent staining of the blood flow, and the left portal vein, which is a direct continuation of the umbilical vein, are visualized; *b*, oblique transverse section of the fetal abdomen to visualize the connection of the left portal vein and the main portal vein, which form the right portal vein. UV, umbilical vein; LPV, left portal vein; RPV, right portal vein; MPV, main portal vein; DV, ductus venosus

используемом для измерения окружности живота плода, в режиме цветного доплеровского картирования была визуализирована главная портальная вена, проекция места ее слияния с левой портальной веной характеризуется направлением кровотока слева направо [22].

Усредненную по времени максимальную скорость потока измеряли для всех сосудов в период покоя плода в течение 3–5 с (примерно трех кардиоциклов), при этом угол инсонации оставался наименьшим и не превышал 30°. Трехкратно измеряли внутренний диаметр перпендикулярно стенке сосуда в 2D режиме, при этом для анализа использовали среднее значение этих измерений. На основании полученных данных рассчитана объемная скорость кровотока (Q , мл/мин) в каждом сосуде по формуле [23]: $Q = h \cdot (D/2)^2 \cdot \pi \cdot TAMAX$, где h — коэффициент, отражающий профиль распределения скорости кровотока в поперечном сечении сосуда (составлял 0,5 для сосудов печени и 0,7 для венозного протока); D — диаметр сосуда, $TAMAX$ — усредненная по времени максимальная скорость кровотока. Фракцию шунтирования венозного протока рассчитывали в процентах как произведение числа 100 и отношения объемных кровотоков венозного протока и пупочной вены. Дополнительно были рассчитаны: общий объемный кровоток печени, объемные кровотоки правой и левой долей печени, вклад кровотока главной портальной вены (фракция шунтирования в процентах). Чтобы нивелировать разницу полученных значений объемного кровотока сосудов umbilical-портальной венозной системы в зависимости от размеров плода, проведена поправка расчетных значений объемного кровотока (Q) на предполагаемую массу плода (m): $Q_n = Q/m$ (мл/мин/кг).

Статистический анализ

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова (при количестве исследуемых значений более 50). Все показатели продемонстрировали распределение, отличное от нормального. Количественные данные описывали с помощью медианы (Me) с указанием ее 95 % доверительного интервала (ДИ) и межквартильного размаха (IQR). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и долей в процентах. Сравнение трех групп и более по количественному показателю с распределением, отличным от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела – Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для анализа показателей венозной гемодинамики с учетом наличия и типа сахарного диабета, срока гестации, был применен метод смешанных линейных моделей, учитывающий данные факторы как фиксированные эффекты. Случайные эффекты были учтены для оценки корреляции

данных и присутствия кластеризации. Статистический анализ проводили с использованием программ StatTech 3.1.8 (ООО «Статтех», Россия) и Jamovi 1.6 2021 (Jamovi project, Австралия). Расчет 95 % ДИ медиан и их разницы для независимых выборок выполняли с использованием программного обеспечения «Довинт 1.0» (Россия) [24].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика исследуемых групп

При анализе основных материнских характеристик установлено, что пациентки исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела и паритету родов ($p > 0,05$) (табл. 1). Частота ожирения в группе ПГСД была значимо выше (22,6 %) по сравнению с контрольным показателем (5,9 %; $p = 0,038$). Медианы срока родоразрешения также различались между группами ПГСД [38 (IQR 36–38) нед.] и контроля [39 (IQR 39–40) нед.] ($p < 0,001$). Доля преждевременных родов в группе ПГСД достигала 28,7 %, в группе ГСД — 4,8 %, в группе контроля все пациентки были родоразрешены в срок ($p < 0,001$). Большинство пациенток с ПГСД родоразрешены путем кесарева сечения (79,7 %), тогда как в группах ГСД и контроля — через естественные родовые пути ($p < 0,001$). Средняя масса новорожденных была наибольшей в группе ПГСД — 3719 (95 % ДИ 3601–3837) г ($p < 0,001$), в связи с чем доля крупных для гестационного срока новорожденных была тоже значимо выше в этой группе (71,3 %; $p < 0,001$). Причем по этому показателю были сопоставимы группы ГСД (23,4 %) и контроля (24,4 %). Для новорожденных из группы ПГСД также была характерна высокая распространенность диабетической фетопатии (71,3 %) и неонатальной гипогликемии (75,0 %) ($p < 0,001$).

Анализ показателей объемного кровотока

При анализе объемного кровотока с поправкой на массу плода показано, что объемный кровоток пупочной вены в группе ПГСД превышал таковой в группе ГСД на 23,60 (95 % ДИ 11,70–36,01) мл/мин/кг и на 30,35 (95 % ДИ 18,61–41,93) мл/мин/кг в группе контроля ($p < 0,001$) (рис. 1). Не выявлены различия в показателях объемного кровотока пупочной вены между группами ГСД и контроля ($p = 0,557$). Объемный кровоток левой портальной вены также был значимо выше у пациенток с ПГСД (29,90 мл/мин/кг), чем в группе контроля [на 7,49 (95 % ДИ 4,01–11,84) мл/мин/кг] и группе ГСД [на 6,57 (95 % ДИ 2,29–10,57) мл/мин/кг] (табл. 3). Объемный кровоток правой портальной вены был максимальным в группе ПГСД (102,14 мл/мин/кг) и значимо превышал таковой в контрольной группе на 26,4 (95 % ДИ 13,93–38,05) мл/мин/кг ($p < 0,001$), объемный кровоток правой портальной вены у пациенток с ГСД (83,71 мл/мин/кг) был выше, чем в контрольной группе на 14,54 (95 % ДИ 2,71–27,31) мл/мин/кг

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп**Table 1.** Clinical characteristics of the study groups

Показатель	Группа I (n = 86)	Группа II (n = 44)	Группа III (n = 58)	Критерий	Статистическая значимость
Материнские характеристики					
Возраст, Ме (IQR), лет	33,00 (28,00–36,00)	34,00 (29,00–37,00)	33,00 (29,50–36,00)	$KW = 0,425$	$p = 0,808$
Индекс массы тела, Ме (IQR), кг/м ²	23,80 (21,50–29,00)	24,50 (21,50–29,00)	22,30 (20,50–24,80)	$KW = 4,830$	$p = 0,089$
Ожирение, n/n _{общ} (%)	19/84 (22,6)	7/37 (15,9)	3/48 (5,9)	$\chi^2 = 6,511$	$p = 0,038$
Первородящие, n/n _{общ} (%)	43/83 (51,8)	26/43 (60,5)	24/46 (52,2)	$\chi^2 = 0,946$	$p = 0,623$
Родоразрешение					
Срок родоразрешения, Ме (Q ₁ –Q ₃), недель	38 (36–38)	38 (38–39)	39 (39–40)	$KW = 54,6$	$p < 0,001$
Кесарево сечение, доля (%)	59/74 (79,7)	18/40 (45,0)	13/41 (31,7)	$\chi^2 = 28,8$	$p < 0,001$
Преждевременные роды, n/n _{общ} (%)	23/80 (28,7)	2/42 (4,8)	0/43 (0,0)	$\chi^2 = 22,7$	$p < 0,001$
Характеристики новорожденных					
Масса ребенка, М ± SD (95 % ДИ), г	3719 ± 568 (3601–3837)	3396 ± 313 (3304–3487)	3549 ± 345 (3441–3656)	$F = 7,27$	$p < 0,001$
Крупновесный для гестационного срока новорожденный, n/n _{общ} (%)	57/80 (71,3)	9/40 (22,5)	10/41 (24,4)	$\chi^2 = 32,3$	$p < 0,001$
Диабетическая фетопатия, n/n _{общ} (%)	57/80 (71,3)	2/40 (5,0)	0/43 (0,0)	$\chi^2 = 83,8$	$p < 0,001$
Неонатальная гипогликемия, n/n _{общ} (%)	60/80 (75,0)	13/40 (32,5)	5/43 (11,6)	$\chi^2 = 50,0$	$p < 0,001$

Примечание. Ме (IQR) — медиана с межквартильным размахом; М ± SD (95 % ДИ) — среднее значение и стандартное отклонение с 95 % доверительным интервалом; n_{общ} — общее количество пациентов в группе с учетом пропущенных значений. KW — критерий Краскела – Уоллиса; F — критерий Фишера

Таблица 2. Показатели объемного кровотока основных сосудов умбиликально-портальной венозной системы с поправкой на предполагаемую массу плода в исследуемых группах**Table 2.** Volumetric blood flow adjusted for the estimated fetal weight of the main vessels of the umbilical-portal venous system in the study groups

Показатель	Группа I (n = 115)	Группа II (n = 51)	Группа III (n = 59)	Критерий Краскела – Уоллиса	Статистическая значимость
Q _n пупочной вены, мл/мин/кг	109,65 (95 % ДИ 100,7–122,3) (IQR 89,37–144,69)	92,01 (95 % ДИ 76,81–101,8) (IQR 70,38–113,30)	78,77 (95 % ДИ 74,40–89,65) (IQR 63,79–104,79)	27,2	$p < 0,001$
Q _n левой портальной вены, мл/мин/кг	29,90 (95 % ДИ 26,93–32,42) (IQR 21,35–42,58)	21,81 (95 % ДИ 19,33–29,88) (IQR 16,79–34,10)	20,66 (95 % ДИ 16,48–24,63) (IQR 14,93–28,85)	18,0	$p < 0,001$
Q _n правой портальной вены, мл/мин/кг	102,14 (95 % ДИ 91,03–111,9) (IQR 72,05–135,38)	83,71 (95 % ДИ 75,44–99,30) (IQR 69,87–121,83)	72,26 (95 % ДИ 64,41–79,76) (IQR 57,01–95,23)	26,2	$p < 0,001$
Q _n главной портальной вены, мл/мин/кг	17,63 (95 % ДИ 16,01–18,78) (IQR 13,02–22,54)	14,82 (95 % ДИ 13,83–17,52) (IQR 13,05–18,69)	15,41 (95 % ДИ 13,68–16,32) (IQR 12,19–18,05)	5,9	$p = 0,065$
Q _n венозного протока, мл/мин/кг	19,68 (95 % ДИ 17,57–21,78) (IQR 14,84–25,78)	20,98 (95 % ДИ 18,36–22,57) (IQR 14,79–26,47)	23,49 (95 % ДИ 18,11–26,25) (IQR 15,18–29,07)	0,47	$p = 0,791$

Примечание. Данные представлены в виде медианы с указанием 95 % доверительного интервала (ДИ) и межквартильного размаха (IQR). Q_n — объемный кровоток, нормализованный на массу плода; n — общее количество ультразвуковых наблюдений.

Таблица 3. Разницы медиан объемного кровотока основных сосудов umbиликально-портальной венозной системы с поправкой на предполагаемую массу плода**Table 3.** Difference of medians of volumetric blood flow adjusted for the estimated fetal weight of the main vessels of the umbilical-portal venous system

Показатель	Между группами I и II	Между группами I и III	Между группами II и III
Q_n пупочной вены, мл/мин/кг	23,60 (11,70–36,01)	30,35 (18,61–41,93)	6,35 (от –5,19 до 19,67)
Q_n левой портальной вены, мл/мин/кг	6,57 (2,29–10,57)	7,49 (4,01–11,84)	1,60 (от –2,49 до 5,55)
Q_n правой портальной вены, мл/мин/кг	10,20 (от –3,35 до 24,79)	26,4 (13,93–38,05)	14,54 (2,71–27,31)
Q_n главной портальной вены, мл/мин/кг	2,28 (от –0,04 до 4,32)	1,91 (от –0,14 до 3,88)	0,16 (от –1,83 до 2,10)
Q_n венозного протока, мл/мин/кг	–0,75 (от –3,59 до 2,05)	–1,75 (от –4,82 до 1,20)	–1,12 (от –4,54 до 2,41)

Примечание. Данные представлены в виде разницы медиан с указанием 95 % доверительного интервала. Q_n — объемный кровотоки, нормализованный на массу плода. Отсутствие 0 в пределах доверительного интервала указывает на статистическую значимость различий между группами.

($p = 0,045$). При анализе объемных кровотоков венозного протока и главной портальной вены в исследуемых группах не выявлено значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 2; рис. 3).

При анализе объемного кровотока печени плода с поправкой на предполагаемую массу плода показано, что общий объемный кровотоки печени в группе ПГСД (106,85 мл/мин/кг) значимо превышал таковой в группе ГСД на 28,04 (95 % ДИ 17,01–38,85) мл/мин/кг, в группе контроля на 33,73 (95 % ДИ 23,40–43,96) мл/мин/кг ($p < 0,001$) (табл. 4, 5; рис. 4). Объемный кровотоки левой доли печени также был повышен у пациенток с ПГСД (58,25 мл/мин/кг): на 19,29 (95 % ДИ 8,12–30,25) мл/мин/кг по сравнению с показателем в группе ГСД и на 26,17 (95 % ДИ 15,80–36,12) мл/мин/кг — с контрольным значением.

Схожая тенденция отмечена при анализе объемного кровотока правой доли печени ($p < 0,001$) (табл. 5; рис. 4). Показатели объемного кровотока печени и ее долей не различались между группами ГСД и контроля ($p > 0,05$).

При анализе фракции шунтирования венозного протока выявлено ее значимое снижение у пациенток с ПГСД (16,83 %) по сравнению с показателями группы контроля (24,56 %) на –8,34 (95 % ДИ от –11,13 до –5,65) % и группы ГСД (22,89 %) на –5,65 (95 % ДИ от –8,22 до –3,02) % (табл. 4, 5; рис. 4). Анализ фракции шунтирования главной портальной вены также показал ее значимое снижение у пациентов с ПГСД (15,90 %) по сравнению со значением в группе контроля (21,15 %) на –5,17 (95 % ДИ от –7,81 до –2,60) % ($p < 0,001$). Не выявлено значимых различий

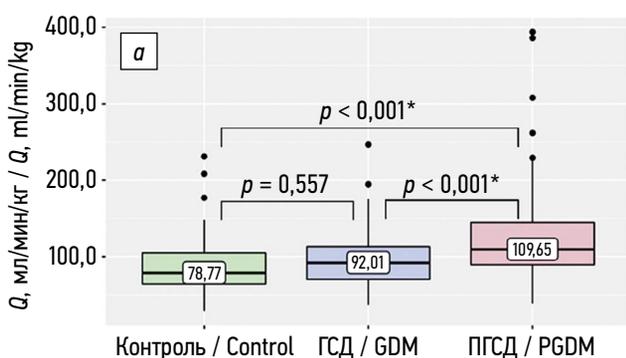


Рис. 3. Объемный кровотоки (Q) сосудов umbиликально-портальной венозной системы плода в исследуемых группах: *a* — в пупочной вене; *b* — в левой портальной вене; *c* — в правой портальной вене. ГСД — гестационный сахарный диабет; ПГСД — прегестационный сахарный диабет. * Уровни значимости $p < 0,05$

Fig. 3. Volumetric blood flow (Q) of the vessels of the fetal umbilical-portal venous system in the study groups: *a*, in umbilical vein; *b*, Left portal vein; *c*, right portal vein. GDM, gestational diabetes mellitus; PGSD, pregestational diabetes mellitus. * Significance level $p < 0.05$

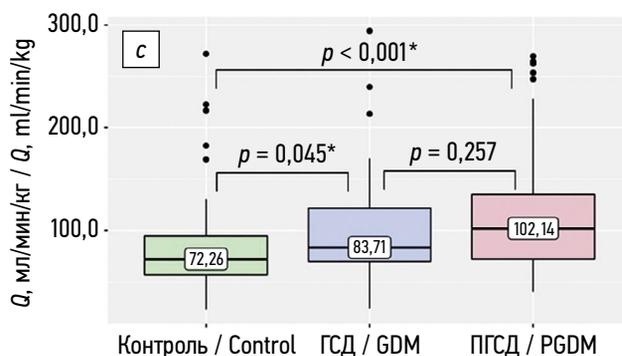
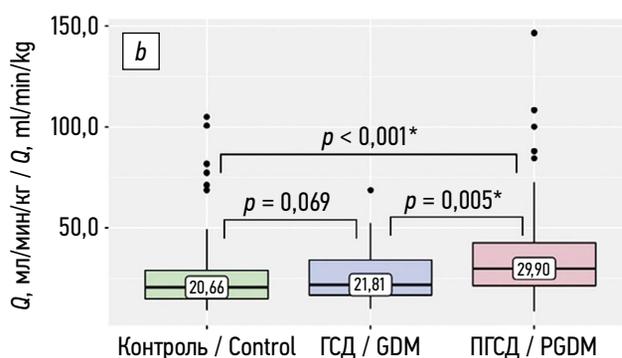


Таблица 4. Показатели объемного кровотока печени, нормализованного на предполагаемую массу плода, в исследуемых группах**Table 4.** Volumetric liver blood flow, normalized to the estimated fetal weight, in the study groups

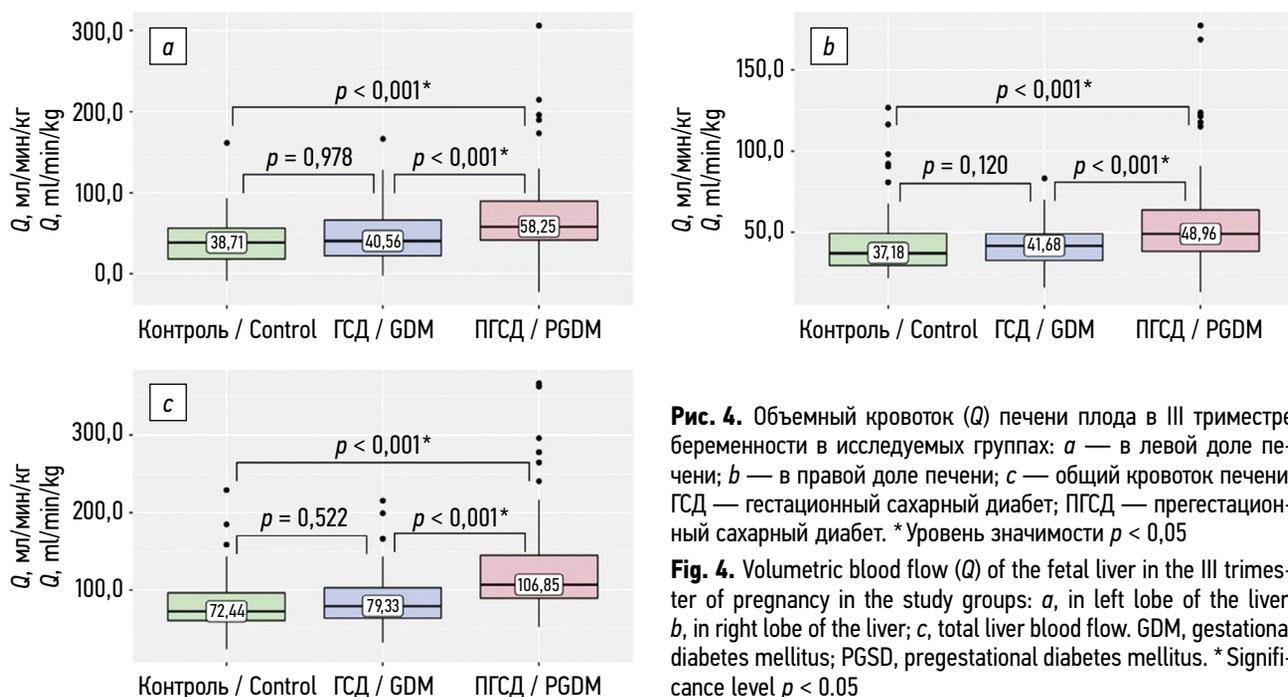
Показатель	Группа I (n = 115)	Группа II (n = 51)	Группа III (n = 59)	Критерий Краскела – Уоллиса	Статистическая значимость
Q_p печени общий, мл/мин/кг	106,85 (95 % ДИ 98,42; 119,0) (IQR 89,18–144,87)	79,33 (95 % ДИ 71,58; 93,74) (IQR 63,36–102,87)	72,44 (95 % ДИ 66,62; 83,83) (IQR 60,43–95,97)	36,8	$p < 0,001$
Q_p левой доли, мл/мин/кг	58,25 (95 % ДИ 52,75; 71,13) (IQR 41,32–89,57)	40,56 (95 % ДИ 32,87; 58,21) (IQR 22,12–66,32)	38,71 (95 % ДИ 25,47; 45,06) (IQR 18,32–56,38)	20,8	$p < 0,001$
Q_p правой доли, мл/мин/кг	48,96 (95 % ДИ 44,99; 54,07) (IQR 38,11–63,63)	41,68 (95 % ДИ 35,40; 46,93) (IQR 32,66–49,04)	37,18 (95 % ДИ 32,24; 41,23) (IQR 29,61–49,30)	20,0	$p < 0,001$
Фракция шунти- рования венозного протока %	16,83 (95 % ДИ 15,78; 19,24) (IQR 12,74–22,10)	22,89 (95 % ДИ 18,97; 24,68) (IQR 17,41–30,01)	24,56 (95 % ДИ 21,87; 29,79) (IQR 19,78–31,97)	25,2	$p < 0,001$
Фракция шунти- рования главной портальной вены %	15,90 (95 % ДИ 13,91; 17,48) (IQR 11,08–21,00)	18,90 (95 % ДИ 15,53; 21,57) (IQR 12,71–24,05)	21,15 (95 % ДИ 17,76; 25,41) (IQR 15,58–26,31)	18,4	$p < 0,001$

Примечание. Данные представлены в виде медианы с указанием 95 % доверительного интервала (ДИ) и межквартильного размаха (IQR). Q_p — объемный кровоток, нормализованный на массу плода; n — общее количество ультразвуковых наблюдений.

Таблица 5. Разницы медиан объемного кровотока печени, нормализованного на предполагаемую массу плода**Table 5.** Difference of medians of volumetric liver blood flow normalized to the estimated fetal weight

Показатель	Между группами I и II	Между группами I и III	Между группами II и III
Q_p печени общий, мл/мин/кг	28,04 (17,01–38,85)	33,73 (23,40–43,96)	5,90 (от –5,09 до 17,11)
Q_p левой доли, мл/мин/кг	19,29 (8,12–30,25)	26,17 (15,80–36,12)	6,71 (от –4,11 до 18,54)
Q_p правой доли, мл/мин/кг	9,45 (4,07–14,92)	10,26 (5,18–15,46)	1,82 (от –4,28 до 6,70)
Фракция шунтирования венозного протока, %	–5,65 (от –8,22 до –3,02)	–8,34 (от –11,13 до –5,65)	–2,59 (от –6,24 до 1,01)
Фракция шунтирования главной портальной вены, %	–2,70 (от –5,34 до 0,06)	–5,17 (от –7,81 до –2,60)	–2,26 (от –5,81 до 0,78)

Примечание. Данные представлены в виде разницы медиан с указанием 95 % доверительного интервала. Отсутствие 0 в пределах доверительного интервала указывает на статистическую значимость различий между группами.



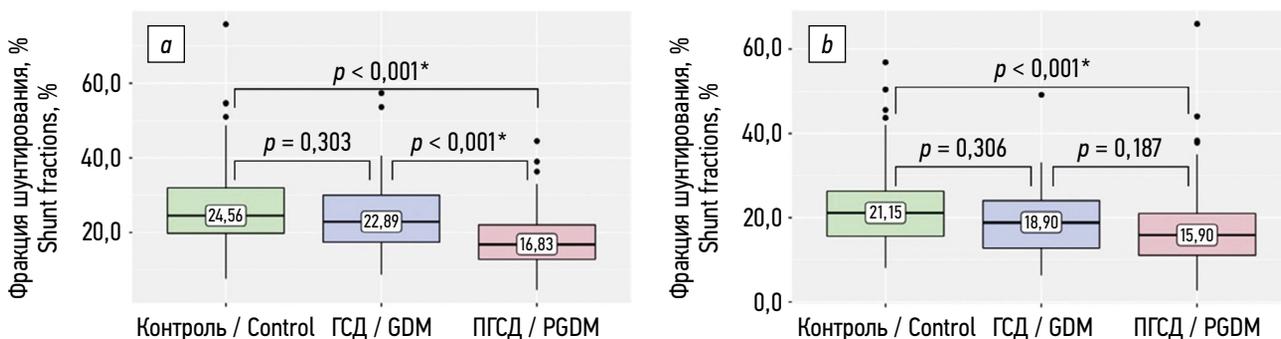


Рис. 5. Фракции шунтирования в исследуемых группах: *a* — в венозном протоке; *b* — в главной портальной вене. ГСД — гестационный сахарный диабет; ПГСД — прегестационный сахарный диабет. *Уровень значимости $p < 0,05$

Fig. 5. Shunt fractions in the study groups: *a*, in ductus venosus; *b*, in main portal vein. GDM, gestational diabetes mellitus; PGSD, pre-gestational diabetes mellitus. *Significance level $p < 0.05$

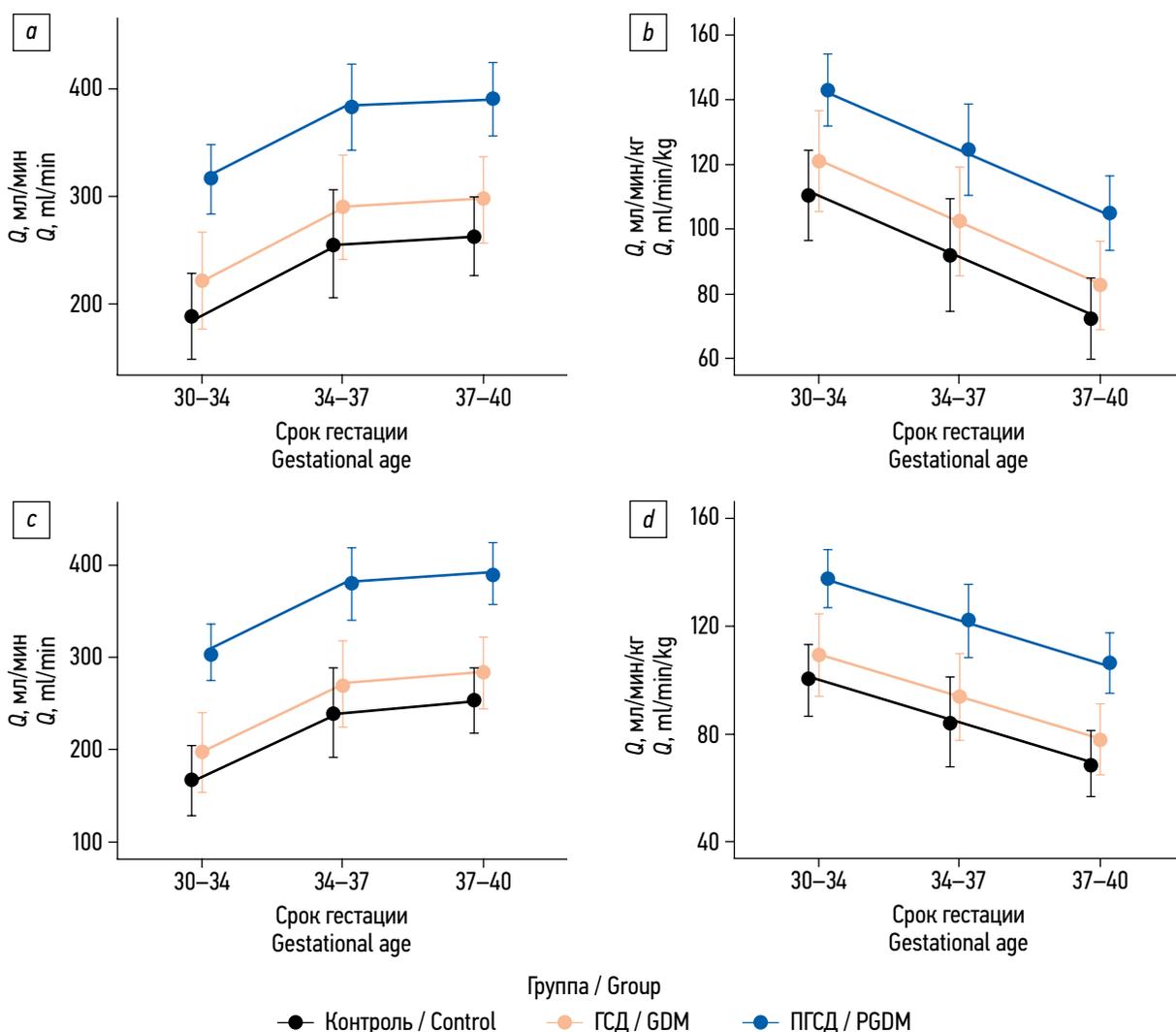


Рис. 6. Линейные модели со смешанными эффектами. Изменения в зависимости от срока гестации в исследуемых группах: (а) объемный кровоток пупочной вены; (b) нормализованный объемный кровоток пупочной вены; (с) общий объемный кровоток печени; (d) нормализованный общий объемный кровоток печени. Данные представлены как средние значения с указанием 95 % доверительного интервала. Отсутствие перекрытий 95 % доверительного интервала указывает на значимость различий между группами. Q — объемный кровоток; ГСД — гестационный сахарный диабет; ПГСД — прегестационный сахарный диабет

Fig. 6. Linear mixed models. Changes depending on the gestational age in the study groups: *a*, umbilical vein volumetric blood flow; *b*, normalized umbilical vein volumetric blood flow; *c*, total liver volumetric blood flow; *d*, normalized total volumetric liver volumetric blood flow. Data are presented as means with 95 % confidence intervals. No overlap of the 95 % confidence interval indicates significant differences between the groups. Q, volumetric blood flow; GDM, gestational diabetes mellitus; PGSD, pre-gestational diabetes mellitus

при анализе фракций шунтирования венозного протока и главной портальной вены между группами ГСД и контроля ($p > 0,05$).

Анализ линейных моделей со смешанными эффектами

При анализе линейных моделей со смешанными эффектами установлено, что как объемный кровоток пупочной вены (рис. 6, а), так и общий объемный кровоток печени (рис. 6, с) увеличиваются со сроком гестации и достигают своего максимума во всех группах (вне зависимости от наличия СД) в 37–40 нед. (рис. 6, а). Однако при расчете объемного кровотока на единицу массы плода отмечается значимое снижение перфузии печени во всех группах к доношенному сроку беременности (рис. 6, б, d). Для объемного кровотока пупочной вены и общего объемного кровотока печени выявлены значимые различия линейных моделей в зависимости от срока гестации ($p < 0,001$). Отсутствие перекрытия 95 % ДИ также указывает на значимость различий между исследуемыми группами: показатели объемного кровотока пупочной вены и общего объемного кровотока печени были значимо повышены у пациенток с ПГСД ($p < 0,001$), но не выявлено значимых различий данных показателей между группами ГСД и контроля.

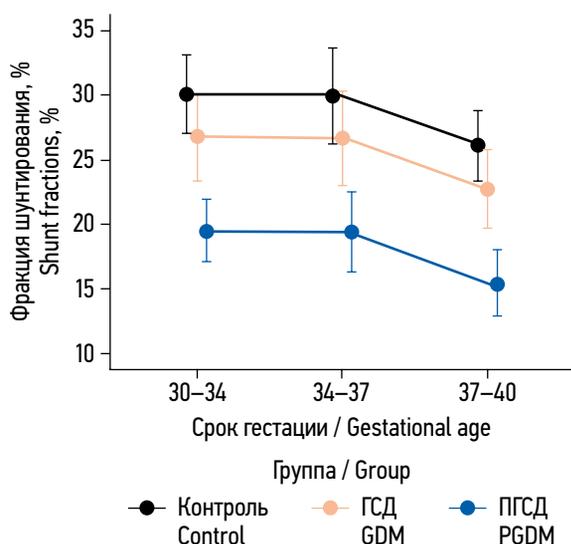


Рис. 7. Линейные модели со смешанными эффектами. Изменения фракции шунтирования венозного протока в зависимости от срока гестации в исследуемых группах. Данные представлены как средние значения с указанием 95 % доверительного интервала. Отсутствие перекрытий 95 % доверительного интервала указывает на значимость различий между группами. ГСД — гестационный сахарный диабет; ПГСД — прегестационный сахарный диабет

Fig. 7. Linear mixed models. Changes in the ductus venosus shunt fraction depending on the gestational age in the study groups. Data are presented as means with 95 % confidence intervals. No overlap of the 95 % confidence interval indicates significant differences between the groups. GDM, gestational diabetes mellitus; PGSD, pregestational diabetes mellitus

При анализе фракции шунтирования венозного протока установлено, что ее значения не различались на сроках 30–34 и 34–37 нед. гестации в исследуемых группах ($p = 1,00$), однако отмечено ее значимое снижение к доношенной беременности ($p = 0,007$). Отсутствие перекрытия 95 % ДИ указывает на значимость различий между исследуемыми группами: у фракции шунтирования венозного протока обнаружены более низкие значения на протяжении всего III триместра у пациенток с ПГСД, чем в других группах ($p < 0,001$), но не выявлено значимых различий по фракции шунтирования венозного протока между группами ГСД и контроля ($p = 0,246$).

ОБСУЖДЕНИЕ

При наличии ПГСД у матери выявлены изменения кровотока в умбиликально-портальной венозной системе печени плода. Значения объемного кровотока пупочной вены, а также левой и правой портальных вен с поправкой на предполагаемую массу плода были максимальными у пациенток с ПГСД. В связи с этим отмечено увеличение расчетных показателей объемного кровотока печени плода в данной группе. В то же время показатели объемного кровотока венозного протока и главной портальной вены не различались между исследуемыми группами. Показано значимое снижение фракций шунтирования венозного протока высокооксигенированной кровью и главной портальной вены при ПГСД.

В настоящем исследовании отмечено увеличение как умбиликального, так и общего кровотока печени плода к доношенной беременности, однако данные показатели, нормализованные на предполагаемую массу плода, демонстрировали тенденцию к снижению. Подобные результаты отражены в более ранних исследованиях. A. Lund и соавт. (2018) [25] сообщили, что распределение венозного кровотока печени было значительно изменено при беременности, осложненной ПГСД, при этом меньшая часть оксигенированной крови направлялась через венозный проток, а относительно большая — в печень плода [25]. Подобное перераспределение кровотока наблюдали со второй половины беременности, но наиболее выраженные изменения приходились на последние недели гестации. Усиление снижения объема умбиликального кровотока, нормализованного на предполагаемую массу плода, на поздних сроках беременности, возможно, свидетельствует об относительном несоответствии между потребностью плода и доступностью субстрата [25, 26]. P. Olofsson и соавт. (1987) обнаружили, что при СД возрастает объемный кровоток в пупочной вене с начала III триместра, однако при доношенной беременности кровоток пуповины, нормализованный на массу плода, снижен [27].

В венозное кровоснабжение печени плода вносят вклад как пупочная (80 % и более), так и воротная (20 % и менее) вены, при этом пупочная вена является

основным источником кровоснабжения печени плода [7]. Согласно представленным данным и более ранним исследованиям пуповинный венозный приток крови к печени плода увеличивается при беременности, осложненной ПГСД. Портокавальный градиент давления между пупочной и нижней полой венами контролирует перфузию печени плода и кровоток через венозный проток, а скорость кровотока в венозном протоке напрямую отражает это перераспределение [6]. Сниженное сопротивление потоку в портальной системе по сравнению с таковым в венозном протоке способствует предпочтительному распределению кровотока в печень плода [28]. Перераспределение высокооксигенированной крови в печень при беременности, осложненной ПГСД, может быть связано с увеличением размера печени плода и большим поперечным сечением сосудов портальной системы [29]. Вместе с увеличением умбиликального кровотока, вклад портального кровотока в венозную перфузию печени у пациентов с ПГСД снижается: по объемному кровотоку главной портальной (воротной) вены группы не различались, а фракция шунтирования главной портальной вены была значимо снижена у пациенток с ПГСД. Ранее A. Lund и соавт. (2019) показали, что фракция шунтирования воротной вены выше при ПГСД, чем в контрольной группе до 30 нед. беременности, однако кровоток в воротной вене не соответствовал росту плода на более поздних сроках гестации [19]. В результате авторы выдвинули предположение, что перераспределение высокооксигенированной пуповинной крови к правой доле печени может способствовать ускоренному росту плода, в меньшей степени поддерживаемому портальным притоком крови [19]. Это может влиять на экспрессию генов печени [30] и состав тела плода [31]. Данные предыдущих исследований также свидетельствуют о том, что кровоснабжение печени играет важную роль в регуляции роста плода [26,28] и отложении жировой ткани [31].

Левая портальная вена соединяет пупочную вену с портальной системой печени и направляет высокооксигенированную венозную кровь в правую долю печени плода. Именно она является «границей» между умбиликальной и портальной системами кровоснабжения печени [32]. Кровоток в левой портальной вене регулируют катехоламины [33] и материнская глюкоза [34]. Измерение скорости кровотока в левой портальной вене само по себе является простым методом оценки внутripеченочного венозного перераспределения крови у плода [19, 35]. В настоящем исследовании объемный кровоток в левой портальной вене, нормализованный на массу плода, был значимо выше при беременности, осложненной ПГСД, по сравнению с показателями в группах ГСД и контроля, что свидетельствует о приоритетном перераспределении пуповинного кровотока к правой доле печени у данной группы пациенток.

В настоящем исследовании показатели объемного кровотока венозного протока не различались между

исследуемыми группами, а фракция шунтирования венозного протока была значимо снижена у плодов из группы ПГСД и составила 16,83 %. Это сопоставимо с данными предыдущих исследований, где фракция шунтирования венозного протока у плодов с ПГСД составила 18 % [25]. У плода ягненка окклюзия венозного протока и перенаправление всего тока крови из пупочной вены в печень плода приводило к увеличению массы печени, пролиферации клеток и дифференцированному росту органов [8]. Полагают, что усиление перераспределения умбиликального кровотока в печень плода лежит в основе развития макросомии и повышенного отложения жировой ткани при беременности: как физиологической [36], так и осложненной ПГСД [25]. Обратная ситуация развивается у плодов с задержкой роста плода: перераспределение кровотока в сторону венозного протока обеспечивает мозг-сберегающий эффект, приводя к централизации кровообращения и приоритизации снабжения высокооксигенированной кровью головного мозга и сердца плода [10, 37, 38]. В настоящем исследовании также установлено, что фракция шунтирования венозного протока значимо снижается к доношенной беременности во всех исследуемых группах, однако в группе ПГСД данный показатель остается сниженным на протяжении всего срока гестации. Снижение фракции шунтирования венозного протока уже с начала III триместра, возможно, ассоциировано с повышенным риском хронической гипоксемии, ацидоза и перинатальной смерти при доношенной беременности [3, 39, 40]. Это подтвердили A. Lund и соавт. (2018), выявив связь между сниженной фракцией шунтирования венозного протока и тенденцией к лактацидемии при родоразрешении [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке венозной гемодинамики умбиликально-портальной венозной системы плода установлено, что у пациенток с ПГСД происходит приоритетное перераспределение высокооксигенированной крови из пупочной вены в правую долю печени плода, сопровождаемое снижением фракции шунтирования венозного протока. Это, возможно, лежит в основе патогенеза таких осложнений как макросомия плода и диабетическая фетопатия. В связи с чем необходимы дальнейшие исследования прогностической значимости перераспределения кровотока в умбиликально-портальной венозной системе плода в патогенезе нарушений его роста и определение клинической значимости полученных результатов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы научно-исследовательской работы на 2022–2024 г. «Оптимизация методов предикции, профилактики и лечения “больших акушерских синдромов”».

а также стратегии родоразрешения у беременных из групп высокого риска, с целью улучшения акушерских и перинатальных исходов» (номер государственной регистрации 1021062812133-0-3.2.2).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.В. Коптева* — концепция и дизайн исследования, ультразвуковое исследование, сбор и анализ полученных данных, написание текста; *Е.В. Шелаева* — концепция и дизайн исследования, ультразвуковое исследование, написание текста; *Е.Н. Алексеенкова* — статистическая обработка данных, редактирование; *Р.В. Капустин, И.Ю. Коган* — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ АГиР им. Д.О. Отта (№ 115 от 03.02.2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Murphy H.R., Howgate C., O'Keefe J., et al. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021. Vol. 9, N. 3. P. 153–164. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30406-X
- Eidem I., Vangen S., Hanssen K.F., et al. Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes // *Diabetologia.* 2011. Vol. 54, N. 11. P. 2771–2778. doi: 10.1007/s00125-011-2281-7
- Persson M., Norman M., Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a large, population-based study // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32, N. 11. P. 2005–2009. doi: 10.2337/DC09-0656.
- Evers I., De Valk H., Mol B., et al. Macrosomia despite good glycaemic control in type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in the Netherlands // *Diabetologia.* 2002. Vol. 45, N. 11. P. 1484–1489. doi: 10.1007/S00125-002-0958-7.
- Feig D.S., Donovan L.E., Corcoy R., et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial // *Lancet.* 2017. Vol. 390, N. 10110. P. 2347–2359. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5
- Godfrey K.M., Haugen G., Kiserud T., et al. Fetal liver blood flow distribution: role in human developmental strategy to prioritize fat deposition versus brain development // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, N. 8. doi: 10.1371/journal.pone.0041759
- Kessler J., Rasmussen S., Godfrey K., et al. Longitudinal study of umbilical and portal venous blood flow to the fetal liver: low pregnancy weight gain is associated with preferential supply to the fetal left liver lobe // *Pediatr Res.* 2008. Vol. 63, N. 3. P. 315–320. doi: 10.1203/PDR.0B013E318163A1DE
- Tchirikov M., Kertschanska S., Stürenberg H.J., et al. Liver blood perfusion as a possible instrument for fetal growth regulation // *Placenta.* 2002. Vol. 23, Suppl. A. P. S153–S158. doi: 10.1053/plac.2002.0810

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was conducted as part of the fundamental research topic “Optimization of methods for prediction, prevention, and treatment of the “great obstetrical syndromes” and delivery strategies in high-risk pregnant women to improve obstetrical and perinatal outcomes” for the period 2022–2024 (state registration number: 1021062812133-0-3.2.2.2).

Competing interests. The authors declare that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Personal contribution of each author: *E.V. Kopteeva* — experimental design, ultrasound examination, collecting samples and data analysis, text writing; *E.V. Shelaeva* — experimental design, ultrasound examination, text writing; *E.N. Alekseenkova* — statistical data processing, editing; *R.V. Kapustin, I.Yu. Kogan* — experimental design, editing.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott (No. 115 dated 03.02.2022).

- Yagel S., Kivilevitch Z., Cohen S.M., et al. The fetal venous system, part I: normal embryology, anatomy, hemodynamics, ultrasound evaluation and Doppler investigation // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010. Vol. 35, N. 6. P. 741–750. doi: 10.1002/uog.7618
- Kiserud T., Kessler J., Ebbing C., et al. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006. Vol. 28, N. 2. P. 143–149. doi: 10.1002/UOG.2784
- Hsu C.N., Hou C.Y., Hsu W.H., et al. Early-life origins of metabolic syndrome: mechanisms and preventive aspects // *Int J Mol Sci. (MDPI).* 2021. Vol. 22, N. 21. P. 11872. doi: 10.3390/IJMS222111872
- Kuzawa C.W. Fetal origins of developmental plasticity: are fetal cues reliable predictors of future nutritional environments? // *Am J Hum Biol.* 2005. Vol. 17, N. 1. P. 5–21. doi: 10.1002/AJHB.20091
- Ikenoue S., Waffarn F., Sumiyoshi K., et al. Maternal insulin resistance in pregnancy is associated with fetal fat deposition: findings from a longitudinal study // *Am J Obstet Gynecol.* 2023. Vol. 228, N. 4. P. 455.e1–455.e8. doi: 10.1016/J.AJOG.2022.10.015
- Nicholas L.M., Morrison J.L., Rattanatray L., et al. The early origins of obesity and insulin resistance: timing, programming and mechanisms // *Int J Obes.* 2016. Vol. 40, N. 2. P. 229–238. doi: 10.1038/IJO.2015.178
- Opheim G.L., Moe Holme A., Blomhoff Holm M., et al. The impact of umbilical vein blood flow and glucose concentration on blood flow distribution to the fetal liver and systemic organs in healthy pregnancies // *FASEB J.* 2020. Vol. 34, N. 9. P. 12481–12491. doi: 10.1096/FJ.202000766R
- Metzger B.K. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy // *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33, N. 3. P. 676–682. doi: 10.2337/dc09-1848
- Дедов И.И., Шестаков М.В., Майоров А.Ю, и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным

диабетом. Вып. 11 // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 2S. С. 1–157. EDN: DCKLCI doi: 10.14341/DM13042

18. Nicolaidis K.H., Wright D., Syngelaki A., et al. Fetal Medicine Foundation fetal and neonatal population weight charts // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018. Vol. 52, N. 1. P. 44–51. doi: 10.1002/UOG.19073

19. Lund A., Ebbing C., Rasmussen S., et al. Altered development of fetal liver perfusion in pregnancies with pregestational diabetes // *PLoS One.* 2019. Vol. 14, N. 3. doi: 10.1371/journal.pone.0211788

20. Kiserud T., Rasmussen S., Skulstad S. Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus // *Am J Obstet Gynecol.* 2000. Vol. 182, N. 1, Pt. 1. P. 147–153. doi: 10.1016/S0002-9378(00)70504-7

21. Haugen G., Kiserud T., Godfrey K., et al. Portal and umbilical venous blood supply to the liver in the human fetus near term // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004. Vol. 24, N. 6. P. 599–605. doi: 10.1002/UOG.1744

22. Kessler J., Rasmussen S., Kiserud T. The fetal portal vein: normal blood flow development during the second half of human // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007. Vol. 30, N. 1. P. 52–60. doi: 10.1002/UOG.4054

23. Kiserud T., Hellevik L.R., Hanson M.A. Blood velocity profile in the ductus venosus inlet expressed by the mean/maximum velocity ratio // *Ultrasound Med Biol.* 1998. Vol. 24, N. 9. P. 1301–1306. doi: 10.1016/S0301-5629(98)00131-8

24. Наркевич А.Н., Наркевич А.А., Виноградов К.А. Интервальная оценка медианы и ее автоматизация // *Врач и информационные технологии.* 2013. № 4. С. 40–49. EDN: RBSKUD

25. Lund A., Ebbing C., Rasmussen S., et al. Maternal diabetes alters the development of ductus venosus shunting in the fetus // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018. Vol. 97, N. 8. P. 1032–1040. doi: 10.1111/aogs.13363

26. Kessler J., Rasmussen S., Godfrey K., et al. Venous liver blood flow and regulation of human fetal growth: evidence from macrosomic fetuses // *Am J Obstet Gynecol.* 2011. Vol. 204, N. 5. P. 429.e1–429.e7. doi: 10.1016/J.AJOG.2010.12.038

27. Olofsson P., Sjöberg N.O., Lingman G., et al. Fetal blood flow in diabetic pregnancy // *J Perinat Med.* 1987. Vol. 15, N. 6. P. 545–554. doi: 10.1515/JPME.1987.15.6.545

28. Tchirikov M., Schroder H.J., Hecher K. Ductus venosus shunting in the fetal venous circulation: regulatory mechanisms, diagnostic methods and medical importance // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006. Vol. 27, N. 4. P. 452–461. doi: 10.1002/UOG.2747

29. Boito S.M., Struijk P.C., Ursem N.T.C., et al. Assessment of fetal liver volume and umbilical venous volume flow in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus // *BJOG.* 2003. Vol. 110, N. 11. P. 1007–1013. doi: 10.1111/j.1471-0528.2003.02533.x

REFERENCES

1. Murphy HR, Howgate C, O’Keefe J, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(3):153–164. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30406-X

2. Eidem I, Vangen S, Hanssen KF, et al. Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2011;54(11):2771–2778. doi: 10.1007/s00125-011-2281-7

3. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a large, population-based study. *Diabetes Care.* 2009;32(11):2005–2009. doi: 10.2337/DC09-0656

4. Evers I, De Valk H, Mol B, et al. Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide

30. Cox L.A., Schlabritz-Loutsevitch N., Hubbard G.B., et al. Gene expression profile differences in left and right liver lobes from mid-gestation fetal baboons: a cautionary tale // *J Physiol.* 2006. Vol. 572, Pt. 1. P. 59. doi: 10.1113/JPHYSIOL.2006.105726

31. Ikenoue S., Waffam F., Ohashi M., et al. Prospective association of fetal liver blood flow at 30 weeks gestation with newborn adiposity // *Am J Obstet Gynecol.* 2017. Vol. 217, N. 2. P. 204.e1–204.e8. doi: 10.1016/J.AJOG.2017.04.022

32. Шелаева Е.В., Цыбук Е.М., Коптева Е.В., и др. Анатомические и патофизиологические особенности кровообращения в умбиликально-портальной венозной системе плода // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2022. Т. 71, № 4. С. 107–119. EDN: YUCYXA doi: 10.17816/JOWD106526

33. Tchirikov M., Kertschanska S., Schröder H.J. Differential effects of catecholamines on vascular rings from ductus venosus and intra-hepatic veins of fetal sheep // *J Physiol.* 2003. Vol. 548, N. 2. P. 519. doi: 10.1113/JPHYSIOL.2002.034470

34. Haugen G., Bollerslev J., Henriksen T. Human fetoplacental and fetal liver blood flow after maternal glucose loading: a cross-sectional observational study // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014. Vol. 93, N. 8. P. 778–785. doi: 10.1111/AOGS.12419

35. Kessler J., Rasmussen S., Kiserud T. The left portal vein as an indicator of watershed in the fetal circulation: development during the second half of pregnancy and a suggested method of evaluation // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007. Vol. 30, N. 5. P. 757–764. doi: 10.1002/UOG.5146

36. Ikenoue S., Waffam F., Sumiyoshi K., et al. Association of ultrasound-based measures of fetal body composition with newborn // *Pediatr Obes.* 2017. Vol. 12, N. 1. P. 86–93. doi: 10.1111/IJPO.12198

37. Boito S., Struijk P.C., Ursem N.T.C., et al. Umbilical venous volume flow in the normally developing and growth-restricted human fetus // *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002. Vol. 19, N. 4. P. 344–349. doi: 10.1046/J.1469-0705.2002.00671.X

38. Bellotti M., Pennati G., De Gasperi C., et al. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses // *Am J Obstet Gynecol.* 2004. Vol. 190, N. 5. P. 1347–1358. doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.018

39. Wender-Ozegowska E., Gutaj P., Mantaj U., et al. Pregnancy outcomes in women with long-duration type 1 diabetes — 25 years of experience // *J Clin Med.* 2020. Vol. 9, N. 10. P. 1–20. doi: 10.3390/JCM9103223

40. Murphy H.R., Steel S.A., Roland J.M., et al. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by type 1 and type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage // *Diabet Med.* 2011. Vol. 28, N. 9. P. 1060. doi: 10.1111/J.1464-5491.2011.03333.X

study in the Netherlands. *Diabetologia.* 2002;45(11):1484–1489. doi: 10.1007/S00125-002-0958-7

5. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;390(10110):2347–2359. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5

6. Godfrey KM, Haugen G, Kiserud T, et al. Fetal liver blood flow distribution: role in human developmental strategy to prioritize fat deposition versus brain development. *PLoS One.* 2012;7(8). doi: 10.1371/journal.pone.0041759

7. Kessler J, Rasmussen S, Godfrey K, et al. Longitudinal study of umbilical and portal venous blood flow to the fetal liver: low pregnancy weight gain is associated with preferential sup-

- ply to the fetal left liver lobe. *Pediatr Res*. 2008;63(3):315–320. doi: 10.1203/PDR.0B013E318163A1DE
8. Tchirikov M, Kertschanska S, Stürenberg HJ, et al. Liver blood perfusion as a possible instrument for fetal growth regulation. *Placenta*. 2002;23(Suppl A):S153–S158. doi: 10.1053/plac.2002.0810
9. Yagel S, Kivilevitch Z, Cohen SM, et al. The fetal venous system, part I: normal embryology, anatomy, hemodynamics, ultrasound evaluation and Doppler investigation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(6):741–750. doi: 10.1002/uog.7618
10. Kiserud T, Kessler J, Ebbing C, et al. Ductus venosus shunting in growth-restricted fetuses and the effect of umbilical circulatory compromise. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(2):143–149. doi: 10.1002/UOG.2784
11. Hsu CN, Hou CY, Hsu WH, et al. Early-life origins of metabolic syndrome: mechanisms and preventive aspects. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21). doi: 10.3390/IJMS22211872
12. Kuzawa CW. Fetal origins of developmental plasticity: are fetal cues reliable predictors of future nutritional environments? *Am J Hum Biol*. 2005;17(1):5–21. doi: 10.1002/AJHB.20091
13. Ikenoue S, Waffam F, Sumiyoshi K, et al. Maternal insulin resistance in pregnancy is associated with fetal fat deposition: findings from a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(4):455.e1–455.e8. doi: 10.1016/J.AJOG.2022.10.015
14. Nicholas LM, Morrison JL, Rattanaraj L, et al. The early origins of obesity and insulin resistance: timing, programming and mechanisms. *Int J Obes*. 2016;40(2):229–238. doi: 10.1038/IJO.2015.178
15. Ophem GL, Moe Holme A, Blomhoff Holm M, et al. The impact of umbilical vein blood flow and glucose concentration on blood flow distribution to the fetal liver and systemic organs in healthy pregnancies. *FASEB J*. 2020;34(9):12481–12491. doi: 10.1096/FJ.202000766R
16. Metzger BK. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676–682. doi: 10.2337/dc09-1848
17. Dedov I, Shestakova M, Mayorov A, et al. Standards of specialized diabetes care. 11th Edition. *Diabetes mellitus*. 2023;26(2S):1–157. EDN: DCKLCI doi: 10.14341/DM13042
18. Nicolaidis KH, Wright D, Syngelaki A, et al. Fetal Medicine Foundation fetal and neonatal population weight charts. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(1):44–51. doi: 10.1002/UOG.19073
19. Lund A, Ebbing C, Rasmussen S, et al. Altered development of fetal liver perfusion in pregnancies with pregestational diabetes. *PLoS One*. 2019;14(3). doi: 10.1371/journal.pone.0211788
20. Kiserud T, Rasmussen S, Skulstad S. Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1):147–153. doi: 10.1016/S0002-9378(00)70504-7
21. Haugen G, Kiserud T, Godfrey K, et al. Portal and umbilical venous blood supply to the liver in the human fetus near term. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24(6):599–605. doi: 10.1002/UOG.1744
22. Kessler J, Rasmussen S, Kiserud T. The fetal portal vein: normal blood flow development during the second half of human pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(1):52–60. doi: 10.1002/UOG.4054
23. Kiserud T, Hellevik LR, Hanson MA. Blood velocity profile in the ductus venosus inlet expressed by the mean/maximum velocity ratio. *Ultrasound Med Biol*. 1998;24(9):1301–1306. doi: 10.1016/S0301-5629(98)00131-8
24. Narkevich AN, Narkevich AA, Vinogradov KA. Interval evaluation of median and its automation. *Medical doctor and information technologies*. 2013;4:40–49. EDN: RBSKUD
25. Lund A, Ebbing C, Rasmussen S, et al. Maternal diabetes alters the development of ductus venosus shunting in the fetus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(8):1032–1040. doi: 10.1111/aogs.13363
26. Kessler J, Rasmussen S, Godfrey K, et al. Venous liver blood flow and regulation of human fetal growth: evidence from macrosomic fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(5):429.e1–429.e7. doi: 10.1016/J.AJOG.2010.12.038
27. Olofsson P, Sjöberg NO, Lingman G, et al. Fetal blood flow in diabetic pregnancy. *J Perinat Med*. 1987;15(6):545–554. doi: 10.1515/JPME.1987.15.6.545
28. Tchirikov M, Schroder HJ, Hecher K. Ductus venosus shunting in the fetal venous circulation: regulatory mechanisms, diagnostic methods and medical importance. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;27(4):452–461. doi: 10.1002/UOG.2747
29. Boito SM, Struijk PC, Ursem NTC, et al. Assessment of fetal liver volume and umbilical venous volume flow in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus. *BJOG*. 2003;110(11):1007–1013. doi: 10.1111/j.1471-0528.2003.02533.x
30. Cox LA, Schlabritz-Loutsevitch N, Hubbard GB, et al. Gene expression profile differences in left and right liver lobes from mid-gestation fetal baboons: a cautionary tale. *J Physiol*. 2006;572(Pt 1):59. doi: 10.1113/JPHYSIOL.2006.105726
31. Ikenoue S, Waffam F, Ohashi M, et al. Prospective association of fetal liver blood flow at 30 weeks gestation with newborn adiposity. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(2):204.e1–204.e8. doi: 10.1016/J.AJOG.2017.04.022
32. Shelayeva EV, Tsybuk EM, Kopteyeva EV, et al. Anatomical and pathophysiological features of fetal circulation in the umbilical-portal venous system. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2022;71(4):107–119. EDN: YUCYXA doi: 10.17816/JOWD106526
33. Tchirikov M, Kertschanska S, Schröder HJ. Differential effects of catecholamines on vascular rings from ductus venosus and intrahepatic veins of fetal sheep. *J Physiol*. 2003;548(2):519. doi: 10.1113/JPHYSIOL.2002.034470
34. Haugen G, Bollerslev J, Henriksen T. Human fetoplacental and fetal liver blood flow after maternal glucose loading: a cross-sectional observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(8):778–785. doi: 10.1111/AOGS.12419
35. Kessler J, Rasmussen S, Kiserud T. The left portal vein as an indicator of watershed in the fetal circulation: development during the second half of pregnancy and a suggested method of evaluation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(5):757–764. doi: 10.1002/UOG.5146
36. Ikenoue S, Waffam F, Sumiyoshi K, et al. Association of ultrasound-based measures of fetal body composition with newborn adiposity. *Pediatr Obes*. 2017;12(Suppl 1):86–93. doi: 10.1111/IJPO.12198
37. Boito S, Struijk PC, Ursem NTC, et al. Umbilical venous volume flow in the normally developing and growth-restricted human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;19(4):344–9. doi: 10.1046/J.1469-0705.2002.00671.X
38. Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, et al. Simultaneous measurements of umbilical venous, fetal hepatic, and ductus venosus blood flow in growth-restricted human fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(5):1347–1358. doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.018
39. Wender-Ozegowska E, Gutaj P, Mantaj U, et al. Pregnancy outcomes in women with long-duration type 1 diabetes — 25 years of experience. *J Clin Med*. 2020;9(10):3223. doi: 10.3390/JCM9103223
40. Murphy HR, Steel SA, Roland JM, et al. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by type 1 and type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage. *Diabet Med*. 2011;28(9):1060. doi: 10.1111/J.1464-5491.2011.03333.X

ОБ АВТОРАХ

*** Екатерина Вадимовна Коптеева;**

адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д. 3;
ORCID: 0000-0002-9328-8909;
eLibrary SPIN: 9421-6407;
e-mail: ekaterina_kopteeva@bk.ru

Елизавета Валерьевна Шелаева, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-9608-467X;
eLibrary SPIN: 7440-0555;
e-mail: eshelaeva@yandex.ru

Елена Николаевна Алексеенкова;

ORCID: 0000-0002-0642-7924;
eLibrary SPIN: 3976-2540;
e-mail: ealekseva@gmail.com

Роман Викторович Капустин, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-2783-3032;
eLibrary SPIN: 7300-6260;
e-mail: kapustin.roman@gmail.com

Игорь Юрьевич Коган, д-р мед. наук, профессор,

чл.-корр. РАН;
ORCID: 0000-0002-7351-6900;
eLibrary SPIN: 6572-6450;
e-mail: ikogan@mail.ru

AUTHORS INFO

*** Ekaterina V. Kopteeva, MD;**

address: 3 Mendeleevskaya Line,
Saint Petersburg, 199034, Russia;
ORCID: 0000-0002-9328-8909;
eLibrary SPIN: 9421-6407;
e-mail: ekaterina_kopteeva@bk.ru

Elizaveta V. Shelaeva, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-9608-467X;
eLibrary SPIN: 7440-0555;
e-mail: eshelaeva@yandex.ru

Elena N. Alekseenkova, MD;

ORCID: 0000-0002-0642-7924;
eLibrary SPIN: 3976-2540;
e-mail: ealekseva@gmail.com

Roman V. Kapustin, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0002-2783-3032;
eLibrary SPIN: 7300-6260;
e-mail: kapustin.roman@gmail.com

Igor Yu. Kogan, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-7351-6900;
eLibrary SPIN: 6572-6450;
e-mail: ikogan@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author