

На правах рукописи

МОРОХОТОВА ЛЮДМИЛА СЕМЕНОВНА

**АКУШЕРСКИЕ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2018 год

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук Гурьева Вера Маратовна

Официальные оппоненты:

Шалина Раиса Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, профессор;

Апресян Сергей Владиславович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, профессор.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится “_____” _____ 2018 г., в _____ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.048.01 при Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» (101000, Москва, ул. Покровка, д. 22а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://moniiag.ru>) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Автореферат разослан “_____” _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы исследования

Неуклонное возрастание заболеваемости СД 2 типа в общей популяции в более молодом возрасте, повышение и совершенствование качества оказания медицинской специализированной помощи приводит к росту числа беременных женщин среди данного контингента больных. По данным областного центра «Сахарный диабет и беременность» количество беременных с этой формой диабета за период с 1999 по 2016 год увеличилось в 10 раз и в настоящее время неуклонно возрастает (Гурьева В.М., 2015). Проведенные в последние годы исследования, подтверждают главенствующую роль влияния гипергликемии в развитии эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, являющимися обязательными компонентами в развитии сосудистых осложнений и гипоксии тканей, в том числе и в системе мать-плацента-плод (Федорова М.В., 2001, Балаболкин М.И., 2002, Терехова А.Л., 2015, Lappas M., 2004, Riskin-Mashiah S., 2009). В условиях выраженной инсулинорезистентности возникают изменения физиологических адаптационных механизмов во время беременности, приводящие к различным акушерским и перинатальным осложнениям. Так, при комплексной оценке состояния новорожденных от матерей с СД, в раннем неонатальном периоде доминирующим клиническим синдромом является именно перинатальное поражение ЦНС (Демидова И.Ю., 2009, Бабиянц А.Я., 2012, Аксенов А.Н., 2015, Teramo K.A., 2010).

Данные мировой литературы, посвященные проблеме беременности при СД 2 типа, свидетельствуют о том, что акушерские и перинатальные исходы у женщин с СД 2 типа хуже, чем при СД 1 типа (Clausen T.D., 2005, Gonzalez-Gonzalez N.L., 2008, Kuc S., 2011, Groen B., 2013, Sato T., 2014).

В отечественной литературе практически нет работ, анализирующих клинические результаты течения и исходов беременности на фоне СД 2 типа, а данные западных обзоров немногочисленны и разноречивы, в связи с чем имеет место недостаточная осведомленность практических врачей об этой проблеме. Между тем, несмотря на актуальность, не уточненными остаются данные о

факторах, неблагоприятно влияющих на течение беременности и исходы для плода, и критериях, позволяющих прогнозировать высокий риск неудовлетворительных перинатальных исходов.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на проводимые исследования течения беременности при СД 2 типа, описанные, в основном, в зарубежной литературе и носящие сравнительную оценку с другими классификационными типами диабета, многое в установлении факторов риска, причин, приводящих к осложненному течению беременности и раннего неонатального периода, до конца не изучено. Также в настоящее время нет единой точки зрения на тактику ведения и родоразрешения данной категории женщин. В работе доказано влияние гипергликемии в ранние сроки (до 25-ти недель) на развитие преэклампсии, а также осложненное течение раннего неонатального периода. Установлено, что хроническая артериальная гипертензия является достоверным фактором риска тяжелого течения раннего периода адаптации. Продемонстрирована взаимосвязь между гемоконцентрационными особенностями крови и росто-весовыми показателями новорожденного.

Цель исследования

Улучшение акушерских и перинатальных исходов у беременных с СД 2 типа путем разработки новых подходов к прогнозированию, диагностике и лечению осложнений гестационного периода.

Задачи исследования

1. Оценить влияние экстрагенитальных заболеваний, течения беременности на перинатальный исход у женщин с СД 2 типа.
2. Уточнить влияние гипергликемии на развитие акушерских осложнений и перинатальный исход у женщин с СД 2 типа.
3. Определить факторы риска развития преэклампсии при СД 2 типа.
4. Установить наиболее значимые лабораторные показатели и критерии инструментальных методов исследования для прогноза перинатального исхода при СД 2 типа.

5. Выделить факторы, оказывающие влияние на росто-весовые показатели новорожденного при СД 2 типа.
6. Разработать алгоритм ведения беременности при СД 2 типа.

Научная новизна исследования

На основании изучения акушерско-гинекологического анамнеза, сопутствующей патологии, течения настоящей беременности впервые определены факторы риска развития преэклампсии у беременных с СД 2 типа. Впервые установлены значения лабораторных показателей и кардиотокографии для прогноза перинатального исхода у женщин с СД 2 типа. Впервые доказательно обоснована необходимость достижения целевых показателей гликемии в I и II триместрах беременности при СД 2 типа как профилактика тяжелого течения раннего неонатального периода новорожденных.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенной работы выявлены факторы риска развития перинатальных и акушерских осложнений, оптимизирован подход к ведению и лечению данного контингента беременных, что в свою очередь позволило улучшить перинатальные исходы.

Методология и методы исследования

Для реализации поставленной цели и задач ретроспективно обследованы 92 беременные. Исследование проводилось на базе ГБУЗ МО МОНИИАГ за период с 2011 по 2017 гг. В основу деления на группы положен перинатальный исход. I группа – 61 пациентка, ранний неонатальный период у детей данной группы протекал удовлетворительно, без осложнений, II группа – 14 пациенток, состояние новорожденных оценивали как среднетяжелое, III группа – 17 пациенток, дети родились в тяжелом состоянии, ранний неонатальный период характеризовался выраженной дизадаптацией. Объем обследования включал стандартные клинические, лабораторные, ультразвуковые и морфологические методы исследования. У новорожденных выявляли клинические особенности и нарушения процессов ранней неонатальной адаптации, а также проводили анализ

неврологического статуса в зависимости от выявленных анатомических и гемодинамических нарушений ЦНС.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У беременных с СД 2 типа отмечается высокая коморбидность – у 73-х (79%) из них, помимо СД 2 типа, имеется еще два и более хронических заболеваний (ожирение, гипертензивные расстройства, инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих и дыхательных путей, патология органов зрения, щитовидной железы и гепатобилиарной системы).

2. Течение беременности при СД 2 типа сопровождается высокой частотой акушерских и перинатальных осложнений: преэклампсия – в 25% наблюдений, фето-плацентарная недостаточность – в 78,3%, досрочное родоразрешение – в 17%, перинатальное поражение ЦНС – в 35%; кесарево сечение выполнено в 47,8%, причем в половине случаев – по экстренным показаниям.

3. Фактором риска перинатального поражения ЦНС у пациенток с СД 2 типа является наличие хронической артериальной гипертензии и обструктивных заболеваний легких ($p < 0,05$).

4. Достижение целевых показателей гликемии в прегравидарный период, а также в I и II триместрах беременности приводит к снижению частоты акушерских и перинатальных исходов у пациенток с СД 2 типа.

Степень достоверности и апробации результатов

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет использования адекватной программы и объема исследования, современных методов диагностики. В основу математической обработки материала были положены как параметрические методы (t-критерий Стьюдента), так и непараметрические методы прикладной математической статистики (U-критерии Манна-Уитни-Уилкинсона, Колмогорова-Смирнова, Фишера, хи-квадрат) при помощи пакета оригинальных программ, разработанного д.физ-мат.н., в.н.с. ИПМ им. М.В. Келдыша РАН Котовым Ю.Б. (2004). Различия распределений считали достоверными при $p < 0,05$.

Материалы диссертации были доложены на II Национальном конгрессе «Дискуссионные вопросы современного акушерства» (Санкт-Петербург, 2013 г.), междисциплинарной научно-практической конференции «Экстрагенитальная патология и беременность» (Москва, 2015 г.), VI общероссийском конгрессе «Ранние сроки беременности. Проблемы ВРТ» (Москва, 2017 г.), III междисциплинарной научно-практической конференции «Экстрагенитальная патология и беременность» (Москва, 2017 г.). Аprobация диссертации состоялась на заседании Учёного Совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 27 июня 2017 года.

Личный вклад автора в проведенное исследование.

Автором лично проведен сбор клинического материала, анализ анамнестических данных, клинических наблюдений и результатов исследования за период с 2009 по 2017 годы, а также участие в обследовании, ведении беременности и родоразрешении 92 пациенток с СД 2 типа. Автором лично проведена формализация и создание электронных баз медицинских данных для последующей статистической обработки, которая также осуществлялась при активном участии автора.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение.

Результаты диссертации внедрены в практику и активно используются в акушерских и научно-консультативном отделениях ГБУЗ МО МОНИИАГ, отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ, родовспомогательных и терапевтических учреждениях Московской области. По материалам диссертации издано пособие для врачей Московской области, предназначенное для акушеров-гинекологов, эндокринологов, терапевтов и неонатологов.

Публикации.

По результатам выполненных исследований опубликовано 15 печатных работ, 5 из них – в научных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Минобрнауки РФ.

Структура и объём диссертации.

Диссертация написана на русском языке, изложена на 156 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением описания клинической характеристики беременных и методов исследования, пяти глав результатов собственных исследований, главы с обсуждением результатов, выводов, практических рекомендаций, алгоритма и списка использованной литературы, включающего 214 источников, из них 124 отечественных и 90 зарубежных. Диссертация содержит 25 таблиц, 24 рисунка, 1 алгоритм ведения беременности при СД 2 типа.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе отделений ГБУЗ МО МОНИИАГ. Для решения поставленных задач за период с 2011 по 2017 гг. ретро- и проспективно были проанализированы особенности течения беременности и ее исходы у 92 женщин с СД 2 типа. Возраст обследованных на момент наступления беременности колебался от 18 до 43 лет, медиана 34 года (30; 37). Подавляющее большинство пациенток (73 – 79,3%), помимо СД 2 типа, страдали, по крайней мере, еще двумя и более хроническими заболеваниями. Среди них наиболее часто встречались ожирение, ХАГ, ХОБЛ, различная патология почек и мочевыделительной системы. Исследованная когорта была разделена на три основные группы (дизайн исследования представлен в таблице 1). Основанием для этого послужили особенности течения раннего неонатального периода. Ведущим клиническим синдромом явилось перинатальное поражение ЦНС. Всего родилось 94 ребенка.

I группу составили 61 пациентка (66,3%). У 61 ребенка, родившихся в данной группе, не было нарушений процессов ранней неонатальной адаптации: признаков ПП ЦНС, дыхательных расстройств, гемодинамических нарушений. Все новорожденные выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

Во **II группу** включено 14 беременных (15,2%). Состояние 14 новорожденных расценивали как среднетяжелое. Осложнениями раннего

постнатального периода явились ПП ЦНС средней степени тяжести, нарушение дыхательной функции. Все дети были переведены в отделения второго этапа, из них 2 – в отделения хирургии новорожденных.

Таблица 1. Дизайн исследования

| Характеристика | I группа | II группа | III группа |
|------------------------------------|--------------------------------|---|--|
| n беременных | 61 (66,3%) | 14 (15,2%) | 17 (18,5%) |
| n новорожденных | 61 (64,9%) | 14 (14,9%) | 19 (20,2%), две двойни |
| Состояние новорожденного | удовлетворительное | средней тяжести | тяжелое |
| Перинатальное поражение ЦНС | нет | средне-тяжелой степени (100%) | тяжелой степени (100%) |
| Нар. дыхательной функции | нет | 2 (14,3%) – СДР, пневмопатия | 11 (57,9%) – ДН, в/у пневмония |
| Гипоксический синдром | 15 (24,6%) | 12 (85,7%) | 13 (68,4%) |
| Геморрагический синдром | 18 (29,5%) | 3 (21,4%) | 4 (21%) |
| Транзиторная гипогликемия | 5 (8,2%) | 1 (7,1%) | 2 (10,5%) |
| Электролитные нарушения | нет | нет | 11 (57,9%) |
| Родовая травма | 6 (9,8%) | 2 (14,3%) | 1 (5,3%) |
| Недоношенность | 2 (3,3%) | 4 (28,6%) | 10 (52,6%) |
| Масса тела | 3380 (3075; 3545) | 3000 (2680; 3790) | 2550 (1980; 3430) |
| ЗВУР, гипотрофия | 8 (13,1%) | 5 (35,7%) | 10 (52,6%) |
| Макросомия | 7 (11,5%) | 3 (21,4%) | 3 (17,6%) |
| ДФ | 19 (31,1%) | 5 (35,7%) | 9 (47,4%) |
| Родовая травма | 6 (9,8%) | 2 (14,3%) | 1 (5,3%) |
| ВПР | 4 (6,5%) | 4 (28,6%) | 2 (10,5%) |
| Выписка новорожденного | в удовлетворительном состоянии | перевод в отделения второго этапа выхаживания | перевод в отделения второго этапа выхаживания и в РО |

III группа представлена 17 беременными (18,5%). Ранний неонатальный период 19 новорожденных (две двойни) характеризовался более выраженной дизадаптацией и протекал с проявлениями тяжелого ПП ЦНС. По данным НСГ отмечались отек и ишемия головного мозга, незрелость ЦНС, субэпендимальное кровоизлияние и признаки внутричерепной гипертензии. Тяжесть состояния также была обусловлена проявлениями дыхательной недостаточности 2 ст.,

электролитными нарушениями. Все дети были переведены в отделения 2 этапа выхаживания, 11 из них в отделения реанимации новорожденных, а 2 – в отделения хирургии новорожденных.

На различных этапах работы в основной III группе беременных выделилось две подгруппы – Ша и Шб. У беременных Шб подгруппы, в отличие от Ша подгруппы, при исследовании лабораторных показателей были выявлены более выраженные гемоконцентрационные и гиперкоагуляционные изменения крови в сочетании с более низкими росто-весовыми показателями новорожденных.

Для оценки влияния гипертензивных расстройств на течение и исходы беременности, все пациентки были разделены на группы с учетом наличия у них хронической артериальной гипертензии, гестационной артериальной гипертензии, умеренной и тяжелой преэклампсии.

Для достижения цели и решения поставленных задач всем пациенткам проведено комплексное клинико-лабораторное обследование. Достижение целевых показателей компенсации диабета оценивали в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (7-й выпуск, 2015 г.) по показателям гликемии при лабораторном исследовании и по данным дневников самоконтроля (обработано 6862 значений), а также по уровню HbA1c.

Для диагностики ожирения и определения его степени использовали критерии ВОЗ (1997г.) на основании вычисления предгравидарного ИМТ по формуле Кетле. Также проводили динамический контроль прибавки массы тела в течение беременности.

Оценка тяжести ПЭ проводилась на день родоразрешения по данным заключительного диагноза, в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями МЗ РФ (2016 г.).

Аntenатальная диагностика фетоплацентарной недостаточности проводилась по данным результатов радиоиммунологического анализа уровня гормонов ФПК в крови беременной. Учитывали антенатальные признаки страдания плода по данным КТГ, УЗИ и доплерометрии.

Общеклиническое обследование беременных осуществляли в клинко-диагностической лаборатории (руководитель – д.м.н. Т.С. Будыкина). УЗИ-исследования и определение гормональных показателей проводили в лаборатории перинатальной диагностики (руководитель – д.м.н. М.А. Чечнева). Выявление факторов нарушения репродукции и исследование генов гемостаза производили в молекулярно-генетической лаборатории (руководитель – Е.А. Калашникова). Морфологическое исследование последа проводили в лаборатории патоморфологии (руководитель – д.м.н. И.В. Барина, врач отделения – А.С. Тихомирова), для оценки гистологических изменений, определения тяжести хронической плацентарной недостаточности по морфологическим признакам использована классификация А.П. Милованова (1999г.).

Для постнатальной оценки новорожденного были использованы экспертные заключения ст.н.с. отделения неонатологии к.м.н. М.В. Троицкой о состоянии ребенка при рождении и течении раннего неонатального периода (руководитель клиники неонатологии – к.м.н. А.Н. Аксенов) на основании обследования 36 детей и анализа 58 историй развития новорожденных. Для определения степени физического развития новорожденных использовали перцентильные таблицы (Г.М. Дементьева, 1999). Клинические данные сопоставляли с результатами инструментальных (ЭКГ, ЭхоКГ, нейросонография, рентгенография) и лабораторных исследований (клинический анализ крови, показатели кислотно-основного равновесия, динамический контроль уровня гликемии и билирубина крови).

Для статистической обработки использованы методы непараметрической статистики при помощи пакета оригинальных программ, разработанного д.физ-мат.н., в.н.с. ИПМ им. М.В. Келдыша РАН Котовым Ю.Б. (2004).

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ исследуемых групп был выполнен по антропометрическим, анамнестическим данным, течению СД 2 типа, наличию сопутствующей экстрагенитальной патологии, однако статистической достоверности получено не было. Все группы были сопоставимы по возрасту,

соматическому и акушерско-гинекологическому статусу, в т.ч. паритету родов, осложненному акушерско-гинекологическому анамнезу, выявлению ИППП и наследственных тромбофилий. Тем не менее характерным представляется портрет типичной беременной с СД 2 типа (рис. 1).

Установлена чрезвычайно высокая частота коморбидности у пациенток с СД 2 типа. До наступления беременности 73 из них (79,3%), помимо СД 2 типа, страдали, по крайней мере, еще двумя и более хроническими заболеваниями, частота которых в сравниваемых группах не различалась, за исключением более высокой заболеваемости ХАГ во II (7 - 50%) и III (9 - 52,9%) группах в сравнении с I (18 - 29,5%).

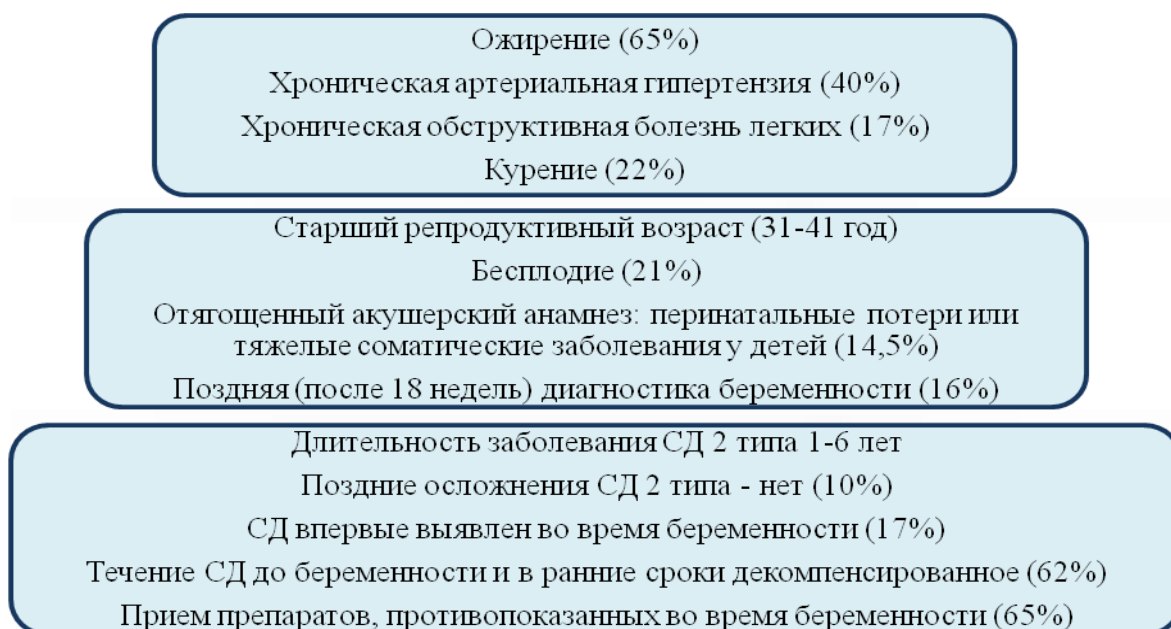


Рис. 1. Портрет беременной с СД 2 типа.

Во всех группах отмечалась высокая частота осложнений течения настоящей беременности – угроза прерывания (70%), анемия (35%), преэклампсия (25%), ФПН (78,3%), периодически возникающие нарушения плодово-плацентарного кровотока (60%) (рис. 2). Стоит отметить, что преэклампсия и декомпенсированная форма ФПН чаще осложняли течение беременности у обследованных III группы, при тяжелом течении раннего неонатального периода.

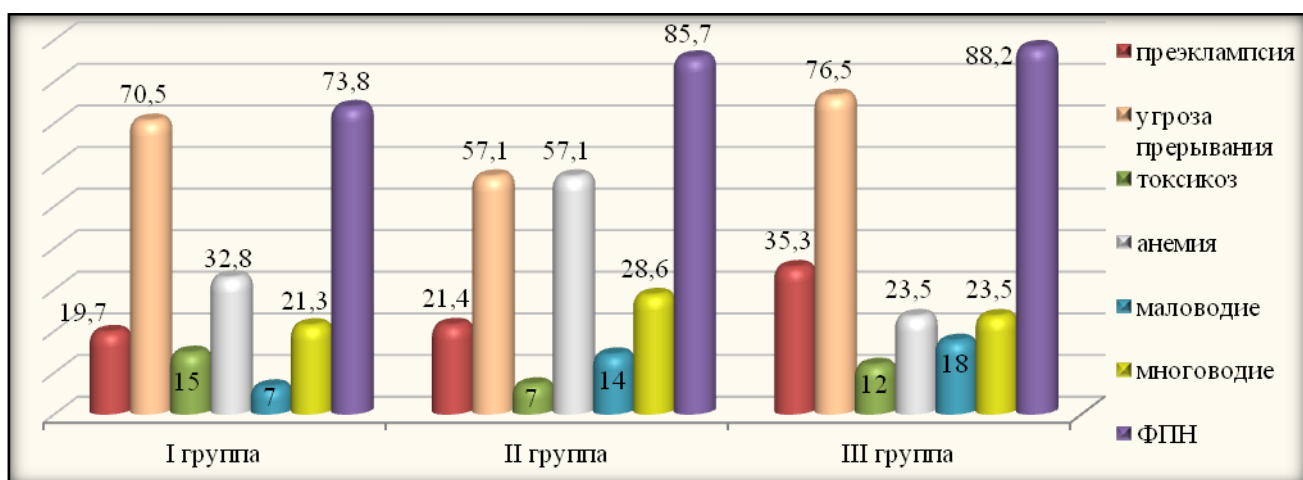


Рис. 2. Осложнения беременности среди сравниваемых групп, %.

Высоким оказался процент КС, который составил 47,8%. Чаще оперативное родоразрешение произведено во II и III группах, что позволяет исключить поражение ЦНС новорожденного, связанного с родовыми травмами и гипоксией в ходе самопроизвольных родов. Причем в III группе КС в большинстве случаев выполнено в экстренном порядке раньше доношенного срока и коррелировало с отсутствием достижения целевых показателей гликемии в I и II триместрах (рис. 3). А показаниями достоверно чаще явились наличие ПЭ и критическое состояние плода ($p=0,01$).

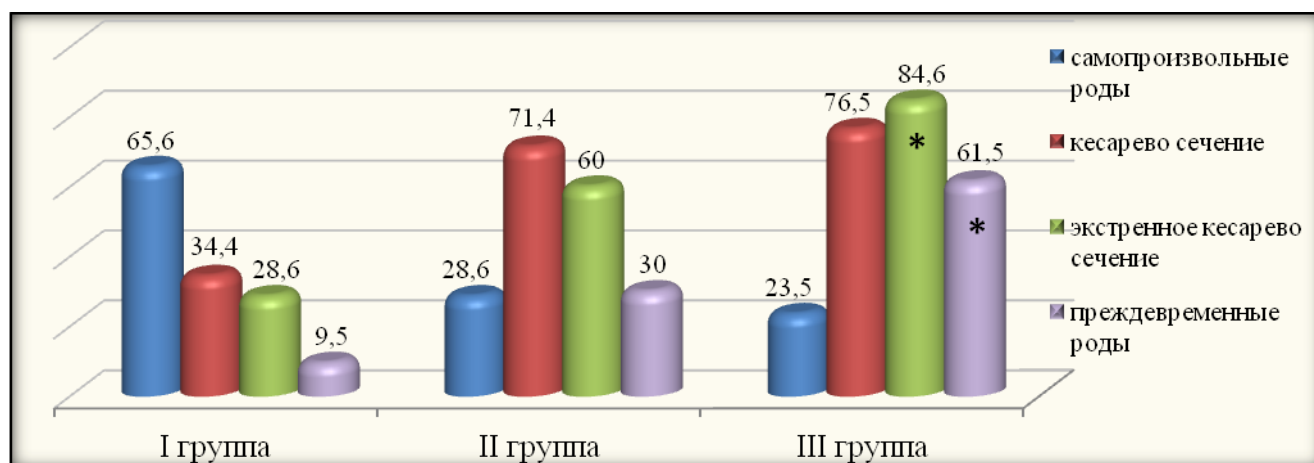


Рис. 3. Методы родоразрешения среди сравниваемых групп, %.

Примечание: * – $p=0,03$

Методом корреляционного анализа установлено, что у женщин с СД 2 типа акушерско-гинекологический анамнез, наличие ИППП, тромбофилий, а также

осложнений данной беременности не дают возможность прогнозировать и не влияют на перинатальный исход ($p > 0,05$).

Из сопутствующей экстрагенитальной патологии ХАГ и ХОБЛ явились достоверными факторами риска неудовлетворительного перинатального исхода ($p = 0,04$).

Причем новорожденные от матерей, страдающих ХАГ, достоверно чаще имели массу тела менее 25 П ($p = 0,05$).

В опубликованных исследованиях значительное место уделяется изучению гипергликемии как независимого фактора риска, определяющего неудовлетворительный исход беременности.

Нами также была проведена оценка предгравидарного лечения диабета на перинатальный исход. Оказалось, что среди обследованных II и III групп почти половина не получали лечение СД 2 типа до беременности (43% и 41%) в сравнении с I группой (28%), что приводило к неудовлетворительной компенсации углеводного обмена в этот период и коррелировало с осложненным течением раннего неонатального периода ($p = 0,05$).

При статистическом анализе давности течения СД 2 типа до беременности значимых отличий среди групп не найдено. При этом, обнаружено, что в III группе достоверно чаще была диагностирована манифестация диабета во время беременности после 16 недель ($p = 0,04$), чем в I группе, а во II группе – в 1,5 раза чаще, чем в I первой ($p = 0,06$). Таким образом, выявление СД 2 типа во время беременности, что наиболее характерно для III группы, является фактором риска плохого перинатального исхода.

В ранние сроки беременности у 62% обследованных течение диабета характеризовалось отсутствием достижения целевых показателей гликемии. Нам не удалось достоверно оценить результаты HbA1c в I-м триместре, что, возможно, связано с небольшим количеством выборки. Однако, при обработке показателей гликемии были получены данные, которые достоверно отличают сравниваемые группы (рис. 4).

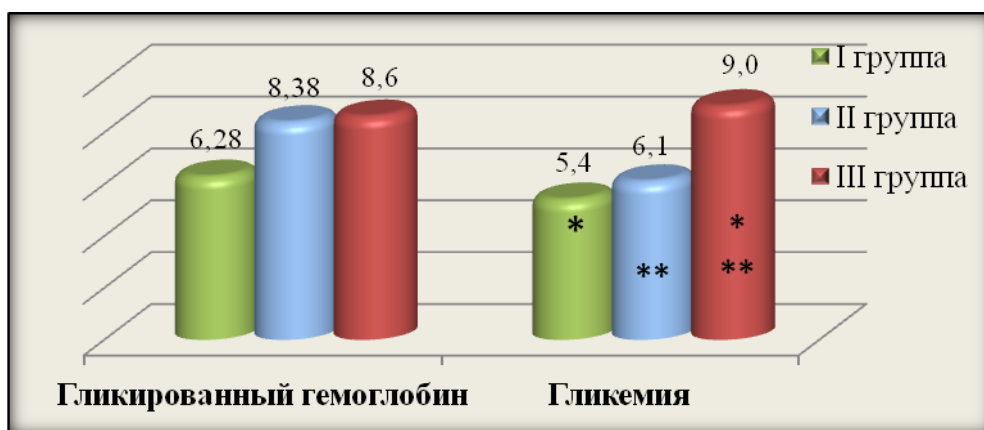


Рис. 4. Показатели углеводного обмена в I триместре.

Примечание: * – разница между I и III группами ($p=0,001$);
 ** – разница между II и III группами ($p=0,009$).

Ниже представлено графическое изображение недельных медиан показателей гликемии на протяжении всей беременности среди сравниваемых групп (рис. 5).

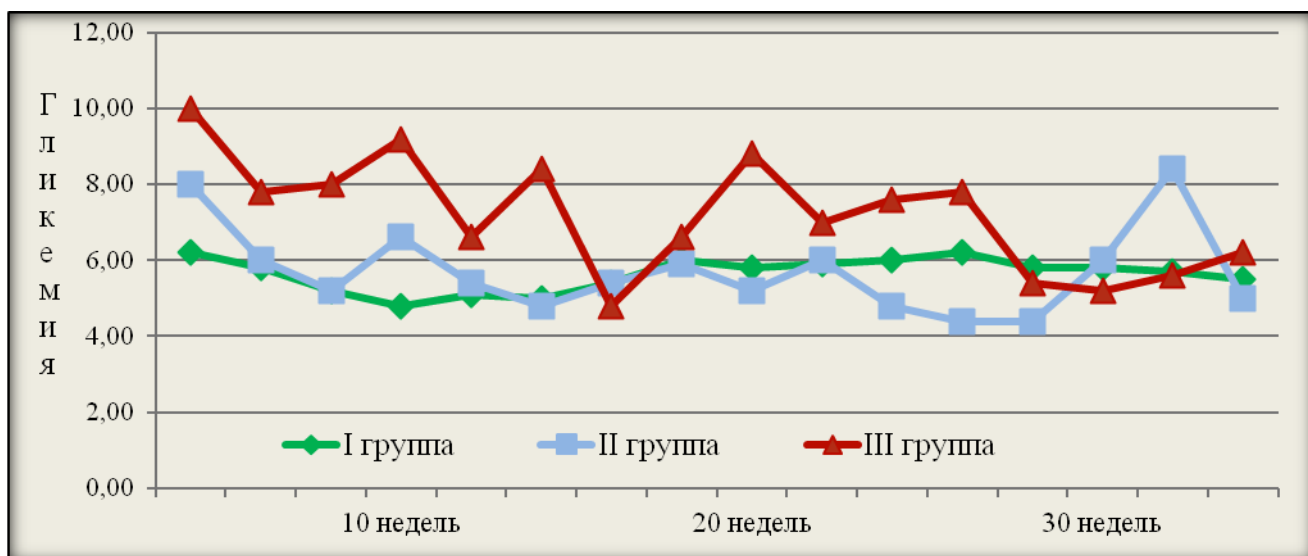


Рис. 5. Уровни гликемии в течение беременности среди сравниваемых групп, ммоль/л.

Из рисунка видно, что весь I и II триместры показатели гликемии в III группе варьируют в пределах 6,5–11,0 ммоль/л и нормализуются только к 25-й неделе. Несмотря на достижение целевых показателей углеводного обмена к этому сроку, все новорожденные родились в тяжелом состоянии, ранний неонатальный период характеризовался выраженной дизадаптацией за счет тяжелого поражения ЦНС. Таким образом, подтверждается негативное влияние

гипергликемии в начале беременности на перинатальный исход у женщин с СД 2 типа.

С целью прогнозирования преэклампсии были проанализированы анамнестические, клинические данные, особенности течения СД 2 типа. Оказалось, что достоверную корреляцию с развитием ПЭ показали досрочное родоразрешение в анамнезе в связи с ФПН и перинатальная смертность в анамнезе, некоторые тромбофилии (гомозиготное носительство гена МТГФР и гетерозиготная мутация PAI-1), ряд экстрагенитальных заболеваний (ХАГ, ХОБЛ, пиелонефрит, мочекаменная болезнь) или их сочетание ($p < 0,05$).

Развитие тяжелой ПЭ коррелирует с плохим углеводным обменом в I и II триместрах беременности (рис. 6). Мы провели статистическую обработку данных исследований уровня гликемии, полученных в течение всего периода гестации. Оказалось, что у пациенток, не имеющих гипертензивных осложнений, вызванных беременностью, медиана гликемии составила 5,7. Тяжелая ПЭ осложнила течение беременности у женщин, медиана гликемии которых соответствовала 5,9. Разница между сравниваемыми группами статистически достоверна ($p = 0,01$).

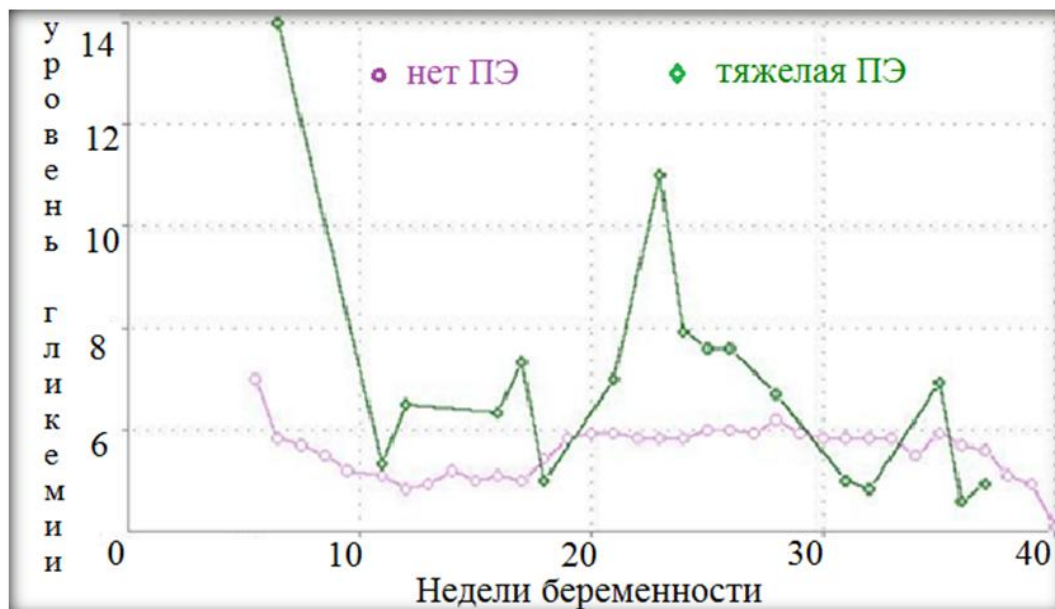


Рис. 6. Показатели гликемии в течение всей беременности у пациенток с тяжелой преэклампсией и без гипертензивных осложнений.

Немаловажными явились и сроки инициации инсулинотерапии во время беременности. Оказалось, что тяжелая ПЭ развилась у беременных с поздним началом инсулинотерапии после 18-ти недель беременности ($p=0,04$), (рис. 7).

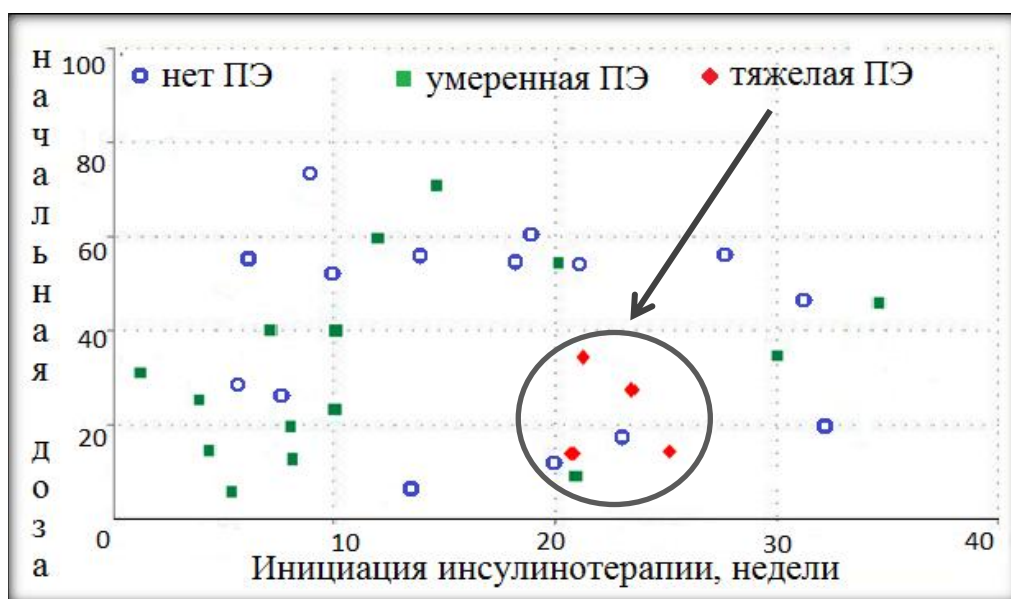


Рис. 7. Зависимость поздней инициации инсулинотерапии с развитием тяжелой преэклампсии.

При разработке прогностических критериев перинатального исхода были проанализированы все доступные показатели лабораторных и инструментальных методов исследования. С помощью многомерного симптомного анализа были установлены признаки, которые наиболее точно отличают беременных III группы (при тяжелом течении раннего неонатального периода) от остальных групп, и выявление любого из них при обследовании во время беременности следует считать неблагоприятным в отношении плохого перинатального исхода ($p<0,05$):

1. Гемоглобин ≥ 118 г/л, эритроциты $\geq 4,1$ млн/мкл, тромбоциты $\geq 340,5$ тыс/мкл, лейкоциты $\geq 11,5$ тыс/мкл.

Причем, данные изменения, свидетельствующие о гемоконцентрации, были выявлены достаточно рано, до 28 недель беременности. Подобные результаты, демонстрирующие взаимосвязь высоких значений гемоглобина с плохим перинатальным исходом отмечены и другими исследователями (Зефирова Т.П., 2016, Khoigani M.G., 2012, Aranda N., 2013).

2. Фибриноген $\geq 4,2$ г/л и дальнейший его рост в III триместре.

Наиболее выраженные гемоконцентрационные и гиперкоагуляционные сдвиги были отмечены в IIIб подгруппе, а новорожденные этих матерей имели самые низкие весовые параметры (med=2435) по сравнению с остальными группами (в I группе – 3380, во II – 3000, в IIIа подгруппе – 3000).

3. Лактатдегидрогеназа ≥ 163 Ед/л, мочевины $\geq 3,0$ ммоль/л, мочевая кислота $\geq 292,4$ мкмоль/л, калий $\geq 4,275$ ммоль/л, также определяемые до 28 недель гестации, характерны для беременных с присоединением ПЭ.
4. Нарушение СДО кровотока в сосудах плода при доплерометрии, выявляемые на более поздних сроках (после 28 недель беременности): в пуповине плода $\geq 2,83$, в аорте плода $\geq 5,6$, в СМА $\geq 4,875$.
5. При исследовании гормональной и белоксинтетической функции ФПК прогностически значимым оказалось снижение плацентарного лактогена $\leq 43,2\%$ при нормальных значениях прогестерона $\geq 65,8\%$, что отражает дисгармоничные процессы регуляторных систем как в анте-, так и в постнатальном периодах.
6. Интересными оказались данные результатов КТГ: количество высоких эпизодов в III группе оказалось достоверно ниже 14,5 в сравнении с I группой ($p = 0,0002$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное нами исследование позволяет сформировать предгравидарную группу высокого риска пациенток с СД 2 типа по развитию акушерских осложнений и неудовлетворительному перинатальному исходу на основании изучения акушерско-гинекологического анамнеза, сопутствующей патологии, а также течения диабета. Выделяется контингент женщин, нуждающихся в предгравидарной подготовке – компенсация течения экстрагенитальных заболеваний, нормализация углеводного обмена, а также в углубленном обследовании с целью выявления мутаций генов системы гемостаза, исследовании функции почек. Следующим этапом должно быть планирование беременности и выбор оптимальной тактики ведения беременности с учетом

факторов риска. Основной профилактикой осложнений беременности, ее исходов для матери и плода является достижение целевых показателей гликемии, начиная с доконцепционного периода.

ВЫВОДЫ

1. Факторы риска тяжелого течения раннего неонатального периода: отсутствие достижения целевых показателей гликемии до беременности ($p=0,05$), в I и II триместрах беременности ($p=0,001$), манифестация СД 2 типа во время беременности ($p=0,04$), хроническая артериальная гипертензия или/и хроническая обструктивная болезнь легких ($p=0,04$).

2. Факторы риска развития преэклампсии: поздняя инициация инсулинотерапии от 18 до 26 недель беременности и позже ($p=0,04$), отсутствие достижения целевых показателей гликемии в I и II триместрах беременности ($p=0,01$), наличие хронической артериальной гипертензии или/и хронической обструктивной болезни легких, или/и хронического пиелонефрита, или/и мочекаменной болезни ($p=0,04$), гомозиготное носительство гена МТГФР или/и гетерозиготная мутация РА1-1 ($p=0,05$), антенатальная и постнатальная смертность в анамнезе ($p=0,019$), досрочное родоразрешение в анамнезе ($p=0,03$).

3. Для прогноза неудовлетворительного перинатального исхода при СД 2 типа являются значимыми следующие показатели: гемоглобин ≥ 118 г/л ($p=0,008$), эритроциты $\geq 4,11$ млн/мкл ($p=0,008$), лейкоциты $\geq 11,55$ тыс/мкл ($p=0,003$), тромбоциты $\geq 340,5$ тыс/мкл ($p=0,04$), лактатдегидрогеназа ≥ 163 Ед/л ($p=0,04$), общий холестерин $\geq 4,7$ ммоль/л ($p=0,006$), мочевины $\geq 3,0$ ммоль/л ($p=0,02$), мочевая кислота $\geq 292,4$ мкмоль/л ($p=0,005$), калий $\geq 4,275$ ммоль/л ($p=0,001$), фибриноген $\geq 4,2$ г/л ($p=0,001$), плацентарный лактоген $\leq 43,2\%$ ($p=0,001$), прогестерон $\geq 65,8\%$ ($p=0,008$).

4. Значения кардиотокографического исследования, позволяющие прогнозировать неудовлетворительный перинатальный исход: количество высоких эпизодов $< 14,5$ ($p=0,0002$).

5. У беременных с СД 2 типа и хронической артериальной гипертензией выявлено достоверное снижение весо-ростовых показателей новорожденного менее 25-го перцентильного уровня ($p=0,05$).

6. Фактором риска досрочного родоразрешения по причине преэклампсии и ФПН является недостижение целевых показателей гликемии в I и II триместрах гестации ($p=0,03$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам с СД 2 типа необходимо проводить планирование беременности совместно с акушером-гинекологом и эндокринологом.

2. Необходима ранняя постановка пациенток с СД 2 типа на учет по беременности и срочное направление в центры, занимающиеся проблемой СД и беременности.

3. Для снижения частоты акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с СД 2 типа (преэклампсия, досрочное родоразрешение, тяжелое течение раннего неонатального периода) необходимо достижение целевых показателей гликемии на этапе планирования, в I и II триместрах беременности.

4. При выявлении манифестного СД беременную необходимо немедленно направить к эндокринологу для уточнения типа СД в соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом».

5. В случае поздней (после 17 недель) инициации инсулинотерапии проводить профилактику преэклампсии и перинатальных осложнений (антиагреганты, антикоагулянты).

6. Беременные с преэклампсией нуждаются в тщательном контроле за внутриутробным состоянием плода.

7. Такие лабораторные показатели, как гемоглобин более 118 г/л, эритроциты более 4,11 млн/мкл, тромбоциты более 340 тыс/мкл, лейкоциты более 11,5 тыс/мкл, мочевиная кислота более 292 мкмоль/л являются прогностическим признаком неудовлетворительного перинатального исхода и являются

основанием для назначения профилактического лечения (антиагреганты, антикоагулянты).

8. Снижение количества высоких эпизодов менее 14,5 и вариабельности сердечного ритма ниже 7,9 является прогностическим признаком тяжелого течения раннего неонатального периода и требуют тщательного контроля за состоянием плода в III триместре.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Морохотова Л.С. Гипертензивные осложнения у беременных с сахарным диабетом / Морохотова Л.С., Сидорова А.А., Гурьева В.М., Бурумкулова Ф.Ф. // Материалы VI Всероссийского конгресса эндокринологов. – М., 2012. – С. 156.

2. Гурьева В.М. Гипертензивные осложнения у беременных с сахарным диабетом / Гурьева В.М., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф., Морохотова Л.С., Сидорова А.А. // Материалы VI Регионального научного форума «Мать и дитя». – Ростов-на-Дону, 2012. – С. 34–35.

3. Гурьева В.М. Течение и исход беременности при сахарном диабете 2 типа / Гурьева В.М., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Морохотова Л.С. // Материалы VI Регионального научного форума «Мать и дитя». – Ростов-на-Дону, 2012. – С. 36-37.

4. Морохотова Л.С. Компенсация сахарного диабета 2 типа и перинатальный исход / Морохотова Л.С., Бурумкулова Ф.Ф., Гурьева В.М., Петрухин В.А. // Материалы VI Регионального научного форума «Мать и дитя». – Ростов-на-Дону, 2012. – С. 73–74.

5. Морохотова Л.С. Особенности родоразрешения и перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом II типа / Морохотова Л.С., Петрухин В.А., Гурьева В.М., Бурумкулова Ф.Ф., Башакин Н.Ф. // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2012. – С. 114–115.

6. Гурьева В.М. Профилактика акушерских осложнений у женщин с сахарным диабетом 2 типа / Гурьева В.М., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф., Морохотова

Л.С., Калашникова Е.А. // Материалы XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2013. – С. 228.

7. Петрухин В.А. Оценка эффективности применения курантила при гестозе у беременных с сахарным диабетом 2 типа / Петрухин В.А., Гурьева В.М., Бурумкулова Ф.Ф., Морохотова Л.С., Троицкая М.В. // Материалы XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2013. – С. 241.

8. Гурьева В.М. Осложнения беременности и перинатальные исходы у женщин с сахарным диабетом 2-го типа / Гурьева В.М., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Коваленко Т.С., Морохотова Л.С., Башакин Н.Ф. // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2013. – Том 13. – № 1. – С. 37–41 (**перечень ВАК РФ**).

9. Гурьева В.М. Осложнения беременности у женщин с сахарным диабетом и возможности их коррекции / Гурьева В.М., Бурумкулова Ф.Ф., Будыкина Т.С., Морохотова Л.С., Буйвало Т.А. // **Альманах клинической медицины**. – 2015. – № 37. – С. 24–31 (**перечень ВАК РФ**).

10. Гурьева В.М. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом 2-го типа / Гурьева В.М., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Морохотова Л.С., Троицкая М.В. // **Альманах клинической медицины**. – 2015. – № 37. – С. 18–23 (**перечень ВАК РФ**).

11. Тихомирова А.С. Морфологические изменения плаценты и особенности раннего неонатального периода при сахарном диабете II типа у матери / Тихомирова А.С., Морохотова Л.С., Бурумкулова Ф.Ф., Гурьева В.М., Барина И.В. // Материалы научной конференции с международным участием «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии». – М., 2016. – С. 177–178.

12. Морохотова Л.С. Влияние компенсации диабета на перинатальный исход у женщин с сахарным диабетом 2 типа / Морохотова Л.С., Гурьева В.М., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф., Троицкая М.В., Котов Ю.Б. // Материалы и постерный

доклад XVII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя». – М., 2016. – С. 71–72.

13. Тихомирова А.С. Морфологические изменения плаценты, особенности течения беременности и связь с перинатальным поражением ЦНС новорожденного при сахарном диабете 2 типа у матери / Тихомирова А.С., Морохотова Л.С., Бурумкулова Ф.Ф., Гурьева В.М., Барина И.В. // **Материалы V съезда Российского общества патологоанатомов с международным участием.** – Челябинск, 2017. – С. 326–327.

14. Гурьева В.М. Технология подбора маски в методе логических симптомов / Гурьева В. М., Котов Ю.Б., Морохотова Л.С., Семенова Т.А. // **Вестник национального исследовательского ядерного университета «МИФИ».** – 2017. – Том 6. – № 4. – С. 368–376 (**перечень ВАК РФ**).

15. Гурьева В.М. Классификация по измерениям УЗИ пациенток с угрозой гестоза / Гурьева В. М., Котов Ю.Б., Морохотова Л.С., Семенова Т.А. // **Вестник национального исследовательского ядерного университета «МИФИ».** – 2017. – Том 6. – № 6. – С. 548–554 (**перечень ВАК РФ**).

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Планирование беременности

Достижение целевых показателей гликемии (отмена пероральных противодиабетических препаратов, перевод на ИТ, рекомендации по физической активности и снижению веса).
Диагностика и лечение ХАГ, санация хронических очагов инфекции, диагностика и лечение ИППП.
Исключение возможных тератогенных факторов (лекарственные препараты, противопоказанные при беременности, курение и другое).
Регуляция менструального цикла, гормональная поддержка 2-й фазы, назначение фолиевой кислоты, антиоксидантов и препаратов йода.



Ведение беременных с СД 2 типа в I триместре

Достижение целевых показателей гликемии.
Совместное ведение беременных с СД 2 типа акушером-гинекологом, эндокринологом и терапевтом. При манифестации СД 2 типа в I триместре и показателях углеводного обмена, не соответствующих целевым, проводить скрининг в 10-14 недель с целью выявления ВПР у плода.
Еженедельный контроль массы тела. Прибавка массы тела при прегестационном ИМТ до 30 не должна превышать 3 кг, при ИМТ более 30 должна быть равна нулю или снижение массы тела.
Контроль показателей АД. По показаниям (амбулаторное измерение > 130/80 мм.рт.ст., когда более 1/3 всех измерений при самоконтроле АД > 130/80 мм.рт.ст., при проведении СМАД среднесуточные показатели > 126/78 мм.рт.ст.) следует ставить вопрос о назначении систематической гипотензивной терапии.
Профилактика ФПН (антикоагулянты, антиагреганты, метаболитические средства).



Ведение беременных с СД 2 типа во II триместре

Достижение целевых показателей гликемии.
Осмотр акушером-гинекологом 1 раз в 3 недели до 32 недель.
Еженедельный контроль массы тела. Прибавка массы тела к концу II триместра у женщин с прегестационным ИМТ менее 30 не должна превышать 7 кг, при ИМТ более 30 прибавка веса не должна превышать 3-4 кг.
Профилактика ФПН при наличии ХАГ, плохой компенсации диабета, а также выявлении признаков гиперкоагуляции и гемоконцентрации проводится в непрерывном режиме до родоразрешения (антикоагулянты, антиагреганты, метаболитические средства).
УЗИ у беременных с СД 2 типа с целью контроля роста плода и его жизнеспособности, диагностики ДФ, ФПН проводится в соответствии с приказом МЗ от 17.01. № 25н (дополнение к приказу 572н), раздел 2.8.1.



Ведение беременных с СД 2 типа в III триместре

Осмотр акушером-гинекологом не реже 1 раза в 2 недели.
Достижение целевых показателей гликемии.
Самоконтроль АД, ведение дневника самоконтроля АД.
Еженедельный контроль массы тела. Прибавка при ИМТ менее 30 не должна превышать 400 г в неделю, при ИМТ более 30 – не более 100 г в неделю или снижение веса. При более быстром наборе веса показано снижение суточной калорийности рациона с исключением разгрузочных дней! При наличии ожирения приветствуется стабилизация массы тела в течение всей беременности.
УЗИ в 36-38 для определения состояния плода, его зрелости и решения вопроса о методе родоразрешения.
Допплерометрия после 36 недель – не реже 1 раза в 5-7 дней. КТГ до 36 недель – не реже 1 раза в неделю, после 36 недель – не реже 2 раз в неделю.
При высоком риске родоразрешения до 35 недель проводить профилактику РДС новорожденного дексаметазоном, с более тщательным контролем гликемии и увеличением дозы инсулина в этот период.
Госпитализация для родоразрешения проводится в акушерские стационары 3-го уровня, при отсутствии осложнений в 36-37 недели или в более ранние сроки по показаниям.



Родоразрешение беременных с СД 2 типа

Родоразрешение при СД 2 типа целесообразно проводить не позднее 38–39 недель гестации. Показания к КС – общепринятые в акушерстве, а также тазовое предлежание плода, масса плода 4000 г и более, наличие выраженных признаков ДФ при массе плода 3600 г и более.
Подготовка к самопроизвольным родам осуществляется любыми существующими на сегодняшний день методами.
В родах проводить постоянный КТГ контроль за внутриутробным состоянием плода и характером родовой деятельности, у женщин с ожирением целесообразно применение прямой КТГ;
Контроль гликемии 1 раз каждые 2-2,5 часа, при симптомах гипогликемии – чаще. Гликемия 7,0 ммоль/л и выше требует назначения внутривенного введения короткого инсулина 2-4 ЕД ежечасно (инфузоматом или болусно) до тех пор, пока уровень гликемии не достигнет 3,9-6,9 ммоль/л.