

На правах рукописи

ЯБЛОКОВА МАРГАРИТА ЕВГЕНЬЕВНА

**ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019 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:

Шмаков Роман Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт акушерства, директор

Старцева Надежда Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института, профессор

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

Защита состоится “___” _____ 20___ 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» Министерства здравоохранения Московской области.

Автореферат разослан “___” _____ 20___ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Зайдиева Янсият Зайдилаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность темы

Рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) приводит к увеличению числа беременных, страдающих различными типами диабета. Беременность, протекающая на фоне нарушений углеводного обмена, имеет риск акушерских осложнений, который значительно выше, чем в общей популяции (Sullivan S.D., Umans J.G., Ratner R., 2011). Так же важной акушерской проблемой являются плохие перинатальные исходы от матерей с СД (Максимова О.В., 2008; Lauszus F., 2006; Takahiro S., 2014; Barbour L., 2014; Kothari D., 2014).

Одними из наиболее клинически значимых осложнений беременности при СД являются гипертензивные, такие, как гестационная артериальная гипертензия (ГАГ) и преэклампсия, которые являются одной из основных причин досрочного родоразрешения, перинатальной и материнской заболеваемости и смертности (Айламазян, Э.К. 2008; Евсюкова И.И., 2009, Старцева Н.М., 2018). Частота их при сахарном диабете в 2–4 раза выше, чем в популяции и составляет от 12,8% до 20% по данным зарубежных авторов (Sibai B.M., 2000; Ekblom P., 2001; Clausen T., 2005; Gonzalez-Gonzalez N.L., 2008; Sullivan S.D., 2011; Takahiro S., 2014). Существующие методы профилактики и лечения гипертензивных осложнений беременности мало эффективны. Поэтому для практической медицины является чрезвычайно актуальным поиск подходов, позволяющих снизить частоту ГАГ и преэклампсии у пациенток с СД.

Степень разработанности темы

В отечественной литературе отсутствуют современные данные о частоте гипертензивных осложнений беременности при различных типах СД, публикации такого рода в России изданы 20 и более лет назад. В этих работах частота гипертензивных осложнений беременности при СД составляет около 70% (Коваленко Т.С., 2000). Не установлено, каково влияние гипертензивных осложнений беременности и хронической артериальной гипертензии (ХАГ) на ее исход для плода

и новорожденного. Не разработаны прогностические факторы риска развития гипертензивных осложнений беременности при СД.

Несмотря на то, что основные звенья патогенеза преэклампсию в настоящее время изучены, остается неясным, какие именно факторы обуславливают ее высокую частоту при СД. Учитывая, что генез гипергликемии при СД 1 типа, СД 2 типа и ГСД различается, можно предположить, что и механизмы развития гипертензивных осложнений беременности при различных типах диабета различны.

В настоящее время показано, что важную роль в генезе преэклампсии играют нарушения липидного обмена и комплемента (Maged M., 2015; Brown S.H., 2016; Crovetto F., 2016; Шмаков Р.Г., 2018), которые более выражены при сахарном диабете. Однако особенности липидного обмена и функционирования комплемента у беременных с различными типами диабета при наличии или отсутствии гипертензивных осложнений не изучены.

Высокая частота гипертензивных осложнений и плохие перинатальные исходы при сахарном диабете у матери, а также отсутствие данных о генезе гипертензивных осложнений у этого контингента беременных послужили поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — улучшение исходов беременности при сахарном диабете у матери путем оптимизации подходов к профилактике и лечению гипертензивных осложнений беременности у этих женщин.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости преэклампсии и гестационной артериальной гипертензии при различных типах СД
2. Выявить факторы риска развития гипертензивных осложнений при различных типах сахарного диабета.
3. Изучить перинатальные и акушерские исходы у женщин с различными типами СД при наличии гипертензивных осложнений беременности.
4. Оценить роль нарушений липидного обмена и активности комплемента в патогенезе гипертензивных осложнений у беременных с СД.
5. Разработать алгоритм ведения и наблюдения беременных с СД.

Научная новизна исследования

Показано значение нарушений липидного обмена в патогенезе гипертензивных осложнений беременности при сахарном диабете

Впервые оценена активность системы комплемента у беременных с СД.

Показана прогностическая значимость ТАГ в развитии гипертензивных осложнений беременности при всех типах сахарного диабета.

Предложена концепция механизма развития гипертензивных осложнений беременности при недостаточной компенсации диабета.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенной работы выявлены факторы риска развития гипертензивных осложнений у беременных с различными типами СД, оптимизирован подход к прогнозированию, профилактике и ведению данного контингента беременных, что в свою очередь позволило улучшить перинатальные исходы.

Методология и методы исследования

Для реализации поставленной цели и задач ретроспективно обследованы 1124 беременные и 250 проспективно. Исследование проводилось на базе ГБУЗ МО МОНИИАГ за период с 2012 по 2017 гг. В основу деления на группы проспективно обследованных пациенток был положен тип сахарного диабета. I группа – 147 пациенток с ГСД, II группа – 67 пациенток с СД 1 типа, III группа – 36 пациенток с СД 2 типа. Для исследования была сформирована контрольная группа состоящая из 30 пациенток без экстрагенитальных заболеваний и физиологично протекающей беременностью. Так же среди проспективно обследованных беременных были выделены 3 подгруппы в зависимости от типа гипертензивного осложнения. 1 подгруппа – 56 беременных с ХАГ, 2 подгруппа – 28 пациенток с ГАГ, 3 подгруппа – 26 пациенток с ПЭ.

Объем обследования включал стандартные клинические, лабораторные, ультразвуковые и морфологические методы исследования. Исследование показателей

липидного обмена и системы комплемента было проведено у 73 пациенток из основной группы и у 30 пациенток контрольной группы.

Положения, выносимые на защиту:

1. У беременных с сахарным диабетом 2 типа частота ХАГ в 2 раза выше чем при других формах нарушений углеводного обмена, в связи с чем данная категория пациенток должна относиться к группе высокого риска.
2. Частота ПЭ при всех формах прегестационных нарушений углеводного обмена в 2 раза выше чем при ГСД.
3. Нарушение углеводного обмена сопровождается повышенной активацией системы комплемента. Увеличение активности системы комплемента в 1,5-2 раза является патогенетически значимым гуморальным нарушением характерным для присоединения ПЭ у такой группы пациенток и это обуславливает высокую частоту гипертензивных осложнений среди беременных с СД.
4. Возможная схема патогенеза гипертензивных осложнений беременности при СД: недостаточная компенсация углеводного обмена с частыми гипергликемиями приводит к гликированию ЛПНП, что приводит к гиперактивации системы комплемента и формированию МАК, и в последующем вызывает поражение эндотелия, характерное для преэклампсии. Кроме того, гипергликемия приводит к инактивации CD59, который ингибирует образование МАК, что является дополнительным фактором развития преэклампсии.
5. Возможной причиной высокой частоты ПЭ у пациенток с сахарным диабетом является увеличение уровня триацилглицеринов(ТАГ), которое характерно для больных СД.

Степень достоверности и апробации результатов

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет статистической обработки материала непараметрическими методами (U-критерии Манна-Уитни, Уилкоксона, 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 VIII Всероссийском диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века» (Москва, 2018 г.), III Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весенние чтения» (Москва, 2018г), XXV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2018г), Российской научно-практической конференции с международным участием «Снегиревские чтения» (Москва, 2018 г.), международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы нефрологии и заместительной почечной терапии» (Москва-Тверь-Москва, 2018 г.), конгрессе Open Issues ^[17] ~~SEF~~ in Thrombosis and Hemostasis (Санкт-Петербург, 2018).

Апробация диссертации состоялась на заседании Учёного Совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 5 июня 2018 года.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором предложена концепция диссертационного исследования, по результатам которого была разработана возможная схема патогенеза преэклампсии при СД. Автором лично проведен сбор клинического материала, анализ анамнестических данных, клинических наблюдений и результатов исследования за период с 2015 по 2017 годы, а также участие в обследовании, ведении беременности и родоразрешении пациенток с различными типами нарушений углеводного обмена. Автором лично создана электронная база медицинских данных, так же выполнена часть статистической обработки, написание и оформление диссертации.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение.

Результаты диссертации внедрены в практику и используются в акушерских и научно-консультативном отделениях ГБУЗ МО МОНИИАГ, отделении терапев-

тической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ, родовспомогательных и терапевтических учреждениях Московской области.

Публикации

По результатам выполненных исследований опубликовано 6 печатных работ, 3 из них – в научных журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Минобрнауки РФ. По материалам диссертации получен патент на изобретение: Способ оценки характера аутоиммунной реакции организма человека на множественно модифицированные липопротеины низкой плотности в литическом тесте.

Структура и объем диссертации

Диссертация написана на русском языке, изложена на 158 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 327 источников, из них 147 отечественных и 180 зарубежных. Диссертация содержит 27 таблиц, 33 рисунка и 1 алгоритм ведения беременности при сахарном диабете различных типов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Обследование, лечение и родоразрешение беременных с СД проводилось на базе отделений ГБУЗ МО МОНИИАГ. С целью решения поставленных задач всем пациенткам проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование, а также проведен анализ показателей липидного обмена и активности системы комплемента.

Для диагностики ожирения и определения его степени использовали критерии ВОЗ (1997г.) на основании вычисления предгравидарного ИМТ по формуле Кетле.

Оценка тяжести ПЭ проводилась на день родоразрешения по данным заключительного диагноза, в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями МЗ РФ (2016 г.). Общеклиническое обследование беременных осуществляли в клинико-диагностической лаборатории МОНИИАГ (руководитель – д.м.н. Т.С. Будыкина). Определение множественно-модифицированных ЛПНП (ммЛПНП) проводили спектрофотометрическим методом, определение общей активности системы комплемента проводилось серологическим методом в клинической лаборатории ФГБУ МЗ РФ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» (руководитель лаборатории к.х.н. Шойбонов Б.Б.). УЗ-исследования проводили в лаборатории пренатальной диагностики ГБУЗ МО МОНИИАГ (руководитель – д.м.н. М.А. Чечнева).

За период с 2012 по 2017 гг. были проанализированы особенности течения беременности и ее исходы у 1124 женщин ретроспективно и 250 женщин проспективно (основная группа). Возраст обследованных на момент наступления беременности колебался от 18 до 43 лет, медиана 29 года (26; 32).

Основная группа была разделена на три в зависимости от вида нарушений углеводного обмена:

I группа состояла из 147 беременных с ГСД. Инсулиноterapia проводилась 59 пациенткам, 88 пациенткам была назначена диета с целью коррекции углеводного обмена;

II группа состояла из 67 беременных с СД 1 типа. Длительность заболевания СД составила от 6 до 16 лет у 50%;

III группа состояла из 36 беременных с СД 2 типа. Длительность заболевания СД составила от 1 до 5 лет.

Контрольную группу составили 30 беременных в возрасте 25–40 лет, без гипертензивных осложнений и СД, а также с нормальной массой тела, оцененной с помощью ИМТ.

В основной группе нами были выделены 3 подгруппы для определения факторов риска развития гипертензивных осложнений у пациенток с различными типами СД. Мы разделили беременных на подгруппы в зависимости от типа

гипертензивных осложнений: 1а подгруппа- беременность протекала на фоне ХАГ – 33 пациентки (50%). 2а подгруппа: беременность протекала с ГАГ – 16 пациенток (24%). 3а подгруппа – пациентки с ПЭ – 17 женщин (26%), в этой подгруппе у 6 пациенток ПЭ развивалась на фоне ХАГ.

Также была выделена группа беременных с тяжелой ПЭ в анамнезе и СД (18 наблюдений), которым проводилась профилактика ПЭ путем назначения прямых антикоагулянтов. Были проанализированы исходы беременности в зависимости от сроков начала профилактической терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ течения беременности у 1124 беременных с различными формами нарушения углеводного обмена показал, что частота развития ПЭ при ГСД - 4,3%, при 1 типе СД 10% и 12% при 2 типе СД. ХАГ встречалась при ГСД у 13%, при СД 1 типа у 12% и у 36% при 2 типе СД. По литературными данными, ПЭ выявляется, в 2,9–3,7% беременностей с ГСД (Павлюкова С.А. 2006г.), по данным зарубежных авторов при прегестационных формах СД частота колеблется от 6 до 66% (Bellamy L., Casas J.P., Hingorani A.D., Williams D.J. 2007; Sibai V.M., Caritis S., Hauth J., 2009).

Распределение беременных основной группы по возрасту в исследуемых подгруппах было практически однородным, однако у 30% пациенток с гипертензивными осложнениями возраст был старше 36 лет (медиана 37,1 $p=0,05$, рис. 1). Согласно данным российских авторов так же отмечается данная корреляция (Гурьева В.М., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Морохотова Л.С., Троицкая М.В., 2015).

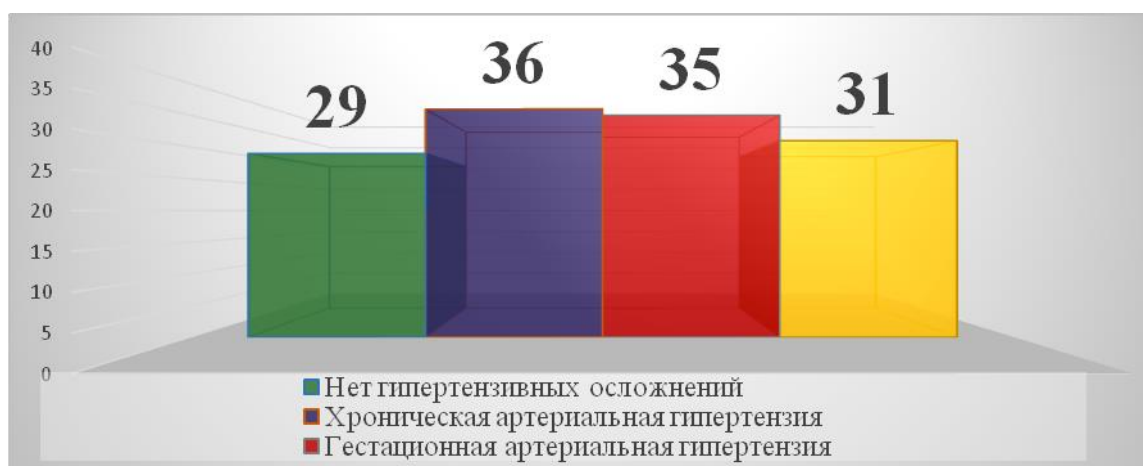


Рисунок 1. Возраст пациенток при гипертензивных осложнениях (медиана).

При ГСД и СД 2 типа отмечается более старший возраст пациенток по сравнению с 1 типом СД (табл. 1).

Таблица 1. Распределение по возрасту пациенток с различными типами сахарного диабета

Группы	Возраст				
	<20 лет (%)	20–25 лет (%)	26–30 лет (%)	31–35 лет (%)	>36 лет (%)
ГСД	1 (0,7%)	11 (7,5%)	48 (31,8%)	49 (33%)	40 (27%)
СД 1	1 (1,5%)	14 (20,5%)	28 (41%)	18 (27%)	6 (9%)
СД 2		2 (5,5%)	6 (16,5%)	12 (33,5%)	16 (44,5%)

Во всех группах отмечалась высокая частота экстрагенитальных заболеваний. Стоит отметить большое количество женщин с ожирением и избыточной массой тела при ГСД (67,5%) и СД 2 типа (100%) $p < 0,05$.

При сравнительном анализе выявлено, что беременность протекала на фоне ожирения и избыточной массы тела при ГСД у 67,5% женщин, при СД 1 типа у 7% (рис. 2). При 2 типе СД у 66,5% было ожирение и у 33,5% избыточная масса

тела. Среди экстрагенитальной патологии у пациенток с СД 1 типа наиболее частой патологией было наличие хронического пиелонефрита у 28,3%.



Рисунок 2. Экстрагенитальные заболевания у пациенток с сахарным диабетом (в % %).

Акушерский анамнез в сравниваемых подгруппах характеризовался высокой частотой досрочного родоразрешения (19,2%), задержка внутриутробного развития (ЗВУР) и/или гипотрофии (19,2%), диабетической фетопатией (19%) у пациенток с ПЭ ($p < 0,05$). Таким образом, увеличение возраста, зачатие на фоне ожирения, хроническая болезнь почек (ХБП) являются факторами риска развития гипертензивных осложнений беременности у пациенток с СД, что не противоречит данным литературы (Костенко И.В., 2011; Гурьева В.М., Бурумкулова Ф.Ф., 2015).

При всех видах нарушения углеводного обмена отмечались неблагоприятные признаки его влияния на плод. Диабетическая фетопатия при ГСД встречалась у 15,6%, при 1 типе СД 38,8% и у 16,7% при 2 типе. ФПН осложняла течение беременности у 18,4 % беременных с ГСД, у 25% с 1 типом СД и у 22% пациенток с 2 типом СД. Согласно данным литературы диабетическая фетопатия встречается у 40–60% беременных с ГСД и у 75% при СД 1 типа (Петрухин В.А., 2007; Нейман Е. Г., 2014).



Рисунок 3. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с СД при различных гипертензивных осложнениях (в%%).

Показанием к досрочному родоразрешению в основной группе было только развитие тяжелой ПЭ (рис. 3), в 19,2% наблюдений. По данным российских авторов (Сюндюкова Е. Г., Медведев 2013) частота преждевременных родов при ПЭ у пациенток без СД составляет 27%, что согласуется с нашими данными. При ПЭ перинатальные осложнения (диабетическая фетопатия и ЗВУР и/или гипотрофия плода) встречались достоверно чаще, чем при других формах гипертензивных осложнений ($p < 0,05$, рис. 3) и составили 18 и 19,2% соответственно.

Таким образом, среди всех гипертензивных осложнений беременности при СД наиболее неблагоприятным является ПЭ, так как она сопровождается высокой частотой досрочного родоразрешения и перинатальных осложнений.

При исследовании показателей липидного спектра (табл. 2) не отмечалось достоверных отличий в уровне общего холестерина между пациентками с СД и здоровыми беременными и не было разницы между группами с различными формами нарушения углеводного обмена.

Уровень холестерина не менялся при появлении гипертензивных осложнений, даже в группе пациенток с ХАГ. По мнению Sanchez-Vera I, 2007 г., уровень холестерина увеличен при ПЭ, по другим работам (Forest J.C. 2008; Бородачев Е.Н., 2013) – не изменен.

Таблица 2. Показатели липидного обмена у беременных с сахарным диабетом

	Контрольная группа			ГСД			СД 1			СД 2		
	Me	Q ₁	Q ₃	Me	Q ₁	Q ₃	Me	Q ₁	Q ₃	Me	Q ₁	Q ₃
Х-н (ммоль/л)	6,37	5,6	7,6	6,7	5,7	8,5	7,1	6,2	8,5	6,2	4,8	7,78
ТАГ (ммоль/л)	1,08 *	0,79	1,3	1,8*	1,2	2,1	1,3*	1,0	2,0	2,3*	1,5	2,8
ммЛПНП (ЕД)	16,3 *	20,9	28,5	29,5	24	38,7	28,4	19,7	39,5	30,4	20,85	39,9
Окисленные ЛПНП (ЕД)	0	0	0,04	0,00 5	0	0,03	0,03	0	0,09	0,01	0	0,03

Примечание: Me – медиана, Q₁ – 25 перцентиль, Q₃ – 75 перцентиль; * – p<0,05.

Значимые изменения между группами выявлены при исследовании уровня ТАГ (табл. 2). При всех формах диабета отмечалось достоверное увеличение ТАГ и ммЛПНП по сравнению со здоровыми беременными (при ГСД ТАГ p=0,0001, ммЛПНП p=0,02, при СД 1 типа ТАГ p=0,007, ммЛПНП p=0,02, при СД 2 типа ТАГ p=0,00001, ммЛПНП p=0,009).

Повышение уровня ТАГ в этой группе может быть связано как с гипергликемией, так и с недостатком инсулина и преобладанием процессов липолиза и высвобождением в кровеносное русло ТАГ. Высокий уровень ммЛПНП, возможно, обусловлен гипергликемией и химической модификацией ЛПНП.

При СД 2 типа имел место самый высокий показатель ТАГ среди других формах нарушений углеводного обмена (p=0,006). Можно предположить, что именно это является одной из причин самой высокой частоты ПЭ среди всех пациенток с СД.

Одинаково высокий уровень ммЛПНП при всех формах СД по сравнению с контрольной группой позволяет предположить их происхождение путем гликиро-

вания ЛПНП. Отличий в уровне ммЛПНП при различных типах сахарного диабета (табл. 2) не отмечалось, однако этот показатель достоверно ($p < 0,05$) увеличился при клинических проявлениях ПЭ (табл. 3).

Таблица 3. Показатели липидного обмена у пациенток основной группы в зависимости от вида гипертензивного осложнения беременности

	Контрольная группа			ХАГ			ГАГ			ПЭ		
	Me	Q ₁	Q ₃	Me	Q ₁	Q ₃	Me	Q ₁	Q ₃	Me	Q ₁	Q ₃
Х-н (ммоль/л)	6,6	5,7	8,2	6,8	5,6	8,3	6,4	5,7	7,1	6,3	5,4	8,2
ТАГ (ммоль/л)	1,18*	0,9	1,6	1,5	1,2	2,1	1,8	1,2	2,7	1,8	1,2	2,5
ммЛПНП (ЕД)	23,4*	18	35	28	22	35	24,7	19,7	38	33,5*	20,8	54,5
Оксисленные ЛПНП (ЕД)	0	0	0,03	0,0	0,01	0,06	0,02	0	0,04	0,01*	0	0,03

Примечание: Me – медиана, Q₁ – 25 перцентиль, Q₃ – 75 перцентиль; * – $p < 0,05$.

Как видно из табл. 3, все формы гипертензивных осложнений беременности при СД не сопровождались в изменениях в уровне холестерина по сравнению с группой контроля, но уровень ТАГ был достоверно выше при всех формах гипертензии, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Причем наиболее выраженным это повышение было при ГАГ и ПЭ. Взаимосвязь между повышенным уровнем ТАГ и ПЭ отмечена многими авторами (Brown S.H., Eather S.R., 2016; G. Ray, 2016; Baumfeld Yael, 2018).

Установлено статистически значимое повышение ммЛПНП при ПЭ ($p < 0,05$). Данное наблюдение подтверждает концепцию о том, что хроническая гипергликемия, приводящая к высокой концентрации ммЛПНП, может являться один из пусковых моментов развития ПЭ (Bossola M., 2011; Бородачев Е.Н., 2013).

Таким образом, можно предложить следующую концепцию патогенеза – развития гипертензивных осложнений при беременности у женщин с СД различных типов, которая основывается на следующих механизмах:

– гипергликемия приводит к образованию модифицированных ЛПНП, которые захватываются макрофагами, преобразуются в пенистые клетки и повреждают эндотелий, вызывая ПЭ;

– у пациенток с сахарным диабетом за счет гликирования факторов, регулирующих активацию комплемента, происходит их инактивация и увеличение активности комплемента, что приводит к аутовоспалению, и в последующем к ПЭ;

– увеличение модифицированных ЛПНП может вызвать окислительный стресс через эндотелиальную дисфункцию, то есть, уменьшение выработки простагличина, что негативно влияет на процесс инвазии трофобласта и в последующем приводит к плацента-ассоциированным осложнениям (ПЭ, декомпенсации ФПН, острой гипоксии плода).

Полученные результаты говорят о важной роли ТАГ, но не холестерина в патогенезе ПЭ, Можно предположить, что в развитии ПЭ имеет значение не столько наличие ХАГ, сколько наличие прегестационного диабета и возможно, нарушения липидного обмена, воздействующие именно в ранние сроки гестации, поскольку ГСД развивается, как правило, после 15–20 недель гестации. Наши данные подтверждают, что формирование ПЭ происходит в ранние сроки гестации за счет воздействия неблагоприятных факторов таких как: гипергликемия и нарушения липидного обмена, характерные для больных с диабетом. Высокую частоту ПЭ при СД можно связать именно с повышением уровня ТАГ и хронической гипергликемией.

Одинаково высокие показатели ммЛПНП при всех формах СД говорят об общности их модификации. Увеличение гликированных ммЛПНП при ПЭ, возможно является одним из ключевых моментов ее патогенеза. Также можно предполагать, что недостаточная компенсация диабета в первой половине беременности может приводить к развитию ПЭ.

При всех видах нарушений углеводного обмена отмечался высокий уровень общей активности системы комплемента по сравнению с беременными без СД. При СД 2 типа имел место самый высокий уровень общей активности системы комплемента по сравнению с группой сравнения ($p=0,003$), с беременными с ГСД

($p=0,003$) и СД 1 типа ($p=0,03$) и составлял 94%(таблица 4). Можно предположить, что это связано с высоким процентом женщин с ожирением в этой группе, так как жировая ткань является источником ацетилирования стимулирующего белка, который идентичен одной из фракций комплемента (С3а). При ГСД общая активность системы комплемента была достоверно ниже чем при СД 1 типа $p=0,05$.

Таблица 4. Общая активность системы комплемента у беременных с сахарным диабетом

	Контрольная группа			ГСД			СД 1			СД 2		
	Me	Q ₁	Q ₃	Me	Q ₁	Q ₃	Me	Q ₁	Q ₃	Me	Q ₁	Q ₃
Общая активность СК %	51*	27	65	68*	20	63	82,5*	63	91	94*	81	98

Примечание: Me – медиана, Q₁ – 25 перцентиль, Q₃ – 75 перцентиль; * – $p<0,05$.

При анализе активности системы комплемента у беременных при различных видах гипертензивных осложнений установлено, что самая высокая активность системы комплемента имела место при ХАГ ($p=0,002$) по сравнению с контрольной группой (таблица 5).

Таблица 5. Показатели системы комплемента у беременных с СД и в контрольной группе при различных формах гипертензивных осложнений

	Контрольная группа			ХАГ			ГАГ			ПЭ		
	Me	Q ₁	Q ₃	Me	Q ₁	Q ₃	Me	Q ₁	Q ₃	Me	Q ₁	Q ₃
Общая активность СК %	57*	26	80	86	69	94	82	62	93	82	55	93

Примечание: Me – медиана, Q₁ – 25 перцентиль, Q₃ – 75 перцентиль; * – $p<0,05$ во всех группах по сравнению с контрольной, СК-система комплемента.

Высокая активность системы комплемента у беременных при всех формах СД позволяет предположить, что гипергликемия ведет к инактивации фактора CD59, регулирующему формирование МАК при активации комплемента (Brownlee M.2015).

Таким образом, высокая активность системы комплемента, особенно при прегестационных формах СД, может быть одной из причин высокой частоты преэклампсии у этого контингента беременных.

С целью профилактики гипертензивных осложнений антикоагулянтная терапия проводилась 18 пациенткам с тяжелой ПЭ в анамнезе и СД, из них 3 (16%) пациентки получали нефракционированный гепарин и 15 (84%) фракционированный. Начало гепаринотерапии было в I триместре у 14 пациенток, у 2 в прегравидарном этапе и у 2 в III триместре. У всех пациенток был подкожный метод введения. Максимальная суточная доза варьировала от 10 до 20 тысяч ЕД.

Установлено, что среди пациенток, получающих гепарин, умеренная ПЭ возникла в лишь в 2 (10,6%) наблюдениях у пациенток с началом гепаринотерапии в III триместре, но данное осложнение не явилось показанием к досрочному и абдоминальному родоразрешению. Тяжелой ПЭ у пациенток, получающих гепарин не было. При статистическом анализе выявлено, что применение гепарина у таких пациенток достоверно снижает частоту тяжелых ПЭ ($p=0,001$). Наши данные подтверждают целесообразность назначения антикоагулянтов беременным в ранние сроки гестации и входящим в группу риска развития гипертензивных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При всех формах СД отмечается высокая частота гипертензивных осложнений беременности, причем самый высокий процент этих осложнений имеет место при прегестационных формах. Значимую роль в патогенезе ПЭ и при СД играют нарушения липидного обмена, повышение ТАГ может служить прогностическим маркером развития ПЭ и требует назначения профилактической терапии. Повышенная активность системы комплемента, которая отмечается при СД, также яв-

ляется одним из факторов развития ПЭ. Данные о высоком уровне ммЛПНП при ПЭ косвенно свидетельствуют о важной роли хронической гипергликемии в развитии ПЭ. Назначение прямых антикоагулянтов у беременных с СД при высоком риске развития ПЭ, позволяет эффективно профилактировать развитие этого осложнения.

ВЫВОДЫ

1. Частота развития ПЭ при ГСД 4,3%, при СД 1 типа 10% и 12% при СД 2 типа. ГАГ развивается у 11% пациенток с ГСД, у 8% при СД 1 типа и у 9% женщин с СД 2 типа. ХАГ встречается при ГСД у 13%, при СД 1 типа у 12% и у 36% при 2 типе СД.
2. Факторами риска развития гипертензивных осложнений беременности у пациенток с СД являются: возраст старше 36 лет, наличие ХБП ($p<0,05$).
3. Увеличение ТАГ в сыворотке более чем 1,6 ммоль/л во время беременности является фактором риска развития гипертензивных осложнений беременности при всех типах СД ($p=0,01$).
4. Среди всех гипертензивных осложнений беременности наиболее неблагоприятный с перинатальных позиций является ПЭ, при которой преобладает досрочное родоразрешение (19,2%), ЗВУР и/или гипотрофия (19,2%) и диабетическая фетопатия (19%) ($p<0,05$).
5. У пациенток с СД во время беременности отмечается повышенная активность системы комплемента по сравнению с беременными без СД и без гипертензивных осложнений. Присоединение ПЭ и ГАГ сопровождается еще большим увеличением активности комплемента (в 1,5–2 раза).
6. Применение гепарина у пациенток с СД достоверно снижает риск развития гипертензивных осложнений беременности при назначении его в I триместре ($p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Беременным с прегестационными формами диабета и наличии ХБП и/или пиелонефрита необходима профилактика ПЭ.
2. В профилактике ПЭ при СД важное значение имеет компенсация диабета, начиная с предгравидарного этапа и на протяжении всей беременности.
3. На этапе планирования беременности или в I триместре целесообразно определение ТАГ. При уровне более 1,6 ммоль/л беременная относится в группу высокого риска развития ПЭ.
4. При ведении беременных группы высокого риска развития ПЭ следует: проводить тщательный контроль показателей АД (ведение дневника самоконтроля АД, суточное мониторирование АД), по показаниям гипотензивная терапия, регулярный контроль суточной протеинурии, а также профилактическое назначение антикоагулянтов и антиагрегантов.
5. С целью профилактики ПЭ применение гепарина целесообразно начинать с I-го или начала II триместра.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Планирование беременности при прегестационном диабете

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.
 Исключение возможных тератогенных факторов (лекарственные препараты, противопоказанные при беременности, курение и другое).
 Обследование липидного профиля, при ТАГ больше 1,6 ммоль/л целесообразно назначение антикоагулянтов, антиагрегантов.
 Регуляция менструального цикла, гормональная поддержка 2-й фазы, назначение фолиевой кислоты, антиоксидантов и препаратов йода.



Ведение беременных с СД в I триместре

Достижение целевых показателей гликемии.
 Совместное ведение беременных с СД акушером-гинекологом, эндокринологом и терапевтом.
 При не соответствии целевым значениям показателей углеводного обмена или манифестации СД в I триместре проводить скрининг в 10-14 недель с целью выявления ВПР у плода. Еженедельный контроль массы тела.
 Определение уровня ТАГ, при показателях больше 1,6 ммоль/л целесообразно назначение антикоагулянтов и антиагрегантов.
 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, метаболические средства).



Ведение беременных с СД 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.
 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.
 Контроль суточной протеинурии 1 раз в 3 недели.
 УЗИ у беременных с СД 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 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 целесообразна 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. Кардиотокография 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

Родоразрешение при СД с гипертензивными осложнениями целесообразно проводить не позднее 38-39 недель гестации. Показания к кесареву сечению – 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 еже часно (инфузоматом или болюсно) до тех пор, пока уровень гликемии не достигнет 3,9-6,9 ммоль/л.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Гурьева В.М. Тяжелая преэклампсия и мутация в гене HNF4A (MODY1): клиническое описание / Гурьева В.М., Яблокова М.Е., Бурумкулова Ф.Ф., Зубкова Н.А., Тюльпаков А.Н. // Альманах клинической медицины. – 2018. – №46(3). – С. 282–288 (**перечень ВАК РФ**).
2. Guryeva V. Low-Molecular Weight Heparin for Prevention of Severe Preeclampsia – not only the anticoagulant action? / Guryeva V., Yablokova M., Budikina T., Shoybonov B. // The Congress on Open Issues in Thrombosis and Hemostasis 2018 jointly with the 9-th Russian Conference on Clinical Hemostasiology and Hemorheology. Saint-Petersburg, Russia, 4-6 October 2018. The book of abstracts. P. 88–89.
3. Гурьева В.М. Математический метод диагностики преэклампсии по суточным кривым артериального давления и частоты пульса / Гурьева В.М., Котов Ю.Б., Семенова Т.А., Яблокова М.Е. // Вестник Национального исследовательского ядерного университета «МИФИ». – 2018. – Вып. 7. – № 5. – С. 424– 432 (**перечень ВАК РФ**).
4. Яблокова М.Е. Первое описание гестационного сахарного диабета и hellp синдрома у пациентки с мутацией в гене HNF4A (MODY1) / Яблокова М.Е., Гурьева В.М., Бурумкулова Ф.Ф., Тюльпаков А.Н., Петрухин В.А., Зубкова Н.А. // Материалы III Всероссийского эндокринологического конгресса с международным участием. Москва, 1-4 марта 2017 . – С. 61.
5. Яблокова М.Е. Некоторые аспекты патогенеза гипертензивных осложнений у беременных с различными типами сахарного диабета / Яблокова М.Е., Гурьева В.М., Шойбонов Б.Б. // Материалы VIII Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет – пандемия XXI века». Москва, 28 февраля – 3 марта 2018 г. – С. 557–558.
6. Лысенко С.Н. Клиническое значение оценки гемодинамики в артерии пуповины плода для диагностики диабетической фетопатии / Лысенко С.Н., Бурумкулова Ф.Ф., Чечнева М.А., Петрухин В.А., Гурьева В.М., Панов А.Е., Яблокова

М.Е. // Лечение и профилактика. – 2018. – Т. 8. – № 2. – С. 5– 8. (**перечень ВАК РФ**).