

## ВОЗМОЖНЫЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ФЕТОПАТИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Новопашина Г. Н., Мочалова М. Н., Ахметова Е.С., Мудров В.А.

*ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», Чита, e-mail: mudrov\_viktor@mail.ru*

Рациональное ведение беременности у женщин с сахарным диабетом, в том числе и гестационным, относится к наиболее трудным разделам акушерства и эндокринологии, поскольку неконтролируемая гипергликемия является основой для развития патологических состояний как у матери, так и у плода. Около 40 % беременных с сахарным диабетом нуждаются в инсулинотерапии. Однако зачастую инсулинотерапия проводится несвоевременно, что выражается в основном в диабетической фетопатии, при которой увеличивается частота родового травматизма, перинатальной смертности и заболеваемости. Типичными проявлениями фетопатии являются задержка роста и макросомия плода. Антенатальные мероприятия, направленные на диагностику и последующую коррекцию фетопатии, требуют инновационных подходов, внедрение которых оптимизирует тактику ведения пациенток с гестационным сахарным диабетом.

Ключевые слова: диабетическая фетопатия, макросомия плода, задержка роста плода, сахарный диабет, гестационный сахарный диабет.

## PREDICTION OF FETOPATHY IN PREGNANT WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES

Novopashina G. N., Mochalova M. N., Akhmetova E. S., Mudrov V. A.

*SBEI HPE Chita State Medical Academy, Chita, e-mail: mudrov\_viktor@mail.ru*

Rational pregnancy's management in women with diabetes, including gestational, is one of the most difficult sections of obstetrics and endocrinology, because uncontrolled hyperglycemia is the basis for the development of mother's and fetus's pathological condition. About 40 % of pregnant women with diabetes require insulin therapy. However, insulin therapy is often delayed, which is expressed primarily in diabetic fetopathy, which increases the frequency of birth injury, perinatal mortality and morbidity. Typical manifestations of fetopathy are delayed growth and macrosomia of the fetus. Antenatal interventions aimed at the diagnosis and subsequent correction of fetopathy, require innovative approaches, implementation of which optimizes the tactics of management of patients with gestational diabetes mellitus.

Keywords: diabetic fetopathy, fetal macrosomia, fetal growth retardation, diabetes, gestational diabetes.

Сахарный диабет – группа метаболических (обменных) заболеваний, сопровождающихся гипергликемией вследствие дефектов секреции инсулина, нарушения действия инсулина или сочетания этих факторов [4]. Гиперинсулинемия плода – причина таких осложнений, как диабетическая фетопатия, ингибирование синтеза сурфактанта в лёгких плода, респираторный дистресс-синдром новорождённых, неонатальная гипогликемия [2]. При фетопатии увеличивается частота родового травматизма, перинатальной смертности и заболеваемости [3]. Типичными проявлениями фетопатии являются задержка роста и макросомия плода. Современные методы исследования и рациональная тактика ведения беременности у женщин с сахарным диабетом привели к снижению перинатальной смертности. Однако, несмотря на эти достижения, в настоящее время отсутствуют достоверные способы прогнозирования таких форм диабетической фетопатии, как задержка роста и макросомия плода [1, 2, 9].

## **Цель работы**

Совершенствование методов прогнозирования задержки роста и макросомии плода у беременных с гестационным сахарным диабетом на основе комплексной оценки данных лабораторных и инструментальных методов обследования.

## **Материалы и методы**

На базе ГУЗ «Городской родильный дом» и Перинатального центра ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы за 2013–2016 гг. проведен про- и ретроспективный анализ 100 историй родов, которые были разделены на 3 группы: 1-я группа – 20 беременных с гестационным сахарным диабетом и макросомией плода, 2-я группа – 60 беременных с гестационным сахарным диабетом без фетопатии, 3-я группа – 20 беременных с гестационным сахарным диабетом и задержкой роста плода. Группы сопоставимы по возрасту, паритету родов и сроку гестации. Критериями для постановки диагноза гестационного сахарного диабета явились рекомендации Российского национального консенсуса «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [9]. Средняя масса плодов при рождении в 1 группе составила  $4246 \pm 204$  гр, во 2 группе –  $3157 \pm 154$  гр ( $p < 0,05$ ), в 3 группе –  $2015 \pm 189$  гр ( $p < 0,05$ ).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (10-й и 90-й процентиля), средней величины и доверительного интервала. Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна – Уитни, три – с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения  $p$ . Для оценки статистически значимых различий полученных данных использовали критерий Стьюдента, критический уровень значимости ( $p$ ) принимался меньшим или равным 0,05. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Анализ прогностических моделей провели с помощью линейной пошаговой регрессии в программе SPSS Statistics Version 17.0. В последующем рассчитывали скорректированный коэффициент детерминации, показывающий долю объясняемой зависимости. Для определения диагностической ценности прогностической модели использовалась ROC-кривая с последующим определением площади под ней [5].

## **Результаты исследования**

В 1 группе в 85 % (17) случаев роды произошли на сроке 38 недель, во 2 группе – в 75 % (45), в 3 группе – в 65 % (13). У 60 % (12) женщин 1 группы роды произошли плодом мужского пола, во 2 группе соотношение рожденных мальчиков и девочек соответствовало

45 % (27) и 55 % (33), в 3 группе – 40 % (8) и 60 % (12) соответственно. Число первобеременных женщин составило 20 %, повторнобеременных – 80 % исследуемых. При изучении структуры экстрагенитальных заболеваний в 1 группе превалировало алиментарно-конституциональное ожирение (АКО) – 55 % (11), во 2 и 3 группах АКО составило 30 % (18) и 10 % (2) соответственно ( $p < 0,05$ ). Среди осложнений беременности преэклампсия встречалась у 15 % (3) пациенток с макросомией плода, у 10 % (6) женщин без фетопатии и у 30 % (6) беременных с гестационным сахарным диабетом и задержкой роста плода ( $p < 0,05$ ). Частота гестационных отеков в 1 группе обследуемых в 3 раза превышала таковые показатели во 2 и 3 группах ( $p < 0,05$ ).

Средний уровень глюкозы венозной крови натощак за время обследования у пациенток 1 группы составил  $5,86 \pm 0,19$ , во 2 группе –  $5,16 \pm 0,27$ , в 3 группе –  $5,44 \pm 0,12$ . Проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) у женщин обследуемых групп отражено в таблице 1.

Таблица 1

Концентрация глюкозы плазмы венозной крови женщин обследуемых групп при проведении перорального глюкозотолерантного теста

Концентрация глюкозы венозной крови беременных (ммоль/л)	1 группа	2 группа	3 группа
Через 1 час	$11,6 \pm 0,21$	$10,2 \pm 0,35$	$10,8 \pm 0,17$
Через 2 часа	$8,4 \pm 0,25$	$8,1 \pm 0,32$	$9,3 \pm 0,22$
Через 3 часа	$6,0 \pm 0,27$	$5,4 \pm 0,29$	$6,8 \pm 0,2$

По результатам 3-х часового глюкозотолерантного теста можно предположить, что у беременных 3 группы в ответ на постоянно повышенный базальный уровень глюкозы материнской крови развивается инсулиновая недостаточность поджелудочной железы плода за счет истощения  $\beta$  – клеток островков Лангерганса, что и определяет последующую задержку роста плода. У пациенток 2 группы имеется стабильный уровень гипергликемии, который в большей степени является пороговым, нежели патологическим. Причиной же макросомии плода является его гиперинсулинемия в ответ на повышение уровня глюкозы материнской крови. Инсулин помимо гипогликемического свойства обладает анаболическим и митогенным эффектами, которые и определяют увеличение массы плода. Гипогликемический же эффект выражается в стабильном и планомерном снижении концентрации глюкозы крови у женщин 1 группы.

Инструментальное исследование включало проведение ультразвуковой плаценто- и фетометрии, а также ультразвуковой доплерографии. Биометрические показатели плода позволяли диагностировать задержку роста или его макросомию [6]. Однако

прогностическая значимость фетометрических критериев стремилась к нулю ( $p > 0,05$ ). Проведение ультразвуковой плацентометрии у женщин обследуемых групп отражено в таблице 2 [10].

Таблица 2

Средний объем плацент у беременных обследуемых групп,  
определенный путем ультразвуковой плацентометрии

Срок беременности	Объем плаценты, см <sup>3</sup> *		
	Исследуемые группы		
	1 группа	2 группа	3 группа
14	126,7	111,2	75,6
15	135,3	118,3	79,3
16	144,8	126,0	83,4
17	166,0	133,9	87,8
18	194,3	139,1	93,1
19	226,7	145,4	99,6
20	258,4	150,4	109,2
21	277,2	163,3	111,5
22	294,4	179,4	118,3
23	315,4	183,5	125,7
24	343,1	199,2	127,3
25	360,3	212,6	132,4
26	388,3	216,4	136,9
27	395,6	221,3	143,1
28	413,2	228,1	149,3
29	430,7	236,5	155,8
30	448,8	246,2	162,0
31	465,2	257,1	172,4
32	482,7	271,3	178,9
33	500,3	288,8	185,3
34	527,5	310,5	191,8
35	555,6	333,4	207,3
36	570,2	339,3	218,2
37	588,2	353,0	231,5
38	606,6	393,2	251,4
39	615,2	437,2	272,4
40	624,2	484,4	294,0
41	638,5	518,0	311,9

\* – погрешность во всех группах не превышала 5 %.

Роды осложнились несвоевременным излитием околоплодных вод у 55 % (11) женщин с макросомией плода: преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) – 25

% (5), ранним излитием околоплодных вод (РИОВ) – 30 % (6). Во 2 группе несвоевременное излитие вод было зарегистрировано в 3 раза меньше (20 %): ПИОВ – 15 % (9), РИОВ – 5 % (3) ( $p < 0,05$ ). В 3 группе данное осложнение встречалось в 40 % (8) случаев: ПИОВ – 35 % (7), РИОВ – 5 % (1) ( $p < 0,05$ ).

Первичная родовая слабость у рожениц 1 группы составила 20 % (4), вторичная – 25 % (5), дискоординированная родовая деятельность – 20 % (4). Во 2 группе аномалии родовой деятельности встречались реже – 10 % (6), 5 % (3) и 8 % (5); в 3 группе – 15 % (3), 0 % (0) и 5 % (1) соответственно ( $p < 0,05$ ).

В 40 % (8) случаев в 1 группе в родах имело место ухудшение состояния плода, что встречалось в 2 раза чаще, чем во 2 группе – 15 % (9) ( $p < 0,05$ ), и сопоставимо с показателями 3 группы – 50 % (10) ( $p > 0,05$ ). Рождение детей в состоянии асфиксии различной степени тяжести отмечалось у 30 % (6) женщин 1 группы, у 8 % (5) – 2 группы ( $p < 0,05$ ), у 25 % (5) – 3 группы ( $p > 0,05$ ).

Прогнозирование развития макросомии и задержки роста плода у беременных с гестационным сахарным диабетом проведено на основании оценки факторов риска фетопатии, выявленных в исследуемых группах с помощью математической модели, отражающей вероятность развития исследуемых патологических состояний. Модель основана на методах регрессионного анализа [5].

С целью оптимизации прогнозирования задержки роста и макросомии плода у беременных с гестационным сахарным диабетом целесообразно выделять коэффициент фетопатии  $F$ , который рассчитывается по формуле: 
$$F = \frac{V \times (0,73 - 0,0075 GA) \times GI}{6,6 \times IR \times (12,5 GA - 65)}$$
, где  $V$  – объем плаценты, определенный методом ультразвуковой плацентометрии ( $\text{см}^3$ ),  $IR$  – индекс резистентности маточной артерии, определенный методом ультразвуковой доплерографии,  $TGTT$  – уровень глюкозы, определенный при проведении трехчасового глюкозотолерантного теста ( $\text{ммоль/л}$ ),  $GA$  – срок гестации (недели). При коэффициенте фетопатии  $F$  более 2,0 прогнозируется развитие макросомии плода, при коэффициенте фетопатии  $F$  менее 0,5 прогнозируется задержка роста плода.

Данный способ использован при прогнозировании фетопатии у 50 беременных с сахарным диабетом на базе Перинатального центра ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы за 2015–2016 гг. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Точность прогнозирования фетопатии у беременных с гестационным сахарным диабетом (ГСД) в зависимости от срока беременности

Срок беременности	Точность прогнозирования макросомии плода у беременных с ГСД	Точность прогнозирования задержки плода у беременных с ГСД
24	80 %	80 %
25	90 %	90 %
26	80 %	90 %
27	90 %	90 %
28	90 %	80 %
29	100 %	90 %
30	90 %	90 %
31	100 %	100%
32	100 %	100 %
33	90 %	90 %
34	90 %	100%
35	100 %	90 %
36	90 %	100 %
37	100 %	100 %
38	100 %	90 %
39	90%	90 %
40	90 %	90 %
41	90%	90 %
Средняя точность способа	92,22%	91,67%

Средняя погрешность способа прогнозирования задержки роста и макросомии плода у беременных с гестационным сахарным диабетом составила 8,06 %.

### **Заключение**

Прогностически неблагоприятными критериями развития макросомии плода у беременных с ГСД являются не только высокие и нестабильные значения уровня глюкозы венозной плазмы крови матери, но и наличие гиперплазии плаценты в сочетании со снижением индекса резистентности маточной артерии.

В отличие от макросомии плода прогностически неблагоприятными критериями развития задержки роста плода при ГСД являются высокие и стабильные значения уровня глюкозы венозной плазмы крови женщины, а также сочетание повышенного индекса резистентности маточной артерии с гипоплазией плаценты.

Таким образом, математическое моделирование и комплексная оценка данных лабораторных и инструментальных методов обследования позволяют достоверно определить вероятность развития диабетической фетопатии и начать своевременную инсулинотерапию [6].

### **Список литературы**

1. Казанцева Е. В. Определение оптимального метода родоразрешения у беременных с крупным плодом / Е. В. Казанцева, М. Н. Мочалова, Е. С. Ахметова, Г. Н. Новопашина, Л. Г. Ерофеева, В. А. Мудров // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 1. – С. 9-11.
2. Краснопольский В. И. Гестационный сахарный диабет: новый взгляд на старую проблему / В. И. Краснопольский, В. А. Петрухин, Ф. Ф. Бурумкулова // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 2. – С.3-6.
3. Кравченко Е. Н. Родовая травма: акушерские и перинатальные аспекты / Е. Н. Кравченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 – 240 с.
4. Лака Г. П. Сахарный диабет и беременность / Г. П. Лака, Т. Г. Захарова. – Ростов/Д.: Феникс, 2006. – 128 с.
5. Левин И. А. Методология и практика анализа данных в медицине: монография. Том I. Введение в анализ данных / И. А. Левин, И. Б. Манухин, Ю. Н. Пономарева, В. Г. Шуметов. – Москва-Тель-Авив: АПЛИТ, 2010. – 168 с.
6. Мерц Эберхард. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. В 2 т. Т. 1: Акушерство: пер. с англ. / Эберхард Мерц; под ред. А. И. Гуса. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 720 с.
7. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ: Руководство для практикующих врачей / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М.: Литтера, 2006. – 1080 с.
8. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» / И. И. Дедов, В. И. Краснопольский, Г. Т. Сухих // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С.4-10.
9. Саприна Т. В. Проблема диагностики гестационного сахарного диабета по уровню гликированного гемоглобина / Т. В. Саприна, Е. С. Тимохина, И. Н. Ворожцова // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С.63-68.
10. Paula C.F.S., Ruano R., Bonini Campos J.A.D., Zugaib M. Placental Volumes Measured by 3-Dimensional Ultrasonography in Normal Pregnancies From 12 to 40 Weeks' Gestation / C.F.S. Paula, R. Ruano, J.A.D. Bonini Campos, M. Zugaib // J Ultrasound Med. – 2008. – № 27. – P. 1583–1590.