

На правах рукописи

Рожкова Ольга Владимировна

ПОЭТАПНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Барнаул – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Ремнева Ольга Васильевна - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Мозес Вадим Гельевич – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии имени Г.А. Ушаковой, профессор

Чечнева Марина Александровна – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области, отделение ультразвуковой диагностики, руководитель

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 20__ г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.002.03 при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, 40.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126) и на сайте <https://www.asmu.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 20__ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Во всем мире в течение последних десяти лет продолжается рост заболеваемости сахарным диабетом (Епишкина–Минина А.А. и соавт., 2018; Радзинский В.Е. и соавт., 2020). Около 80% всех случаев гипергликемии во время беременности составляет гестационный сахарный диабет (International Diabetes Federation, 2015), на развитие которого влияют поздний репродуктивный возраст, рост частоты ожирения, низкий уровень информированности пациенток о его негативном влиянии на исходы родов (Catalano P.M., 2010; Капустин Р.В. и соавт., 2015). Пересмотр диагностических критериев гипергликемии во время беременности привел к еще большей ее распространенности (Кариг А. et al. 2015; Мищенко О.И. и соавт. 2020). Сегодня в мире нет единого мнения относительно порога гликемии, влияющего на рост заболеваемости новорожденных, консенсусного решения относительно сроков и методов диагностики гипергликемии, а также однозначного решения о необходимости проведения тотального скрининга (Ларькин Д.М., 2016; Alberico S. et al. 2017). Вопрос о методах коррекции ГСД также остается открытым (Bogdanet D. et al., 2016; Shepherd E. et al., 2017; Белоцерковцева Л.Д. и соавт., 2020).

Заболеваемость новорожденных при сахарном диабете, несмотря на успехи акушерской диабетологии, достигает 80% (Бурумкулова Ф.Ф. и соавт., 2013.; Папышева О.В. и соавт., 2019). Ведущей патологией является перинатальное поражение центральной нервной системы (ПП ЦНС) метаболического и гипоксически-ишемического генеза. Клиническая реализация патологического воздействия материнской гипергликемии на развивающийся головной мозг плода осуществляется в детском и подростковом периодах (Бабиянц А.Я. и соавт., 2017; Логинова Е.В. и соавт. 2019). Частота формирования диабетической фетопатии (ДФ) зависит от степени компенсации гипергликемии и приверженности беременной к терапии (Литвиненко, И.А., 2012; Мищенко О.И. и соавт., 2020). Наличие макросомии плода при ГСД ставит перед врачом нерешенную задачу выбора срока и способа родоразрешения ввиду его возможной травматизации в родах (Scifres C.M. et al., 2015; Мудров В.А. и соавт., 2016). Высокий риск развития ГСД на фоне прегестационного ожирения еще более ухудшает исходы беременности (Collins K. et al. 2018; Папышева О.В. и соавт. 2019; Е.В. Логинова Е.В. и соавт. 2019).

Раннее начало патогенетической терапии у новорожденных способно снизить заболеваемость, однако в настоящее время нет высокоинформативных клинических, инструментальных и лабораторных маркеров, позволяющих антенатально диагностировать нейрональное повреждение. Важной задачей в решении данной проблемы является разработка методов ранней диагностики перинатального поражения ЦНС.

Степень разработанности темы исследования. Наиболее простым подходом к улучшению перинатальных исходов при ГСД является анамнестический, с выделением факторов риска, которые определены ведущими мировыми медицинскими сообществами (Tieu J. et al., 2017; Kouhkan A. et al., 2018; Аржанова О.Н. и соавт., 2019; Giannakou K. et al., 2019). С целью минимизировать воздействие в группах низкого риска и оптимизировать тактику ведения у высокого решается вопрос о возможности стратификации беременных на группы риска формирования перинатальной патологии (B. Pintaudi V. et al. 2018; Новикова О.Н. и соавт., 2019; Wan C.S. et al., 2019). В литературе хорошо изучены УЗ-маркеры ДФ, широко обсуждается вопрос об информативности УЗ-критериев в диагностике макросомии плода, идет активный поиск новых маркеров (Hammoud N.M. et al., 2013; Лысенко С.Н. и соавт., 2019; A.L. Depla A.L. et al., 2020, P.J. Stanirowski P.J. et al., 2021). Представлены данные о патогенезе влияния гипергликемии и ожирения на ЦНС плода (Аржанова О.Н. и соавт., 2011; Zhao E. et al. 2015). Диагностика ПП ЦНС преимущественно основана на выявлении клинических, инструментальных и лабораторных критериев постнатально (Афонин, А.А. и соавт. 2013; Солодкова И.В. и соавт. 2015; Харитонова Л.А. и соавт. 2018). Установлена диагностическая значимость определения биохимических маркеров нейронального повреждения в биологических жидкостях плода/новорожденного (Кореновский Ю.В. и соавт., 2012). Единичные научные труды касаются определения уровня нейронспецифической енолазы (NSE) в амниотической жидкости (Elimian A. et al.1998; Palmas F. et al. 2016), тогда как публикаций о возможности прогнозирования перинатальной патологии при гипергликемии матери в научной литературе мы не встретили.

Высокая заболеваемость новорожденных от матерей с ГСД, отсутствие четких критериев прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов послужили поводом для проведения настоящего исследования.

Цель исследования. Определить прогностические и диагностические критерии влияния гестационной гипергликемии на состояние доношенного плода с целью оптимизации акушерской тактики.

Задачи исследования:

1. Проанализировать клинико-анамнестические характеристики пациенток с ГСД и выявить факторы риска неблагоприятных перинатальных исходов.
2. Выявить особенности течения беременности у пациенток с ГСД в зависимости от уровня гликемии и способа коррекции углеводного обмена, влияющие на перинатальные исходы.
3. Разработать шкалу диагностики ДФ у доношенного плода на основе выявленных УЗ-маркеров и определить ее диагностическую ценность.

4. Установить прогностическую значимость определения концентрации нейронспецифической енолазы, лактата, глюкозы в амниотической жидкости доношенных плодов от матерей с ГСД до начала родовой деятельности как маркеров антенатального прогнозирования ПП ЦНС плода.
5. Разработать алгоритм поэтапного прогнозирования перинатальных исходов у пациенток с гестационным сахарным диабетом.

Научная новизна исследования. Определены клиничко-анамнестические факторы риска развития ГСД. С применением метода построения прогностической модели SNAID разработан алгоритм прогнозирования развития неблагоприятных перинатальных исходов при гестационном сахарном диабете на основании факторов риска.

Впервые разработана балльная шкала ультразвуковой диагностики диабетической фетопатии доношенного плода у пациенток с гестационным сахарным диабетом (Патент РФ № 2737788 «Способ диагностики диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете в доношенном сроке беременности»), определяющая тактику ведения пациентки.

Расширены возможности антенатальной диагностики церебральных повреждений у доношенного плода/новорожденного на основе определения комплекса биохимических маркеров – нейронспецифической енолазы, лактата и глюкозы в амниотической жидкости.

Впервые доказана информативность определения НСЕ в амниотической жидкости пациенток с ГСД как маркера антенатальной диагностики перинатального поражения ЦНС у плодов (Патент РФ № 2707952 «Способ диагностики перинатального поражения центральной нервной системы плода при гестационном сахарном диабете»).

Разработан алгоритм оптимизированной акушерской тактики на основании прогнозирования формирования перинатальной патологии у беременных с ГСД.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Дополнены и расширены представления об особенностях социального статуса, соматического и репродуктивного здоровья, течения беременности и родов у женщин с ГСД в Алтайском крае. Выявлены факторы риска развития гестационной гипергликемии, увеличивающие вероятность формирования перинатальной патологии у новорожденного.

Усовершенствована УЗ-диагностика ДФ доношенного плода у пациенток с ГСД, позволяющая рационально подходить к выбору срока и способа родоразрешения.

Установлено, что при доношенной беременности концентрация НСЕ более 4,9 нмоль/л в амниотической жидкости указывает на ПП ЦНС. Предложен алгоритм прогнозирования перинатальных осложнений у пациенток с ГСД, позволяющий осуществлять дифференцированный подход к амбулаторному ведению и родоразрешению.

Рекомендации для практического здравоохранения внедрены в работу отделения

патологии беременности КГБУЗ АККПЦ и учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии ДПО.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клинически значимыми факторами риска развития перинатальных осложнений у пациенток с ГСД являются неблагоприятная наследственность по СД 2 типа, отягощенный ранними репродуктивными потерями и медицинскими абортами акушерский анамнез, роды крупным плодом в анамнезе, наличие ожирения.
2. Эффективность способов коррекции гестационной гипергликемии напрямую зависит от уровня гипергликемии и приверженности к лечению, а при сформировавшейся ДФ инсулинотерапия не улучшает перинатальные исходы.
3. Сочетание 4-х и более УЗ-предикторов ДФ позволяет увеличить точность ультразвуковой диагностики ДФ до 100%, при этом наиболее информативными маркерами являются асимметричная макросомия и гепатомегалия.
4. Концентрация нейронспецифической енолазы в амниотической жидкости до начала родовой деятельности выше 4,9 нг/мл является доклиническим маркером нейронального повреждения у плода от матерей с ГСД.

Степень достоверности и апробация результатов исследования. Использование научно-методологических принципов обеспечило достоверность и надежность результатов исследования, которые подтверждены достаточным объемом клинического материала и использованием современных методов исследования.

Результаты исследования доложены на XXII Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (г. Кемерово, 2018); краевой научно-практической конференции «Современные проблемы акушерско-гинекологической практики и пути их решения» (г. Барнаул, 2018); XX городской научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь-Барнаулу» (г. Барнаул, 2018); IV Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (г. Новосибирск, 2019); XII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (г. Сочи, 2019); II Научно-практической конференции с международным участием «От классического акушерства и гинекологии до современных перинатальных и репродуктивных технологий» (г. Барнаул, 2019); XXXVIII региональной Школе РОАГ «Перинатальная медицина с курсом неонатологии» (г. Санкт-Петербург, 2020); VII Общероссийском конгрессе он-лайн «Репродуктивный потенциал России: Казанские чтения» (г. Казань, 2020); VII Общероссийской он-лайн конференции с международным участием «Перинатальная

медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (г. Санкт-Петербург, 2021); XXV Международной научно-практической он-лайн конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (г. Кемерово, 2021); V Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (г. Новосибирск, 2021).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ 9 марта 2021 года (протокол №2).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 1, 2, 4 паспорта специальности «акушерство и гинекология».

Личный вклад автора. Формулировка цели и задач, разработка дизайна исследования, обзор данных литературы осуществлялась при непосредственном участии автора. Автором проведены все ультразвуковые исследования, подготовлены пробы для биохимических исследований – определения концентраций НСЕ, лактата, глюкозы в амниотической жидкости. Диссертант лично провел формирование базы данных пациенток на основании анализа медицинской документации, полученных лабораторных данных, обработку данных с помощью статистических методов и научное обобщение полученных результатов. Непосредственный вклад автора при получении исходных данных, их обработке и интерпретации составил 90%; участие в обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы, подготовка основных публикаций по выполненной работе – 100%. Лично автором получены все представленные в работе выводы и положения.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в перечень ВАК, 1 – в базе данных Scopus. Получено 2 патента на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 145 страницах компьютерного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 17 рисунками и 27 таблицами. Список литературы содержит 214 источников (72 отечественных и 142 иностранных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Настоящее диссертационное исследование выполнено согласно плану проведения научно-исследовательской работы, который был разработан в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г., № 266. Все лица, участвующие в исследовании, добровольно подписали информированное согласие. Проект научно-исследовательской работы был утвержден и одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ 21.11.2017. (протокол № 11), соответствовал этическим стандартам локального биоэтического комитета.

Для достижения поставленной в диссертационном исследовании цели использованы общенаучные методы познания и специальные методы исследования. Работа выполнена в период 2017-2020 гг. в КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» – на клинической базе кафедры в два последовательных этапа.

На первом этапе проведено ретроспективное обсервационное некомбинированное исследование по типу «случай-контроль», включающее 250 пар «мать-новорожденный». В результате были установлены клиничко-anamnestические факторы риска ГСД и факторы, влияющие на развитие неблагоприятных перинатальных исходов при данном акушерском осложнении. **Критерии включения в исследование:** информированное согласие на исследование; доношенный срок беременности. **Критерии исключения:** многоплодная беременность; ВПР плода; мертворождаемость; соматическая патология матери в стадии декомпенсации; тяжелая преэклампсия.

Основную группу составили 150 беременных, у которых был диагностирован ГСД. **В контрольную группу** вошли 100 беременных, не имеющих нарушений углеводного обмена.

Для оценки факторов риска развития перинатальных осложнений при ГСД, а также влияния особенностей его течения и проводимой терапии на развитие перинатальной патологии основная группа была разделена на подгруппы: 1А - пациентки с ГСД, новорожденные которых постнатально имели перинатальную патологию, 1В – пациентки с ГСД, новорожденные которых выписаны из родовспомогательного учреждения без перинатальных осложнений.

Оценка клиничко-anamnestических параметров и выявленные факторы риска перинатальных осложнений позволили разработать алгоритм прогнозирования

неблагоприятных исходов у новорожденных от матерей с ГСД с помощью метода математического моделирования.

На втором этапе проведено проспективное некомбинированное обсервационное исследование с целью определения клинических и лабораторных маркеров развития неблагоприятных перинатальных исходов, создания шкалы диагностики ДФ в доношенном сроке беременности. Ультразвуковое исследование, целью которого являлось выявление маркеров ДФ, проведено на аппаратах экспертного класса Voluson E6 (Австрия) и SAMSUNG MEDISON (Корея). В результате одномоментного кросс-секционного исследования с целью возможности антенатального прогнозирования перинатальной патологии ЦНС до начала родовой деятельности определяли концентрацию биохимических маркеров (НСЕ, лактата, глюкозы) в амниотической жидкости плодов от матерей с ГСД (n=33) и матерей, не имеющих нарушений углеводного обмена (n=42). Биохимическое исследование проведено на кафедре общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (зав. кафедрой - к.м.н., доцент Ю.В. Кореновский).

Все беременные были родоразрешены в условиях КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр «ДАР» (главный врач – к.м.н. Молчанова И.В.). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Для формирования базы данных исследуемых пациентов, с последующей корректировкой и систематизацией полученной информации, использовалась программа Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Критический уровень значимости принимался при значении $p < 0,05$. Статистические методы исследования включали описательную статистику (параметрическую - средние величины, стандартное отклонение и доверительный интервал, непараметрическую - медиана и квартили), анализ количественных переменных (параметрические методы - t-критерий Стьюдента, непараметрические методы - критерий Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса, непараметрический корреляционный анализ), анализ номинальных переменных (хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера, ОШ, 95%ДИ). С целью определения взаимосвязи между полученными данными применялись метод анализа ROC-кривых, корреляционный анализ, категориальная регрессия с оптимальным шкалированием, метод построения прогностической модели CHAID.

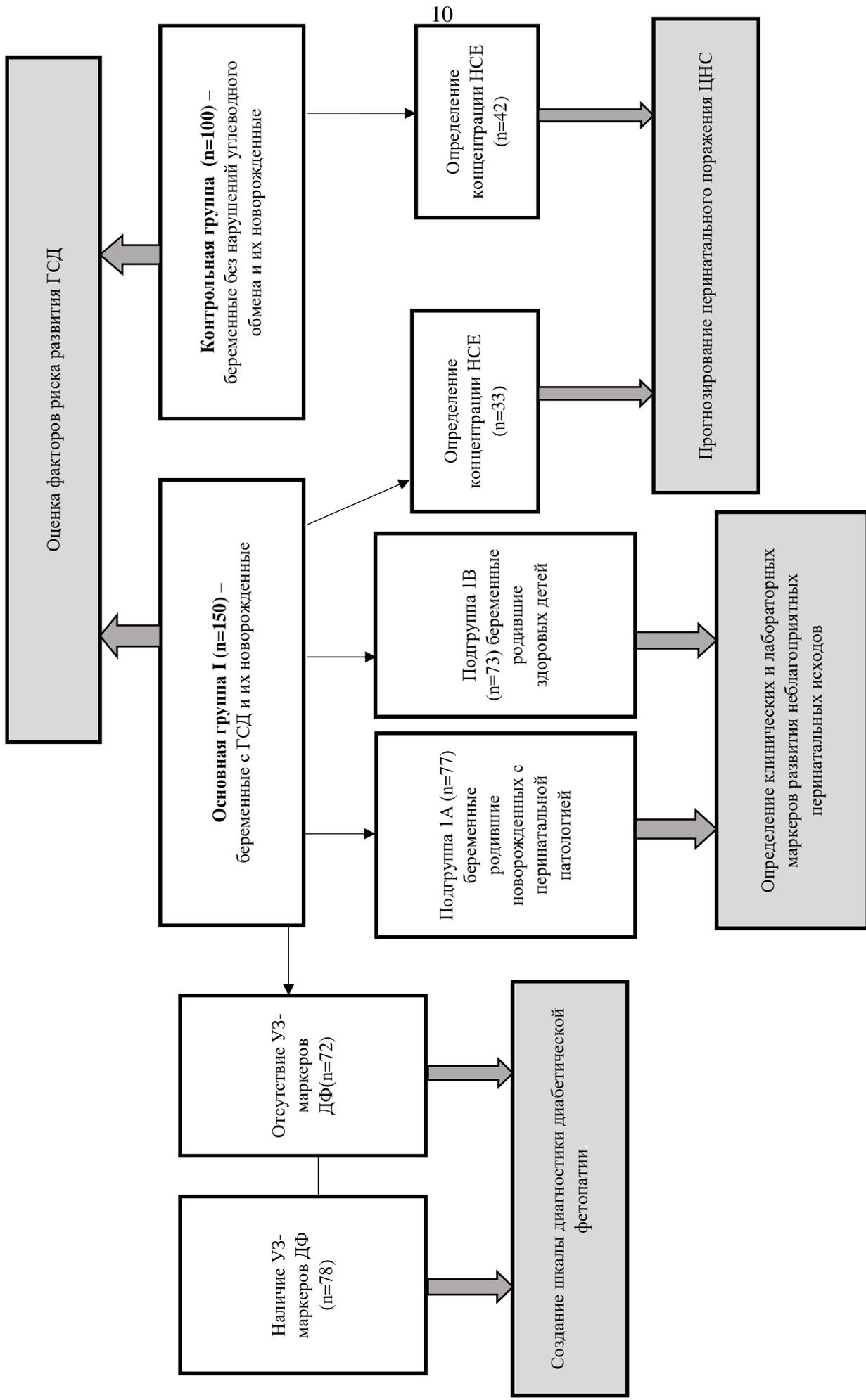


Рисунок 1 – Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На основании ретроспективного однофакторного анализа путем клинико-анамнестического сопоставления нами определены факторы риска развития ГСД. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-анамнестические факторы риска развития гестационного сахарного диабета

Факторы риска	Основная группа (n=150)		Контрольная группа (n=100)		p	ОШ	95% ДИ
	абс.	%	абс.	%			
Старший репродуктивный возраст (>35 лет)	32	21,3	9	9,0	0,01	2,79	1,21-6,41
Отсутствие профессиональной занятости	66	44,0	25	25,0	0,003	2,11	1,21-3,66
Репродуктивные потери (более 2)	78	52,0	21	21,0	<0,001	4,13	2,32-7,35
Роды крупным плодом в анамнезе	18	12,0	4	4,0	0,022	3,27	1,07-9,98
Отягощенная наследственность по СД2 типа	66	44,0	17	17,0	<0,001	3,88	2,08-7,08
ИМТ >30 кг/м ²	61	40,7	9	9,0	<0,001	6,78	2,93-13,26
Высокий соматический индекс (3 и >ЭГЗ)	117	78,0	22	22,0	<0,001	3,84	2,17-6,80
Прием препаратов прогестерона в раннем сроке	40	26,7	15	15,0	0,03	2,06	1,07-3,98

К социально-демографическим факторам риска развития ГСД относится возраст беременной старше 36 лет и отсутствие профессиональной занятости. Клинико-анамнестические факторы риска включают репродуктивные потери, роды крупным плодом в анамнезе, отягощенную наследственность по сахарному диабету 2 типа у родственников I линии, ожирение матери, высокий соматический индекс и прием препаратов прогестерона.

При оценке особенностей течения родов установлено, что наличие ГСД в 1,79 раза

увеличивает частоту планового абдоминального родоразрешения в доношенном сроке гестации (95% ДИ 1,062-3,024) за счет расширения акушерских и перинатальных показаний. При ГСД увеличиваются шансы рождения доношенного ребенка с признаками морфофункциональной незрелости (дыхательные расстройства, гипербилирубинемия, транзиторная гипергликемия) в 4,13 раза с 95% ДИ (1,38-12,36) и перинатальным поражением ЦНС - в 2,16 раза с 95% ДИ (1,1-4,23). На основании клинико-анамнестических факторов риска развития ГСД с помощью метода многомерного статистического анализа CHAID получено дерево классификаций и создан алгоритм прогнозирования перинатальных осложнений, позволяющий на основании принадлежности беременной к одному из узлов делать прогноз о степени риска формирования перинатальной патологии при ГСД (таблица 2).

Таблица 2 – Оценка степени риска развития перинатальной патологии при гестационном сахарном диабете

Номер узла	Характеристика пациентов, относящихся к данному узлу	Степень риска перинатальной патологии при ГСД
6	– анамнез по СД 2 типа не отягощен; – роды крупным плодом в анамнезе	Высокая (85,7%)
4	– отягощенный анамнез по СД 2 типа; – ИМТ > 30 кг/м ²	Высокая (84,6%)
8	– анамнез по СД 2 типа не отягощен; – роды в анамнезе плодом нормального веса; – более 2 репродуктивных потерь	Высокая (75,0%)
3	– отягощенный анамнез по СД 2 типа; – ИМТ < 30 кг/м ²	Высокая (53,7%)
7	– анамнез по СД 2 типа не отягощен; – вес новорожденного в предыдущих родах норма; – менее 2 репродуктивных потерь	Низкая (30,9%)

Структура заболеваемости новорожденных от матерей с ГСД в зависимости от принадлежности к узлу дерева классификации представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Структура заболеваемости новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом в зависимости от принадлежности к узлу

Перинатальные исходы	Номер узла					p
	3 (n=41)	4 (n=26)	6 (n=8)	7 (n=68)	8 (n=8)	
Вес при рождении более 90 перцентиля	9 22%	9 34,6%	5 71,4%	11 16,2%	3 37,5%	0,011
Дети от матерей с ГСД (P 70.0)	2 4,9%	9 34,6%	1 14,3%	4 5,9%	0	0,01
Ранняя неонатальная гипогликемия	5 12,2%	6 23,1%	1 14,3%	3 4,4%	0	0,073
Дыхательные расстройства	2 4,9%	4 15,4%	0	0	0	0,015
ПП ЦНС средней степени	11 26,8%	13 50%	1 14,3%	10 14,7%	4 50,0%	0,004
Неонатальная желтуха	4 9,8%	7 26,9%	1 14,3%	10 14,7%	0	0,259
Родовой травматизм	1 2,4%	3 11,5%	0	6 8,8%	11 12,%	0,523

Нами выявлено, что пациентки с ГСД, родившие большое потомство, чаще страдали ожирением по сравнению с таковыми, родившими здоровых детей: 62,2% и 42,5% соответственно ($p=0,003$). Патологическая прибавка массы тела увеличивала частоту неблагоприятных перинатальных исходов: в подгруппе 1А она встречалась в 42,9%, а в подгруппе 1В – в 24,7% ($p=0,019$). При отсутствии у беременного ожирения частота патологической прибавки в весе составила 26,1%, а при его наличии – 45,6% ($p=0,014$). У пациенток подгруппы 1А ожирение 2 и 3 степени встречалось значительно чаще, чем подгруппы 1В ($p=0,018$).

Нами установлено, что фактором, повышающим вероятность развития у плода ДФ, является сочетание ожирения матери и отягощенного наследственного анамнеза по СД 2 типа, при которых частота постнатальной диагностики достигает 84,6%. Патологическая прибавка в весе во время беременности увеличивает шансы формирования ДФ в 3,78

раза, а дыхательных нарушений – в 10,65 раза. Шансы формирования крупного плода увеличиваются при уровне постпрандиальной гликемии более 7,0 ммоль/л - в 4,14 раза, при поздней диагностике и отсутствии приверженности к терапии – в 3,37 раза, при патологической прибавке в весе – в 3,11 раза, а при наличии родов крупным плодом в анамнезе рождение плода весом более 90 перцентиля достигает 85,7 %.. Шансы формирования церебральных расстройств у доношенного новорожденного возрастают при уровне гипергликемии натощак 5,7-6,9 ммоль/л – в 2,19 раза, при отсутствии комплаентности к терапии – в 5,44 раза.

Сравнительная характеристика перинатальных исходов у беременных с ГСД в зависимости от проведенного лечения представлена на рисунке 2.

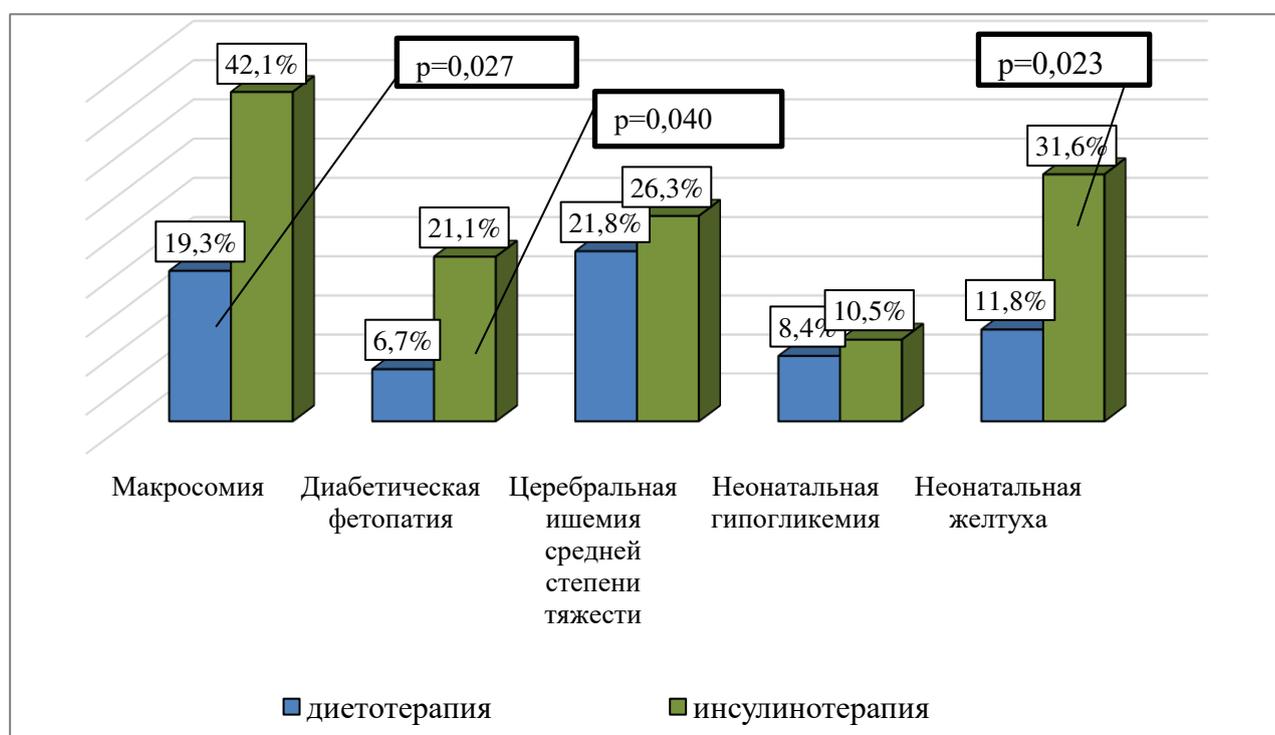


Рисунок 2 – Сравнительная характеристика перинатальных исходов у беременных с ГСД в зависимости от проведенного лечения

Оценка влияния проводимой терапии при ГСД показала, что своевременное назначение диетотерапии увеличивает шансы рождения здорового новорожденного в 4,21 раза; 95% ДИ 1,71 – 10,67 (68,8% и 90,4% в подгруппах 1А и 1В соответственно; p=0,001), а при инсулинотерапии такого влияния не получено (18,2% и 6,8%; p=0,05). В результате оценки причин отсутствия эффективности инсулинотерапии установлено, что только у 15,8% она была назначена во II триместре, а в остальных случаях имело место позднее, лишь в III триместре, назначение. При этом показаниями послужили невозможность достичь целевой

показатель гликемии натощак и после приема пищи на фоне диетотерапии, а также наличие УЗ-маркеров.

Информативность отдельных УЗ-маркеров ДФ представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Информативность ультразвуковых маркеров диабетической фетопатии

Маркеры	Ложно-положительный результат	Истинно-положительный результат	Чувствительность, Se, %	Специфичность, Sp, %	Прогностическая ценность положительного результата, PPV, %	Прогностическая ценность отрицательного результата, NPV, %
Макросомия	36	14	87,5	73,1	28,0	98,0
Асимметричное телосложение	10	14	87,5	92,3	58,3	98,4
Утолщение подкожно-жировой клетчатки	23	13	81,2	82,8	36,1	97,4
Двойной контур теменной области	35	13	81,2	73,4	27,1	97,1
Гепатомегалия	22	13	81,3	83,6	37,1	97,4
Кардиомегалия/кардиопатия	6	4	25,0	95,5	40,0	91,4
Многоводие	10	5	31,3	92,5	33,3	91,9

Наибольшей чувствительностью и специфичностью при диагностике ДФ обладают асимметричное телосложение плода (Se - 87,5%, Sp - 92,3%), утолщение ПЖК (Se - 81,2%, Sp - 82,8%) и гепатомегалия (Se - 81,3%, Sp - 81,6%), но они имеют низкую прогностическую ценность при изолированном обнаружении (не более 58%). Кардиопатия/кардиомегалия, многоводие обладают низкой чувствительностью и высокой специфичностью.

Оценка вероятности подтверждения ДФ у плода после родов от количества выявленных УЗ-маркеров представлена с помощью анализа ROC- кривой. Площадь под ROC-кривой составила $0,95 \pm 0,03$ (95% ДИ 0,88-1,0; $p < 0,001$). В точке «cut-off» значение суммарного количества выявленных УЗ-маркеров ДФ составило 4,5. При этом значении диагностика ДФ постнатально подтверждалась с высокой вероятностью

(чувствительность - 80,0%, специфичность – 71,4%).

При проведении УЗ-исследования нами создана шкала диагностики ДФ в доношенном сроке. Получены коэффициенты регрессии и пропорциональные им коэффициенты «важности», объясняющие вклад каждого УЗ-маркера в диагностику ДФ. Путем умножения на 100 и округления до целых получен балл для каждого предиктора (таблица 5).

Таблица 5 – Шкала диагностики диабетической фетопатии

УЗ-маркер	Коэффициент «важности»	Балл
Макросомия	0,448	45
Толщина подкожно-жировой клетчатки плода	0,11	11
Толщина мягких тканей теменной области	0,097	10
Гепатомегалия	0,234	23
Кардиомегалия	0,059	6
Многоводие	0,051	5

Методом ROC-анализа определен суммарный балл УЗ-маркеров для постнатальной диагностики ДФ. Площадь под ROC-кривой составила $0,998 \pm 0,04$, 95% ДИ 0,99-1,00 ($p < 0,001$). Разделяющее значение суммарного балла составило 65, при превышении которого вероятность постнатального подтверждения ДФ была высока: чувствительность – 100%, специфичность – 87,8%.

Для определения концентрации биохимических маркеров – НСЕ, лактата, глюкозы - нами использовались образцы амниотической жидкости, взятые до начала родовой деятельности. Концентрация НСЕ в амниотической жидкости у пациенток с ГСД была выше, чем у женщин, которые не имели нарушений углеводного обмена ($p = 0,004$).

При сопоставлении концентрации НСЕ в АЖ у беременных с нормальным индексом массы тела и ожирением на фоне осложненного развитием ГСД течением беременности и без такового установлено, что наименьшая концентрация НСЕ отмечалась у пациенток с нормальной массой тела и без нарушений углеводного обмена ($p = 0,042$) (рисунок 3).

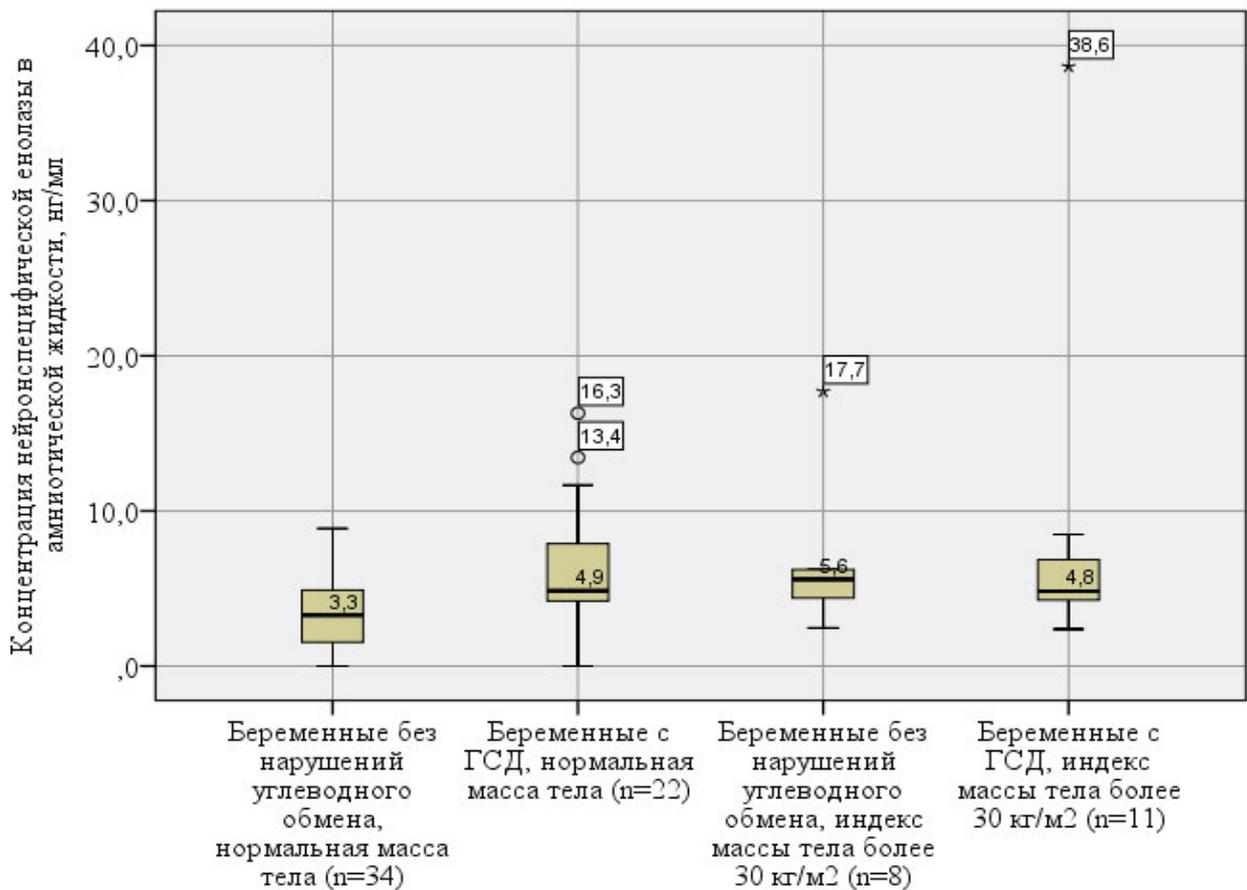


Рисунок 3 – Концентрация НСЕ в амниотической жидкости в зависимости от массы тела беременной на фоне ГСД и без такового

У беременных с ожирением, но с не выявленными нарушениями обмена углеводов, уровень НСЕ был максимальный – 5,6 нг/мл (рисунок). Нами получена прямая корреляционная связь умеренной силы ($p=0,005$, $r_{xy}=0,332$) между концентрацией НСЕ в амниотической жидкости и соматическим индексом женщин обеих групп. Соматический индекс имел прямую статистически значимую связь слабой силы ($p=0,01$; $r_{xy}=0,295$) с возрастом беременной. Выявлена прямая корреляционная связь между активностью НСЕ в АЖ и возрастом беременной ($p=0,001$; $r_{xy}=0,332$). Методом ROC-анализа определен антенатальный уровень НСЕ в АЖ, позволяющий прогнозировать ПП ЦНС. Площадь под ROC-кривой составила $0,73 \pm 0,07$, 95%ДИ 0,63-0,94 ($p = 0,039$). Разделяющее значение суммарного балла составило 4,9, при превышении которого вероятность ПП ЦНС подтверждалась с чувствительностью - 55%, специфичность - 78%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании выявленных в результате исследования факторов риска формирования неблагоприятных перинатальных исходов, клинических и лабораторных предикторов, ультразвуковых маркеров внутриутробного неблагополучия плода при ГСД нами разработан алгоритм акушерской тактики. Стратифицированный поэтапный подход на основании выделения групп высокого риска формирования перинатальной патологии при ГСД позволит оптимизировать тактику ведения женщин и их новорожденных, а в группах низкого риска - минимизировать интервенцию в физиологическое течение беременности и родов («Алгоритм оптимизированной акушерской тактики» см. стр. 22).

ВЫВОДЫ

1. Клинико-anamnestическими факторами риска развития ГСД являются: ИМТ>30 кг/м² (p<0,001, ОШ 6,78; 95% ДИ 2,93-13,26), наличие в анамнезе репродуктивных потерь (p<0,001, ОШ 4,13, 95% ДИ 2,32-7,35), отягощенная наследственность по сахарному диабету 2 типа (p<0,001, ОШ 3,88, 95% ДИ 2,08-7,08), высокий соматический индекс (p<0,001, ОШ 3,84, 95% ДИ 2,17-6,80), роды крупным плодом в анамнезе (p=0,022, ОШ 3,27, 95% ДИ 1,07-7,09), поздний репродуктивный возраст беременной (p=0,001, ОШ 2,79; 95% ДИ 1,21-6,41), отсутствие профессиональной занятости (p=0,003, ОШ 2,11, 95% ДИ 1,21-3,66), прием препаратов прогестерона в ранние сроки гестации (p=0,03, ОШ 2,06; 95% ДИ 2,17-6,80). Факторами риска, увеличивающими частоту неблагоприятных перинатальных исходов, представленных в алгоритме прогнозирования в иерархическом порядке являются отягощенная наследственность по СД 2 типа (p=0,002), ИМТ>30 кг/м² (p=0,037), роды крупным плодом в анамнезе (p=0,009), наличие репродуктивных потерь (p=0,041).
2. Предикторами формирования неблагоприятных перинатальных исходов при ГСД является патологическая прибавка в весе (p=0,019, ОШ 2,29; 95% ДИ 1,14-4,61), уровень гликемии натощак и после приема пищи (p=0,025), комплаентность пациентки (p=0,03, ОШ 2,4; 95% ДИ 1,07-5,37). Раннее назначение диетотерапии снижает риск формирования перинатальной патологии (p=0,001, ОШ 4,21, 95% ДИ 1,71-10,67), а при сформировавшемся фенотипе плода назначение инсулинотерапии не улучшает перинатальные исходы (p=0,05).
3. Разработанная шкала антенатальной диагностики диабетической фетопатии при доношенной беременности имеет диагностическую точность 100% при сочетании 4-х и более УЗ-маркеров, два из которых: асимметричная макросомия (чувствительность

81,3%, специфичность 74,6%) и гепатомегалия (чувствительность 87,5%, специфичность 73,8%) являются наиболее значимыми.

4. Концентрация НСЕ в амниотической жидкости плодов от матерей с ГСД выше 4,9 нг /мл до начала родовой деятельности свидетельствует об антенатальном нейрональном повреждении плода и коррелирует с возрастом пациентки ($p=0,001$, $r_{xy}=0,332$), соматическим индексом ($p=0,005$, $r_{xy}=0,332$).
5. Алгоритм поэтапного прогнозирования включает выявление факторов риска, оценку клинического течения беременности, выявление ультразвуковых признаков ДФ и определение концентрации НСЕ в АЖ, свидетельствующие о неблагополучии плода, позволяет оптимизировать акушерскую тактику и осуществляет выбор метода родоразрешения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При постановке на «Д» учет в 1 триместре беременности в женской консультации целесообразно стратифицировать беременных группы риска развития ГСД с формированием неблагоприятных перинатальных исходов: ожирение (ИМТ более $30\text{кг}/\text{м}^2$), отягощенная наследственность по СД 2 типа уродственников первой линии родства, роды крупным плодом в анамнезе, наличие репродуктивных потерь и проведением консультации акушера- гинеколога и эндокринолога в учреждении III уровня. При сочетании ГСД и ожирения антенатальное наблюдение пациенток должно включать контроль: диетотерапии, прибавки веса, обоснованности назначения препаратов прогестерона.
2. Способ родоразрешения у пациенток с ГСД, имеющих предикторы неблагоприятных перинатальных исходов, определяется анамнезом, соматическим статусом, наличием акушерских и перинатальных осложнений. Для оценки состояния плода при выборе акушерской тактики рекомендуется использовать диагностическую шкалу УЗ-маркеров ДФ доношенного плода, при суммарной оценке которых свыше 65 баллов показана индукция родов или при наличии акушерских показаний плановое кесарево сечение, менее 65 баллов – выжидательная тактика до их спонтанного начала.
3. Концентрация НСЕ в АЖ свыше 4,9 нг/мл является маркером церебральных нарушений, что позволяет проводить раннюю диагностику и патогенетическую терапию с целью профилактики неблагоприятных перинатальных исходов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рожкова, О.В. Диагностическая ценность ультразвуковых маркеров диабетической фетопатии / О.В. Рожкова, М.Д. Санаева // Версии и контраверсии современной гинекологии и репродуктивной медицины : Материалы Всероссийской научно-практической конференции акушеров- гинекологов, Чита, 20-21 марта 2018 года / Читинская государственная медицинская академия. – Чита: Редакционно-издательский центр Читинской государственной медицинской академии, 2018. – С. 34-35.
2. **Рожкова, О.В. Гестационный сахарный диабет: акушерские и перинатальные аспекты (обзор литературы) / О.В. Рожкова, О.В. Ремнева // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 3. – С. 127-142.**
3. **Рожкова, О.В. Возможности прогнозирования перинатальных исходов при гестационном сахарном диабете / О.В. Рожкова, О.В. Ремнёва, Н.В. Трухачева // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4, № 4. – С. 19-25.**
4. Рожкова, О.В. Информативность отдельных ультразвуковых критериев в диагностике диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете / О.В. Рожкова // Scientist (Russia). – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 20.
5. Рожкова, О.В. Ультразвуковые предикторы диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете / О.В. Рожкова // Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии : Тезисы XII Общероссийского научно- практического семинара, Сочи, 07-10 сентября 2019 года. – Сочи: ООО «Медиабюро Статус презенс», 2019. – С. 37-39.
6. Патент № 2707952 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53. Способ диагностики перинатального поражения центральной нервной системы плода при гестационном сахарном диабете : № 2019126362 : заявл. 20.08.2019 : опубл. 02.12.2019 / Ю.В. Кореновский, О.В. Ремнева, О.В. Рожкова; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
7. Патент № 2737788 С1 Российская Федерация, МПК А61В 8/00. Способ диагностики диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете в доношенном сроке беременности : № 2020109536 : заявл. 03.03.2020 : опубл. 03.12.2020 / О.В. Ремнева, О.В. Рожкова; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский

университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

8. Ремнева, О.В. Прогнозирование диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете у матери / О.В. Ремнева, О.В. Рожкова, Н.В. Трухачева, И.Г. Брусенцов // Доктор. Ру. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 45-49. – doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-45-49.
9. Рожкова, О.В. Возможности ультразвуковой диагностики диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете / О.В. Рожкова, И.Г. Брусенцов // Мать и дитя в Кузбассе. – 2020. – Т. 80, № 1. – С. 32-37. – doi: 10.24411/2686-7338-2020-10006.
10. Рожкова, О.В. Гестационный диабет и ожирение: влияние на потомство [электронный ресурс] / О.В. Рожкова, О.В. Ремнева, Н.И. Фадеева, Ю.В. Кореновский, С.Д. Яворская // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2021. – URL: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.197>.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЖ	– амниотическая жидкость
ГСД	– гестационный сахарный диабет
ДФ	– диабетическая фетопатия
ЗРП	– задержка развития плода
ИМТ	– индекс массы тела
КТИ	– кардиоторакальный индекс
НСЕ	– нейронспецифическая енолаза
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ПГТТ	– пероральный глюкозо-толерантный тест
ПП ЦНС	– перинатальное поражение центральной нервной системы
ПЖК	– подкожно-жировая клетчатка
СД	– сахарный диабет
СДЖ	– средний диаметр живота
УЗД	– ультразвуковая диагностика
CHAIID	– Chi Squared Automatic Interaction Detection

Алгоритм оптимизированной акушерской тактики

<p>I этап</p> <p>Выделение факторов риска неблагоприятных перинатальных исходов при ГСД</p>	<ul style="list-style-type: none"> • отягощенная наследственность по СД 2 типа; • ИМТ > 30 кг/м²; • общие репродуктивные потери более 2; • роды крупным плодом в анамнезе 	<ul style="list-style-type: none"> • очная консультация акушера-гинеколога и эндокринолога в стационаре III уровня в I триместре; • раннее назначение диетотерапии; • обоснованное назначение препаратов прогестерона.
<p>II этап</p> <p>Диагностика клинических и лабораторных предикторов неблагоприятных исходов перинатальных исходов</p>	<ul style="list-style-type: none"> • патологическая прибавка в весе; • гипергликемия натощак 5,6-6,9 ммоль/л; • постпрандиальная гипергликемия > 7,0 ммоль/л; • отсутствие комплаентности 	<ul style="list-style-type: none"> • повышение комплаентности беременной; • оптимизация прибавки веса; • своевременная инициация инсулинотерапии
<p>III этап</p> <p>Выбор тактики Вывод решения на основании шкалы ультразвуковой диагностики ДФ в полном сроке</p>	<ul style="list-style-type: none"> • выявление УЗ-маркеров ДФ по данным УЗИ; • бальная оценка; • оценка акушерских осложнений со стороны матери и плода 	<ul style="list-style-type: none"> • >65 – программированные роды или плановое кесарево сечение; • <65 – выжидательная тактика спонтанных родов;
<p>IV этап</p> <p>Определение маркеров ПП ЦНС</p>	<p>Определение концентрации НСЕ в амниотической жидкости плодов до начала родов</p>	<ul style="list-style-type: none"> • НСЕ > 4,89 нг/мл – дообследование, лечение новорожденного; • НСЕ < 4,89 нг/мл – наблюдение.