



ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

© Р.В. Капустин^{1,2}, Е.Н. Алексеенкова², О.Н. Аржанова^{1,2}, А.В. Петяева², М.Г. Атаева¹, С.Р. Юсенко²¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург;² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-ПетербургДля цитирования: Капустин Р.В., Алексеенкова Е.Н., Аржанова О.Н., и др. Преждевременные роды у женщин с сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 1. – С. 17–26. <https://doi.org/10.17816/JOWD69117-26>

Поступила: 03.12.2019

Одобрена: 13.01.2020

Принята: 10.02.2020

■ **Актуальность.** Наличие у матери сахарного диабета ассоциировано с повышенным риском развития акушерских осложнений, одним из которых являются преждевременные роды. Частота преждевременных родов у женщин с сахарным диабетом превышает таковую в общей популяции и составляет до 30–40 %. Тем не менее открытыми остаются вопросы структуры преждевременных родов, фармакологических подходов их профилактики и лечения, целесообразности пролонгирования сроков проведения терапии глюкокортикоидами для снижения перинатальной заболеваемости и смертности.

Цель. На основании литературного обзора уточнить особенности структуры и клинические подходы при преждевременных родах у женщин с различными типами сахарного диабета.

Материалы и методы. Литературный обзор и анализ исследований, полученных из ведущих информационных баз данных (MEDLINE, EMBASE, CNKI, Cochrane) за последнее десятилетие.

Результаты исследования. Наибольший вклад в структуру преждевременных родов у женщин с сахарным диабетом вносят прегестационные типы диабета: сахарный диабет 1-го (21–30 %) и 2-го (19–40 %) типов. При гестационном сахарном диабете частота преждевременных родов (7–10 %) незначительно превышает общепопуляционный уровень (7–9 %) и зависит от типа коррекции сахарного диабета: инсулинотерапия — 16 %, диетотерапия — 7 %. Детерминанты как со стороны матери (компенсация углеводного обмена, микрососудистые осложнения сахарного диабета, гипертензия, ожирение, инфекция, возраст), так и со стороны плода (макросомия, многоводие, диабетическая фетопатия, врожденные пороки развития) могут выступать факторами риска преждевременных родов у пациенток с нарушениями углеводного обмена. Адекватный гликемический контроль с ранних сроков гестации — важное условие профилактики преждевременных родов. Структура преждевременных родов у пациенток с прегестационными типами сахарного диабета меняется за счет увеличения доли как спонтанных, так и индуцированных преждевременных родов. Наиболее часто показаниями для досрочного родоразрешения при сахарном диабете являются преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, нарушение функции почек при диабетической нефропатии, тяжелые формы нарушений углеводного обмена, диабетическая фетопатия и дистресс плода. Риск развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных от матерей с сахарным диабетом выше общепопуляционного. Глюкокортикостероиды эффективны в качестве профилактики развития дыхательных расстройств, но могут повысить риск развития неонатальной гипогликемии.

Выводы. Несмотря на «доношенные» весо-ростовые показатели, плод на фоне сахарного диабета у матери остается морфофункционально незрелым, поэтому предпочтительно пролонгирование беременности до доношенного срока. Вопросы максимальных сроков гестации, до которых целесообразно назначение глюкокортикостероидов беременным с сахарным диабетом, и выбора оптимального метода родоразрешения в случае преждевременных родов остаются дискуссионными.

■ **Ключевые слова:** преждевременные роды; сахарный диабет; гестационный сахарный диабет; макросомия.

PRETERM BIRTH IN WOMEN WITH DIABETES MELLITUS

© R.V. Kapustin^{1,2}, E.N. Alekseyenkova², O.N. Arzhanova^{1,2}, A.V. Petyaeva², M.G. Atayeva¹, S.R. Yusenko²¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, RussiaFor citation: Kapustin RV, Alekseyenkova EN, Arzhanova ON, et al. Preterm birth in women with diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(1):17-26. <https://doi.org/10.17816/JOWD69117-26>

Received: December 3, 2019

Revised: January 13, 2020

Accepted: February 10, 2020

▪ **Hypothesis/aims of study.** Diabetes mellitus (DM) is associated with an increased risk of obstetric complications, including preterm birth (PB). The incidence rate of PB in women with DM is higher than in the general population and amounts to 30–40%. Nevertheless, there are still open questions on the structure of PB, pharmacological approaches to its prevention and treatment, as well as the feasibility of prolonging the timing of glucocorticoid therapy to reduce perinatal morbidity and mortality. The objective of this study was to research the features of structure and clinical approaches in the case of PB in women with different types of DM, based on a literature review.

Study design, materials and methods. The study was performed using literature search, screening, data extraction, and analysis of publications collected in world databases such as MEDLINE, EMBASE, CNKI, and Cochrane.

Results. The rate of PB is the highest in women with pregestational DM: 21–30% in type 1 DM and 19–40% in type 2 DM. The incidence of PB in gestational DM (7–10%) is almost equal to the general population level (7–9%) and depends on the type of diabetes therapy: insulin — 16%, diet — 7%. Risk factors for PB in women with DM are poor glycaemic control, microvascular complications of DM, hypertension, obesity, infection, age, fetal macrosomia, polyhydramnios, and congenital malformations. Adequate glycemic control from early gestation is an important condition for PB prevention. The structure of PB in patients with pregestational DM changes due to an increase in both spontaneous and induced PB proportions. The most common indications for early delivery in DM are preeclampsia, premature placental abruption, impaired renal function in diabetic nephropathy, severe forms of carbohydrate metabolism disorders, diabetic fetopathy, and fetal distress. The risk of fetal respiratory distress syndrome in newborns of mothers with DM is higher than in the general population. The maturity of the lungs of a newborn may be insufficient, even in the case of term delivery. The use of antenatal corticosteroids is effective prophylaxis of respiratory disorders. However, these corticosteroids can increase the risk of neonatal hypoglycemia.

Conclusion. Despite the “term” weight and height, the newborn of a mother with DM may remain immature, therefore, delivery at term is recommended. The gestational age, until which it is advisable to prescribe corticosteroids for pregnant women with DM, and the mode of delivery in the case of PB, remain a matter of debate.

▪ **Keywords:** preterm birth; diabetes mellitus; gestational diabetes; macrosomia.

Актуальность

В течение последних десятилетий наблюдается значительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) среди женщин репродуктивного возраста [1–4]. Распространенность прегестационных типов сахарного диабета (ПГСД) среди беременных составляет 0,2–2,0 % [1, 5, 6], гестационного сахарного диабета (ГСД) — от 4,6 до 17,8 % [7]. При этом характерно увеличение заболеваемости ГСД (84 % всех беременных с нарушениями углеводного обмена) [8]. Наличие у матери различных типов СД ассоциировано с повышенным риском развития акушерских осложнений, одним из которых являются преждевременные роды (ПР) [1, 7, 9–17].

Частота ПР в мировой популяции варьирует в зависимости от уровня благосостояния, медицинской и социальной защиты в государстве. В развитых странах частота ПР составляет 7–9 %, в странах Африки, Юго-Восточной Азии — до 12 % [10]. Частота ПР у женщин с СД выше и составляет 30–40 %. При этом наблюдается прямая зависимость между показателями ПР и региональными особенностями [5, 9, 11–14].

Наибольший вклад в структуру ПР у женщин с нарушениями углеводного обмена вносят ПГСД — СД 1-го и 2-го типов [5, 9, 11–14]. При СД 1-го типа доля ПР составляет от 21 %

(в Швеции, Великобритании) до 30 % (Россия, Франция), при СД 2-го типа — от 19 % (Россия, Франция) до 40 % (Великобритания) [9, 11–13]. Для ГСД частота ПР незначительно превышает общепопуляционный уровень и составляет 7–10 % [9, 13–15]. Отмечается зависимость частоты ПР от типа коррекции ГСД: инсулинотерапия — 16 %, диетотерапия — 7 % [9, 13] (см. таблицу).

Факторы риска преждевременных родов у женщин с сахарным диабетом

Факторами риска ПР у пациенток с нарушениями углеводного обмена являются детерминанты как со стороны матери, так и со стороны плода.

Со стороны матери:

- Критерий компенсации углеводного обмена — один из наиболее важных факторов благополучного завершения беременности у женщин с различными типами сахарного диабета. Хорошо известно, что достижение эугликемического состояния у беременных с различными типами СД достоверно снижает частоту развития акушерских и перинатальных осложнений. При уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 6,5 % частота невынашивания беременности составляет 17,7 %, при уровне HbA1c

Частота преждевременных родов при различных типах сахарного диабета в зависимости от страны
Prevalence of preterm birth in women with different types of diabetes mellitus in different countries

Страна	Исследуемый период	Количество пациенток	Частота преждевременных родов							
			сахарный диабет 1-го типа		сахарный диабет 2-го типа		гестационный сахарный диабет		без нарушений углеводного обмена	
			сахарный диабет/ контроль	%	ОШ (95 % ДИ)	%	ОШ (95 % ДИ)	%	ОШ (95 % ДИ)	%
Россия	[9]		35,3 %		18,9 %		ГСД (д) — 9,0 %; ГСД (и) — 16 %		—	
Норвегия	1985–2004 [14]	1307 (СД1) / 1 161 092 (контроль)	26,4 %	4,9 (4,3–5,5)	—	—	—	—	6,8 %	
Франция	2012 [13]	1291 (СД1) / 1907 (СД2) / 57 629 (ГСД) / 735 519 (контроль)	30,4 %	5,8 (5,2–6,6)	19,0 %	3,1 (2,7–3,4)	8,4 %		1,2 (1,2–1,3)	7,0 %
							Преждевременные роды после 28 нед. гестации			8,0 % (ОШ 1,3); ГСД (д) — 7,6 %; ГСД (и) — 9,2 %
Великобритания	2015 [12]	3036 (ПГСД)	27,7 %	—	39,7 %	—	—	—	—	
Швеция	1991–2003 [11]	5089 (СД1) / 1 260 207 (контроль)	21 %	5,27 (4,88–5,71)	—	—	—	—	—	
Израиль	1996–2004 [5]	448 (ПГСД) / 17 370 (контроль)	27,5 %	—	23,9 %	—	—	—	6,0 %	

Примечание. 95 % ДИ — 95 % доверительный интервал; ОШ — отношение шансов; СД1 — сахарный диабет 1-го типа; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; ПГСД — прегестационные типы сахарного диабета; ГСД — гестационный сахарный диабет; (д) — диетотерапия; (и) — инсулинотерапия.

6,5–8,0 % — 33 %, а при значениях более 8 % доходит до 57–60 % [18].

- Микрососудистые осложнения сахарного диабета (диабетическая нефропатия) — значимый предиктор развития ПР, обусловленный высоким риском развития как преэклампсии, так и плацентарной недостаточности [1].
- Гипертоническая болезнь — ассоциирована с двукратным риском развития преэклампсии и повышением частоты досрочного родоразрешения [1].
- Ожирение — коморбидное состояние, обуславливающее развитие акушерских осложнений. Значение индекса массы тела прямо пропорционально частоте развития преэклампсии (отношение шансов (ОШ) 2,37; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,72–4,12). Наличие ожирения и СД является значимым фактором риска ПР [2, 3].
- Инфекция — СД ассоциирован с высоким риском развития инфекционных осложне-

ний [19]. Иммуносупрессия, обусловленная гипергликемией, приводит к росту условно-патогенной микрофлоры, увеличению продукции провоспалительных цитокинов, простагландинов, что повышает риск ПР [9, 17].

- Возраст старше 35 лет связан с высоким риском развития преэклампсии, повышением частоты экстрагенитальных заболеваний и применения вспомогательных репродуктивных технологий. Эти факторы ассоциированы с повышением частоты ПР [9].

Со стороны плода:

- Макросомия плода — наиболее частое осложнение беременности при СД у матери. Крупные размеры плода вызывают перерастяжение матки, что является одним из факторов инициации родовой деятельности [1, 17].
- Многоводие — одно из частых осложнений беременности при нарушении углеводного обмена у матери, которое встре-

чается в 30–40 % случаев, особенно при наличии ПГСД [1, 9, 19]. Основное звено патогенеза многоводия при СД — избыточное мочеиспускание у плода вследствие гипергликемии. С другой стороны, и наличие инфекции, повреждающей амниоциты, способствует активной секреции жидкости. Перерастяжение матки приводит к преждевременному излитию околоплодных вод или досрочному началу родовой деятельности. Таким образом, многоводие влияет на повышение частоты ПР [17].

- Диабетическая фетопатия — патологическое морфофункциональное состояние плода, обусловленное его развитием в неблагоприятных гипергликемических условиях. Диабетическая фетопатия связана с четырехкратным риском гипоксии и антенатальной гибели плода [9]. Нарушение функционального состояния плода у женщин с некомпенсированным СД приводит к необходимости досрочного родоразрешения и повышает частоту ПР [9].
- Врожденные пороки развития — ПГСД у женщин во время беременности ассоциирован с пятикратным риском развития врожденных пороков развития у плода при уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) более 7 % [20]. Более 90 % данных пороков выявляют в I триместре беременности при проведении первого пренатального скрининга, что позволяет снизить число рождения детей с врожденными пороками развития. Тем не менее часть женщин с пороками развития у плода донашивает беременность до срока 22 нед., что вносит вклад в структуру ПР [1].

Уровень гликемии как предиктор преждевременных родов

В популяции женщин с физиологическими показателями углеводного обмена не выявлено достоверной связи между пре- или постпрандиальным уровнем гликемии и частотой ПР [21]. Однако при наличии СД у матери существовавшая ранее или возникшая во время беременности гипергликемия напрямую ассоциирована с возрастающим риском ПР [7, 12, 15, 22]. Согласно данным исследования НАРО, отношение шансов риска ПР возрастает при превышении референсных значений гликемии через час (ОШ 1,18; 95 % ДИ 1,12–1,25) и через 2 ч (ОШ 1,16; 95 % ДИ 1,10–1,23) после проведения орального глюкозотолерантного

теста с 75 г глюкозы. В отношении гликемии натощак такой закономерности не отмечено (ОШ 1,05; 95 % ДИ 0,99–1,11) [7].

Интересно, что в исследовании Lauszus et al. (2006) уровень HbA1c до беременности не показал предикторного значения в отношении риска ПР [22], но при увеличении значения HbA1c более 7,7 % при сроке 8 нед. гестации риск преждевременного прерывания беременности резко возрастает и составляет более 40 % [22]. Напротив, при достижении и поддержании целевых значений HbA1c менее 6,5 % риск ПР значительно снижается (при СД 1-го типа — с 48,0 до 30,4 %, при СД 2-го типа — с 35,7 до 21,6 %) [12].

Структура преждевременных родов при сахарном диабете

Структура ПР при СД существенно зависит от многих параметров: типа диабета, способа его коррекции, акушерских осложнений и состояния внутриутробного плода.

Согласно данным Köck et al. (2009), среди пациенток в группе ПГСД и ГСД доля ПР была выше (17,7 %), чем в контрольной группе (7,3 %) [23]. Частота индуцированных родов (включая родоразрешение путем операции кесарева сечения) составила 35,5 % всех ПР при СД против 14 % в группе контроля [23]. В исследовании Melamed et al. (2008) показано, что у пациенток с ПГСД частота ПР возрастает до 26,6 % по сравнению с показателями в группе контроля — 6 %. Это происходит за счет увеличения доли как спонтанных (6,9 против 4,8 %), так и индуцированных (19,6 против 1,2 %) родов [5]. Установлено, что большее число ПР при ПГСД (73,6 %) обусловлено необходимостью досрочного прерывания беременности оперативным путем. В группе без нарушений углеводного обмена в структуре ПР преобладают спонтанные роды (79,9 %) [5]. У женщин с ГСД риск спонтанных ПР несколько выше по сравнению с риском у пациенток без нарушений углеводного обмена (относительный риск (ОР) 1,42; 95 % ДИ 1,15–1,77), но значительно ниже, чем у пациенток с СД 1-го и 2-го типов [15].

Наиболее часто показаниями для досрочного родоразрешения со стороны матери при СД являются преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, нарушение функции почек при диабетической нефропатии, тяжелые формы нарушения углеводного обмена. Показаниями со стороны плода чаще всего

служат диабетическая фетопатия и дистресс плода [1, 5]. У женщин с ПГСД почти в половине случаев (45 %) основным показанием для прерывания беременности до 37 нед. является тяжелая преэклампсия.

Риск спонтанных ПР повышается при неадекватном контроле уровня гликемии. Kovilam et al. (2002) показали, что при СД 1-го типа повышение уровня HbA1c на 1 % во время беременности способствует повышению риска спонтанных ПР на 37 % [24].

Респираторный дистресс-синдром у новорожденных от матерей с сахарным диабетом

Вклад сахарного диабета у матери в патогенез респираторного дистресс-синдрома новорожденного

Риск развития респираторного дистресс-синдрома (РДС) среди новорожденных от матерей с СД выше, чем в общей популяции, при тех же гестационных сроках [13, 25, 26]. Нарушения углеводного обмена у беременной выступают независимым фактором, оказывающим внутриутробное воздействие на развитие дыхательной системы плода. Вследствие материнской гипергликемии развивается фетальная гипергликемия, которая вызывает гиперинсулинемию у плода. При неадекватном контроле углеводного обмена у матери легкие плода остаются морфофункционально незрелыми даже после 34 нед. гестации [4, 25–27]. В экспериментальных моделях СД на крысах и кроликах показано, что у плодов на фоне гипергликемии в легких уменьшается количество альвеолоцитов II типа [28], снижается синтез фосфатидилхолина [29] и экспрессия сурфактантных белков [30]. Неадекватный гликемический контроль во время беременности ассоциирован также с низким уровнем фосфолипидов в амниотической жидкости [31, 32] и более поздним созреванием легких плода [34, 35]. Различия в сурфактантном составе легких плодов от матерей с СД и без него наиболее выражены при сроке гестации от 36 до 37 + 6 нед. [32].

Другими органами, на которые метаболические нарушения при СД оказывают наиболее выраженное влияние, являются сердце и печень плода. В результате анаболического действия инсулина антенатально развивается гипертрофия миокарда, особенно выраженная в области межжелудочковой перегородки, где повышена концентрация инсулиновых рецеп-

торов. Незрелость легких повышает степень обструкции выносящего тракта левого желудочка, тем самым усугубляя снижение сердечного выброса и явления застойной сердечной недостаточности у новорожденного [4, 33]. Запоздалое созревание легких плода повышает риск развития РДС новорожденного при СД не только в случае поздних ПР [27], но и при доношенном сроке [13].

Интересно, что применение инсулинотерапии при СД у матери повышает риск развития РДС новорожденного [13, 25]. Данная закономерность справедлива как для прегестационного, так и для гестационного СД. Однако негативное влияние оказывает не метод коррекции гликемии, а степень метаболических нарушений, которая ведет к необходимости назначения препаратов инсулина.

По данным Billionnet et al. (2017), у матерей с ГСД на инсулинотерапии выше риск развития РДС новорожденных (ОШ 1,1; 95 % ДИ 1,0–1,3), кроме того, повышается риск родовой травмы (ОШ 1,3; 95 % ДИ 1,1–1,5) и кардиомиопатии (ОШ 1,3; 95 % ДИ 1,1–1,4) [13]. По результатам крупного французского исследования Vesquet et al. (2015), которые проанализировали более 18 000 родов при сроке более 34 нед, лечение в условиях отделения интенсивной терапии потребовалось новорожденным от матерей без нарушений углеводного обмена в 2,2 % случаев, от матерей с СД на диетотерапии — в 2,1 %, а от матерей с СД на инсулинотерапии — в 5,7 % случаев [25]. Группа СД на инсулинотерапии оказалась неоднородна в отношении частоты развития РДС у новорожденных: 9,7 % при СД 1-го типа и 4,7 % при СД 2-го типа на инсулинотерапии [25].

Таким образом, течение ГСД, при котором не удастся компенсировать метаболические нарушения с помощью диеты и возникает необходимость назначения инсулинотерапии, является предиктором развития РДС и дезадаптации новорожденных (ОР 1,44; 95 % ДИ 1,00–2,08) [25].

Профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденных от матерей с сахарным диабетом

Аntenатальное применение глюкокортикостероидов (ГКС) представляет собой основной метод профилактики РДС новорожденного [4, 34, 35]. Глюкокортикостероиды способствуют созреванию сурфактантной системы легких плода и оказывают ряд системных эффектов. Антенатальное применение экзо-

генных ГКС ведет к угнетению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и у матери, и у плода [36]. Уровень адренкортикотропного гормона (АКТГ) плода снижается почти на 50 % и восстанавливается только через неделю. В период снижения АКТГ у плода и новорожденного сохраняется способность к повышенной выработке кортизола надпочечниками в ответ на стресс или экзогенную стимуляцию АКТГ [39]. После профилактики РДС уровень экзогенного ГКС в пуповинной крови оказывается повышенным, а кортизола — пониженным [37]. Концентрации дегидроэпиандростерона сульфата и 17-альфа-оксипрогестерона в пуповинной крови также транзитивно снижаются после применения ГКС [36]. Сердечно-сосудистая система плода реагирует на антенатальное применение ГКС увеличением сократимости миокарда, сердечного выброса и повышением артериального давления [36]. Длительное применение ГКС улучшает почечный кровоток и ведет к увеличению скорости клубочковой фильтрации [36].

Серьезным побочным эффектом использования ГКС является развитие неонатальной гипогликемии (24,0 против 14,9 % в группе плацебо; ОР 1,61; 95 % ДИ 1,38–1,88) [41]. После применения ГКС в пуповинной крови плода повышается концентрация глюкозы (3,47 против 3,11 ммоль/л в группе контроля) и С-пептида (2,85 против 1,19 мкг/л в группе контроля) [37], что повышает риск гиперинсулинемии плода и неонатальной гипогликемии.

В условиях гипергликемии у плода от матери с СД активно синтезируется фетальный инсулин. В момент пересечения пуповины транспорт глюкозы от матери к плоду прекращается. Однако на снижение выработки эндогенного инсулина необходимо время, а так как глюконеогенез у новорожденного еще недостаточно развит, дисбаланс между концентрациями глюкозы и инсулина в крови плода ведет к его гипогликемии. У недоношенных новорожденных риск развития гипогликемии возрастает, что связано с высокой энергетической потребностью, неполноценным глюконеогенезом и малыми запасами гликогена и жиров [38]. Если в популяции относительно здоровых детей вероятность развития неонатальной гипогликемии составляет около 15 %, то в популяциях повышенного риска она может достигать 30–60 % [38].

Актуальной остается проблема целесообразности и сроков пролонгирования антенатального применения ГКС с целью профилактики

развития дыхательных расстройств у новорожденных в группе риска по развитию РДС (беременные с СД, плановое кесарево сечение, макросомия и гипотрофия плода). Это обусловлено морфофункциональной незрелостью легких плода при СД у матери. В этом случае вопрос о необходимости пролонгирования использования ГКС остается актуальным вплоть до 36 нед., а возможно, до момента родоразрешения [4, 34, 35].

В исследовании ALPS (от англ. The Antenatal Late Preterm Steroid Trial) показано, что применение ГКС при сроках от 34 до 36 + 6 нед. у 2827 пациенток было эффективно в качестве профилактики развития дыхательных расстройств у новорожденных из групп высокого риска, включая СД. Частота развития РДС новорожденного после профилактики снизилась с 14,5 до 11,6 % [39]. С другой стороны, использование ГКС в данной группе закономерно повысило частоту неонатальной гипогликемии.

Поскольку после применения ГКС возрастает уровень гликемии матери, терапию ГКС у женщин с СД следует проводить совместно с эндокринологом для своевременной коррекции доз инсулина.

Особенности фармакотерапии при угрожающих преждевременных родах у женщин с сахарным диабетом

Основным препаратом для профилактики и лечения невынашивания беременности остаются гестагены. Метаанализы показывают положительную связь между применением всех известных препаратов прогестерона и уменьшением риска ПР [40]. Однако актуальными представляются вопросы влияния гестагенов на уровень гликемии и риск развития ГСД.

Существуют данные, что применение 17-оксипрогестерона достоверно ассоциировано с риском развития ГСД [41]. Во II триместре использование микронизированного натурального прогестерона с целью профилактики ПР не повышает риск развития диабета беременных [41, 42]. Вопрос о влиянии дидрогестерона остается открытым вследствие ограничений его применения после 22 нед. беременности [41].

Препараты токолитического действия широко назначают при лечении угрожающих ПР. Метаанализы демонстрируют сходную эффективность применения бета-адреномиметиков, антагонистов кальциевых каналов и блокаторов окситоциновых рецепторов с целью пролонгирования беременности [43]. Тем не

менее при СД у матери следует с осторожностью использовать бета-адреномиметики ввиду большей частоты развития такого побочного эффекта, как гипергликемия [16]. В этом случае предпочтительно назначение блокаторов кальциевых каналов или окситоциновых рецепторов [16].

Инвазивные манипуляции, направленные на профилактику ПР, — наложение кругового шва на шейку матки и установка разгружающего акушерского пессария — при СД следует проводить с осторожностью вследствие более высокого риска развития инфекционных осложнений [9]. Циркляж у беременных с СД необходимо применять на фоне компенсации нарушений углеводного обмена и обязательной антибиотикопрофилактики [9].

Заключение

Отличительной особенностью структуры ПР при СД по сравнению с общей популяцией является значительное увеличение числа индуцированных ПР, которые преобладают над спонтанными.

Адекватный гликемический контроль с ранних сроков гестации — важное условие профилактики ПР у женщин с СД. Предикторное значение в отношении ПР при ПГСД имеют высокие значения постпрандиальной гликемии и уровень HbA1c более 7,7 % на ранних сроках беременности [7, 22].

Несмотря на «доношенные» весо-ростовые показатели, плод на фоне СД у матери остается морфофункционально незрелым ввиду позднего появления компонентов сурфактанта. По этой причине предпочтительно пролонгировать беременность до доношенного срока. К сожалению, даже при родах после 37 нед. легкие новорожденного могут оказаться незрелыми, что ведет к развитию РДС и увеличению перинатальной смертности при СД не только при преждевременных, но и при срочных родах. Вопрос максимальных сроков гестации, до которых целесообразно назначение ГКС беременным с СД, по-прежнему обсуждается. Применение ГКС при поздних сроках гестации до 36 + 6 нед., возможно, эффективно в качестве профилактики развития дыхательных расстройств, но может повысить риск развития неонатальной гипогликемии.

До сих пор не определен оптимальный метод родоразрешения в случае ПР у беременных с СД. Морфофункциональная незрелость плода на фоне СД обуславливает сложность решения

вопроса о родоразрешении при ранних доношенных и особенно при недоношенных сроках беременности. На данный момент недостаточно данных о достоверных преимуществах одного метода перед другим. Только в отношении ПР при тазовом предлежании плода существуют доказательства в пользу родоразрешения путем операции кесарева сечения [44, 45]. Тем не менее течение родового акта в случае ПР при наличии СД у матери принципиально не отличается от течения родов у женщин без нарушений углеводного обмена. Таким образом, роды у этих женщин следует вести согласно общепринятым положениям.

Литература

1. ACOG practice bulletin No. 201: Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;132(6):e228-e248. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002960>.
2. Rosenberg TJ, Garbers S, Lipkind H, Chiasson MA. Maternal obesity and diabetes as risk factors for adverse pregnancy outcomes: Differences among 4 racial/ethnic groups. *Am J Public Health.* 2005;95(9):1545-1551. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2005.065680>.
3. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2013;309(22):2362. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.6295>.
4. Groom KM. Antenatal corticosteroids after 34 weeks' gestation: do we have the evidence? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2019;24(3):189-196. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.03.001>.
5. Melamed N, Chen R, Soiberman U, et al. Spontaneous and indicated preterm delivery in pregestational diabetes mellitus: etiology and risk factors. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;278(2):129-134. <https://doi.org/10.1007/s00404-007-0541-z>.
6. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care.* 2008;31(5):899-904. <https://doi.org/10.2337/dc07-2345>.
7. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):654.e1-654.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.04.006>.
8. Mahmood T. Paris consensus on gestational diabetes mellitus screening 2018. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;227:75-76. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.05.003>.
9. Brown HK, Speechley KN, Macnab J, et al. Biological determinants of spontaneous late preterm and early term birth: a retrospective cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.*

- col. 2015;122(4):491-499. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13191>.
10. Айламазян Э.К., Абашова Е.И., Аржанова О.Н., и др. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины: руководство для врачей / под ред. Э.К. Айламазяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 428 с. [Aylamazyan EK, Abashova EI, Arzhanova ON, et al. Sakharный diabet i reproduktivnaya sistema zhenshchiny: rukovodstvo dlya vrachey. Ed. by E.K. Ailamazyan. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 428 p. (In Russ.)]
 11. www.who.int [Internet]. March of dimes, PMNCH, save the children, WHO. Born too soon, the global action report on preterm birth. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. WHO; 2012. [cited 2019 December 13]. Available from: https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_born-toosoon-report.pdf.
 12. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a large, population-based study. *Diabetes Care*. 2009;32(11):2005-2009. <https://doi.org/10.2337/dc09-0656>.
 13. Murphy HR, Bell R, Cartwright C, et al. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: a prospective nationwide study. *Diabetologia*. 2017;60(9):1668-1677. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4314-3>.
 14. Billionnet C, Mitancher D, Weill A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. 2017;60(4):636-644. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4206-6>.
 15. Eidem I, Vangen S, Hanssen KF, et al. Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol Surv*. 2012;67(3):139-141. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31824b6f5f>.
 16. Hedderson M. Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2003;102(4):850-856. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(03\)00661-6](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(03)00661-6).
 17. www.nice.org.uk [Internet]. Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period (NG3). NICE; 2015. [cited 2019 December 13]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>.
 18. Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. – СПб.: Специальная литература, 1996. – 268 с. [Evsyukova II, Kosheleva NG. Sakharный diabet: beremennyye i novorozhdennyye. Saint Petersburg: Spetsial'naya literatura; 1996. 268 p. (In Russ.)]
 19. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г. Особенности течения беременности и родов при сахарном диабете в современных условиях // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. 55. – № 1. – С. 12–16. [Arzhanova ON, Kosheleva NG. Pregnancy and labor in diabetes mellitus in current conditions. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2006;55(1):12-16. (In Russ.)]
 20. Galindo A, Burguillo AG, Azriel S, Fuente P. Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus. *J Perinat Med*. 2006;34(4). <https://doi.org/10.1515/JPM.2006.062>.
 21. Farrar D, Fairley L, Santorelli G, et al. Association between hyperglycaemia and adverse perinatal outcomes in South Asian and white British women: analysis of data from the Born in Bradford cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):795-804. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00255-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00255-7).
 22. Lauszus FF, Fuglsang J, Flyvbjerg A, Klebe JG. Preterm delivery in normoalbuminuric, diabetic women without pre-eclampsia: the role of metabolic control. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;124(2):144-149. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.05.015>.
 23. Köck K, Köck F, Klein K, et al. Diabetes mellitus and the risk of preterm birth with regard to the risk of spontaneous preterm birth. *J Matern Neonatal Med*. 2010;23(9):1004-1008. <https://doi.org/10.3109/14767050903551392>.
 24. Kovilam O, Khoury J, Miodovnik M, et al. Spontaneous preterm delivery in the type 1 diabetic pregnancy: the role of glycemic control. *J Matern Neonatal Med*. 2002;11(4):245-248. <https://doi.org/10.1080/jmf.11.4.245.248>.
 25. Becquet O, El Khabbaz F, Alberti C, et al. Insulin treatment of maternal diabetes mellitus and respiratory outcome in late-preterm and term singletons. *BMJ Open*. 2015;5(6):e008192-e008192. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008192>.
 26. Piper JM. Lung maturation in diabetes in pregnancy: if and when to test. *Semin Perinatol*. 2002;26(3):206-209. <https://doi.org/10.1053/sper.2002.33969>.
 27. Fung GP, Chan LM, Ho YC, et al. Does gestational diabetes mellitus affect respiratory outcome in late-preterm infants? *Early Hum Dev*. 2014;90(9):527-530. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.04.006>.
 28. Gewolb IH. Effect of high glucose on fetal lung maturation at different times in gestation. *Exp Lung Res*. 1996;22(2):201-211. <https://doi.org/10.3109/01902149609050847>.
 29. Sosenko IR, Frantz ID, Roberts RJ, Meyrick B. Morphologic disturbance of lung maturation in fetuses of alloxan diabetic rabbits 1-3. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122(5):687-696. <https://doi.org/10.1164/arrd.1980.122.5.687>.
 30. Baack ML, Forred BJ, Larsen TD, et al. Consequences of a maternal high-fat diet and late gestation diabetes on the developing rat lung. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160818. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160818>.
 31. Tsai MY, Shultz EK, Williams PP, et al. Assay of disaturated phosphatidylcholine in amniotic fluid as a test of fetal lung maturity: experience with 2000 analyses. *Clin Chem*. 1987;33(9):1648-1651. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3621566>.
 32. Piper JM, Xenakis EM, Langer O. Delayed appearance of pulmonary maturation markers is associated with poor glucose control in diabetic pregnancies. *J Matern Fetal*

- Med.* 1998;7(3):148-153. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6661\(199805/06\)7:3<148::AID-MFM9>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1520-6661(199805/06)7:3<148::AID-MFM9>3.0.CO;2-K).
33. Elmekawi SF, Mansour GM, Elsafty MS, et al. Prediction of fetal hypertrophic cardiomyopathy in diabetic pregnancies compared with postnatal outcome. *Clin Med Insights Women's Heal.* 2015;8:CMWH.S32825. <https://doi.org/10.4137/CMWH.S32825>.
 34. Amiya RM, Mlunde LB, Ota E, et al. Antenatal corticosteroids for reducing adverse maternal and child outcomes in special populations of women at risk of imminent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(2):e0147604. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147604>.
 35. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD004454. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub3>.
 36. Padbury JF, Ervin MG, Polk DH. Extrapulmonary effects of antenatally administered steroids. *J Pediatr.* 1996;128(2):167-172. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(96\)70384-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(96)70384-0).
 37. Sifianou P, Thanou V, Karga H. Metabolic and hormonal effects of antenatal betamethasone after 35 weeks of gestation. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 20(2):138-143. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-20.2.138>.
 38. Sharma A, Davis A, Shekhawat PS. Hypoglycemia in the preterm neonate: etiopathogenesis, diagnosis, management and long-term outcomes. *Transl Pediatr.* 2017;6(4):335-348. <https://doi.org/10.21037/tp.2017.10.06>.
 39. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1311-1320. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516783>.
 40. Dodd JM, Jones L, Flenady V, et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD004947. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004947.pub3>.
 41. Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Беспалова О.Н. Экзогенный прогестерон как фактор развития гестационного сахарного диабета // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 38–45. [Kapustin RV, Arzhanova ON, Bespalova ON. Exogenous progesterone as a factor for the development of gestational diabetes mellitus. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa.* 2019;19(1):38-45. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/rosakush20191901138>.
 42. Gyamfi C, Horton AL, Momirova V, et al. The effect of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate on the risk of gestational diabetes in singleton or twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(4):392.e1-392.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.06.036>.
 43. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, et al. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(7):CD006169. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006169.pub2>.
 44. Bergenhenegouwen LA, Meertens LJ, Schaaf J, et al. Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;172:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.10.017>.
 45. Grabovac M, Karim J, Isayama T, et al. What is the safest mode of birth for extremely preterm breech singleton infants who are actively resuscitated? A systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2018;125(6):652-663. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14938>.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Роман Викторович Капустин — канд. мед. наук, ученый секретарь ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: kapustin.roman@gmail.com.

Елена Николаевна Алексеенкова — клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: ealekseva@gmail.com.

Ольга Николаевна Аржанова — д-р мед. наук, профессор, засл. врач РФ, ведущий научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-3059-9811>. E-mail: arjanova_olga@mail.ru.

Roman V. Kapustin — MD, PhD, Scientific Secretary. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kapustin.roman@gmail.com.

Elena N. Alekseyenkova — MD, Resident. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ealekseva@gmail.com.

Olga N. Arzhanova — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Leading Researcher. The Department of Obstetrics and Perinatology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-3059-9811>. E-mail: arjanova_olga@mail.ru.

Алина Валерьевна Петяева — студент медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. **E-mail:** st049354@student.spbu.ru.

Мадина Гамзатовна Атаева — клинический ординатор. ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** ataeva1995@mail.ru.

Софья Руслановна Юсенко — клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. **E-mail:** iusenko.sr@gmail.com.

Alina V. Petyaeva — student. Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** st049354@student.spbu.ru.

Madina G. Atayeva — MD, Resident. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** ataeva1995@mail.ru.

Sofia R. Yusenko — MD, Resident. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** iusenko.sr@gmail.com.