

УДК 618.3-06:616.379-008.64
DOI: 10.17816/JOWD66414-24

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ

© Е.С. Ахметова¹, Н.В. Ларева¹, В.А. Мудров¹, Е.Е. Гергесова²

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Чита, Россия;

²ГУЗ «Клинический медицинский центр» г. Чита, Россия

Для цитирования: Ахметова Е.С., Ларева Н.В., Мудров В.А., и др. Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 4. – С. 14–24. doi: 10.17816/JOWD66414-24

Поступила в редакцию: 12.05.2017

Принята к печати: 26.06.2017

■ Гестационный сахарный диабет (ГСД) и его последствия для матери и ребенка представляют серьезную не только медицинскую, но и экономическую проблему. Актуальность изучения данной проблемы заключается еще и в том, что количество беременных, страдающих этим заболеванием, прогрессивно увеличивается. Целью исследования явилось изучение факторов риска и особенностей течения беременности и родов у женщин с ГСД, а также совершенствование методов его диагностики и прогнозирования развития диабетической фетопатии (ДФ). Работа проведена в три этапа: 1) проспективное исследование течения беременности и родов у 104 женщин с ГСД и у 50 беременных без ГСД (контрольная группа); 2) определение в периферической крови беременных обеих групп уровня гликемии, С-пептида, инсулина, подсчет индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) с оценкой прогностической значимости данных маркеров в развитии ДФ; 3) прогнозирование развития ДФ с помощью математической модели, включающей факторы риска, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования при данной патологии. Установлено, что нарушение углеводного обмена при беременности способствует развитию большого количества акушерских осложнений и в 36,5 % случаев приводит к рождению детей с ДФ, которая в большей степени проявляется макросомией (30 %), что увеличивает риск развития перинатальных осложнений и ухудшает течение периода новорожденности в последующем. У 87 % беременных с ГСД диагностировано увеличение уровня С-пептида, у 93 % — повышение индекса инсулинорезистентности, в отличие от контрольной группы, где данные показатели составили 4 и 6 % соответственно ($p < 0,05$). С помощью дискриминантного анализа определено, что пороговым значением для прогнозирования развития ДФ следует считать повышение НОМА-IR выше 7 с достоверностью 73 %, уровень же С-пептида прогностической ценностью не обладает. Созданная при помощи регрессионного анализа математическая модель, включающая факторы риска, данные лабораторных и инструментальных методов исследования нарушений углеводного обмена у матери и плода, отражает степень вероятности развития ДФ у беременных с ГСД с точностью 91,4 %, что позволит осуществлять профилактику данного осложнения на более раннем этапе посредством инсулинотерапии.

■ **Ключевые слова:** диабетическая фетопатия; гестационный сахарный диабет; макросомия.

FEATURES OF PREGNANCY WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS AND PREDICTION OF DIABETIC FETOPATHY

© E.S. Akhmetova¹, N.V. Lareva¹, V.A. Mudrov¹, E.E. Gergesova²

¹Chita State Medical Academy, Chita, Russia;

²Clinical Medical Center, Chita, Russia

For citation: Akhmetova ES, Lareva NV, Mudrov VA, et al. Features of pregnancy with gestational diabetes mellitus and prediction of diabetic fetopathy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(4):14-24. doi: 10.17816/JOWD66414-24

Received: 12.05.2017

Accepted: 26.06.2017

■ Gestational diabetes mellitus (GDM) and its consequences for the mother and child represent a serious not only medical, but also an economic problem. The urgency of studying this problem also lies in the fact that the number of pregnant women suffering from this disease is progressively increasing. The aim of the study was to study the risk factors and features of the course of pregnancy and childbirth in women with gestational diabetes mellitus, as well as to improve

methods for diagnosing and predicting the development of diabetic fetopathy (DF). The work was carried out in 3 stages: 1 — prospective study of the course of pregnancy and childbirth in 104 women with GDM and in 50 pregnant women without GDM (control group); 2 — determination in the peripheral blood of the pregnant women of both groups of the level of glycemia, C-peptide, insulin, calculation of the insulin resistance index (HOMA-IR) with an assessment of the prognostic significance of these markers in the development of diabetic fetopathy; 3 — prediction of the development of diabetic fetopathy using a mathematical model that includes risk factors, the results of laboratory and instrumental research methods for this pathology. It was found that the violation of carbohydrate metabolism during pregnancy promotes the development of a large number of obstetric complications and in 36.5% of cases leads to the birth of children with diabetic fetopathy, which is manifested to a greater degree by macrosomia (30%), which increases the risk of perinatal complications and worsens the course of the period newborn in the future. An increase in the level of C-peptide was diagnosed in 87% of pregnant women with gestational diabetes, and an increase in the insulin resistance index in 93%, in contrast to the control group, where these indicators were 4 and 6%, respectively ($p < 0.05$). Using discriminant analysis, it was determined that the threshold for predicting the development of DF should be considered an increase in HOMA-IR above 7 with a confidence of 73%, but the level of C-peptide does not have a predictive value. The mathematical model, including risk factors, data of laboratory and instrumental methods for studying carbohydrate metabolism in the mother and fetus, created using regression analysis, reflects the probability of development of diabetic fetopathy in pregnant women with gestational diabetes with an accuracy of 91.4%, which will help to prevent this complication in at an earlier stage through insulin therapy.

■ **Keywords:** diabetic fetopathy; gestational diabetes mellitus; macrosomia.

Введение

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является важной медико-социальной проблемой, так как значительно увеличивает риск возникновения акушерских осложнений, неблагоприятно влияет на внутриутробное состояние плода, а также на здоровье и развитие новорожденного в последующем.

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире более 100 млн человек страдают сахарным диабетом (СД), а к 2020 г., согласно подсчетам эпидемиологов D. McCarty и P. Zimmet (1999), это число удвоится [1]. По прогнозам ВОЗ, к 2025 г. количество больных СД в мире увеличится в два раза и достигнет 333 млн человек [2].

В последние годы обращает на себя внимание рост числа беременных женщин с нарушением углеводного обмена [3]. Это обусловлено как ростом заболеваемости СД в популяции, так и улучшением качества диагностики [4]. Частота ГСД в общей популяции разных стран варьирует от 1 до 14 %, составляя в среднем 7 % [5–9].

Последние исследования демонстрируют значительно более высокую предрасположенность к ГСД беременных женщин из Южной Азии по сравнению с женщинами европеоидного происхождения. C. Sommer et al. (2015) опубликовали данные, согласно которым распространенность ГСД значительно преобладает у азиаток и составила 42,6 % против 23,8 % в группе европеоидных женщин [10]. Такие показатели диктуют дальнейшее изучение про-

блемы ГСД с целью коррекции подходов к его диагностике, определению потенциальных рисков развития СД 2-го типа в будущем.

Цель исследования: Оценить исходы беременности и родов у женщин с ГСД, усовершенствовать методы его диагностики и прогнозирования развития акушерских осложнений на основании комплексной оценки факторов риска, данных лабораторных и инструментальных методов обследования матери и плода.

Материалы и методы

Исследование проведено в три этапа. На первом этапе были изучены факторы риска развития ГСД, а также течение беременности и родов при данном заболевании. С этой целью выполнено проспективное исследование беременных, которые были разделены на две группы: 1-я группа — 104 женщины с ГСД, 2-я группа (контрольная) — 50 беременных без ГСД. Группы были сопоставимы по возрасту, паритету родов и сроку гестации. Диагноз гестационного сахарного диабета устанавливали в соответствии с критериями Федеральных клинических рекомендаций (протокола) «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» [11].

На втором этапе для оценки возможности прогнозирования диабетической фетопатии (ДФ) в зависимости от степени нарушений углеводного обмена у женщины определялся уровень гликемии, С-пептида и инсулина в периферической крови натощак на сроках 26–32 недели у 70 пациенток с ГСД и у 50 жен-

щин в группе контроля. В последующем в группе женщин с ГСД у 30 пациенток выявлена ДФ. Данное исследование проведено с помощью иммунохимического анализа на модульной платформе Cobas6000 (Roche, Швейцария) с использованием официальных наборов реагентов. В последующем произведен расчет индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) по формуле: инсулин натощак (мкЕд/мл) \times глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5. Норма метода для С-пептида составила 0,9–4 нг/мл, для инсулина — 6–27 мкЕд/мл, НОМА-IR — не более 2,7.

На третьем этапе с помощью математической модели разработан способ прогнозирования ДФ с использованием функциональных и лабораторных методов исследования. Статистическая обработка полученных данных исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 20,0. Результаты представлены в виде медианы интерквартильного размаха (5-й и 95-й перцентили), средней величины, относительного риска (RR) и 95 % доверительного интервала (CI). Группы сравнивались с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна – Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значимости p . Критический уровень значимости (p) принимался меньшим или равным 0,05. В последующем рассчитывали скорректированный коэффициент детерминации, показывающий долю объясняемой зависимости (определение значимости факторов риска фетопатии). Для определения диагностической ценности прогностической модели использовалась ROC-кривая с последующим определением параметров, входящих в площадь под ней [12].

Результаты исследования и их обсуждение

I этап исследования. По данным Министерства здравоохранения в Забайкальском крае заболеваемость ГСД ежегодно растет. Так, в 2014 г. частота его составила 5,4 %, в 2015 г. — 7,1 %, а в 2016 г. — 8,3 % (рис. 1).

В первом триместре ГСД диагностирован лишь у 2,9 % (3) женщин, во втором — у 38,5 % (40), в третьем триместре — у 58,6 % (61) пациенток.

Средний возраст женщин с ГСД составил $30 \pm 3,5$ года, в группе контроля — $29 \pm 2,4$. При этом количество пациенток старше 30 лет также статистически значимо не отличалось: в 1-й группе — 60 % (62), во второй — 50 % (25) ($p > 0,05$). Большая часть беременных обеих групп — 70 и 72 % соответственно проживали в городе. Процент исследуемых, состоящих в зарегистрированном браке, составил 60 и 56 % в каждой группе ($p > 0,05$).

На отягощенную наследственность по СД 2-го типа указывали 21 % (20) женщин 1-й группы, против 2 % (1) опрошенных группы контроля ($p < 0,05$). При этом у 13,5 % (14) пациенток 1-й группы в предыдущей беременности уже был диагностирован ГСД, у женщин в контрольной группе данного осложнения ранее не было — 0 % ($p < 0,05$).

Беременные с ГСД были курящими в 31,7 % (33) случаев, против 24 % (12) в контрольной группе ($p < 0,05$).

При выяснении семейного анамнеза установлено, что у женщин с ГСД в 52 % (54) случаев родители страдали патологией сердечно-сосудистой системы и/или ожирением, в то время как во 2-й группе данный показатель составил 16 % (8) ($p < 0,05$). Кроме того, при выяснении

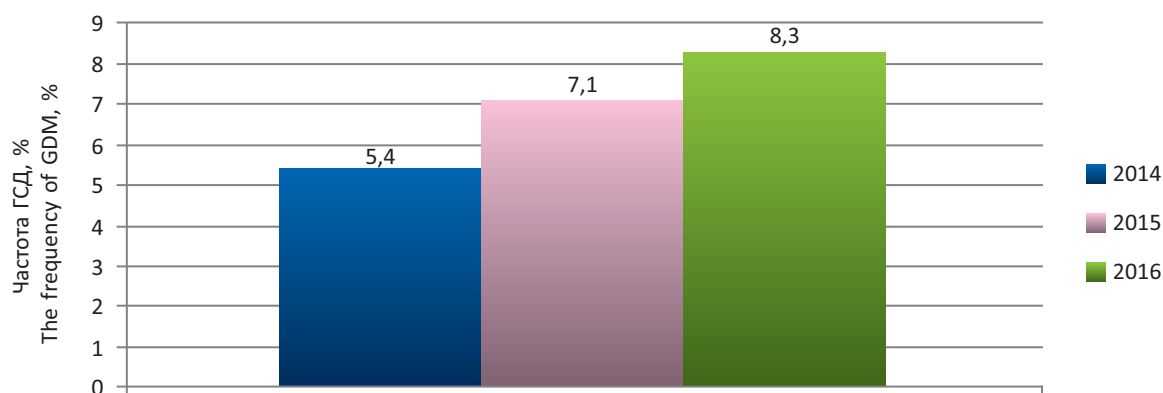


Рис. 1. Заболеваемость гестационным сахарным диабетом в Забайкальском крае

Fig. 1. The incidence of GDM in Zabaykalsky Krai

вредных привычек родителей обращает на себя внимание то, что у женщин с ГСД отцы курили в 81,7 % (85) случаев против 34 % (17) в контрольной группе ($p < 0,05$). Частота курения матерей достоверно не отличалась и составила 22 и 18 % соответственно.

Пациентки с ГСД в 46 % (48) случаев страдали ожирением 1–2-й ст., в отличие от контрольной группы, где данный показатель составил 18 % (9) ($p < 0,05$). При анализе рациона питания выявлено, что 50 % (52) женщин с ГСД 3–4 раза в день употребляют в пищу сладкое, преимущественно печенье и хлебобулочные изделия. В контрольной группе большинство опрошенных — 60 % (30) — сладкое употребляли редко — 1–2 раза в неделю, злоупотребляли сладким только 8 % (4) беременных, отдавая предпочтение шоколаду ($p < 0,05$).

При анализе продуктов питания, чаще употребляемых в пищу, выявлено, что пациентки с ГСД отдавали предпочтение жирным сортам мяса (баранина, свинина) в 65,4 % (68) случаев, в контрольной группе данный показатель составил 6 % (3) ($p < 0,05$). В ежедневный рацион 1-й группы чаще входили хлебобулочные изделия — 58,6 % (61), макароны — 27 % (28), колбасы — 23 % (24), в контрольной группе данные продукты имели место в 32, 14, 8 % соответственно ($p < 0,05$). Пациентки без ГСД больше включали в рацион молочнокислые продукты — в 70 % (35) и нежирные сорта мяса — 80 % (40) случаев. Женщины с ГСД данные продукты употребляли реже — в 47,1 % (49) и 18,2 % (19) соответственно ($p < 0,05$).

Питательный рацион у пациенток с ГСД также существенно отличался от женщин контрольной группы. Так, беременные 1-й группы отдавали предпочтение черному чаю с молоком и с сахаром, с частотой приема 4 и более чашек

в день — в 41 % (43) случаев, во второй группе данный показатель составил только 4 % (2) ($p < 0,05$). Женщины в контрольной группе чаще пили зеленый и черный чай без сахара — в 20 % (10) и в 16 % (8) соответственно против 0 % в 1-й группе ($p < 0,05$). Важно отметить, что беременные с ГСД в 21 % (22) случаев чаще двух раз в неделю употребляли сладкие газированные напитки, в отличие от контрольной группы — 6 % (3) ($p < 0,05$). Значимых отличий в частоте приема пакетированных соков и кофе в обеих группах нами не зарегистрировано.

При оценке частоты встречаемости гинекологической патологии достоверных отличий не выявлено — 58,7 % (61) в 1-й группе и 46 % (23) во второй ($p > 0,05$). В первой группе патология шейки матки выявлена у 13,5 % (14) женщин, хронические воспалительные заболевания придатков — в 10,6 % (11) случаев, миома матки — в 5,8 % (6), врожденные аномалии развития половых органов — у 1,9 % (2) пациенток. В контрольной группе данные показатели составили 30 % (15), 2 % (1), 10 % (5), 2 % (1) и 2 % (1) соответственно ($p > 0,05$). Достоверным отличием явилось указание на синдром поликистозных яичников (СПКЯ) в анамнезе в 1-й группе женщин — у 20 % (21) опрошенных, в контрольной группе данное заболевание выявлено у 2 % (1) пациенток ($p < 0,05$). Кроме того, в 71,4 % (15) случаев у беременных 1-й группы проводилось хирургическое лечение СПКЯ в объеме каутеризации яичников.

При анализе паритета статистически значимых отличий в частоте аборт и выкидышей не выявлено. Количество первобеременных в 1-й группе составило 20 % (21), в контрольной — 28 % (14) ($p > 0,05$).

Пациентки с ГСД чаще страдали патологией желудочно-кишечного тракта — в 41,3 % (43)

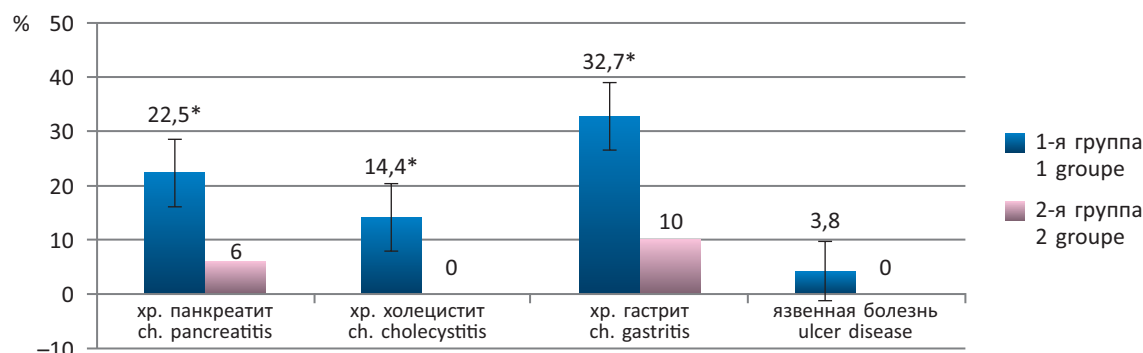


Рис. 2. Структура патологии желудочно-кишечного тракта (* уровень статистической значимости различий $p < 0,05$)

Fig. 2. The structure of the pathology of the gastrointestinal tract (* level of statistical significance of differences $p < 0.05$)

случаев, в контрольной группе — в 16 % (8) ($p < 0,05$). Так, в 1-й группе хронический панкреатит выявлен у 22,5 % (23) женщин, хронический холецистит — у 14,4 % (15), хронический гастрит — у 32,7 % (34), язвенная болезнь желудка/12-перстной кишки — у 3,8 % (4) исследуемых. В контрольной группе данные показатели составили 6 % (3), 0 %, 10 % (5) и 0 % соответственно ($p < 0,05$) (рис. 2).

Заболевания органов дыхания чаще имели место у беременных с ГСД — у 31,7 % (33) пациенток против 6 % (3) в группе контроля ($p < 0,05$). У большинства женщин 1-й группы выявлен хронический гайморит — 60,6 % (20) исследуемых, во второй группе — у 33,3 % (1) пациенток ($p < 0,05$). Частота встречаемости бронхиальной астмы и хронического бронхита достоверно не отличалась и составила 1,9 % (2) и 10,6 % (11) в 1-й группе, 0 и 4 % (2) соответственно во второй ($p > 0,05$).

Заболевания сердечно-сосудистой системы у пациенток 1-й группы выявлены в 27,8 % (29) случаев, в контрольной — у 28 % (14) исследуемых ($p > 0,05$). Частота встречаемости патологии органов мочевыделительной системы также достоверно не отличалась — 29,8 % (31) и 36 % (18) соответственно ($p > 0,05$).

Инфекционный пейзаж в обеих группах в большинстве своем статистически значимо не отличался. Так, в 1-й группе хламидии выявлены в 2,9 % (3) случаев, уреоплазма/микоплазма — в 24 % (25), бактериальный вагиноз — у 16,3 % (17) беременных. Во второй группе данные показатели составили 2, 14 и 10 % соответственно ($p > 0,05$). Исключением явился урогенитальный кандидоз, который у пациенток с ГСД встречался чаще — у 33,7 % (35) женщин, в контрольной группе — у 16 % (8) ($p < 0,05$).

Осложнения беременности у пациенток с ГСД имели место в 100 % (104) случаев, в контрольной группе данный показатель составил 56 % (28) ($p < 0,05$). Так, у женщин с ГСД I триместр беременности чаще осложнялся начавшимся выкидышем (НВ) — у 28,8 % (30) пациенток. В контрольной группе данное осложнение имело место у 10 % (5) беременных ($p = 0,05$). Фетоплацентарная недостаточность (ФПН) обнаружена у более половины беременных с ГСД — 59,6 % (62), что достоверно отличалось от показателей женщин в контрольной группе — 24 % (12) ($p < 0,05$). ФПН чаще проявлялась гемодинамическими изменениями, определенными по данным ультразвуковой доплерографии в виде нарушений плодово-плацентарного

кровотока Ib–II степеней и чаще имела место в 1-й группе — у 52,9 % (55) беременных, во второй — в 20 % (10) случаев ($p < 0,05$). Среди других проявлений ФПН отмечена задержка роста плода (ЗРП) 1–2-й ст.: у 6,7 % (7) женщин в группе с ГСД и у 4 % (2) пациенток в контрольной группе. Многоводие диагностировано у 27,5 % (28) женщин в 1-й группе и у 2 % (1) во второй ($p < 0,05$); умеренное маловодие — в 21,2 % (22) и 14 % (7) случаев соответственно ($p > 0,05$). Гестационная анемия (ГА) легкой и средней степени тяжести осложнила беременность у пациенток с ГСД в 31,7 % (33) случаев, в контрольной группе данное заболевание было реже и составило 10 % (5) ($p < 0,05$). Преэклампсия (ПЭ) в III триместре беременности выявлена у 24 % (25) женщин 1-й группы, которая в 16 % (4) носила тяжелой характер, в контрольной группе данная патология диагностирована у 6 % (3) беременных и в 100 % имела умеренное течение ($p < 0,05$). У женщин 1-й группы в 4,8 % (5) случаев в III триместре беременности произошла преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), в контрольной группе данное осложнение не выявлено — 0 % ($p > 0,05$). При сборе анамнеза обращает на себя внимание указание женщин 1-й группы на перенесенную в I триместре беременности ОРВИ — у 24 % (25) опрошенных, в контрольной группе данный показатель составил 6 % (3) ($p < 0,05$). Врожденные аномалии развития плода в обеих группах не зарегистрированы. Антенатальная гибель плода, связанная с декомпенсацией фетоплацентарной недостаточности и перенесенной гипоксией, имела место у 1 пациентки с ГСД на сроке 38 недель, чего в контрольной группе не выявлено. С признаками ДФ родилось 36,5 % (38) детей 1-й группы: ЗРП 1–2-й ст. выявлена у 6,7 % (7) новорожденных, которая проявлялась выраженной гипогликемией и судорожной готовностью, макросомия — у 30 % (31) новорожденных. В контрольной группе ЗРП выявлена у 4 % (2) женщин, крупный плод — у 8 % (4) ($p < 0,05$) (табл. 1).

В обеих группах у большинства женщин роды произошли на доношенном сроке беременности в 37 и более недель — в 91 и 92 % случаев соответственно. У 33,3 % (34) женщин с ГСД родоразрешение проведено путем операции кесарева сечения, в контрольной группе — у 30 % (15) пациенток ($p > 0,05$).

Несвоевременным излитием околоплодных вод роды осложнились у 18,3 % (19) женщин

Таблица 1

Течение беременности в исследуемых группах

Table 1

Pregnancy in the studied groups

Критерии	Беременные с ГСД <i>n</i> = 104		Контрольная группа <i>n</i> = 50		<i>P</i> -level
	абс.	отн., %	абс.	отн., %	
Начавшийся выкидыш	30	28,8	5	10	<i>p</i> = 0,05
ФПН	62	59,6	12	24	<i>p</i> ≤ 0,01
ПЭ	25	24	3	6	<i>p</i> < 0,05
ПОНРП	5	4,8	0	0	<i>p</i> > 0,05
Многоводие	28	27,5	1	2	<i>p</i> ≤ 0,01
Маловодие	22	21,2	7	14	<i>p</i> > 0,05
ЗРП	7	6,7	2	4	<i>p</i> > 0,05
Макросомия	31	30	4	8	<i>p</i> < 0,05
ОРВИ	24	23,1	4	8	<i>p</i> < 0,05
ГА	33	31,7	5	10	<i>p</i> < 0,05
<i>Примечание:</i> ГСД — гестационный сахарный диабет; ФПН — фетоплацентарная недостаточность; ПЭ — преэклампсия; ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; ЗРП — задержка роста плода; ГА — гестационная анемия					

1-й группы: из них преждевременным излитием околоплодных вод (ПИОВ) — 52,6 % (10), ранним излитием околоплодных вод (РИОВ) — 47,4 % (9). Во 2-й группе несвоевременное излитие вод было зарегистрировано в 2 раза меньше — в 8 % (4), из них ПИОВ — 75 % (3), РИОВ — 25 % (1) (*p* < 0,05). Слабость родовых сил у рожениц 1-й группы составила 22,1 % (23), дискоординированная родовая деятельность — 11,5 % (12). Во 2-й группе аномалии родовой деятельности встречались реже — у 4 % (2) и 2 % (1) женщин (*p* < 0,05).

В 15,4 % (16) случаев в 1-й группе в родах имело место ухудшение состояния плода, что встречалось в 2,5 раза чаще, чем во 2-й группе — 4 % (2) (*p* < 0,05). Второй период родов у 11,5 % (12) женщин с ГСД с массой плода более 4000 г осложнился развитием дистонии плечиков, в контрольной группе только в 2 % (1) случаев (*p* < 0,05). Рождение детей в состоянии асфиксии различной степени тяжести отмечалось у 26 % (27) исследуемых 1-й группы, в контрольной группе — у 10 % (5) (*p* < 0,05). Причинами асфиксии помимо дистонии плечиков явились затяжной характер родов и родостимуляция — у 9,8 % (10) женщин 1-й группы и у 2 % (1) пациенток во второй, а также тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода — у 4,9 % (5) рожениц с ГСД и у 6 % (3)

женщин в контроле. Респираторная поддержка потребовалась 22,1 % (23) новорожденным 1-й группы, в контрольной группе данный показатель составил 2 % (1) (*p* < 0,05).

Средняя масса плода при рождении в 1-й группе оказалась 3744 ± 324 г, во второй — 3349 ± 195 г (*p* > 0,05). При подсчете отношения шансов (ОШ) возникновения ДФ получена значимая связь развития макросомии у пациенток с ГСД, который более чем в 4 раза увеличивает вероятность данной патологии — 4,9 (95 % ДИ 1,6–14,7) (*p* < 0,05).

Неврологические нарушения в виде мышечной гипер- и гипотонии, гипо- и гипервозбудимости имели место у 37,5 % (39) новорожденных 1-й группы, в контрольной группе данная патология выявлена у 4 % (2) детей (*p* < 0,05). При рождении гиперлактатемия имели 38,5 % (40) детей 1-й группы, в контрольной группе она отмечена в 6 раз реже — в 6 % (3) случаев (*p* < 0,05).

II этап исследования. Несмотря на то что для ГСД характерно нерезкое нарушение углеводного обмена, тем не менее даже незначительная гипергликемия может негативно отразиться на состоянии здоровья плода и новорожденного [13, 14]. Следовательно, уровень гипергликемии достоверно не отражает вероятность развития ДФ. В настоящее время в клинической практи-

ке для оценки нарушений углеводного обмена наряду с исследованием концентрации глюкозы используется определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1C), который отражает средний уровень глюкозы в крови в течение длительного промежутка времени, то есть действительную степень компенсации СД на протяжении последних 2–3 месяцев. В то же время в наших наблюдениях у всех беременных с ГСД (при этом ни одна из исследуемых женщин не получала инсулинотерапию) уровень HbA1C был менее 6 % ($p > 0,05$). Это опять же достоверно не отражает имеющиеся нарушения углеводного обмена у данной когорты пациенток и не может использоваться как прогностический маркер развития ДФ, но требует поиска других маркеров нарушения углеводного обмена.

Длительное время считалось, что сам по себе С-пептид не выполняет никаких функций и важна лишь его норма. После многолетних исследований и сотен научных работ стало известно, что именно анализ на С-пептид позволяет лучше понять, как происходит секреция эндогенного инсулина поджелудочной железой, нежели определение уровня самого инсулина. Это связано с тем, что С-пептид и инсулин, являющиеся конечными продуктами трансформации проинсулина в β -клетках поджелудочной железы, имеют разные периоды полужизни в плазме крови: у С-пептида он составляет до 30 минут, при этом С-пептид существенно не разрушается печенью, в отличие от инсулина, который существует в плазме крови всего около четырех минут. Следовательно, С-пептид, а не инсулин представляет собой более стабильный маркер гипергликемии [15]. В настоящее время данный анализ чаще проводится для дифференцировки сахарного диабета 1-го типа от 2-го и выбора стратегии лечения. В нашем исследовании мы изучили уровень С-пептида у беременных с целью оценки возможности более точной диагностики ГСД и прогнозирования осложнений у плода.

У большинства пациенток с ГСД — 87 % (61) — наблюдалось повышение уровня С-пептида против группы контроля, где данный показатель составил 4 % (2) ($p < 0,05$). Это свидетельствует о повышенной эндогенной секреции инсулина поджелудочной железой, которое происходит в условиях повышения уровня глюкозы в крови, что и наблюдается при ГСД. В то же время уровень эндогенного инсулина у беременных с ГСД точно не отражал имеющуюся у них гипергликемию, так как гиперинсулинемия диагностирована только в 28,6 % (20) случаев, в группе контроля — у 4 % (2) беременных ($p < 0,05$). При подсчете индекса инсулинорезистентности установлено, что НОМА-IR в группе пациенток с ГСД был повышен у 93 % (65) женщин против 6 % (3) пациенток во 2-й группе с наличием ожирения 1–2 ст. ($p < 0,05$). Высокие значения НОМА-IR свидетельствуют о повышении резистентности клеток и тканей к инсулину и, как следствие, нарушении углеводного обмена, что подтверждает наличие ГСД у данной когорты женщин. Кроме того, увеличение НОМА-IR отражает повышенный риск развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний в последующем [15]. Значения НОМА-IR и уровень С-пептида в группе пациенток с ДФ как при ЗРП, так и при макросомии были повышены в 100 % случаев (38). На основании полученных данных нами были оценены риски развития ГСД и ДФ. Так, риск развития ГСД при повышенном уровне С-пептида увеличивается в 6 раз, при гиперинсулинемии — в 1,7 раза, а при повышении НОМА-IR — в 10 раз ($p < 0,05$). Риск развития ДФ значимо увеличивается только при гиперинсулинемии — в 2,8 раза ($p < 0,05$). В то же время С-пептид прогностической ценностью для развития ДФ не обладает, как и индекс инсулинорезистентности, повышающийся уже при наличии фактического ГСД (табл. 2).

С целью изучения вероятности развития ДФ по уровню индекса инсулинорезистентности

Таблица 2

Риск развития гестационного сахарного диабета и диабетической фетопатии

Table 2

The risk of developing gestational diabetes mellitus and diabetic fetopathy

Переменная	Риск развития гестационного сахарного диабета (RR, 95 % CI)	Риск развития деабетической фетопатии (RR, 95 % CI)
Повышение С-пептида, нг/мл	6,132 (3,4–11,2)	1,3 (0,5–3,4)
Гиперинсулинемия, мкЕд/мл	1,78 (1,4–2,25)	2,8 (1,7–4,9)
НОМА-IR	9,9 (4,3–22,9)	2,7 (0,4–16,6)

проведен дискриминантный анализ, который определил, что пороговым значением для прогнозирования развития макросомии при ГСД следует считать повышение НОМА-IR более 7. Прогностическая значимость метода составляет 73 % (рис. 3, табл. 3).

Таким образом, комплексное определение уровня гликемии, С-пептида, инсулина и индекса инсулинорезистентности является достоверным диагностическим подтверждением наличия ГСД, а НОМА-IR дополнительно может использоваться для прогнозирования развития ДФ ($p < 0,05$).

III этап исследования. С целью диагностики ДФ в настоящее время используется функциональное исследование состояния плода, которое включает проведение ультразвуковой плаценто- и фетометрии, а также ультразвуковой доплерографии. Данные биометрические показатели позволяют диагностировать уже факт задержки роста плода или его макросомию, прогностическая же значимость критериев стремится к нулю ($p > 0,05$) [16].

Для прогнозирования развития ДФ решено было использовать расчет объема плаценты с помощью УЗИ конвексным трансабдоминальным датчиком. Объем плаценты служит одним из важных диагностических критериев, определяемых во время беременности исключительно при помощи ультразвукового исследования [17]. Гипоплазия плаценты может быть обусловлена развитием тяжелых генетических отклонений у плода или ПЭ. Клинически гипоплазия плаценты часто приводит к ЗРП. Гиперплазия плаценты может быть обусловлена триплоидией, резус-конфликтом, водянкой плода, заболеваниями инфекционной или вирусной природы, анемией, преэклампсией, а также сахарным диабетом. На фоне наличия гипо- или гиперплазии плаценты развивается функциональная недостаточность плодово-плацентарного кровотока, что требует коррекции плана ведения беременной. Таким образом, отклонение

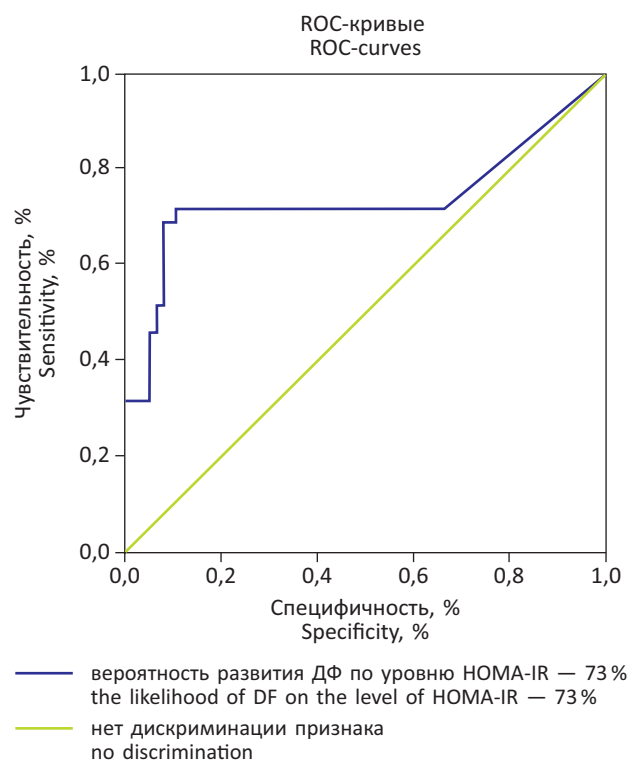


Рис. 3. ROC-анализ вероятности развития диабетической фетопатии по уровню индекса инсулинорезистентности. Чем ближе ROC-кривая к верхнему левому углу (100 % чувствительности и 100 % специфичности), тем выше точность классификатора

Fig. 3. The ROC-analysis of the probability of development of diabetic fetopathy in the level of the index of insulin resistance. The closer ROC curve to the upper left corner (100% sensitivity and 100% specificity), the higher the accuracy of the classifier

величины объема плаценты от среднестатистических норм определяет не только наличие того или иного осложнения беременности, но и тактику ведения беременности и родов.

В настоящее время существует несколько способов определения объема плаценты, но ни один из них не используется в клинической практике ввиду сложности математических расчетов или большой погрешности результата. Для вычисления объема плаценты с по-

Площадь под кривой

The area under the curve

Таблица 3

Table 3

Тестовая переменная(ые): НОМА-IR				
Площадь	Стд. ошибка ^a	Асимптотическая знч. ^b	Асимптотический 95 % доверительный интервал	
			нижняя граница	верхняя граница
0,734	0,063	0,000	0,610	0,858

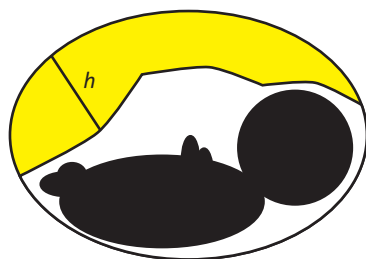


Рис. 4. Определение площади сечения плаценты

Fig. 4. The definition of the cross-sectional area of the placenta

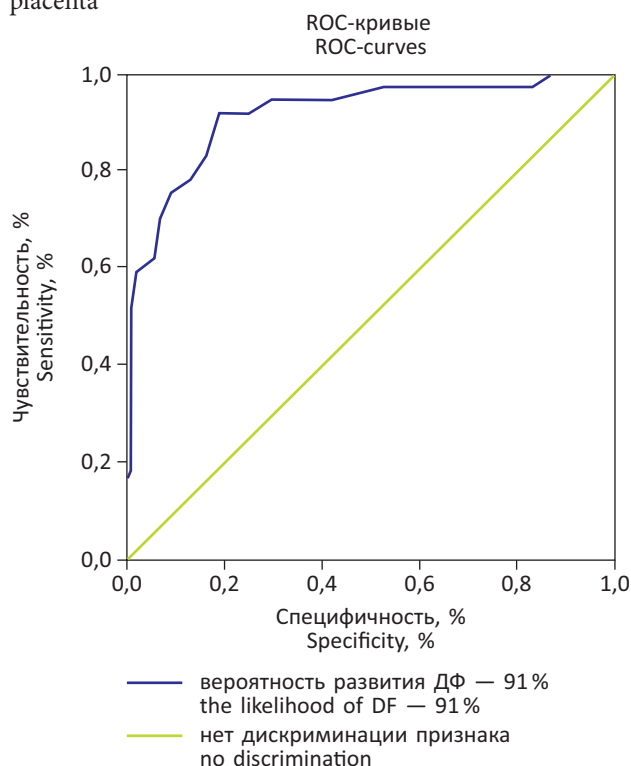


Рис. 5. ROC-анализ прогнозирования развития диабетической фетопатии при ГСД по наиболее значимым факторам риска. Чем ближе ROC-кривая к верхнему левому углу (100 % чувствительности и 100 % специфичности), тем выше точность классификатора

Fig. 5. The ROC-analysis of predicting the development of diabetic fetopathy with GDM on the most important risk factor. The closer ROC curve to the upper left corner (100% sensitivity and 100% specificity), the higher the accuracy of the classifier

Площадь под кривой

The area under the curve

Тестовая переменная(ые): KFetopaty				
Площадь	Стд. ошибка ^a	Асимптотическая знч. ^b	Асимптотический 95 % доверительный интервал	
			нижняя граница	верхняя граница
0,914	0,030	0,000	0,855	0,973

мощью УЗИ целесообразным считается определение площади максимального продольного сечения и перекрестного сечения плаценты методом трассировки полученных изображений, а также толщины плаценты. Объем плаценты рассчитывается по формуле: $V = 0,425 \cdot S_1 \cdot S_2 / h$, где S_1 — площадь максимального продольного сечения плаценты (см²), S_2 — площадь перекрестного сечения плаценты (см²), h — толщина плаценты (см) (рис. 4). Объем плаценты менее 5 и более 95 перцентилей расценивается как гипоплазия и гиперплазия соответственно.

Прогнозирование развития макросомии или задержки роста плода у беременных с ГСД проведено на основании оценки факторов риска фетопатии, выявленных в исследуемых группах с помощью математической модели, которая отражает вероятность развития исследуемых патологических состояний. Наиболее значимыми факторами риска ДФ согласно корреляционному анализу в программе IBM SPSS Statistics Version 20,0 явились: объем плаценты, индекс резистентности маточной артерии, уровень глюкозы при проведении глюкозотолерантного теста. Описанная модель основана на методах регрессионного анализа [12].

С целью оптимизации прогнозирования ЗРП и макросомии плода у беременных с ГСД применяется коэффициент фетопатии (F), который рассчитывается по формуле:

$$F = \frac{V \cdot (0,73 - 0,0075GA) \cdot 6,6}{Gl \cdot IR \cdot (12,5GA - 65)},$$

где V — объем плаценты, определенный методом ультразвуковой плацентометрии (см³); IR — индекс резистентности маточной артерии, вычисленный методом ультразвуковой доплерографии; Gl — уровень глюкозы, рассчитанный при проведении двухчасового глюкозотолерантного теста (ммоль/л) (ввиду того, что трехчасовой ГТТ в клинической практике не применяется, его значения нами не использовались); GA — срок гестации в не-

Таблица 4

Table 4

делях; $0,73 - 0,0075GA$ — нормативное значение IR маточной артерии, полученное при проведении линейного регрессионного анализа; $12,5GA - 65$ — нормативное значение V плаценты, полученное методом линейного регрессионного анализа. При коэффициенте фетопатии F более 2,75 прогнозируется развитие макросомии плода, при коэффициенте фетопатии F менее 0,7 — задержка роста плода.

Данные способы использованы при прогнозировании ДФ у 50 беременных с ГСД на базе Перинатального центра ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы за 2015–2016 гг. Достоверность полученных результатов составила 91 % (рис. 5, табл. 4).

Выводы

1. Факторами риска развития ГСД являются: отягощенная наследственность (СД, курение и обменно-эндокринные заболевания родителей); субклиническое воспаление, обусловленное курением, перенесенными ОРВИ; ожирение; заболевания желудочно-кишечного тракта и органов дыхания; употребление в пищу большого количества легкоусвояемых углеводов, сладкого; предшествующая беременности инсулинорезистентность.
2. Гестационный сахарный диабет увеличивает частоту развития таких акушерских осложнений, как фетоплацентарная недостаточность, гипоксия плода, диабетическая макросомия, ПЭ, несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовых сил, дистония плечиков, рождение детей в состоянии различной степени асфиксии.
3. Прогностическим критерием развития диабетической макросомии с вероятностью 73 % является НОМА-IR более 7. С-пептид в сочетании с индексом инсулинорезистентности может быть использован в качестве дополнительного диагностического критерия ГСД, увеличивая точность постановки диагноза.
4. Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1C) в III триместре беременности с целью выявления или подтверждения ГСД является неинформативным.
5. Прогностически неблагоприятными критериями развития макросомии 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.

6. Математическое моделирование и комплексная оценка данных лабораторных и инструментальных методов обследования позволяют достоверно определить вероятность развития ДФ.

Дополнительная информация

Информация о конфликте интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с рукописью.

Информация о финансировании. Материальные средства ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Чита.

Информация о вкладе каждого автора.

Е.С. Ахметова — сбор, анализ и обработка материалов, написание текста; Н.В. Ларева — концепция и дизайн исследования; В.А. Мудров — математический анализ полученных данных; Е.Е. Гергесова — проведение лабораторного исследования.

Литература

1. McCarty D, Zimmet P. Diabetes 1994 to 2010: global estimates and projections. *Intern Diab Inst.* Melbourne, Australia. 1999;324:13.
2. Hunger-Dathe W, Volk K, Braun A. Perinatal morbidity in women with undiagnosed gestational diabetes in northern Thuringia in Germany. *Exp Clin Endocrin Diabetes.* 2005;4:160. doi: 10.1055/s-2005-837517.
3. Тимохина Е.С., Саприна Т.В., Ворожцова И.Н. Эффективность диагностики гестационного сахарного диабета на основании исследования гликированного гемоглобина // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — Т. 26. — № 4. — Вып. 2. — С. 77–81. [Timokhina ES, Saprina TV, Vorozhtsova IN. Effektivnost' diagnostiki gestatsionnogo sakharnogo diabeta na osnovanii issledovaniya glikirovannogo gemoglobina. *Sibirskii meditsinskii zhurnal.* 2011;26(4-2):77-81. (In Russ.)]
4. Рогозин А.Г. Гестационный сахарный диабет. Лекция // Проблемы женского здоровья. — 2009. — Т. 4. — № 4. — С. 64–74. [Rogozin AG. Gestatsionnyi sakharnyi diabet. Lektsiya. *Problemy zhenskogo zdorov'ya.* 2009;4(4):64-74. (In Russ.)]
5. Петрухин В.А., Бурмкулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. — 2014. — № 1. — С. 48–51. [Petrukhin VA, Burumkulova FF. Gestatsionnyi sakharnyi diabet. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva.* 2014;(1):48-51. (In Russ.)]
6. Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Бурмкулова Ф.Ф. Гестационный диабет: новый взгляд на старую проблему // Акушерство и гинеколо-

- гия. – 2010. – № 2. – С. 3–6. [Krasnopol'skii VI, Petrukhin VA, Burumkulova FF. Gestatsionnyi diabet: novyi vzglyad na staruyu problemu. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2010;(2):3-6. (In Russ.)]
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – М., 2015. [Dedov II, Shestakova MV. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Moscow; 2015. (In Russ.)]
 8. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сахарный диабет. – 2012. – № 4. – С. 4–10. [Dedov II, Krasnopol'skii VI, Sukhikh GT. Rossiiskiy natsional'nyi konsensus "Gestatsionnyi sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, poslerodovoe nablyudenie". *Sakharnyi diabet*. 2012;(4):4-10. (In Russ.)]
 9. Боровик Н.В., Тиселько А.В., Аржанова О.Н., и др. Результаты использования новых критериев диагностики и лечения гестационного сахарного диабета // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т. 64. – № 4. – С. 21–25. [Borovik NV, Tisel'ko AV, Arzhanova ON, et al. Rezul'taty ispol'zovaniya novyx kriteriev diagnostiki i lecheniya gestatsionnogo sakharnogo diabeta. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2015;64(4):21-25. (In Russ.)]
 10. Sommer C. Ethnic differences in BMI, subcutaneous fat, and serum leptin levels during and after pregnancy and risk of gestational diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(6):649-656. doi: 10.1530/EJE-15-0060.
 11. Дедов И.И., Сухих Г.Т., Филиппов О.С. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации (протокол). – М., 2013. [Dedov II, Sukhikh GT, Filippov OS. Gestatsionnyi sakharnyi diabet: diagnostika, lechenie, poslerodovoe nablyudenie. Klinicheskie rekomendatsii (protokol). Moscow; 2013. (In Russ.)]
 12. Левин И.А., Манухин И.Б., Пономарева Ю.Н. Методология и практика анализа данных в медицине: монография. Том I. Введение в анализ данных. – Москва; Тель-Авив: АПЛИТ, 2010. [Levin IA, Manukhin IB, Ponomareva YN. Metodologiya i praktika analiza dannykh v meditsine: monografiya. Tom I. Vvedenie v analiz dannykh. Moscow; Tel-Aviv: APLIT; 2010. (In Russ.)]
 13. Федорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. – М.: Медицина, 2001. [Fedorova MV, Krasnopol'skii VI, Petrukhin VA. Sakharnyi diabet, beremennost' i diabeticheskaya fetopatiya. Moscow: Medicine; 2001. (In Russ.)]
 14. Капустин Р.В. Особенности течения беременности и функциональной морфологии плаценты при гестационном сахарном диабете: Дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2014. [Kapustin RV. Osobennosti techeniya beremennosti i funktsional'noj morfologii placenty pri gestatsionnom sakharnom diabete. [dissertation] Saint Petersburg; 2014. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.dissertcat.com>. Ссылка активна на 15.05.2017.
 15. Saisho Y, Kou K, Tanaka K. Postprandial serum C-peptide to plasma glucose ratio as a predictor of subsequent insulin treatment in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*. 2011;58(4):315-22. doi: 10.1507/endocrj.K10E-399.
 16. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии: перевод с английского: в 2 т. / Под ред. А.И. Гуса. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. [Merts E. Ul'trazvukovaya diagnostika v akusherstve i ginekologii: perevod s angliiskogo. Ed by A.I. Gus. Moscow: MEDpress-inform; 2011. (In Russ.)]
 17. Paula CFS, Ruano R, Bonini Campos JAD. Placental volumes measured by 3-Dimensional ultrasonography in normal pregnancies from 12 to 40 weeks' gestation. *J Ultrasound Med*. 2008;27:1583-1590. doi: 10.7863/jum.2008.27.11.1583.

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Елена Сергеевна Ахметова — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Россия, Чита. **E-mail:** akhmetlena@yandex.ru.

Наталья Викторовна Ларева — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Россия, Чита. **E-mail:** larevanv@mail.ru.

Виктор Андреевич Мудров — ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Россия, Чита. **E-mail:** mudrov_viktor@mail.ru.

Екатерина Евгеньевна Гергесова — канд. мед. наук, заведующая отделом клинической химии ГУЗ «Клинический медицинский центр» г. Читы, Россия, Чита. **E-mail:** kish1209@yandex.ru.

Elena S. Akhmetova — PhDs in Medicine, assistant of professor of the obstetrics and gynecology department of the medical and dental faculties of the Chita State Medical Academy, Chita, Russia. **E-mail:** akhmetlena@yandex.ru.

Natalia V. Lareva — MD, professor, head of the department of therapy of the FPK and PPS of the Chita State Medical Academy, Chita, Russia. **E-mail:** larevanv@mail.ru.

Victor A. Mudrov — assistant of the obstetrics and gynecology department of the medical and dental faculties of the Chita State Medical Academy, Chita, Russia. **E-mail:** mudrov_viktor@mail.ru.

Ekaterina E. Gergesova — PhDs in Medicine, head of Clinical Chemistry Department, Clinical Medical Center, Russia, Chita. **E-mail:** kish1209@yandex.ru.