На правах рукописи

Рябов Алексей Юрьевич

ПРОГНОЗ И ПРОФИЛАКТИКА АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ЖЕНЩИН С АЛИМЕНТАРНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

3.1.4 Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор **Целкович Людмила Савельевна**

Официальные оппоненты:

Кузнецова Ирина Всеволодовна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научно-исследовательской работе Общества с ограниченной ответственностью «Витбиомед+»;

Каткова Надежда Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск

Защита диссертации состоится «___»_____2023 года в _____ часов на заседании диссертационного Совета 21.2.061.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165«б»).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/) ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

Частота гестационного сахарного диабета (ГСД) с каждым годом увеличивается. По данным В.Е. Радзинского, Т.Л. Боташевой, Г.А. Котайш (2020), в настоящее время у 10–14 % беременных этот диагноз ставится к 20 неделям гестации. Метаболические изменения, в частности развитие инсулинорезистентности в период беременности, могут сопровождаться различными осложнениями [А.Д. Фабрикант, 2022; А.В. Петрухин, Ф.Ф. Бурумкулова, 2014; C.J. Nolan, M. Prentki, 2019 и др.]. Наиболее значимыми из них для матери и ребенка являются преэклампсия, диабетическая фетопатия, ретинопатия, плацентарная недостаточность, полицетимия новорожденных [И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, А.Р. Азаматов, Р.Г. Шмаков, 2021; A.M. Egan, M. Hod, T. Mahmood, F.P. Dunne, 2018 и др.]. В течение 5–15 лет после родов у части женщин с ГСД развивается сахарный диабет, что вызывает необходимость пожизненного эндокринологического контроля и патогенетической терапии. В связи с изложенным определение возможностей прогнозирования и профилактики ГСД является перспективным и актуальным.

Степень разработанности темы исследования.

Этиопатогенез гестационного сахарного диабета широко обсуждается акушерами и эндокринологами как междисциплинарная проблема. Исследователи связывают возникновение ГСД с генетическими факторами, метаболическими изменениями, происходящими в период беременности, расценивая гестацию как модель метаболического синдрома у женщин [И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, Р.Г. Шмаков, А.Р. Азаматов, Н.В. Мартынов, 2020 и др.]. Однако при беременности, сопровождающейся серьезной метаболической перестройкой организма, не у каждой женщины развиваются инсулинорезистентность и ГСД.

Доказано, что в формировании сосудистых осложнений, особенно значимых в период беременности, определенную роль играют конечные продукты гликирования (КПГ), которые, взаимодействуя с растворимыми рецепторами (sRAGE), определяют токсичное клеточное влияние КПГ [Е.А. Холодова, 2012; C.A. Downs, N.M. Johnson, G. Tsaprailis, 2018 и др.].

Несмотря на активное обсуждение вопросов патогенеза и профилактики ГСД, частота и степень тяжести осложнений заболевания ежегодно увеличиваются, а предлагаемые профилактические меры недостаточно эффективны. Недостаточно разработанными остаются вопросы, ка-

сающиеся прогнозирования развития ГСД у женщин с умеренным алиментарным ожирением, оценки мер профилактики и коррекции инсулинорезистентных состояний у беременных женщин.

Целью исследования является разработка критериев прогнозирования развития ГСД и оценка мер профилактики осложнений беременности и родов у женщин с повышенной массой тела и начальными стадиями алиментарного ожирения.

Задачи исследования:

1. Выделить группы сравнения беременных с повышенной массой тела и 1–2 стадией алиментарного ожирения (ИМТ), распределив их в зависимости от наличия или отсутствия ГСД.
2. Определить содержание инсулина, глюкозы и гликированного гемоглобина у женщин с ГСД в динамике беременности.
3. Провести сравнительный анализ содержания sRAGE у женщин с ГСД и физиологической беременностью.
4. Установить корреляцию между HOMA-IR и sRAGE у женщин выделенных групп.
5. Сопоставить уровень sRAGE с морфологическими особенностями плаценты.
6. Проанализировать исходы родов и состояние плодов у женщин выделенных групп.
7. Оценить течение послеродового периода у женщин выделенных групп, сопоставив содержание инсулина, глюкозы, гликированного гемоглобина и sRAGE через 6 месяцев после родов.
8. Научно обосновать алгоритм профилактики осложнений беременности и родов у женщин с предикторами ГСД.

Научная новизна работы.

В настоящем исследовании впервые рассмотрены особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин из группы высокого риска по развитию гестационного сахарного диабета. Определена роль рецепторов конечных продуктов гликирования как маркера гестационных осложнений (формирования плацентарной недостаточности, преэклампсии, сосудистых нарушений) у женщин с ГСД.

Впервые проведенные исследования позволяют обосновать введение в схему обследования беременных женщин из группы риска определение содержания инсулина и sRAGE. Разработаны критерии и объем медикаментозной коррекции метаболических нарушений у беременных с выявленными изменениями содержания sRAGE.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Показано значение изменений содержания sRAGE в ранние сроки гестации для прогнозирования развития ее осложнений у женщин с ГСД. Предложено включить в алгоритм обследования женщин из группы высокого риска по развитию ГСД определение содержания инсулина и sRAGE в первом триместре беременности и/или на этапе ее планирования. Обоснована фармакологическая коррекция метаболических нарушений и профилактика акушерских осложнений у беременных женщин с ГСД и выявленными изменениями содержания sRAGE.

Методология и методы исследования.

Методология диссертационного исследования основана на изучении и обобщении литературных данных по проблеме профилактики акушерских осложнений, их диагностики и коррекции у женщин с ГСД.

В процессе работы проведены биохимические, иммунологические, гормональные, ультразвуковые и медико-статистические исследования.

Математическая обработка материала проводилась в соответствии с современными методическими рекомендациями по анализу результатов медицинских исследований с применением программного обеспечения Statistica10,0 и стандартных методов медицинской статистики.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У женщин с избыточной массой тела и ранними стадиями алиментарного ожирения предиктором развития ГСД является повышение уровня sRAGE, которое регистрируется до клинически значимых изменений показателей углеводного обмена (уровней инсулина, С-пептида, глюкозы и гликированного гемоглобина).

2. Осложнения в период беременности у женщин с ГСД связаны с содержанием sRAGE, повышение уровня которого, помимо изменения углеводного обмена, приводит к формированию сосудистых нарушений плаценты.

3. В послеродовом периоде у пациенток с ГСД нормализация показателей углеводного обмена (содержание инсулина и глюкозы) не зависит от содержания sRAGE, уровень которого остается выше, чем у женщин без ГСД.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных в процессе исследования научных результатов обусловлена использованием достаточного числа современных методов, применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации констатировала, что все материалы диссертации достоверны и получены лично автором, выполнявшим работу на всех этапах исследования.

Апробация результатов исследования.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на расширенном заседании кафедры ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», Ученом совете лечебного факультета СамГМУ.

Сообщения по теме диссертации представлены автором на конференциях, посвященных актуальным проблемам гинекологии, репродукции, ультразвуковой и функциональной диагностики: международных научно-практических конференциях «Информационные технологии как основа прогрессивных научных исследований» (г. Пермь, 25 мая 2020 г.), «Теоретические и практические основы научного прогресса в современном обществе» (г. Уфа, 10 октября 2020 г.), всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Аспирантские чтения 2020» (г. Самара, 15 октября 2020 г.), «Аспирантские чтения 2022» (г. Самара, 23 ноября 2022 г.).

Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании кафедр ультразвуковой диагностики, акушерства и гинекологии № 1, № 2, ИПО 21 сентября 2023 года.

Внедрение результатов исследования.

Теоретические положения, сформулированные в диссертации, предполагается использовать в учебном процессе на кафедре ультразвуковой диагностики ИПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, а также в лечебно-диагностической работе ГБУЗ СО «Самарский областной медицинский центр Династия», ГБУЗ «Самарская городская поликлиника № 3», ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 10».

Связь темы диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ университета.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с инициативным планом НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры ультразвуковой диагностики и новой темой («Формирование репродуктивного здоровья женщин и их детей с позиций новых подходов к факторам риска вне беременности, периода гестации, внутриутробного состояния плода и новорожденного, а также индекса соматического и гинекологического здоровья семьи в целом и их зависимость от технологической нагрузки среды обитания», регистрационный номер 0120080999).

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответ-

ствуют области исследования, а именно пункту 4 (Разработка и совершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний) паспорта специальности.

Публикации по теме диссертации.

По материалам диссертации опубликовано 9 работ в сборниках материалов областных и региональных научно-практических конференций, из них 5 работ – в научных журналах, входящих в перечень ВАК РФ. Получены свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019667032 от 18.12.2019 г. и программы для ЭВМ № 2022681924 от 1.11.2022 г.

Структура и объем диссертации.

Диссертация состоит из введения, главы с описанием материалов и методов исследования, двух глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, списка литературы, приложений.

Работа изложена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 20 таблицами и 11 рисунками. Библиографический список содержит наименования 222 научных работ, из них 106 отечественных источников и 116 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для оценки влияния гестационного сахарного диабета на развитие осложнений беременности и родов были обследованы 93 беременные женщины с ГСД (код МКБ О24.4), диагностированным на разных сроках беременности, – они составили основную группу. В группу сравнения вошла 121 беременная без ГСД. Средний возраст женщин основной группы составлял 32,4(3,2) года, группы сравнения – 31,5(3,8) года.

Критериями включения в группы были: беременность, наступившая самопроизвольно; репродуктивный возраст; ИМТ до беременности 25,0–34,9, что соответствует показателям избыточной массы тела и 1-й стадии ожирения; ранняя явка и постановка на учет по беременности в срок до 12 недель; отсутствие в анамнезе указаний на изменение толерантности к глюкозе или гиперинсулинемию.

Критериями исключения из групп являлись: беременность, возникшая в результате использования ВРТ; ранний или поздний репродуктивный возраст; наличие в анамнезе эпизодов нарушения толерантности к глюкозе или гиперинсулинемии, наличие сахарного диабета 1 типа; ГСД

в предыдущую беременность; ИМТ ниже 25,0 или выше 34,9 (ожирение 2-й и более степени) до беременности; хронические сопутствующие экстрагенитальные заболевания, диагностированные до наступления беременности и требующие медикаментозной коррекции в период гестации; начало диспансерного наблюдения по беременности позже 12 недель, наличие хронических интоксикаций (курение, алкоголизм).

Все женщины наблюдались в женских консультациях по месту жительства и были родоразрешены в ГБУЗ СО СГБ № 10 в период с 2020 по 2022 год. Родоразрешение проводилось в одном медицинском учреждении, чтобы нивелировать влияние различий в подходах к ведению родов и трактовке осложнений гестационного процесса.

В процессе обследования учитывались факторы риска развития сахарного диабета 2 типа у пациенток выделенных групп. Статистически значимые различия были получены по такому показателю, как низкая физическая активность: в основной группе ее отметили 90,3(3,1) % женщин, в то время как в группе сравнения – 76,0(3,9) % беременных ($p = 0,004$). На рождение крупного плода в анамнезе указали 29,0(4,7) % женщин основной группы и 17,3(3,4) % пациенток из группы сравнения ($p = 0,04$). 7,5(2,7) % и 1,6(1,1) % женщин соответственно отметили случавшиеся ранее необъяснимые перинатальные потери ($p = 0,04$). Статистически достоверная разница была получена по такому показателю, как преэклампсия в предыдущую беременность. В основной группе пациенток с такой патологией было 23,6(4,4) %, в то время как в группе сравнения – 4,9(1,9) % ($p < 0,001$).

При данной беременности глюкозурия была выявлена при первом визите к врачу у 9,7(3,1) % пациенток основной группы и у 3,3(1,6) % пациенток группы сравнения ($p = 0,06$).

Дизайн проведенного исследования представлен на рис. 1.

Расчет отношения шансов подтвердил значимость указанных факторов риска в развитии ГСД. Наибольшие шансы развития ГСД были получены по таким факторам, как «Низкая физическая активность», OR = 2,942, Ci 1,316–6,575; «Глюкозурия на первом пренатальном визите», OR = 3,134, Ci 0,934–10,517; «Предшествующие необъяснимые перинатальные потери, рождение детей с пороками развития», OR = 4,834, Ci 0,982–23,887 и «Предшествующие преждевременные роды, преэклампсия», OR = 5,939, Ci 2,297–15,356.

Таким образом, по совокупности факторов риска женщины сравниваемых групп не имели существенных различий, что позволяет считать данные лабораторных и клинических исследований сопоставимыми.

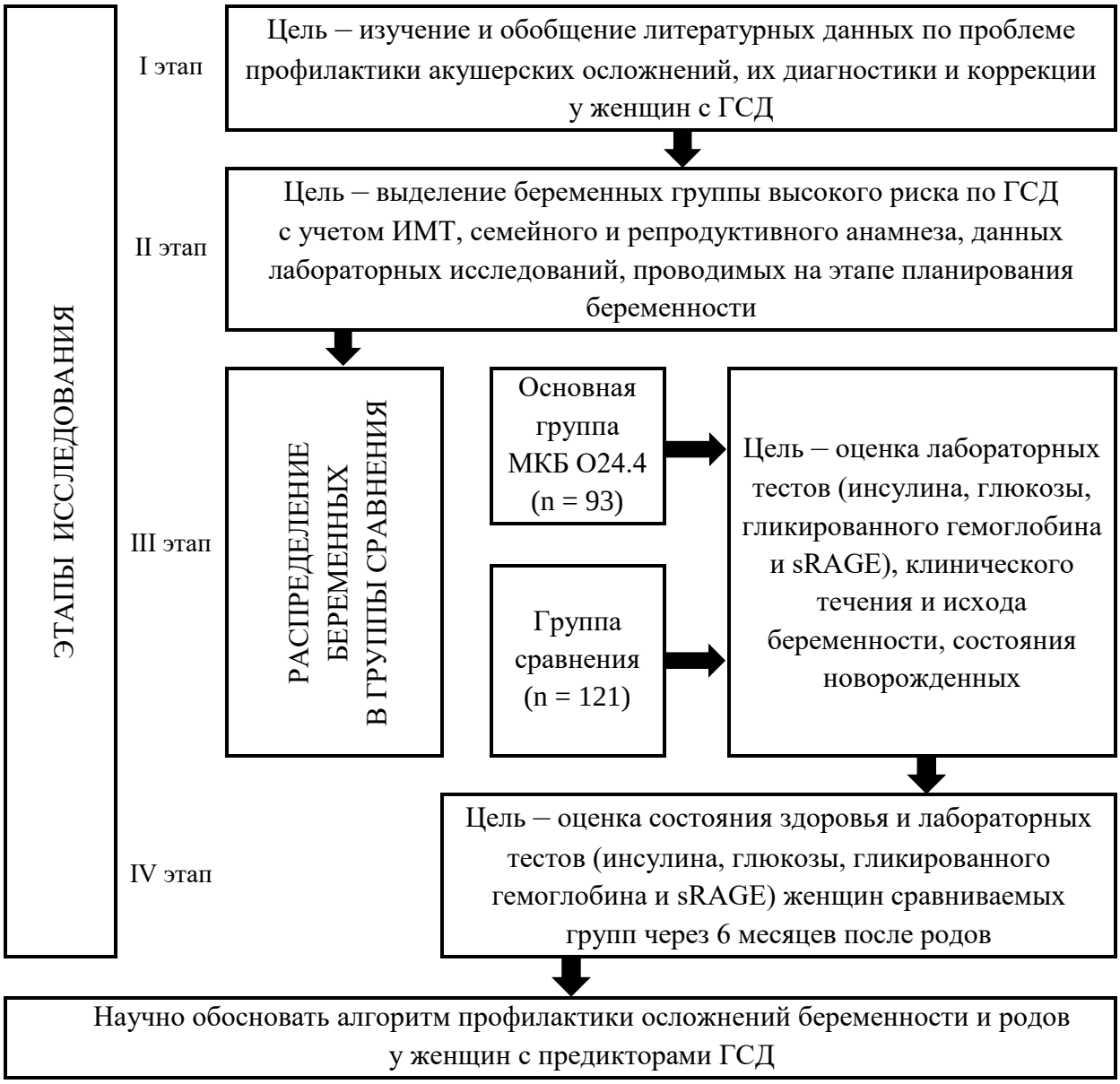

Рисунок 1 – **Дизайн исследования**

Анализ перенесенных гинекологических и соматических заболеваний также свидетельствовал об отсутствии статистически значимых различий между группами.

Далее были проанализированы сроки манифестации ГСД и его лабораторного подтверждения. У большинства женщин ГСД был выявлен в 20–24 недели беременности. Только у 6,5 % пациенток диагноз был поставлен после 25 недели гестации. В ранние сроки (до 12 недель) ГСД клинически и лабораторно подтверждался у каждой 10-й женщины.

Коррекция гиперинсулинемии у женщин основной группы проводилась эндокринологом. Инсулинотерапию проходили 54 (58,1 %) пациентки, остальные беременные (41,9 %) регулировали уровень глюкозы с помощью диеты и физической нагрузки.

Лабораторные исследования осуществлялись в лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница № 10» и в медицинских лабораториях г. Самары «Моя наука», «Гемотест».

Для определения степени нарушений углеводного обмена использовались следующие методы: иммунохемилюминисцентный анализ (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария) – количественное определение С-пептида (в нг/мл), инсулина (в мкЕд/мл); ионообменная высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария) – определение гликированного гемоглобина (A1c) (в %); ферментативный УФ метод (гексокиназный) (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария) – определение глюкозы в плазме крови (в ммоль/л), глюкозы в моче (в ммоль/л).

Для оценки глюкозурии забиралась порция утренней мочи. Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТ) включал сахарную нагрузку: после взятия крови натощак женщине предлагалось не более чем за 5 минут выпить раствор, приготовленный из 75 г безводной глюкозы и 250 мл воды, после чего через 2 часа проводился повторный забор венозной крови. По полученным результатам рассчитывался индекс HOMA-IR = инсулин натощак (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)/22,5.

После получения добровольного информированного согласия женщинам дополнительно проводилось определение содержания рецепторов конечных продуктов гликирования (sRAGE) в срок гестации 30–32 недели и через 6 месяцев после родов. Определение рецепторов конечных продуктов гликирования осуществлялось в пг/мл количественным методом иммуноферментного анализа (автоматический иммуноанализатор ChemWell® FUSION, США), для проведения анализа использовались кит-наборы Human RAGE Quantikine ELISA Kit (США). Забор периферической венозной крови для исследования проводился в 1-м триместре беременности, в срок 30–32 недели и через 6 месяцев после родов. Всего было проведено 624 определения.

Ультразвуковые исследования с целью оценки состояния фетоплацентарного комплекса женщин выделенных групп проводились в динамике беременности на УЗИ-сканере VOLUSON E10 экспертного класса. Полученные результаты автоматически обрабатывались компьютерной приставкой. Ультразвуковые исследования проводились на 12–14, 18–22, 30–32 и 37–38 неделе гестационного процесса и по показаниям как со стороны плода, так и со стороны женщины. Критериями развития плацентарной недостаточности (ПН) на ранних сроках беременности считали: изме-

нение толщины и структуры хориона (возможно, с наличием субхориальной гематомы), нарушение формы плодного яйца и несоответствие биометрических параметров эмбриона гестационному сроку. На 18–22 неделе ультразвуковыми критериями плацентарной недостаточности считали нарушения кровотока в маточных и пуповинной артериях, асимметрию и снижение кровотока в маточных артериях, несоответствие размеров плода сроку гестации. В срок 30 недель и более к перечисленным присоединялись ультразвуковые признаки преждевременного созревания плаценты, мало- и многоводия.

Для подтверждения акушерских осложнений все последы женщин выделенных групп после родов отправлялись на исследование. Было проведено макроскопическое исследование плаценты, ее взвешивание, оценка целостности плодных оболочек и долек, цвета и размера (длина, ширина, толщина). Оценивалось состояние амниона, цвет, кровенаполнение и особенности хориальной и базальной пластины. Гистологическое исследование плацент проводилось в патологоанатомическом отделении ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 10». По результатам морфологического исследования подтверждалось наличие плацентарной недостаточности и ее форма.

Статистическая обработка полученного материала проводилась при помощи стандартного пакета статистических программ Statistica 10,0 для Windows. Оценка степени значимости различий осуществлялась при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для расчета корреляций по Пирсону использовалась шкала Чеддока, производился расчет параметров парной линейной регрессии, коэффициента детерминации и средней ошибки аппроксимации. Величина уровня значимости p определялась как критическая при значениях < 0,05 [67].

Для оценки значимости клинико-анамнестических факторов риска использовалась методика расчета отношения шансов (OR/Ci).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Физиологическое течение беременности на ранних сроках наблюдалось только у 7,5(2,7) % женщин основной группы и почти у половины – 48,7(4,6) % пациенток группы сравнения ($p < 0,001$). У остальных беременных выявлялись те или иные нарушения.

Наиболее часто у женщин диагностировался вульвовагинальный кандидоз – в основной группе таких пациенток было 66,7(4,9) %, в группе сравнения статистически значимо меньше – 19,0(3,9) % ($p < 0,001$). На вто-

ром месте находились кровотечения из половых путей. Не все кровотечения были связаны с угрозой прерывания беременности: у 4,3(2,1) % пациенток основной группы и 0,8(0,8) % женщин группы сравнения был выявлен децидуальный полип (p = 0,12). Достаточно часто в обеих группах встречались заболевания, передающиеся половым путем, – у 18,3(4,0) % и 17,4(3,5) % пациенток соответственно (p = 0,86). Особого внимания заслуживают такие состояния, как гипотиреоз, выявленный во время беременности у 19,3(4,1) % женщин основной группы и у 4,9(1,9) % группы сравнения (p < 0,001). У 37,6(5,0) % пациенток основной группы и только у 4,9(1,9) % женщин группы сравнения имели место ультразвуковые признаки плацентарной недостаточности (p < 0,001).

В первом триместре беременности у 10 (10,7 %) женщин отмечалась манифестация ГСД, которая выявлялась в ходе лабораторных исследований (наличие гипергликемии) и подтверждалась нагрузочным тестом.

Во 2-м триместре беременности число женщин, не имевших осложнений, статистически значимо увеличилось в обеих группах, что, возможно, связано с адаптацией организма к процессу беременности, а также с коррекцией выявленных нарушений в первом триместре.

Без осложнений 2-й триместр протекал у 37,6(5,0) % пациенток основной группы и у 80,1(3,6) % группы сравнения. У женщин с ГСД наиболее часто отмечалось такое осложнение, как угроза прерывания беременности, – у 41,9(5,1) % в основной группе и только у 7,4(2,4) % в группе сравнения (p < 0,001). Довольно часто встречались инфекции мочевыводящих путей – они были выявлены у 22,5(4,3) % и у 3,3(1,6) % беременных соответственно (p < 0,001). В основной группе у 8,6(2,9) % женщин проявилась гипертония, которой не было до беременности и в первом триместре гестации.

В 3-м триместре у 41,9(5,1) % пациенток основной группы и у 2,4(1,4) % женщин группы сравнения беременность осложнилась преэклампсией различной степени тяжести (p < 0,001); кроме того, у 27,9(4,7) % и 15,7(3,3) % женщин соответственно имелись отеки, вызванные беременностью (p = 0,03).

У 17,2(3,9) % и 3,3(1,6) % женщин в группах были выявлены инфекции мочевыводящих путей (p = 0,001). Кроме того, у 7,3(2,8) % пациенток основной группы была диагностирована ретинопатия, специфическая для ГСД. Что касается фетоплацентарной системы, то у всех пациенток основной группы и у 7 – 5,7(2,1) % женщин группы сравнения имелись ультразвуковые признаки плацентарной недостаточности, к которым мы отнесли нарушение созревания плаценты, утолщение плаценты (более 5 см), нару-

шение структуры плодных оболочек (мало- или многоводие), а также расширение межворсинчатого пространства плаценты и изменение скорости плацентарного кровотока.

Заслуживают внимания ультразвуковые признаки формирования диабетической фетопатии плодов. Признаки макросомии плодов регистрировались с 31–32 недели гестации. Из 69 плодов макросомия асимметричного типа была у 47 плодов, у остальных, в том числе плодов группы сравнения, имелись признаки симметричной макросомии. Диагноз диабетической фетопатии выставлялся при наличии не менее 4 ультразвуковых маркеров. Макросомия плодов встречалась и в группе сравнения, однако совокупность маркеров, характеризующих диабетическую фетопатию, отмечалась только в основной группе.

После выставления диагноза ГСД содержание глюкозы в крови беременных контролировалось не менее 7 раз в сутки.

В первом триместре беременности в обеих группах женщин показатели не выходили за пределы физиологической нормы и не имели достоверных различий. Во втором триместре содержание глюкозы натощак у женщин основной группы в среднем составляло 5,17(0,21) ммоль/л, группы сравнения – 4,8(0,31) ммоль/л, что не имело статистически значимых различий ($p = 0,32$). Однако через час после нагрузочной пробы в основной группе уровень глюкозы в среднем составлял 10,3(0,27) ммоль/л, в то время как в группе сравнения он был статистически значимо ниже – 4,2(0,12) ($p < 0,001$). Показатель гликированного гемоглобина у женщин основной группы оказался также достоверно выше, чем в группе сравнения: 6,8(0,18) % и 6,0(0,29) % соответственно ($p = 0,02$).

В третьем триместре беременности, несмотря на проводимую терапию, среднее содержание глюкозы в капиллярной крови женщин с ГСД было статистически значимо выше, чем у пациенток группы сравнения (табл. 1).

Таблица 1 – **Результаты суточного мониторирования углеводного обмена женщин сравниваемых групп в 3 триместре беременности**

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	M(SD)		
Глюкоза натощак (ммоль/л)	5,7(0,31)	4,5(0,27)	0,003
Глюкоза через 1 час после еды (ммоль/л)	10,4(0,17)	4,6(0,22)	< 0,001
HbA1c (%)	6,7(0,11)	6,0(0,29)	0,02

В основной группе инсулинорезистентность регистрировалась с начала гестационного процесса и проявлялась на протяжении всей беременности, несмотря на получаемое женщинами лечение. У пациенток группы сравнения инсулинорезистентность не отмечалась.

Особенно показателен индекс HOMA-IR, значения которого в основной группе повышались с 5,3 до 7,6, в то время как в группе сравнения они не выходили за пределы референсных значений и колебались от 1,1 до 2,6.

Все показатели подтверждали наличие уже развившегося ГСД, в то время как мы преследовали цель выявить предикторы развития ГСД у женщин со схожими факторами риска. Для этого было проведено исследование рецепторов продуктов конечного гликирования (sRAGE), которые оказывают существенное влияние на функцию эндотелия сосудов и, возможно, влияют на формирование хориона в начале гестационного процесса (табл. 2).

Таблица 2 – **Среднее содержание sRAGE (пг/мл) в динамике беременности и в послеродовом периоде**

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	M(SD)		
В 1 триместре	1107,5(32,8)	985,4(24,9)	0,003
В 30–32 недели	1067,4(43,4)	967,8(22,6)	0,04
Через 6 мес. после родов	1100,7(34,2)	980,3(18,4)	0,002

Обращает на себя внимание широкий диапазон значений. В основной группе показатели варьировали от 812,4 пг/мл до 1240,1 пг/мл, в группе сравнения – от 605,6 пг/мл до 1010,3 пг/мл.

Для получения представления о механизме формирования гестационных осложнений и роли конечных продуктов гликирования в их происхождении был проведен анализ осложнений гестационного периода у женщин сравниваемых групп в сопоставлении с показателями содержания продуктов конечного гликирования. Он свидетельствовал о том, что практически все состояния обусловлены сосудистыми нарушениями, которые проявлялись в процессах от формирования хориона до эндотелиоза с развитием гипертонии и преэклампсии.

В основной группе все случаи кровотечений в первом триместре гестации, угрозы прерывания беременности, преэклампсии среднетяжелой

и тяжелой степени, ретинопатии регистрировались у пациенток с содержанием sRAGE выше 1010 пг/мл (у 77 – 82,7 % женщин).

Проведенное сравнение значений индекса HOMA-IR как основного показателя инсулинорезистентности и содержания sRAGE у женщин основной группы свидетельствовало о том, что коэффициент корреляции Спирмена p = 0,100, связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота связи по Чеддоку слабая. Что касается изменения уровней гликированного гемоглобина и содержания sRAGE, то коэффициент корреляции Спирмена p = 0,650, сила связи по Чеддоку заметная, но статистически незначимая.

Таким образом, исследование содержания рецепторов конечных продуктов гликирования у женщин с ГСД показывает, что среднее содержание sRAGE у таких пациенток статистически значимо выше, чем у пациенток без ГСД, однако корреляционная связь между уровнем инсулинорезистентности, содержанием гликированного гемоглобина и sRAGE отсутствует, что при одинаковых исходных данных у пациенток, имеющих факторы риска развития ГСД, может служить маркером развития ГСД с начала беременности.

Рассматривая способы родоразрешения, отметим, что в срок через естественные родовые пути были родоразрешены только 54 – 58,1(5,1) % женщины основной группы, в то время как в группе сравнения таких родильниц было 99 – 88,8(3,5) % (p < 0,001). Плановое кесарево сечение было проведено 24 – 25,8(4,6) % беременным основной группы и 19 – 15,7(3,3) % группы сравнения (p = 0,07). Экстренным кесаревым сечением беременность закончилась у 5 – 5,4(2,4) % женщин основной группы и у 2 – 1,6(1,16) % группы сравнения (p = 0,15). У остальных 10 – 10,8(3,2) % пациенток основной группы и у одной – 0,8(0,8) % женщины группы сравнения роды индуцировали в срок 38 и более недель (p = 0,002). Без осложнений роды прошли у 37,4(4,9) % женщин группы сравнения и у 5,0(3,1) % пациенток с ГСД, что статистически значимо реже (p < 0,001).

Показанием к индуцированным родам у беременных основной группы являлась преэклампсия в сочетании с многоводием и макросомией плода. В группе сравнения показанием было маловодие в сочетании с хронической внутриутробной гипоксией плода.

В основной группе 74,1(4,6) % новорожденных весили более 4001,0 г, в группе сравнения таких детей было 7,4(2,4) %, с массой 3501,0–4000 г родилось 23,6(4,4) % и 53,7(4,6) % детей соответственно (p < 0,001). Новорожденные с массой 2800–3200,0 г регистрировались только в группе сравнения – у 7,4(2,4) % матерей.

Осложнения неонатального периода в большинстве случаев отмечались у новорожденных основной группы. Такие состояния, как кардиомиопатия и гипогликемия, регистрировались только в основной группе – у 25 – 26,8(4,6) % и 79,6(4,2) % детей соответственно. Новорожденных с гипербилирубинемией в основной группе было 50 – 53,7(5,2) %, в группе сравнения статистически значимо меньше – 6 – 4,9(2,0) % ($p < 0,001$). Респираторный дистресс регистрировался у 25 – 26,8(4,6) % новорожденных основной группы и только у 2 – 1,6(1,2) % в группе сравнения ($p < 0,001$). Нарушения электролитного обмена диагностировались у 47 – 50,5(5,2) % детей в основной группе и у 2 – 1,6(1,2) % в группе сравнения ($p < 0,001$).

Для объективизации и определения возможностей прогнозирования гестационных осложнений у женщин с ГСД нами была проанализирована гистологическая структура плацент женщин сравниваемых групп, а полученные показатели сопоставлены с содержанием рецепторов продуктов конечного гликирования sRAGE. Наибольшее количество сосудистых нарушений фиксировалось у женщин с высоким содержанием рецепторов конечных продуктов гликирования. У пациенток с низкими значениями sRAGE число случаев нарушения структуры плаценты не превышало 5,5(2,2) %. Наибольший интерес в диагностическом и прогностическом плане представляла группа со средними значениями sRAGE, в которой у большинства пациенток – 78,5(7,9) % – имелись признаки субкомпенсированной плацентарной недостаточности, причем эти показатели не зависели от наличия или отсутствия гипергликемических состояний.

Далее было проанализировано состояние углеводного обмена у женщин с ГСД через 6 недель (согласно актуальным Клиническим рекомендациям от 2020 г.) и 6 месяцев после родов. Контроль уровня глюкозы, инсулина и С-пептида в послеродовом периоде свидетельствовал о том, что практически у всех женщин показатели вернулись в норму независимо от наличия лактации.

После окончания лактационного периода те пациентки, которые для контроля глюкозы использовали инсулин, были переведены на метформин. Содержание sRAGE у женщин основной группы независимо от уровня гликемии, гиперинсулинемии и получаемой терапии продолжало оставаться достаточно высоким – 1100,7(34,2) пг/мл, что статистически значимо выше аналогичных показателей пациенток группы сравнения – 980,3(18,4) пг/мл ($p = 0,002$). Тенденция сохранялась даже в послеродовом периоде после нормализации показателей углеводного обмена.

С учетом указанных особенностей нами предложен протокол ведения женщин с высоким риском развития ГСД. Поскольку стандартное об-

следование на этапе планирования беременности позволяет выявить только уже имеющиеся нарушения углеводного обмена, мы предлагаем включить в протокол обследования женщин группы высокого риска оценку содержания рецепторов продуктов конечного гликирования – sRAGE, которую желательно проводить при постановке беременной на диспансерный учет, если до наступления беременности на этапе планирования не проводилось такого обследования.

При повышенном уровне sRAGE (более 1100 пг/мл) следует с начала беременности проводить профилактику возможных гестационных осложнений, обусловленных развитием эндотелиоза, нарушениями закладки хориона и развитием первичной плацентарной недостаточности.

При наступлении беременности помимо витаминно-минеральных комплексов целесообразно использование препаратов, улучшающих микроциркуляцию и обладающих иммунопротекторным действием: дипиридамол (50–150 мг/сутки), диосмин 600 мг, актовегин 200 мг 3 раза в день (длительность приема до 2 месяцев). Из немедикаментозных воздействий целесообразно использование гипербарической оксигенации, первый курс которой необходимо начать в ранние сроки гестации (6–9 недель), в первую волну инвазии цитотрофобласта. Возможно повторение курса в 14–17 недель – в период активного формирования плаценты. По показаниям может проводиться гормональная терапия.

Проведенное исследование доказывает необходимость оценки содержания рецепторов конечных продуктов гликирования у женщин группы высокого риска по развитию ГСД. Профилактические меры в отношении акушерских осложнений у таких пациенток необходимо принимать с учетом содержания sRAGE, определение которого необходимо включить в клинические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. У беременных с невыраженным алиментарным ожирением, имеющих риск развития диабета, ГСД развивался в 43,4 % случаев. Наиболее частым осложнением в начале беременности являлась угроза ее прерывания, которая регистрировалась у 35 – 37,6(5,0) % пациенток основной группы и лишь у 8 – 6,6(2,3) % женщин группы сравнения ($p < 0,001$). Во 2-м триместре у 37,6(5,0) % пациенток основной группы и только у 4,9(1,9) % женщин группы сравнения отмечались ультразвуковые признаки плацентарной недостаточности ($p < 0,001$). В третьем триместре наиболее значимым осложнением была преэклампсия различ-

ной степени тяжести, диагностированная у 41,9(5,1) % и у 2,4(1,4) % пациенток выделенных групп соответственно (p < 0,001).

2. Средние значения HOMA-IR и содержания гликированного гемоглобина у женщин с ГСД менялись, начиная со 2 триместра беременности, статистически значимо отличаясь от показателей женщин группы сравнения. В 1 триместре уровень инсулина, значения HOMA-IR не имели статистически значимых различий в группах. В 3 триместре, несмотря на проводимую терапию женщин с ГСД, среднее содержание глюкозы натощак составляло 5,7(0,31) ммоль/л в основной группе и 4,5(0,27) ммоль/л в группе сравнения (p = 0,003). После гликемической нагрузки содержание глюкозы в крови пациенток основной группы достигло 10,4(0,17) ммоль/л, группы сравнения – 4,6(0,22) ммоль/л (p < 0,001). Уровень гликированного гемоглобина соответствовал содержанию глюкозы в крови – 6,7(0,11) % и 6,0(0,29) %.
3. В первом триместре беременности среднее содержание sRAGE у женщин с ГСД составило 1107,5(32,8) пг/мл, в 30–32 недели – 1067,4(43,4) пг/мл. В группе сравнения показатели составили 985,4(24,9) пг/мл и 967,8(22,6) пг/мл соответственно (p = 0,003, p = 0,04).
4. Проведенное сравнение значений индекса HOMA-IR как основного показателя инсулинорезистентности и содержания sRAGE у женщин основной группы свидетельствовало о том, что коэффициент корреляции Спирмена p = 0,100, связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота связи по Чеддоку слабая. Что касается изменения уровней гликированного гемоглобина и содержания sRAGE, то коэффициент корреляции Спирмена p = 0,650, сила связи по Чеддоку заметная, но статистически незначимая.
5. Наибольшее число сосудистых нарушений отмечалось у женщин с высоким содержанием sRAGE (1011–1240,1 пг/мл). У пациенток с низкими значениями sRAGE (605,6–810,7 пг/мл) число случаев нарушений структуры плаценты не превышало 5,5(2,2) %. У 78,5(7,9) % женщин с умеренными значениями sRAGE (812,3–1010,3 пг/мл) имелись признаки субкомпенсированной плацентарной недостаточности. Перечисленные показатели не зависели от наличия или отсутствия гипергликемии.
6. У женщин с ГСД статистически значимо выше частота оперативного родоразрешения, обусловленная осложнениями беременности, связанными с нарушениями функции плаценты, преэклампсией и с особенностями влияния гипергликемии на развивающийся плод (макросомия). В этой группе высок удельный вес детей с гипоксией, нарушениями уг-

леводного и электролитного обмена, что требует дополнительного медицинского вмешательства.

7. Через 6 месяцев после родов у всех женщин с ГСД, независимо от наличия лактации, среднее содержание инсулина составило 12,1(0,3) мкМД/мл, С-пептида – 4,8(0,1) нг/мл, значение HOMA-IR – 2,4(0,2). При этом содержание sRAGE составляло 1100,7(34,2) пг/мл, что статистически значимо выше аналогичных показателей группы сравнения – 980,3(18,4) пг/мл (p = 0,002).
8. Алгоритм профилактики гестационных осложнений у женщин с ГСД должен основываться на показателях sRAGE, определяемых в процессе планирования беременности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Всем **женщинам, имеющим повышенную массу тела или начальные стадии ожирения**, а также другие факторы риска развития СД (ИМТ > 25, анамнестические указания на СД, гипергликемия и/или гиперинсулинемия, СПКЯ), рекомендуется:

1. Выполнение общережимных требований – соблюдение режима сна, дополнительное белковое питание, снижение эмоционально-психических нагрузок.
2. Обязательный контроль и по показаниям терапия сопутствующей соматической патологии, в том числе инсулинорезистентности и гипергликемии.
3. Профилактика и терапия железодефицитной анемии.
4. В догестационный период применение препаратов, содержащих комплекс витаминов и микроэлементов, значимых для стабилизации уровня глюкозы и профилактики микроангиопатических нарушений.
5. Всем беременным с повышенным ИМТ проведение ежедневного самостоятельного мониторинга артериального давления 2 раза в сутки на протяжении всей беременности.

Акушерам-гинекологам, осуществляющим наблюдение беременных, рекомендуется:

1. На этапе прегравидарной подготовки или при первом визите к гинекологу беременной с повышенным ИМТ, отягощенным семейным и репродуктивным анамнезом по ГСД относить ее к группе риска по развитию ГСД и ПЭ.

2. Включить в протокол обследования женщин группы высокого риска (помимо стандартных глюкозотолерантных тестов и определения уровня инсулина) оценку содержания рецепторов продуктов конечного гликирования – sRAGE, которую желательно проводить при постановке беременной на диспансерный учет, если до наступления беременности на этапе планирования не проводилось такого обследования.
3. При повышенном уровне sRAGE (более 1100 пг/мл), определяемом в первом триместре, с ранних сроков гестации проводить профилактику угрозы прерывания беременности и плацентарной недостаточности.
4. При наступлении беременности у пациентки помимо витаминно-минеральных комплексов целесообразно назначать препараты, улучшающие микроциркуляцию и обладающие иммунопротекторным действием: дипиридамол (50–150 мг/сутки), диосмин 600 мг, актовегин 200 мг 3 раза в день (длительность приема до 2 месяцев).
5. Назначать гипербарическую оксигенацию, первый курс которой необходимо начать в ранние сроки гестации (6–9 недель), в первую волну инвазии цитотрофобласта. Возможно повторение курса в 14–17 недель, в период активного формирования плаценты.
6. В срок беременности 11–32 недели проводить ультразвуковой скрининг в медицинских организациях, осуществляющих пренатальную диагностику экспертного уровня, в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями (рекомендуется провести калькуляцию риска на основании оценки факторов риска, измерения среднего АД, PI в маточных артериях).
7. По показаниям назначать гормональную терапию с целью формирования адекватного рецепторного аппарата матки (препараты прогестерона и производных дидрогестерона), дозировку и длительность применения препаратов устанавливать индивидуально.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины проблемы патогенеза гестационного сахарного диабета и осложнений беременности при ГСД. Исследование рецепторов конечных продуктов гликирования и участия КПГ в развитии сосудистой патологии плаценты может стать сферой научных интересов эндокринологов, акушеров-гинекологов и терапевтов. Возможно дальнейшее продолжение работы по исследованию клеточных механизмов регуляции углеводного обмена в период гестации

и послеродовый период, определению новых предикторов развития гестационного сахарного диабета у женщин на этапе прегравидарной подготовки и в ранние сроки беременности.

Перспективна разработка методов коррекции возможных акушерских осложнений, ассоциированных с изменением содержания рецепторов sRAGE. Кроме того, заслуживают внимания новые схемы фармакологической поддержки в рамках проведения превентивных мероприятий при подготовке к беременности и в период гестации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рябов, А.Ю. Самарский перинатальный центр: эффективность деятельности и связь с научной школой / Л.С. Целкович, А.С. Бенян, А.Ю. Рябов и др. // Вестник медицинского института РЕАВИЗ (Реабилитация, врач и здоровье). – 2020. – № 2(44). – С. 191–196.
2. Рябов, А.Ю. Оценка фетоплацентарного комплекса по данным сонографии у беременных с ревматическим пороком сердца / А.Ю. Рябов, Т.П. Паренко, О.А. Ильченко и др. // Охрана материнства и здоровья детей: клинические и медико-организационные технологии сохранения репродуктивного потенциала семьи: сборник статей. – Самара: Самарама, 2021. – С. 306–309.
3. Рябов, А.Ю. Влияние уровней содержания конечных продуктов гликирования на исходы беременности, особенности течения послеродового периода, состояние новорожденных у женщин с ГСД / А.Ю. Рябов, А.Р. Ибрагимова, Р.Б. Балтер и др. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. «Естественные и технические науки». – 2022. – Т. 1. – С. 121–126.
4. Рябов, А.Ю. Особенности показателей углеводного обмена и содержания рецепторов к конечным продуктам гликирования у беременных с алиментарным ожирением / А.Ю. Рябов, Т.В. Иванова, О.А. Ильченко, А.С. Требунских // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. «Естественные и технические науки». – 2022. – Т. 1. – С. 196–201.
5. Рябов, А.Ю. Особенности факторов риска развития сахарного диабета у женщин с алиментарным ожирением / А.Ю. Рябов, Т.В. Иванова, А.Р. Ибрагимова // Информационная наука: сборник статей. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2023. – С. 103–107.
6. Рябов, А.Ю. Влияние продуктов гликирования на состояние плода и новорожденного у женщин с ГСД / А.Ю. Рябов, А.Р. Ибрагимова, Е.В. Федорова // Социум – Наука – Инновации: сборник статей. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2023. – С. 96–98.
7. Рябов, А.Ю. Особенности течения беременности у женщин с умеренным алиментарным ожирением / А.Ю. Рябов, А.Р. Ибрагимова, Т.В. Иванова

и др. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. «Естественные и технические науки». – 2022. – Т. 2. – С. 195–201.

8. Рябов, А.Ю. Прогнозирование осложнений беременности и родов у женщин с ГСД / А.Ю. Рябов, А.Р. Ибрагимова, Т.В. Иванова и др. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. «Естественные и технические науки». – 2023. – № 6. – С. 213–216.
9. Рябов, А.Ю. Анализ особенностей анамнеза, гинекологических и соматических заболеваний у беременных с избыточной массой тела как возможных факторов риска развития ГСД / А.Ю. Рябов, Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23. – № 3. – С. 77–85.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА

1. Программа для оптимизации мер профилактики и терапии перинатальных осложнений у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей: свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2019667032 от 18.12.2019 г. / А.Ю. Рябов, О.В. Борисова, Л.С. Целкович и др.; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.
2. Аппаратная программа для профилактики и лечения гестационного сахарного диабета у женщин с алиментарным ожирением: свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2022681924 от 1.11.2022 г. / А.Ю. Рябов, Л.С. Целкович; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AGE – advanced glycation end products

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

sRAGE – receptor for advanced glycation end products

ГСД – гестационный сахарный диабет

ИМТ – индекс массы тела

КПГ – конечные продукты гликирования

ПНГТ – пероральный нагрузочный глюкозотолерантный тест

ПЭ – преэклампсия

СД – сахарный диабет

Рябов Алексей Юрьевич

Прогноз и профилактика акушерских осложнений гестационного сахарного диабета у женщин с алиментарным ожирением

3.1.4 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать