

© О. Н. Аржанова, И. М. Кветной,
В. О. Полякова, Р. В. Капустин,
А. В. Рулёва,

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН

АКУШЕРСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

УДК: 618.3-06:616.379-008.64

■ Проанализированы и изучены особенности течения беременности и родов у 100 пациенток с гестационным сахарным диабетом в зависимости от методов компенсации (диетотерапия, инсулинотерапия), и у 50 беременных без нарушения углеводного обмена. Клинические особенности сопоставлены с данными, полученными при морфологическом исследовании плаценты. Показано, что гестационный сахарный диабет является не только мощным фактором, осложняющим течение беременности и родов, но и обуславливает патоморфологические нарушения в плаценте, приводящие к неблагоприятным акушерским и перинатальным исходам.

■ **Ключевые слова:** беременность; гестационный сахарный диабет; роды; плацента.

В настоящее время все более актуальными становятся вопросы своевременной диагностики и лечения гестационного сахарного диабета. Это обусловлено не только ростом числа пациенток, страдающих этим заболеванием, но и неблагоприятным влиянием его на течение беременности и родов [1, 4, 7, 10, 11, 12]. Учитывая все более возрастающий интерес к проблеме гестационного сахарного диабета (ГСД), в 2010 г. Международная ассоциация исследовательских групп диабета и беременности (IADPSG), на основании HAPO-исследования (Гипергликемия и неблагоприятный исход беременности), определило современные критерии диагностики данного заболевания [13]. Это должно позволить предупредить все нежелательные последствия данной патологии уже на ранних этапах беременности, а так же улучшить перинатальные исходы.

Современные международные рекомендации определяют диабет во время беременности (SDM), как «нарушение толерантности к глюкозе, возникшее или впервые выявленное во время беременности» [10, 13].

По данным различных авторов частота распространения ГСД составляет 2–4% в общей популяции беременных [8, 9, 12]. Несмотря на современные рекомендации, по-прежнему, одной из особенностей данного заболевания является несвоевременная диагностика и как следствие поздняя коррекция углеводного обмена.

В первом триместре при физиологически протекающей беременности концентрация глюкозы крови натощак у матери несколько снижается (на 0,5–1,0 ммоль/л), это обусловлено более высоким «энергезависимым» транспортом аминокислот через фетоплацентарный комплекс, вследствие чего происходит снижение процессов глюконеогенеза [6]. Кроме того, под действием эстрогенов происходит более активная утилизация глюкозы путем пассивного переноса ее от матери к плоду. В дальнейшем в норме у беременной женщины компенсация углеводного обмена происходит за счет гипертрофии и гиперплазии β-клеток островков Лангерганса, что способствует увеличению секреции инсулина.

Во втором триместре усиливается гормональная активность плаценты, возрастает продукция прогестерона и плацентарного лактогена (ПЛ), обладающего мощным контринсулярным действием. Помимо этого, ПЛ обладает выраженной липолитической активностью, что обуславливает увеличение концентрации свободных жирных кислот, обеспечивающих снижение чувствительности периферических органов-мишеней к действию инсулина. Все это приводит к снижению утилизации глюкозы инсулиночувствительными клетками и нарастанию инсулинорезистентности.

С целью ранней диагностики гестационного сахарного диабета в настоящее время определяют факторы риска его развития и проводят пероральный глюкозотолерантный тест всем беременным при сроке 20–28 недели.

Факторами высокого риска являются:

- Возраст беременной старше 30 лет.
- Наследственность, отягощенную в отношении сахарного диабета.
- Наличие гестационного диабета при предыдущих беременностях.
- Рождение в прошлом ребенка с большой массой тела или наличие крупного плода при данной беременности.
- Невынашивание беременности в анамнезе.
- Наличие врожденных пороков развития плода при данной беременности или антенатальная гибель плода в анамнезе.
- Выявление глюкозурии при данной беременности.
- Наличие многоводия при данной беременности.
- Ожирение (индекс массы тела $>27 \text{ кг/м}^2$).
- Принадлежность к этнической группе высокого риска.

Согласно современным рекомендациям тестирование на ГСД нужно проводить в 24–28 недель беременности. Однако, по данным некоторых авторов, для снижения риска рождения ребенка с признаками тяжелой диабетической фетопатии проведение теста с глюкозной нагрузкой необходимо до 25 недель и начало терапии до 27 недель [5].

Как правило, лечение сахарного диабета беременных начинается с диетотерапии. При этом назначается низкоуглеводная диета, с дробным питанием, а так же умеренная физическая нагрузка. Терапия инсулином назначается при уровне глюкозы в цельной венозной плазме крови (натощак выше 5,1 ммоль/л, через 1 час после еды выше 6,7 ммоль/л). Кроме этого, вопрос об инсулинотерапии должен решаться также и при наличии ультразвуковых признаков диабетической фетопатии (повышенный уровень толщины подкожной жировой клетчатки вокруг головки и живота плода, увеличение толщины межжелудочковой перегородки, макросомия плода), многоводие.

Гестационный сахарный диабет является мощным фактором, осложняющим течение беременности.

Внутрисосудистые нарушения, возникающие при гипергликемии, приводят к нарушению реологических свойств крови, снижению оксигенации тканей, увеличивают резистентность кровотока, способствуя тем самым развитию гестоза и плацентарной недостаточности. Неконтролируемый уровень гипергликемии приводит к развитию диабетической фетопатии плода, приводящей к тяжелому течению постнатального периода и возможной гибели новорожденного [2, 3].

Целью исследования явилось изучение особенностей течения беременности с гестационным диабетом в современных условиях, а так же сопоставление клинических данных с данными морфологического исследования плацент.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач проведен ретроспективный анализ 150 историй родов проведенных в НИИАГ им. Д. О. Отта и патоморфологического исследования плацент, полученных после родоразрешения женщин как с гестационным сахарным диабетом, так и без него. На основании клинико-морфологических данных, плаценты разделены на три группы: I группа — беременные с ГСД, компенсированным диетой — 86 случаев; II группа — беременные с ГСД, компенсированным инсулином — 14; группа III (сравнения) — здоровые беременные, не страдающие нарушением углеводного обмена — 50 случаев.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст рожениц с ГСД составил $34,0 \pm 2,6$ года, что достоверно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Среди соматической патологии, на фоне которой протекала беременность, чаще диагностировались эндокринные заболевания. Так беременные, страдающие ГСД, достоверно чаще имели метаболический синдром. Аутоиммунный тиреоидит встречался у каждой седьмой пациентки с ГСД на диетотерапии и у каждой третьей на инсулине (табл. 1).

Таблица 1

Частота и характер сопутствующих заболеваний при ГСД

| Сопутствующие заболевания | ГСД+диетотерапия (n 86) | | ГСД+инсулинотерапия (n 14) | | Контрольная группа (n 50) | | p |
|------------------------------|-------------------------|----------------|----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|--------------------------------------|
| | 1 | | 2 | | 3 | | |
| | n | M \pm m,% | n | M \pm m,% | n | M \pm m,% | |
| Пиелонефрит | 16 | 18,6 \pm 4,2 | 4 | 28,6 \pm 7,6 | 4 | 8,0 \pm 3,8 | $p_{2-3} < 0,05$ |
| Аутоиммунный тиреоидит | 12 | 13,9 \pm 3,7 | 5 | 35,7 \pm 5,8 | 2 | 4,0 \pm 2,7 | $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ |
| ВСД по гипертоническому типу | 13 | 15,1 \pm 3,9 | 2 | 14,3 \pm 4,2 | 4 | 8,0 \pm 3,8 | |
| Варикозная болезнь | 11 | 12,7 \pm 3,6 | 3 | 21,4 \pm 7,4 | 6 | 12,0 \pm 4,5 | |
| Ожирение | 29 | 33,7 \pm 5,1 | 4 | 28,6 \pm 7,6 | 4 | 8,0 \pm 3,8 | $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ |
| Кольпит | 17 | 19,8 \pm 4,3 | 4 | 28,6 \pm 7,6 | 6 | 12,0 \pm 4,5 | $p_{2-3} < 0,05$ |
| Эктопия шейки матки | 19 | 22,1 \pm 4,5 | 2 | 14,3 \pm 4,2 | 2 | 4,0 \pm 2,8 | $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ |

Практически у всех женщин с ГСД беременность протекала с осложнениями. Наиболее частой патологией был гестоз. Следует отметить, что наиболее часто у беременных с ГСД на диетотерапии встречался гестоз легкой степени — 52,3%, реже имел место гестоз средней и тяжелой степени — 17,4 и 6,9% соответственно. У женщин с ГСД на инсулинотерапии процент гестоза средней степени был значительно выше, чем в I группе и составил 28,6% ($p < 0,05$).

Неконтролируемый уровень гликемии в совокупности с эндотелиальными нарушениями, возникающими при гестозе, приводил к возникновению плацентарной недостаточности, осложнившей течение беременности у 12% женщин. Наиболее часто встречалось нарушение гемодинамики (НГ) I степени — 58,3%. Повышение кровотока не только в маточных сосудах, но и в артерии пуповины, приводило к гипотрофии плода и задержке внутриутробного развития (7,0%). Достоверных отличий между I и II группами не выявлено.

Тем не менее, несмотря на высокий риск развития плацентарной недостаточности и рождения ребенка с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), у каждой третьей женщины с ГСД на диетотерапии и каждой второй с ГСД на инсулинотерапии вес плода превышал 4000 г. Это обусловлено гипергликемией и гиперинсулинемией у развивающегося плода, что приводило к активации клеточного метаболизма и увеличению размеров плода. Крупные размеры новорожденного, выраженный слой подкожно-жировой клетчатки, неврологическая и морфологическая незрелость обуславливают синдром диабетической фетопатии, особенно характерный для женщин с гестационным сахарным диабетом, компенсированным инсулинотерапией — 35,7% ($p < 0,05$ по отношению к I группе).

Примерно в половине случаев у женщин с ГСД имелась сопутствующая урогенитальная инфекция. При микробиологическом исследовании отделяемого из цервикального канала наиболее часто высевалась *Ureaplasma urealiticum*, а в моче *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus epid.*, *Esherichia coli*. Наличие инфекционных агентов, нарушенная толерантность к глюкозе, приводили к возникновению частого осложнения беременности у женщин с ГСД на диетотерапии — многоводию — 26,7%. При этом, своевременное назначение инсулинотерапии позволяет снизить развитие данного осложнения более чем в 3 раза ($p < 0,05$ по отношению к I группе).

Гестационный сахарный диабет осложняет не только течение беременности, но и родов. Одним

из наиболее частых осложнений является несвоевременное излитие околоплодных вод — 33,0% ($p < 0,05$ по отношению к III группе). При этом раннее излитие вод наблюдалось в 12,0%, а преждевременное в 21,0% случаев.

Морфофункциональная незрелость плода, обусловливает нарушение его адаптации к стрессорным факторам в родах и возможному возникновению гипоксии — 18,0%. Перинатальной смертности у женщин с ГСД как на диетотерапии, так и на инсулинотерапии не было. Как правило, повышенный индекс массы тела и сопутствующее ожирение, являются факторами риска для возникновения слабости родовой деятельности, что наблюдалось в 9,0% случаев ($p < 0,05$ по отношению к III группе).

ГСД может определять неблагоприятные перинатальные исходы, и в совокупности с другими факторами (рубец на матке, старший возраст первородящей, тяжелый гестоз, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез), явиться показанием для оперативного родоразрешения в плановом порядке в 31,0%, из них в 42,9% у женщин с ГСД на инсулинотерапии.

Послеродовой период у женщин с ГСД, осложнился субинволюцией матки (7,0%) инфильтратом рубца (4,0%). Беременность у женщин без нарушения углеводного обмена протекала более благоприятно и сопровождалась меньшим процентом осложнений, как за весь период гестационного процесса, так и в родах (см. табл. 2 и 3).

При гистологическом исследовании плацент у женщин с гестационным сахарным диабетом были выявлены морфологические признаки дистрофических, дисциркуляторных нарушений, а также элементы плацентарной недостаточности и воспаления. При этом строение плаценты не соответствовало гестационному сроку у каждой четвертой родильницы I группы и у каждой третьей II группы. Плацентарная недостаточность (ПН) была морфологически подтверждена в 70,0% последов женщин с ГСД. При этом, с одинаковой частотой встречались как острые, так и хронические изменения. Помимо дисциркуляторных нарушений, при исследовании плацент в высоком проценте случаев встречались воспалительные элементы инфильтрации стромы, проявляющиеся в виде лимфо-лейкоцитарного — 63,0% и мононуклеарного децидуита — 22,0%. В контрольной группе строение плаценты соответствовало гестационному сроку в 100% случаев. При этом признаки дисциркуляторных нарушений встречались в незначительном проценте случаев — 12,0%. Воспалительные изменения также были представлены в меньшей степени — 26,3%.

Таблица 2

Частота и характер осложнений беременности при ГСД

| Осложнения беременности | ГСД+диетотерапия (n 86) | | ГСД+инсулинотерапия (n 14) | | Контрольная группа (n 50) | | p |
|------------------------------|-------------------------|----------|----------------------------|----------|---------------------------|----------|--|
| | 1 | | 2 | | 3 | | |
| | n | M±m,% | n | M±m,% | n | M±m,% | |
| Гестоз | 66 | | 10 | | 8 | | |
| Легкой степени | 45 | 52,3±5,4 | 5 | 35,7±5,8 | 8 | 16,0±5,2 | p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 |
| Средней степени | 15 | 17,4±3,9 | 4 | 28,6±5,2 | — | — | p ₁₋₂ <0,05 |
| Тяжелой степени | 6 | 6,9±3,3 | 1 | 7,1±4,8 | — | — | |
| Угроза прерывания | 22 | 25,6±4,7 | 5 | 35,7±5,8 | 7 | 14,0±4,9 | p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 |
| Урогенитальные инфекции | 47 | 54,6±5,3 | 6 | 42,9±8,4 | 3 | 6,0±3,4 | p ₁₋₃ <0,01 p ₂₋₃ <0,01 |
| Плацентарная недостаточность | 10 | 11,6±3,9 | 2 | 14,3±5,2 | | | |
| Гипотрофия плода | 6 | 6,9±3,3 | 1 | 7,1±4,8 | — | — | |
| Многоводие | 23 | 26,7±4,8 | 1 | 7,1±4,8 | 0 | — | p ₁₋₂ <0,05 |
| Маловодие | 2 | 2,3±1,6 | 3 | 21,4±7,4 | — | — | |
| Диабетическая фетопатия | 9 | 10,5±3,3 | 5 | 35,7±5,8 | 0 | — | p ₁₋₂ <0,05 |
| Крупный плод | 25 | 29,0±4,8 | 6 | 42,9±8,4 | 2 | 4,0±2,78 | p ₁₋₃ <0,01 p ₂₋₃ <0,01 |

Таблица 3

Характер осложнений в родах и послеродовом периоде при ГСД

| Осложнения родов | ГСД+диетотерапия (n 86) | | ГСД+инсулинотерапия (n 14) | | Контрольная группа (n 50) | | p |
|-------------------------------|-------------------------|----------|----------------------------|----------|---------------------------|----------|--|
| | 1 | | 2 | | 3 | | |
| | n | M±m,% | n | M±m,% | n | M±m,% | |
| Несвоевременное излитие вод | 29 | 33,7±5,1 | 4 | 28,6±7,6 | 7 | 14,0±4,9 | p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 |
| Гипоксия плода в родах | 16 | 18,6±4,2 | 2 | 14,3±4,2 | 4 | 8,0±3,8 | p ₁₋₃ <0,05 |
| Слабость родовой деятельности | 8 | 9,0±3,1 | 1 | 7,1±4,8 | 1 | 2,0±1,2 | p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 |
| Кесарево сечение | 25 | 29,0±4,9 | 6 | 42,9±8,4 | 0 | — | p ₂₋₃ <0,05 |
| Ручное | 4 | 4,6±2,3 | 0 | — | 0 | — | |
| Преждевременные роды | 4 | 4,6±2,3 | 2 | 14,3±4,2 | 0 | — | p ₂₋₃ <0,05 |
| Субинволюция матки | 6 | 6,9±3,3 | 2 | 14,3±4,2 | 4 | 8,0±3,8 | |
| Гематома промежности | 4 | 4,6±2,3 | 1 | 7,1±4,8 | 4 | 8,0±3,8 | |

Выводы

Высокий процент осложнений беременности у женщин с ГСД на инсулинотерапии, таких как гестоз средней и тяжелой степени, диабетическая фетопатия, преждевременные роды, по-видимому, обусловлен более тяжелыми нарушениями углеводного обмена. Эти же факторы привели к увеличению частоты оперативного родоразрешения у пациенток данной группы. Вероятно, развитие столь серьезных осложнений у женщин с ГСД на инсулинотерапии, свидетельствует о несвоевременном назначении данного лечения. Таким образом, проведенное исследование показывает необходимость раннего выявления ГСД, с целью адекватной коррекции гликемии для предотвращения неблагоприятного течения беременности и родов.

Литература

1. Айламазян Э. К., Потин В. В. Диабет и репродуктивная система женщины // Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии: материалы II съезда Российск. ассоц. врачей-акушеров и гинекологов / Ред. В. Н. Серов. — М.: Academia, 1997. — С. 25–26.
2. Аржанова О. Н., Кошелева Н. Г. Особенности течения беременности и родов при сахарном диабете в современных условиях // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Т. LV, № 1. — С. 12–16.
3. Евсюкова И. И. Состояние новорожденных детей в современных условиях лечения их матерей, больных сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. — Т. LV, № 1. — С. 17–20.
4. Евсюкова И. И., Кошелева Н. Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. — СПб., 1996. — 286 с.

5. *Краснопольский В. И., Петрухин В. А., Бурмукулова Ф. Ф.* Гестационный диабет: взгляд на новую проблему // *Акушерство и гинекология*. — 2010. — №2. — С.3–6.
6. *Ордынский В. Ф., Макаров О. В.* Сахарный диабет и беременность. Перинатальная ультразвуковая диагностика. — М.: Видар-М, 2010. — 212 с.
7. *Потин В. В., Боровик Н. В., Тиселько А. В.* Сахарный диабет и репродуктивная система женщины // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2006. — Т. LV, №1. — С. 86–90.
8. *Федорова М. В., Краснопольский В. И., Петрухин В. А.* Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. — М.: Медицина, 2001. — 287 с.
9. An increase in the incidence of gestational diabetes mellitus: Northern California / Ferrara A. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 103, N3. — P. 526–533.
10. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement) / American Diabetes Association // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32, suppl. 1. — P. S62–67
11. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 358, N 19. — P. 1991–2002.
12. *Kim C.* Gestational diabetes: risks, management, and treatment options // *Int. J. Womens Health*. — 2010. — Vol. 2. — P. 339–351.
13. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus / Metzger B. [et al.] // *Diabetes Care*. — 2007. — Vol. 30, N2. — P. 251–260.

OBSTETRIC AND PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF THE MODERN TREND OF A GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Arjanova O. N., Kvetnoy I. M., Polyakova V. O., Kapustin R. V., Ruleva A. V.

■ **Summary:** Features of a current of pregnancy and sorts at 100 patients with a gestational diabetes depending on indemnification methods (therapy by a diet, therapy by insulin), and 50 pregnant women without infringement of a carbohydrate exchange are analysed and studied. Clinical features are compared with the data received at morphological research of placenta. It is shown that the gestational diabetes is not only the powerful factor complicating a current of pregnancy and sorts, but also causes the pathological morphological infringements in a placenta, leading to adverse obstetric and perinatal outcomes.

■ **Key words:** pregnancy; gestational diabetes; childbirth; placenta.

■ Адреса авторов для переписки

Аржанова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, руководитель отделения патологии и патофизиологии беременности.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034 Менделеевская линия, д. 3. Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: arjanova_olga@mail.ru.

Кветной Игорь Моисеевич — з. д. н. РФ, д. м. н., профессор, руководитель отделения патоморфологии.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034 Менделеевская линия, д. 3. Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: kvetnoy48@mail.ru.

Полякова Виктория Олеговна — д. б. н., зав. лабораторией клеточной биологии отделения патоморфологии.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034 Менделеевская линия, д. 3. Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: vopol@yandex.ru.

Капустин Роман Викторович — клинический ординатор.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034 Менделеевская линия, д. 3. Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: Kapustin.Roman@gmail.com.

Рулева Анна Владимировна — к. м. н., научный сотрудник отделения патологии и патофизиологии беременности.

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034 Менделеевская линия, д. 3. Санкт-Петербург, Россия.

E-mail: avruleva@mail.ru.

Arjanova Olga Nikolaevna — Ph.D., professor, head of the department of pathology and pathophysiology of pregnancy.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
Mendeleevskaia Line, 3. 199034 Russia St.-Petersburg.

E-mail: arjanova_olga@mail.ru.

Kvetnoy Igor Moiseevich — Ph.D., Professor, Head of Pathology.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
Mendeleevskaia Line, 3. 199034 Russia St.-Petersburg.

E-mail: kvetnoy48@mail.ru.

Polyakova Victoria Olegovna — Ph.D., Head. Laboratory of Cell Biology, Pathology Branch.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
Mendeleevskaia Line, 3. 199034 Russia St.-Petersburg.

E-mail: vopol@yandex.ru.

Kapustin Roman Viktorovich — Ph.D., professor, head of the department of pathology and pathophysiology of pregnancy.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
Mendeleevskaia Line, 3. 199034 Russia St.-Petersburg.

E-mail: Kapustin.Roman@gmail.com.

Ruleva Anna Vladimirovna — MD, PhD, researcher at the Department of Pathology and pathophysiology of pregnancy.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
Mendeleevskaia Line, 3. 199034 Russia St.-Petersburg.

E-mail: avruleva@mail.ru.