

**ЛЕБЕДЕВА МАРИНА АНДРЕЕВНА**

**ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОРАЗРЕШЕНИЯ  
ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология (медицинские науки)

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

**Научный руководитель**  
доктор медицинских наук

**ГАГАЕВ ЧЕЛЕБИ ГАСАНОВИЧ**

**Официальные оппоненты:**

**Гус Александр Иосифович** – доктор медицинских наук, профессор (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации), отделение ультразвуковой и функциональной диагностики, заведующий отделением

**Сичинава Лали Григорьевна** - доктор медицинских наук, профессор (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации), кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области

Защита диссертации состоится « 10 » февраля 2021 г. в 14 часов на заседании диссертационного совета Д 208.041.06, созданного на базе ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России по адресу: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20 стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д.10а) и на сайте <http://dissov.msmsu.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2020 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Акуленко Лариса Вениаминовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В последние годы возрастает доля первородящих старше 30-35 лет. Такое «старение» популяции беременных и родильниц приводит к увеличению осложнений течения беременности и родов. Возрастает количество беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом, возрастает количество новорожденных от матерей с ЭГЗ и, как следствие, отмечается рост младенческой заболеваемости [Князев [и др.], 2009; Радзинский, Хамошина, Апресян, 2010; Радзинский [и др.], 2018, 2013, 2011].

Неуклонно возрастающее число людей с избыточным весом и ожирением приводит к увеличению регистрируемого сахарного диабета (СД). Особое место среди всего контингента больных СД занимают женщины репродуктивного возраста так как СД негативно влияет на плод на всех сроках беременности [Апресян, 2015; Гафарова, 2014; Радзинский [и др.], 2011; Старцева [и др.], 2018].

За последние годы изменился подход к диагностике ГСД, частота встречаемости его доходит до 12%. Доля беременных женщин с СД в общей популяции возросла в 10 раз [Башмакова Н.В., Дерябина Е.Г., 2015; Петрухин, Бурмункулова, 2014; Ахметова [и др.], 2015]. В совокупности получается, что почти каждая восьмая беременная оказывается в потенциальной опасности по развитию осложнений как для матери, так и для плода [Lindqvist [и др.], 2014; Liu [и др.], 2015; Tutino [и др.], 2014; Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline, 2014]. Для диагностики ГСД во втором триместре «золотым стандартом» является проведение орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ). Однако проведенный во время ОГТТ и постановка диагноза ГСД не являются гарантией благоприятного исхода для матери и плода. При отсутствии комплаентности, несоблюдении диеты к доношенному сроку возможно формирование диабетической фетопатии. Термин диабетическая фетопатия (ДФ) используется для описания характерного

комплекса метаболических и эндокринных дисфункций у новорожденных от матерей с СД. Известно, что беременность, осложненная СД чаще сопровождается патологией плода: врожденные пороки развития (ВПР) плода, макросомия, морфофункциональная незрелость. Чаще наблюдаются фетоплацентарные нарушения в виде многоводия, гиперплазии плаценты. При анализе течения беременностей осложненных СД, родов и раннего неонатального периода, многие авторы сходятся во мнении о повышенном риске родового травматизма, перинатальной заболеваемости (ПЗ) и перинатальной смертности (ПС) [Irvine, Luo, León, 2015; Farrar [и др.], 2014; Бабиянц, Афонин, 2017]. Современные успехи медицины позволяют выявить данное заболевание антенатально для более адекватного ведения беременности и решения вопроса о способе и времени родоразрешения, что в свою очередь снижает или полностью исключает развитие неблагоприятных последствий (осложнений) для плода и новорожденного. В связи с этим остается актуальной задача антенатальной диагностики воздействия СД на здоровье растущего плода [Ahmed [и др.], 2015]. В пренатальной диагностике для постановки диагноза ДФ используется ряд маркеров:

- макросомия;
- определение индекса амниотической жидкости (ИАЖ);
- толщина плаценты;
- толщина подкожного отека в области головы и живота;
- вертикальный размер печени (гепатомегалия);

Но все перечисленные признаки неспецифичны, многие из них не имеют четких нормативов, по результатам даже совокупности всех признаков наблюдается большой процент ложно–положительных и ложно–отрицательных результатов [Краснопольский [и др.], 2014; Лысенко [и др.], 2016]. Данные признаки не дают четкого ответа о наличии или отсутствии проявлений ДФ у плода, окончательный диагноз может быть поставлен только после родов. Хотя антенатальная постановка диагноза ДФ существенно влияет на тактику ведения беременности, время и вид родоразрешения [Ордынский, 2014; Старцева [и др.], 2018].

**Степень разработанности темы.** В последние годы все больше работ посвящены проблеме возрастающей доли беременных с СД, пренатальной диагностике патологии плода, повышению ПЗ, выбору оптимального метода родоразрешения. Многие работы посвящены пренатальной диагностике изменений со стороны плода и экстраэмбриональных структур, которые могут быть маркерами влияния СД матери на плод, в частности развития ДФ. Однако степень значимости каждого из параметров на возможную реализацию ДФ не определена ни в зарубежной ни в отечественной литературе. Антенатальный диагноз ДФ не всегда подтверждается после родов. И, наоборот, при отсутствии антенатальных признаков ДФ у новорожденного вполне вероятно выявление признаков ДФ. Необходима четкая оценка всех применяемых на сегодняшний день антенатальных маркеров ДФ с объективной оценкой прогностической значимости каждого из этих маркеров для полноценной оценки степени рисков для матери и плода.

Недостаток подобной информации послужил основанием для выбора темы настоящего научного исследования.

**Цель исследования:** улучшить перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом на основании антенатального прогнозирования диабетической фетопатии.

**Задачи исследования:**

1. Анализировать и сравнить антенатальные признаки диабетической фетопатии при беременности, осложненной различными видами сахарного диабета.
2. Изучить новые маркеры диабетической фетопатии, установить эффективность этих диагностических параметров в контроле за проводимым лечением, оценке степени тяжести диабетической фетопатии.
3. Провести сравнительный анализ прогностической ценности (чувствительность, специфичность) ультразвуковых маркеров ДФ, применяемых в клинической практике в настоящее время.

4. Сопоставить данные пренатальной диагностики с клиническими проявлениями ДФ у новорожденных
5. Разработать алгоритм прогнозирования ДФ с учетом прогностической значимости маркеров ДФ и оценить его эффективность.
6. Оптимизировать выбор тактики родоразрешения исходя из комплексной оценки перинатальных рисков, связанных с ДФ.

**Научная новизна.** Разработана методика, позволяющая повысить точность пренатальной диагностики ДФ. В качестве дополнительных маркеров ДФ предложены новые ультразвуковые признаки. Проведена оценка чувствительности и специфичности маркеров ДФ. Все маркеры стратифицированы на более и менее значимые (по надежности прогнозирования ДФ). Доказана перспективность использования данной методики в практике. Разработана балльная антенатальная оценка вероятности наличия ДФ, позволяющая оптимизировать подход к решению вопроса о сроках и методах родоразрешения на основании определения степени выраженности ДФ, выявить группу риска среди новорожденных – кандидатов для перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Предложена система пренатальной балльной оценки по совокупности маркеров ДФ, на основании которой возможны оценка эффективности проводимого лечения. Используя данную балльную оценку при решении вопроса о методе родоразрешения возможно стратифицировать беременных по риску развития перинатальных осложнений. Группу беременных высокого риска рекомендовано родоразрешать путем операции кесарева сечения для минимизации травматизации матери и плода. Расширены представления о диагностической ценности пренатальной ультразвуковой диагностики ДФ. Проведена оценка чувствительности и специфичности применяемых в настоящее время и предложенных новых ультразвуковых маркеров ДФ.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Диабетическая фетопатия – патологическое состояние, при котором поражаются не только органы и системы плода, но и экстраэмбриональные структуры (плацента, пуповина, околоплодные воды).
2. Проведенное нами исследование показало хорошую диагностическую ценность используемых в настоящее время маркеров диабетической фетопатии: макросомия, гепатомегалия, многоводие, увеличение толщины мягких тканей в области головки плода. Из предложенных новых антенатальных маркеров диабетической фетопатии наибольшее прогностическое значение имел средний диаметр пуповины.
3. Увеличение диаметра пуповины является патогномоничным признаком диабетической фетопатии и происходит исключительно за счет увеличения количества Вартонова студня. По мере прогрессирования гипергликемии диаметр пуповины также увеличивается. При диаметре 16-17 мм могут регистрироваться начальные и обратимые признаки диабетической фетопатии. При диаметре более 17 мм вероятность наличия диабетической фетопатии достигает 95%.
4. При постнатальной верификации — макроскопическом исследовании последа и пуповины получены данные, подтверждающие пренатальные результаты о достоверных различиях в группах сахарного диабета и контрольной.
5. Разработана система балльной оценки маркеров диабетической фетопатии, которая позволяет антенатально выявить диабетическую фетопатию с точностью, достигающей 95% с возможностью определения наиболее оптимального метода родоразрешения.

**Апробация результатов.** Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН 23 октября 2019 года.

**Личное участие автора.** Клинические исследования, анализ и интерпретация полученных данных проведены автором лично. Участие автора в

сборе первичного материала и его обработке, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы составляет 100%.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 3 — в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций и указателя использованной литературы.

Диссертация иллюстрирована 21 рисунком и 84 таблицами. В библиографический указатель включен 180 источников, из них 42 работы принадлежат отечественным авторам, 138 - зарубежным.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Методология и методы исследования.** Работа выполнена в 2016–2019 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (зав. кафедрой член-корр. РАН, д.м.н., проф. Радзинский В.Е.)

В исследование были включены 165 беременных на сроке 37 и более недель беременности. Ультразвуковое исследование проводилось в родильном отделении ГКБ № 29 г. Москвы. В исследование были включены 165 беременных. Для последующего анализа все пациентки были разделены на 5 групп.

Программа и дизайн исследования представлены на Рисунке 1.

Критерии включения беременных в исследуемые группы: самопроизвольно наступившая одноплодная беременность, доношенный срок беременности (37 и более недель), отсутствие других (кроме СД и ГСД) тяжелых сопутствующих экстрагенитальных заболеваний, родоразрешение в родильном отделении ГКБ № 29. Критериями исключения явились: многоплодная беременность, единственная пупочная артерия (ЕПА), беременность менее 37 недель.

Постнатальная верификация данных антенатального экстрафетальных структур (пуповина и плацента) проводилась непосредственно после родов (не



позднее 15 мин после родов), поскольку по истечении некоторого времени меняются и длина пуповины, и толщина плаценты.



Программа исследования предусматривала клинико-статистическую характеристику соматического и репродуктивного здоровья женщин и их новорожденных. С этой целью была разработана индивидуальная карта обследования беременной, включающая 108 переменных, полученных из медицинской документации (обменная карта ф. N 025/у; история родов ф. N 096/у; карта развития новорожденного ф. N 097/у) и при дополнительном обследовании. Изучаемые параметры: паспортные данные пациенток; сведения об образовании, социальном и семейном положении; анамнестические данные (возраст первой менструации, продолжительность менструальных циклов); начало половой жизни; детородная функция (паритет, сведения о каждой из предшествовавших беременностей — сроке и способе родоразрешения, исходе для матери и плода, течение родов, послеродового периода, сроке прерывания беременности); изучение данных о перенесенных и сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваниях, осложнениях настоящей беременности.

Обследование при поступлении в стационар включало оценку телосложения, состояние кожных покровов, наличия рубцов, варикозно расширенных вен нижних конечностей, отеков.

Индекс массы тела рассчитывали по формуле:  $ИМТ = m/h^2$ , где:  $m$  — масса тела в килограммах,  $h$  — рост в метрах.

Акушерское исследование включало пельвиметрию, определение высоты дна матки и окружности живота, осмотр при помощи зеркал, влагалищное исследование.

Для определения срока настоящей беременности использовали правило Негеле (дату первого дня последней менструации), модифицированное правило Негеле при известной дате зачатия, КТР (данные УЗ-скрининга, проведенного в первом триместре).

Лабораторное обследование включало клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение группы крови и резус-фактора, обследование на сифилис, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатиты В и С.

Ультразвуковое исследование включало в себя расширенную фетометрию, оценка состояния плаценты, околоплодных вод, маточно-плацентарного кровотока.

Расширенная фетометрия включала в себя следующие параметры: бипариетальный размер, фронтоокципитальный диаметр, средний диаметр живота, длина бедренной кости, длина плечевой кости, межполушарный размер мозжечка, средний диаметр бедра, средний диаметр плеча, косой вертикальный размер правой доли печени, средний диаметр селезенки, толщина подкожно-жировой клетчатки в области передней брюшной стенки, средней трети бедра и плеча.

Определяли локализацию плаценты по передней или задней стенке, преимущественное расположение (слева или справа), расстояние от нижнего края плаценты до внутреннего зева цервикального канала. За толщину плаценты принимали максимальный размер. Степень зрелости плаценты оценивалась в соответствии со шкалой, предложенной Grannum P. et al..

Аntenатально количество околоплодных вод определяли «полуколичественным» методом: четырехквadrантным методом определения

ИАЖ [81, 95, 98] с применением референтной таблицы Moore T.R., Cayle J.E. и Magann E.F.

Для доплеровского исследования кровотока в артериях пуповины, маточных артериях и средней мозговой артерии (АП, МА, СМА) был применен угол-независимый показатель – индекс резистентности (ИР).

Аntenатальное исследование пуповины включало в себя определение количества сосудов пуповины, измерение среднего диаметра пуповины, обеих артерий и вены на участке, равноудаленном от плодового и плацентарного сегментов пуповины, определение обвития пуповины вокруг шеи и других частей тела плода, вариант прикрепления пуповины (центральное, эксцентричное, краевое, оболочечное).

Оценку состояния новорожденного в раннем неонатальном периоде проводили совместно с неонатологом. При этом учитывали антропометрические данные (оценка веса и роста), оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте, наличие или отсутствию видимых ВПР, признаков родового травматизма, ДФ, необходимость проведения в проведении респираторной поддержки.

Окончательный диагноз ДФ основывался на результатах осмотра новорождённого: пастозность, гипертрихоз, одутловатое полнокровное лицо, отложение жира преимущественно в верхней части тела, морфофункциональная незрелость, нарушение постнатальной адаптации, синдром дыхательных расстройств, висцеромегалия; и данные лабораторных показателей: гипогликемия, полицитемия и некоторых биохимических параметров.

Постнатальное расширенное макроскопическое исследование последа включало: определение размеров плаценты: среднего диаметра (измерение сантиметровой лентой двух взаимоперпендикулярных размеров плаценты: минимальный и максимальный), толщины плаценты, измеряемой при помощи градуированной иглы, и массы плаценты, измеряемой вместе с оболочками, но без пуповины на специальных высокоточных весах, измерение длины и массы пуповины с последующим определением веса 1 см пуповины, определение типа

прикрепления пуповины к плаценте (центральное, эксцентричное, краевое, оболочечное, расщепленное), наличия истинных и ложных узлов.

Полученные данные заносили в электронную таблицу по стандартному принципу: в строках располагались наблюдения (объекты), в столбцах — переменные (признаки). Для каждого качественного признака из первичной карты обследования была выбрана одна переменная в базе данных. Данные по каждой переменной шифровали цифрами. Для каждого качественного признака была создана таблица соответствия вариантов признака первичной карты обследования и позиций того же признака в базе данных. Количественные признаки заносили в таблицу в незашифрованном виде.

Все данные были обработаны с использованием программы STATISTICA, версия 6.0 компании StatSoft®Inc., США (2003, серийный номер AXAR802D898511FA) Для оценки достоверности различий в распределении качественных показателей после создания таблиц сопряженности вычисляли критерий согласия  $\chi^2$  (хи-квадрат) и величины доверительных интервалов ( $p$ ). Для количественных признаков рассчитывали среднее арифметическое ( $M$  ср.), ошибку средней арифметической ( $m$  или СОС), стандартное отклонение (СО). Для определения достоверности полученных результатов использовали следующие статистические критерии: критерий Стьюдента — при количественных нормально распределенных данных. Для признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, применяли непараметрические методы (критерии Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица, Колмогорова-Смирнова). За критерий достоверности была принята величина  $p < 0,05$ .

Использовали ROC анализ для оценки качества диагностической модели. Полученные данные трактовали в зависимости от AUC (area under curve), мы придерживались следующих критериев оценки качества модели: значения 1,0-0,9 — приняли за отличное; 0,9-0,8 — очень хорошее; 0,8-0,7 — хорошее; 0,7-0,6 — среднее; 0,6 и менее — неудовлетворительное.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Возраст женщин, включенных в исследование, варьировал от 18 до 45 лет. Возраст беременных в группе

контроля сопоставим с возрастом в группе СД 1 типа, пациентки с ГСД (НЗ и ИЗ) и СД 2 типа оказались достоверно старше по сравнению с группой контроля и СД 1 типа. Средние значения ИМТ находились в пределах нормы в группах СД 1 типа и группе контроля (23,6 и 22,0 соответственно). В группе ГСД НЗ средние значения ИМТ соответствуют избыточному весу (26,3). Средний ИМТ, соответствующий ожирению 1 степени, был зафиксирован в группах ГСД ИЗ и СД 2 типа (32,4 и 33,9 соответственно).

Женщины групп исследования были сопоставимы по менструальному анамнезу. Почти половина женщин в группе СД 1 типа и в группе контроля были первобеременными 40% и 42% соответственно. Также в этих группах больше половины беременных являлись первородящими 60% и 52% соответственно. Эти же группы являются и самыми «молодыми» среди всех обследованных. Наибольший процент искусственных абортов зафиксирован в группах ГСД: НЗ и ИЗ (34% и 42% соответственно). Самый низкий показатель искусственных абортов зафиксирован в группе СД 1 типа 7%, однако почти половина обследованных из данной группы (47%) имеют в анамнезе самопроизвольные аборты, в том числе и неразвивающиеся беременности, что может быть обусловлено в том числе отсутствием предгравидарной подготовки и высоким уровнем гликемии.

При анализе экстрагенитальной патологии среди беременных выявлены статистически значимые различия в заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта между группой контроля и всеми группами СД, в которых заболеваемость зарегистрирована достоверно чаще. Почти треть (27%) обследованных женщин из группы СД 2 типа имеет в анамнезе заболевания ССС, что может быть обусловлено ожирением и более «взрослым» контингентом пациенток в данной группе. Однако статистически значимых различий между группами выявлено не было. При анализе гинекологической заболеваемости выявлено, что сальпингоофорит в анамнезе чаще встречался в I группе (ГСД НЗ), однако статистически значимых различий выявлено не было. В группе СД 1 типа СПКЯ выявлено не было. В группе ГСД ИП достоверно чаще выявлено СПКЯ по

сравнению со всеми остальными группами. Эктопия шейки матки наиболее часто встречаемое гинекологическое заболевание во всех группах. Достоверные различия были выявлены между группами ГСД ИЗ и СД 1 типа, в которой зарегистрирована наибольшее количество случаев.

Во всех группах роды велись преимущественно через естественные родовые пути. Наиболее высокий процент КС был зарегистрирован в группах ГСД ИП и СД 1 типа (37% и 33% соответственно). Во всех группах подавляющее большинство КС проводились в плановом порядке. При рассмотрении видов операций в каждой группе, то в группах СД подавляющее большинство (порядка 90%) были КС в плановом порядке, в то время как в группе контроля 30% операций проводились в экстренном порядке. Таким образом беременных из группы высокого риска перинатальных осложнений с признаками ДФ стремились родоразрешить либо путем программированных родов, либо путем планового КС. Исследование предполагало включение беременных только с доношенными сроками беременности. Тем не менее есть некоторые особенности по группам. Так, наименьшее значение сроков родоразрешения наблюдались в группе СД 1 типа, а наибольшие значения в группе контроля. Именно в группе СД 1 типа встречался наибольший процент новорожденных с ДФ.

Пренатально признаки ДФ были выявлены у 21 плодов, постнатально диагноз ДФ поставлен 24 новорождённым. Наибольший процент ДФ (53%) зарегистрирован в группе СД 1 типа, что согласуется с литературными данными.

Ультразвуковая диагностика ДФ показала хорошие значения диагностической точности метода во всех группах (93%) за исключением группы ГСД ИЗ, в которой помимо невысоких значений диагностической точности метода (84%) получена и невысокая специфичность (67%). Аналогичная ситуация наблюдалась и в группе СД 2 типа, в которой специфичность также составила 67%. Данный факт объясняется избыточной массой и ожирением у беременных данных групп. Выраженная ПЖК в области передней брюшной стенки значительно затрудняет визуализацию и способствует росту диагностических ошибок.

Следует отметить, что у 6 (8%) детей, рожденных от матерей с СД отмечены ВПР различной степени тяжести. У 2 новорожденных от матерей с СД выявлены признаки родового травматизма (перелом ключицы). Ребенок из группы ГСД НЗ, функциональное состояние которого было оценено на первой минуте жизни в 6 баллов по шкале Апгар был рожден с множественными ВПР (атрезия ануса, палатосхизис, гипоспадия, крипторхизм) и признаками ДФ. В группе ГСД ИЗ также состояние одного новорожденного было оценено на первой минуте жизни в 6 баллов по шкале Апгар. Этот ребенок родился с признаками ДФ и ВПС: дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП). Таким образом тяжесть состояние этих детей была обусловлена как наличием ДФ с присущими ей признаками морфофункциональной незрелости, так и сопутствующими пороками развития. Вместе с тем ни один новорожденный не родился в асфиксии, состояние всех было удовлетворительным.

Анализируемые группы не имели достоверных отличий в состоянии новорожденных, оцененном по шкале Апгар.

В группе ГСД НЗ зарегистрирован один случай неполной синдактилии II-III пальцев правой стопы. В группе СД 1 типа зафиксировано 3 случая ВПР: один ребенок с ВПС: дефект мембранозной части МЖП, стеноз легочной артерии, декстропозиция аорты, гипертрофия миокарда правого желудочка (тетрада Фалло); один случай ВПС: двухстворчатый аортальный клапан; один случай врожденной косолапости и нарушения ритма сердца. В группе контроля ни одного ВПР выявлено не было.

Два случая родового травматизма (перелома ключицы) выявлены в группах СД 2 типа и ГСД ИЗ. Примечательно что из 6 случаев рождения детей с ВПР у 5 из них был поставлен диагноз ДФ.

При сравнении общего количества детей из групп СД, находившихся на лечении в ОРИТ и детей из группы контроля, направленных в ОРИТ выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о достоверно большей заболеваемости среди новорожденных от матерей с СД.

В условиях лечения в ОРИТ 3 детям была необходима респираторная поддержка: один ребенок из группы ГСД НЗ с множественными пороками развития находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), двое новорожденных находились на респираторной поддержке методом СРАР (Constant Positive Airway Pressure – режим искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением). Всем новорожденным из группы контроля не потребовалось дополнительных методов оксигенации. Статистическое сравнение не проводилось ввиду небольшого количества случаев. Данные о заболеваемости новорожденных в группах представлена на таблице 1.

Таблица 1. Заболеваемость новорожденных в группах

|                                                                                                                                                                                                                                                           | Группа/<br>Заболевание | Заболеваемость в целом | ДФ      | Гипогликемия | МФН      | ВПР     | Синдром угнетения ЦНС | ЗРП     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|---------|--------------|----------|---------|-----------------------|---------|
| I                                                                                                                                                                                                                                                         | ГСД НЗ                 | 11 (38%)               | 7 (24%) | 5 (17%)      | 10 (34%) | 2 (7%)  | 6 (21%)               | -       |
| II                                                                                                                                                                                                                                                        | ГСД ИЗ                 | 10 (53%)               | 6 (32%) | 4 (21%)      | 9 (47%)  | 1 (5%)  | 7 (36%)               | 2 (11%) |
| III                                                                                                                                                                                                                                                       | СД 1 тип               | 10 (67%)               | 8 (53%) | 6 (40%)      | 9 (60%)  | 3 (20%) | 9 (60%)               | -       |
| IV                                                                                                                                                                                                                                                        | СД 2 тип               | 6 (40%)                | 3 (20%) | 3 (20%)      | 6 (40%)  | -       | 2 (13%)               | -       |
| V                                                                                                                                                                                                                                                         | ГК                     | 3 (3%)                 | -       | -            | 1 (1%)   | -       | 2 (2%)                | 3 (3%)  |
| МФН– морфофункциональная незрелость, ВПР-врожденные пороки развития, ЦНС-центральная нервная система, ЗРП – задержка роста плода, ДФ – диабетическая фетопатия, СД– сахарный диабет, НЗ – инсулиннезависимый, ИЗ – инсулинзависимый, ГК– группа контроля. |                        |                        |         |              |          |         |                       |         |

Для антенатальной диагностики ДФ проводилась расширенная фетометрия с оценкой маркеров ДФ (применяемых в настоящее время: расчет предполагаемой массы плода, измерение косого вертикального размера печени, толщины мягких тканей в области головы, толщины плаценты, индекса амниотической жидкости; предложенных новых: измерение среднего диаметра пуповины, среднего размера



селезёнки, среднего диаметра бедра, толщины ПЖК в области ср/3 бедра, среднего диаметра плеча, толщины ПЖК в области ср/3 плеча, толщины ПЖК в области передней брюшной стенки), плацентометрия, доплерометрия.

Согласно полученным данным при сравнении антенатальных маркеров ДФ достоверные различия выявлены между группой контроля и каждой группой СД по следующим параметрам: толщина ПЖК в области передней брюшной стенки, толщина ПЖК в области средней трети бедра и средней трети плеча, ТМТ в области головы, средний диаметр пуповины. Многоводие также достоверно чаще встречается при СД.

При анализе таких параметров как толщина плаценты, средний диаметр бедра, средний диаметр плеча, КВР правой доли печени, средний размер селезенки получены данные, которые показывают различия между группой контроля и некоторыми группами СД. В большинстве случаев статистически значимые различия были получены между группой контроля и СД 1 типа. Напомним, что именно в группе СД 1 типа наибольший процент заболеваемости ДФ. Группа ГСД НЗ по вышеперечисленным параметрам сопоставима с группой контроля, что является весьма логичным т.к. именно в группе ГСД НЗ большая доля беременных были компенсированы по уровню гликемии. Случаи ДФ в группе ГСД НЗ зафиксированы у некомплаентных пациенток, у которых при должном посещении эндокринолога и обследовании был бы изменен диагноз и/или схема лечения.

Для более детального изучения диагностической значимости исследуемых параметров (известных и предложенных антенатальных маркеров ДФ) произведен ROC анализ. Для наглядности все параметры систематизированы в порядке уменьшения площади под ROC-кривой (AUC) и, соответственно, по уменьшению диагностической значимости и ценности. Результаты представлены в таблице 2.

По результатам оценки диагностической ценности модели прогнозирования ДФ наиболее достоверны используемые в настоящее время: макросомия, ИАЖ (многоводие), гепатомегалия (косой вертикальный размер правой доли печени), ТМТ в области головы, а из предложенных - средний диаметр пуповины.

Для постнатальной верификации сразу после родов были изучены плацента и пуповина. Вес одного сантиметра пуповины (данный параметр является наиболее приближенным к антенатальному диаметру пуповины) достоверно меньший в группе контроля по сравнению со всеми группами СД ( $p < 0,05$ ). Средний размер плаценты в группе контроля достоверно меньший по сравнению со всеми группами СД ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2. Характеристика диагностической модели для изученных маркеров ДФ

|                                                                                                                                                                                                                                                                      | AUC   | Качество модели |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------|
| Макросомия                                                                                                                                                                                                                                                           | 0,852 | Очень хорошее   |
| Ср диаметр пуповины                                                                                                                                                                                                                                                  | 0,844 |                 |
| КВР                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0,831 |                 |
| ТМТ                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0,773 | Хорошее         |
| ИАЖ                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0,763 |                 |
| Средний диаметр бедра                                                                                                                                                                                                                                                | 0,714 |                 |
| Средний диаметр плеча                                                                                                                                                                                                                                                | 0,688 | Среднее         |
| ПЖК в области пер бр ст                                                                                                                                                                                                                                              | 0,684 |                 |
| ПЖК в ср/3 плеча                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,660 |                 |
| Ср размер селезенки                                                                                                                                                                                                                                                  | 0,644 |                 |
| Толщина плаценты                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,624 |                 |
| ПЖК в ср/3 бедра                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,618 |                 |
| Ср- средний; КВР- косой вертикальный размер правой доли печени; ТМТ- толщина мягких тканей в области головы плода ( теменных бугров); ИАЖ- индекс амниотической жидкости; ПЖК – подкожно жировая клетчатка; пер бр ст- передняя брюшная стенка; ср/3- средняя треть; |       |                 |

Для всех маркеров, изученных в нашем исследовании, были рассчитаны диагностическая значимость (чувствительность и специфичность).

Параметры, обладающие наилучшими результатами выделены цветом. Из них только диаметр пуповины является предложенным маркером, остальные – маркёры, применяемые в настоящее время. Значения каждого из параметров достаточно хороши, однако специфичность 90% зарегистрирована только у

маркера макросомия, все остальные параметры с меньшими значениями. Данный факт еще раз доказывает отсутствие специфичных признаков ДФ. Только комплексная оценка маркеров способна дать нам ответ о наличии ДФ.

Для более объективной антенатальной диагностики ДФ мы предприняли попытку создать систему балльной оценки вероятности обнаружения ДФ постнатально по сумме и степени выраженности антенатальных маркеров ДФ.

Таблица 3. Оценка диагностической значимости маркеров ДФ

| N                                                                                         | Параметр                                      | «Точка отсечки» | Чувствительность | Специфичность |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|------------------|---------------|
| 1                                                                                         | Средний диаметр бедра                         | 59 мм           | 73%              | 60%           |
| 2                                                                                         | Толщина ПЖК в области ср/3 бедра              | 3 мм            | 61%              | 57%           |
| 3                                                                                         | Средний диаметр плеча                         | 40 мм           | 84%              | 54%           |
| 4                                                                                         | Толщина ПЖК в области ср/3 плеча              | 2,5 мм          | 65%              | 58%           |
| 5                                                                                         | Средний размер селезёнки                      | 29 мм           | 75%              | 55%           |
| 6                                                                                         | Толщина мягких тканей в области головы        | 3 мм            | 74%              | 69%           |
| 7                                                                                         | Косой вертикальный размер печени              | 62 мм           | 78%              | 72%           |
| 8                                                                                         | Толщина ПЖК в области передней брюшной стенки | 4,5 мм          | 65%              | 60%           |
| 9                                                                                         | Средний диаметр пуповины                      | 16 мм           | 87%              | 67%           |
| 10                                                                                        | ИАЖ                                           | 15 см           | 83%              | 62%           |
| 11                                                                                        | Толщина плаценты                              | 40 мм           | 57%              | 49%           |
| 12                                                                                        | Макросомия                                    | 4000 г          | 70%              | 90%           |
| ПЖК– подкожно жировая клетчатка; ср/3 – средняя треть; ИАЖ –индекс амниотической жидкости |                                               |                 |                  |               |

Все признаки были разделены нами на «большие» и «малые» в соответствии с их диагностической значимостью. Маркеры с наилучшим сочетанием показателей чувствительности и специфичности мы отнесли к «большим» признакам, имеющим балльную градацию внутри себя в зависимости от его численного значения. Также мы выделили «малые» признаки - те, которые отражают только положителен или отрицателен маркер в зависимости от его значения относительно порогового.

Согласно предложенному нами подходу, максимально возможное количество баллов – 17. Сумма баллов 10 и более свидетельствует о наличии ДФ. В случае антенатального выявления ряда маркеров, оцененных суммарно более 10 баллов возможно прогнозирование рождения ребенка с признаками нарушения постнатальной адаптации, морфофункциональной незрелости, гипогликемией. Следует иметь в виду возможную необходимость оказания реанимационных мероприятий. Оперативная тактика родоразрешения предпочтительнее.

При оценке маркеров ДФ в группе контроля суммарное значение колебалось от 0 до 5 баллов. Диапазон значений в большей степени варьируется в зависимости от ПМП. Такие же показатели выявлены и в группах СД у плодов без признаков ДФ.

При проведении расширенной фотометрии и получении итоговой суммы баллов от 6 до 9 прогноз и решение о тактике родоразрешения зависит от уровня гликемии матери и возможности достижения целевых значений.

Диагностическая точность метода составила 95%.

Указанная система балльной оценки ДФ приведена в таблице 4

Таблица 4. Балльная оценка маркеров ДФ у плода

| Параметр                                                                                                                              | 0 баллов | 1 балл      | 2 балла |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------|---------|
| ПМП                                                                                                                                   | <4000 г  | 4000-4500 г | >4500 г |
| КВР печени                                                                                                                            | <62 мм   | 62-68 мм    | >68 мм  |
| ТМТ                                                                                                                                   | <3 мм    | 3-4 мм      | >4 мм   |
| ИАЖ                                                                                                                                   | <15 см   | 15-20 см    | >20 см  |
| Диаметр пуповины                                                                                                                      | <16 мм   | 16-17 мм    | >17 мм  |
| Средний диаметр бедра                                                                                                                 | <59 мм   | ≥59 мм      |         |
| Средний диаметр плеча                                                                                                                 | <40 мм   | ≥40 мм      |         |
| Средний размер селезенки                                                                                                              | <29 мм   | ≥29 мм      |         |
| Толщина ПЖК в ср/3 бедра                                                                                                              | <3,5 мм  | ≥3,5 мм     |         |
| Толщина ПЖК в ср/3 плеча                                                                                                              | <2,0 мм  | ≥2,0 мм     |         |
| Толщина ПЖК на передней брюшной стенке                                                                                                | <4,5 мм  | ≥4,5 мм     |         |
| Толщина плаценты                                                                                                                      | <40 мм   | ≥40 мм      |         |
| ПМП- предполагаемая масса плода; КВР- косой вертикальный размер; ИАЖ- индекс амниотической жидкости; ПЖК- подкожно жировая клетчатка. |          |             |         |

## ВЫВОДЫ

1. Специфичных ультразвуковых признаков диабетической фетопатии для конкретного типа сахарного диабета не выявлено. Развитие и степень тяжести диабетической фетопатии зависит от уровня и продолжительности гипергликемии. Статистически значимые различия выявлены лишь в среднем диаметре пуповины, который достоверно больший в группе сахарного диабета 1 типа по сравнению с группами других видов сахарного диабета 17,9 мм против 16,4-16,9 мм соответственно. Диабетическая фетопатия чаще выявлена в группе сахарного диабета 1 типа – до 53%.
2. Из предложенных нами новых потенциально эффективных предикторов диабетической фетопатии наибольшей диагностической ценностью обладает антенатально измеренный средний диаметр пуповины при пороге отсечки – 16 мм (чувствительность 87%, специфичность 67%; AUC=0,844). Диагностическая ценность толщины ПЖК в области конечностей и передней брюшной стенки невысока и при оценке AUC при проведении ROC анализа получен результат, соответствующий среднему качеству диагностической модели (AUC=0,6-0,7).
3. Основные маркеры ДФ, используемые в настоящее время обладают хорошей диагностической ценностью: макросомия (чувствительность 70%, специфичность 90%), КВР печени более 62 мм (чувствительность 78%, специфичность 72%), ТМТ в области головы более 3 мм (чувствительность 74%, специфичность 69%), многоводие: ИАЖ более 15 см (чувствительность 83%, специфичность 62%).
4. Антенатально был выявлен 21 случай ДФ. Постнатально диагноз ДФ был поставлен 24 новорожденным. Два случая ложноположительного и пять случаев ложноотрицательного результатов: 3% и 6% соответственно. Таким образом чувствительность составила 79%, специфичность 96%, диагностическая точность метода — соотношение суммы истинно положительных и истинно отрицательных результатов к общему числу обследованных — 91%
5. Чувствительность представленной антенатальной балльной оценки диабетической фетопатии составляет 95%. При сумме баллов от 0 до 5 никаких постна-

тальных нарушений ожидать не следует. Вероятность ДФ – 5%. При сумме баллов от 6 до 9 для прогноза для новорождённого следует учитывать уровень гликемии у матери. При сумме 10 и более баллов следует ожидать рождение ребенка с признаками диабетической фетопатии, нарушением постнатальной адаптации (гипогликемии, дыхательные нарушения) с вероятностью 95%.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

При проведении ультразвукового исследования на доношенных сроках беременности с целью решения вопроса о сроке и методе родоразрешения необходимо оценить максимально возможное количество маркеров ДФ.

При сумме баллов 10 и более вероятность ДФ составляет 95%. В этой ситуации необходимо рассмотреть вариант родов путем КС как предпочтительный для снижения рисков ПЗ и ПС, осложнений послеродового периода для матери. Также необходимо учитывать возможную необходимость в проведении реанимационных мероприятий таким новорождённым.

**Перспективы дальнейшей разработки темы** определяются возможностью пренатальной диагностики многообразных изменений/нарушений, обусловленных негативным влиянием СД на плод. Проведение расширенной фетометрии с оценкой большего числа предикторов макросомии и ДФ позволят повысить качество пренатальной диагностики ДФ, снизить потенциально возможные риски ПЗ. На наш взгляд, перспективным направлением дальнейших исследований следует считать:

- изучение пренатальной биометрии тимуса как маркера ДФ;
- изучение ультразвуковой диагностики толщины мягких тканей в режимах 2-D и 3-D в области бедра и плеча как возможных эффективных предикторов макросомии и ДФ
- изучение катамнеза детей первого года жизни, рожденных от матерей с СД.
- изучение морфометрических показателей сердца плода (кардиомегалия, кардиально – торакальный индекс) как возможных эффективных предикторов макросомии и ДФ.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Лебедева М.А., Диаметр пуповины плода при нормально протекающей беременности и беременности, осложненной сахарным диабетом / М.А. Лебедева, Ч.Г. Гагаев // **Трудный пациент.** – 2019. – т. 17. – № 1-2. – с. 25-27.
2. Лебедева М.А. Ультразвуковое исследование в диагностике макросомии плода / М.А. Лебедева, Ч.Г. Гагаев // **Казанский медицинский журнал.** – 2018. – т. 99. – № 5. – с. 779-783.
3. Лебедева М.А. Толщина подкожно-жировой клетчатки плода как предиктор макросомии / М.А. Лебедева, Ч.Г. Гагаев // **Вестник рентгенологии и радиологии.** – 2019. – т. 100. – № 1. – с. 27-31.
4. Гагаев Ч.Г. Индекс массы тела и вес новорожденного: есть ли связь? (тезисы) / Ч.Г. Гагаев, Г.С. Богданова, М.А. Лебедева, М.В. Водолажская // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 27.09 – 29.09.2017. с. 18-19
5. Лебедева М.А. Диаметр пуповины как маркер макросомии и диабетической фетопатии (тезисы) / М.А. Лебедева // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 27.09 – 29.09.2017. с. 42-43
6. Есипова Л.Н. Ультразвуковые маркеры диабетической фетопатии (тезисы) / Л.Н. Есипова, Г.С. Богданова, Н.М. Старцева, Ч.Г. Гагаев, М.А. Лебедева, А.И. Дочкина // Материалы IX общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» – Сочи, 10.09 – 13.09. 2016. с. 33-34

---

Подписано в печать: 11.11.2020  
Формат А5  
Бумага офсетная. Печать цифровая.  
Тираж 100 Экз.  
Заказ №21507  
Типография ООО "Цифровичок"  
117149, г. Москва, ул. Азовская, д. 13