

На правах
рукописи

ЛИТВИНЕНКО ИНЕССА АНАТОЛЬЕВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
ФЕТОПАТИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТАЦИОННЫМ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

14.03.03 - Патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА

2012

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» и в ФГБУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» Российской академии медицинских наук.

Научные руководители:

профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО РУДН, д.м.н., профессор
член-корреспондент РАМН, д.м.н,
профессор

А.А. Оразмурадов

С. Г. Морозов

Официальные оппоненты:

- профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор

Р.И. Шалина

- заведующая клинико-диагностической лабораторией ГБУЗ МО «МОНИАГ»,
д.м.н.

Т.С.Будыкина

Ведущая организация: Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии.

Защита диссертации состоится «___» _____2012 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.01 в ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д.б.

С диссертационной работой можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.б).

Автореферат разослан «___» _____2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Одним из специфических и наиболее тяжелых заболеваний плода и новорожденного при сахарном диабете (СД) матери является симптомокомплекс диабетической фетопатии (ДФ), осложняющий от 40,0% до 60,0% беременностей с СД. Актуальность проблемы ДФ определяется: во-первых, ростом частоты гестационного сахарного диабета (ГСД), на фоне которой ДФ встречается в полтора-два раза чаще, чем при СД 1 типа; во-вторых, отсутствием эффективных и доступных методов прогнозирования как самого ГСД, так и ДФ, что оставляет ГСД наиболее неблагоприятной в отношении перспективного перинатального риска формой диабета.

При этом крайне противоречивы мнения о прогностической ценности в отношении перинатальных исходов при ГСД существующих клинико-лабораторных методик: от простейшего анамнестического подхода, мониторинга уровня гликемии, орального глюкозо-толерантного теста (ОГТТ).

Наконец, не доказана прямая зависимость между как нормогликемией и степенью отклонения от нее при рутинном пре- и постпрандиальном измерении у беременной с ГСД, так и отсутствием/наличием диабетических осложнений у новорожденного.

Актуальность проблемы ДФ определяется и неблагоприятными отдаленными результатами. В частности, неврологические нарушения, стоящие на первом месте среди функциональных расстройств у новорожденных с ДФ, у 20,0% - 58,0% детей сохраняются и в младенчестве. При этом, несмотря на иммунологическую теорию возникновения СД и доказанную высочайшую ценность для прогноза СД у взрослых повышенных концентраций антител к инсулину (АТ1) и его рецепторам (АТ2), а также к белкам нервной ткани, роль указанных антител в патогенезе нарушений нервной системы плода при ГСД матери не изучена.

В связи с вышеизложенным не вызывает сомнения необходимость поиска оптимальных и доступных подходов к прогнозированию ДФ у беременных с ГСД.

Цель исследования: Улучшить перинатальные исходы у пациенток с ГСД путем повышения эффективности прогнозирования ДФ.

Задачи исследования:

1) изучить частоту встречаемости ДФ у новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом.

2) выявить анамнестические предикторы диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете матери и оценить их прогностическую ценность.

3) изучить корреляцию между длительностью течения гестационного сахарного диабета, уровнем гликемии, способами коррекции углеводного обмена, комплаентности и наличием и степенью выраженности диабетической фетопатии.

4) изучить прогностическую ценность уровня антител к инсулину и его рецепторам, аутоантител к белкам нервной ткани (фактору роста нервов, белку S100, основному белку миелина, специфическому белку астроцитов) для выявления диабетической фетопатии и перинатального поражения ЦНС у новорожденных от беременных с гестационным сахарным диабетом.

Научная новизна. Впервые показана роль патологической продукции антиинсулиновых антител, АТ к рецепторам инсулина, аутоантител (аАТ) к белкам нервной ткани (ОБМ, ФРН, S100, GFAP), ЛЭ и белка $\alpha 1$ -ПИ в генезе ДФ и перинатального поражения ЦНС при ГСД матери и выявлена их прогностическая ценность.

Впервые оценена значимость анамнестических и клинических предикторов ДФ у беременных с ГСД с учетом медико-социальных аспектов: низкой комплаентности беременных с ГСД, реальных условиях работы (разобщенность акушеров-гинекологов и эндокринологов в ведении этих пациенток). Статистически доказано, что пагубное влияние для развития ДФ

этих факторов столь высоко, что практически нивелирует эффект раннего выявления ГСД и инсулинотерапии.

Практическая значимость. Использование метода определения уровня антител к белкам нервной ткани (ОБМ, ФРН, S100, GFAP), АТ1, АТ2 позволяет повысить эффективность прогноза ДФ и перинатального поражения ЦНС при ГСД, своевременно назначить или скорректировать инсулинотерапию. Результаты работы позволяют оптимизировать организацию медицинской помощи беременным с ГСД, основываясь на следующих принципах: тесная методическая и территориальная связь акушерско-гинекологических и эндокринологических учреждений, специализированных амбулаторных центров на базе многопрофильных больниц с акушерским стационаром; учет стратегии риска; учет низкой комплаентности беременных с ГСД.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Для прогноза ДФ при ГСД большее значение имеют анамнестические факторы (ожирение, гиперандрогения, СД у родителей), нежели суточное рутинное мониторирование уровня гликемии.

2. Ошибки в организации медицинской помощи беременным с ГСД: непонимание стратегии риска в акушерстве, разобщенность акушера-гинеколога и эндокринолога на фоне низкой комплаентности беременных – оказывают решающее влияние на уровень перинатальной заболеваемости при ГСД у матери.

3. Повышение в сыворотке крови беременной с ГСД уровня АТ2 при пониженном уровне аАТ к ФРН и GFAP является значимым для прогноза ДФ.

4. Для прогноза перинатального поражения ЦНС новорожденных от матерей с ГСД значимо повышение в сыворотке крови беременной уровня аАТ к цельному инсулину, его цепям, к рецепторам инсулина, ОБМ.

Внедрение результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 - в изданиях, рецензируемых

ВАК РФ. Основные положения работы доложены на международной конференции «Diabetes and Pregnancy», Zalzburg, 2011. Результаты исследований используются в практической работе родильного отделения и перинатального центра ГКБ № 29 г. Москвы.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН. Основные положения диссертации доложены на врачебных конференциях в родильном отделении ГКБ №29, родильном доме №25 г. Москвы.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, трех глав по результатам собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы.

Работа изложена на 129 страницах машинописного текста, содержит 45 таблиц и 14 рисунков. Указатель литературы включает 162 работы, из них 65 на русском и 97 – на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Контингент, материалы и методы исследования. Работа выполнена в 2009 – 2011гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (зав. кафедрой д.м.н., проф. Радзинский В.Е.), в родильном отделении и перинатальном центре ГКБ № 29 г. Москвы (главный врач – д.м.н. А.В. Дубровский, зам. главного врача по акушерству и гинекологии – д.м.н. Т.В. Златовратская). Иммунологическая часть исследования была выполнена на базе отделения клинической и экспериментальной иммунологии указанной больницы.

Согласно цели и задачам исследования были обследованы 234 беременных с ГСД, а также их 234 новорожденных.

В зависимости от сроков выявления ГСД (I, II, III триместр), все обследованные были разделены на три группы. При постановке диагноза

ГСД до 12 нед. беременных относили к первой группе (n=51), с 13 по 28 нед. ко второй группе (n=104), с 29 нед. до родов – к третьей (n=79).

Критерии включения беременных с ГСД в исследуемые группы: 1) одноплодная беременность, 2) возраст от 20 до 38 лет, 3) отсутствие тяжелых сопутствующих экстрагенитальных заболеваний. Критериями исключения явились: 1) многоплодная беременность, 2) беременность, наступившая с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Исследование проводили по следующей программе (рис. 1):

1. Анализировали клинические и анамнестические данные (возраст, антропометрические данные, хронические экстрагенитальные и гинекологические заболевания, репродуктивный анамнез, особенности течения беременности, срок выявления диабета, способы и срок диагностики нарушений углеводного обмена и терапии, степень заинтересованности пациентки в лечении (комплаентность), особенности родоразрешения). Особое внимание уделяли признанным в литературе анамнестическим и клиническим факторам риска ГСД.

Степень комплаентности определяли на основании вопросов анкеты, включающих: 1) посещение школы диабета, 2) пользование глюкометром, 3) частота самоконтроля гликемии, 4) регулярность посещений эндокринолога, 5) ведение дневника диабета, 6) умение считать хлебные единицы; осведомленность беременной о: 7) диабетической фетопатии, 8) необходимости ОГТТ после родов, 9) целевых значениях гликемии.

При наличии положительных ответов на 5-9 вопросов степень комплаентности пациентки расценивали как высокую, два – четыре среднюю, менее двух – низкую.

2. Оценивали состояние новорожденных в первые минуты жизни, в первые сутки и в раннем неонатальном периоде (в том числе: наличие фенотипических признаков ДФ и метаболических нарушений и количество этих признаков, приходящееся на одного ребенка; оценку по шкале Апгар; наличие и степень тяжести гипоксии; родовой травматизм; наличие

перинатального поражения ЦНС; необходимость в респираторной поддержке и ее продолжительность, длительность нахождения в стационаре, перевод на второй этап выхаживания.

Анкетирование беременных, ретроспективный анализ историй родов, обменных карт, карт развития новорожденных:

- выявление анамнестических и клинических факторов риска ДФ при ГСД;
- оценка состояния новорожденных в зависимости от срока выявления ГСД, медицинских и организационных аспектов ведения пациенток с ГСД

n=234

Определение уровня аАТ к инсулину, его цепям и рецепторам инсулина в сыворотке крови матерей, дети которых страдали ДФ и перинатальным поражением ЦНС

n=98

Определение активности ЛЭ и ее ингибитора $\alpha 1$ -ПИ, Уровня аАТ к ОБМ, ФРН, GFAP, S100 в сыворотке крови матерей и пуповинной крови их новорожденных при ДФ и перинатальном поражении ЦНС

Статистическая обработка полученных данных

Рис. 1. Программа настоящего исследования.

Уровень гликемии у новорожденных определяли прибором «Accu-Chek

Active New» (Швейцария) и визуальными тест полосками.

3. На основании полученных в этой части исследования данных выделяли предикторы риска развития ДФ.

Для иммунологических исследований образцы крови брали у беременных из локтевой вены, у новорожденных – из вены пуповины.

4. Определяли **уровни АТ к инсулину, его цепям, рецепторам инсулина в пробах сыворотки крови** беременных с помощью стандартного твердофазного иммуноферментного анализа. С целью иммунизации животных (кролики породы шиншилла) и получения антисывороток использовали человеческий рекомбинантный инсулин ("Нова-Нордиск", Дания). Для иммунизации по В.В. Калашникову (1986) в модификации В.П. Чехонина (1989) применяли конъюгированный инсулин. С целью получения антител к инсулину и их F(ab)₂-фрагментов готовили иммуноадсорбент, используя модифицированную методику D. Weir (1978).

При определении АТ к инсулину в качестве антигена использовали цельный инсулин. При определении АТ к А- и В-цепям инсулина в качестве антигенов использовали конъюгаты этих цепей. При определении содержания АТ к рецепторам инсулина в качестве иммобилизованного на планшетах антигена использовали F(ab)₂-фрагменты АТ к инсулину.

5. Определяли **уровни АТ к белкам нервной ткани (ОБМ, S-100, ФРН, GFAP)** в пробах сывороток крови беременных и их новорожденных. Использовали метод стандартного твердофазного иммуноферментного анализа с применением набора реагентов для полуколичественного определения идиотипических и антиидиотипических антител к нейроантигенам в сыворотке крови (ИФА-НЕЙРО-АТ) (ООО «Биофарм-тест», Москва).

5. Определяли **активность ЛЭ и α1-ПИ** в образцах сыворотки крови беременных и новорожденного спектрофотометрически с помощью набора реагентов для их количественного определения в сыворотке крови (ООО «Биофарм-тест», Москва).

Результаты тестирования образцов сыворотки оценивали в процентах относительно эталона. В качестве эталона было принято среднее значение иммунореактивности сыворотки здоровых доноров, выраженное в единицах оптической плотности. За границы нормальной иммунореактивности исследуемых АТ были приняты от -75% до +125% относительно эталона. Соответственно полученные данные о содержании АТ интерпретировали как “нормальные”, “повышенные”, “пониженные” значения относительно эталона.

7. Проводили **статистический анализ** полученных данных.

В качестве основного программного обеспечения применяли пакет модулей для статистической обработки данных STATISTICA 6.0. ® forWindows компании StatSoft ©Inc., США. С целью определения достоверности различий использовали точный критерий Fisher, Mann-Whitney. Вид распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая, что большинство признаков имеют распределение, отличное от нормального, при проведении корреляционного анализа использовали непараметрический метод Spearman.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенный анализ показал, что обследованные клинические группы были сопоставимы по социальному положению (около половины во всех группах имели рабочие специальности), антропометрическим данным, наличию ожирения (у 75% обследованных). Однако длительность ожирения была наибольшей у пациенток первой группы (13,0(4,0; 17,0) лет), тогда как во второй и третьей – 7,0(1,0; 20,0) и 9,0(2,0; 24,0) лет соответственно, медиана, 5%, 95%).

Имелись статистически значимые различия между группами и по возрасту: наиболее старшая – первая группа (средний возраст – 34,6(4,5) г), наиболее молодая – третья (30,2(4,5), (среднее, стандартное отклонение)).

Наиболее отягощенными по хроническим соматическим заболеваниям были пациентки группы I (98,0%, по сравнению с второй и третьей группами – 83,7% и 78,5% соответственно), также как и по гинекологическим

заболеваниям (особенно – гиперпластическим процессам эндометрия (15,7%, тогда как в третьей группе – 3,8%), хроническому аднекситу (23,5%, во второй и третьей группах – 14,4% и 7,6% соответственно), синдрому поликистозных яичников (7,8%, у пациенток второй и третьей групп – 6,7% и 1,3%).

Первобеременных первородящих среди пациенток с ранним выявлением ГСД (первая группа) было в два раза меньше, чем среди тех, у которых ГСД был диагностирован в третьем триместре: 19,6% и 38,0% соответственно.

Осложненное течение предыдущей беременности также наблюдалось чаще в первой группе (гестоз в 2,0-2,8 раза, многоводие – в 3,0-2,3 раза, чем у пациенток других групп). Все указанные выше различия между клиническими группами были статистически значимы ($p < 0,05$).

Однако частота осложнений настоящей беременности, за исключением угрозы невынашивания, была практически идентичной во всех группах. Лишь угроза невынашивания реже отмечалась у беременных с ранним выявлением ГСД, в частности, в первом триместре – у 23,5% пациенток по сравнению с 41,8% обследованных третьей группы.

Из приведенных выше данных вытекает, что клинические группы значительно различались по степени перинатального риска (в I группе высокий перинатальный риск имели более 80% обследованных, в остальных – чуть больше половины), тогда как по риску ГСД различий не было (около 80% в каждой группе относились к высокой степени риска) (табл. 1).

То есть, учитывая принцип формирования клинических групп, видно, что у пациенток с высокой степенью перинатального риска раньше (уже в первом триместре) был выявлен ГСД, тогда как наличие определенной степени риска ГСД никак не влияло на срок его диагностики. Данный подход (учет общего перинатального риска без учета риска ГСД) сохранялся и при выборе тактики родоразрешения обследованных.

Таблица 1

Степень перинатального риска и риска ГСД обследованных женщин

N	Клинические группы	n	Сумма баллов перинатального риска, (Me, 25, 75%)	Относятся к группе высокого перинатального риска	Относятся к группе высоко-кого риска ГСД
I	ГСД выявлен в I триместре	51	28,0 (25,0; 31,0)	43 (84,3%)*	40 (78,4%)
II	ГСД выявлен во II триместре	104	28,4 (21,0; 36,0)	60 (57,7%)	87 (83,7%)
III	ГСД выявлен в III триместре	79	26,5 (19,0; 31,0)	45 (57,0%)	64 (81,0%)
	Всего	234	27,0 (21,0; 33,0)	148 (63,2%)	191 (81,6%)

Примечание: * - различия между I и III группами статистически значимы ($p < 0,01$).

Беременных первой клинической группы, почти всех имеющих высокий перинатальный риск, в 37,3% случаев родоразрешали путем операции кесарева сечения (в 78,9% планового), тогда как наименее «отягощенных» по общему перинатальному риску женщин третьей группы - в два раза реже.

Поэтому неудивительно, что острая гипоксия плода осложнила течение родов в первой группе вдвое реже, чем в третьей – 15,3% и 30,6% соответственно.

Однако, невзирая на раннее выявление ГСД, большую частоту

инсулинотерапии, преимущественно более бережное родоразрешение, перинатальные исходы у пациенток первой клинической группы не были лучшими среди обследованных. Перинатальная заболеваемость новорожденных от матерей первой группы составила 74,5%, тогда как во второй и третьей – 55,8% и 57,0% соответственно ($p < 0,05$). То есть общая заболеваемость новорожденных первой группы не только превышала показатели заболеваемости детей в условиях раннего скрининга ГСД, по данным Н.П. Шабалова (2006) - 12,0-28,0%, но и была значительно выше по сравнению с остальными.

Наиболее часто встречалось перинатальное поражение ЦНС (именно синдром угнетения – 58,8% от матерей с ранним выявлением ГСД, тогда как в третьей группе – 35,3%).

Частота ДФ во всех клинических группах была сопоставимой: 19,6% - в первой, 17,3% - во второй, 21,5% - в третьей. Различия были лишь в степени выраженности ДФ: в первой и второй группах на одного новорожденного, в среднем, приходилось 5 признаков ДФ, а в третьей – 6. Оценка по Апгар новорожденных с ДФ в первой группе была достоверно выше (например, на первой мин - 8,0 (7,0; 8,0) баллов), чем в остальных (6,0 (6,0; 8,0) – во второй и 7,0 (6,0; 8,0) баллов, $p < 0,05$, медиана, 5%, 95%).

Таким образом, раннее выявление ГСД не явилось залогом успешности перинатальных исходов родов, панацеей от ДФ. При изучении особенностей диагностики ГСД и ведения пациенток разных групп были выявлены два “плеча” этой проблемы (организационный и медицинский).

Во-первых, не был соблюден методический подход к скринингу, отбор пациенток и само понятие “скрининга” (отбор беременных с факторами риска ГСД).

Ранний скрининг ГСД (при постановке на учет в женской консультации) был проведен почти у половины беременных первой группы (43,1%), тогда как у остальных – лишь в каждом десятом случае и реже. То есть внимание уделяли пациенткам с высоким перинатальным риском, а не с

высоким риском ГСД. При этом зависимости между частотой ДФ и принадлежностью беременных к группе высокого риска ГСД выявлено не было: у 191 пациентки с высоким риском родились 39(20,4%) детей, страдающих ДФ, у 39, имеющих средний риск – 4 (10,6%) и у четверых с низкой – 2(50,0%) новорожденных с признаками ДФ соответственно.

Во-вторых, во всех клинических группах, особенно во второй и третьей, ГСД был диагностирован по наличию такого “раннего” симптома, как гипергликемия натощак (у 49,0% беременных - в первой, 72,1% - во второй, 68,4% - в третьей группах, различия между первой и остальными группами статистически значимы, $p < 0,05$). Что касается показателей гликозилированного гемоглобина на момент постановки диагноза “ГСД”, то данный анализ был проведен лишь у 20(8,5%) женщин.

В-третьих, интервал от первых лабораторных изменений до постановки диагноза “ГСД” мог быть достаточно большим: 8,0(0,0; 11,0) нед. в первой группе, 3,0(1,0; 12,0) нед. – во второй, и 1,0(0,0; 7,0) – в третьей (медиана, 5%, 95%). Пациенткам первой группы почти в два-три раза чаще, чем остальным обследованным назначали инсулин – в 58,8%, по сравнению с 30,8% во второй и 20,3% - в третьей группах. Интервал от постановки диагноза до начала лечения среди получавших инсулин мог превышать продолжительность целого триместра: в первой группе – 2,0(0,0; 19,0) нед, 4,0(0,0; 17,0) нед. – во второй, в третьей – 1,0(0,0; 16,0) нед (медиана, 5%, 95%). То есть потеря времени происходила на нескольких этапах.

Хрестоматийное правило о наличии индивидуального глюкометра у беременной с ГСД удовлетворительно не выполнено ни в одной клинической группе (7,8% пациенток первой, 15,4% - второй и 22,8% - третьей группы не имели глюкометра). Начало самостоятельных измерений уровня гликемии для половины обследованных лежит в пределах 13,0-24,0 нед (группа I), 24,0-30,0 нед. (группа II). Количество измерений гликемии в сутки не соответствовало частоте приема пищи, составляя в первой группе - 4,2(1,9) раз (медиана, стандартное отклонение), во второй – 3,8(1,7), в третьей –

3,3(1,9) раз.

Количество госпитализаций обследованных беременных в родильный дом во всех группах было практически идентичным. Основная масса была направлена в стационар один раз за всю беременность (89(38,0%)) или дважды (72(30,8%)). А 35(15,0%) вообще избежали таковой.

Чем позже выявлен ГСД, тем хуже была осведомленность пациенток об особенностях течения этого заболевания и методах контроля гликемии. Так, при анкетировании беременных по поводу информированности о ДФ, ОГТТ, целевых значениях гликемии, хлебных единицах, имели представление обо всех этих четырех пунктах лишь 43,1% пациенток первой группы, 13,5% - второй и лишь 10,1% - третьей.

Что касается комплаентности обследованных, то даже в наиболее дисциплинированной первой группе высокая степень приверженности лечению отмечалась лишь у половины обследованных, а во второй и третьей – лишь у каждой пятой и каждой девятой пациентки соответственно (рис. 2).

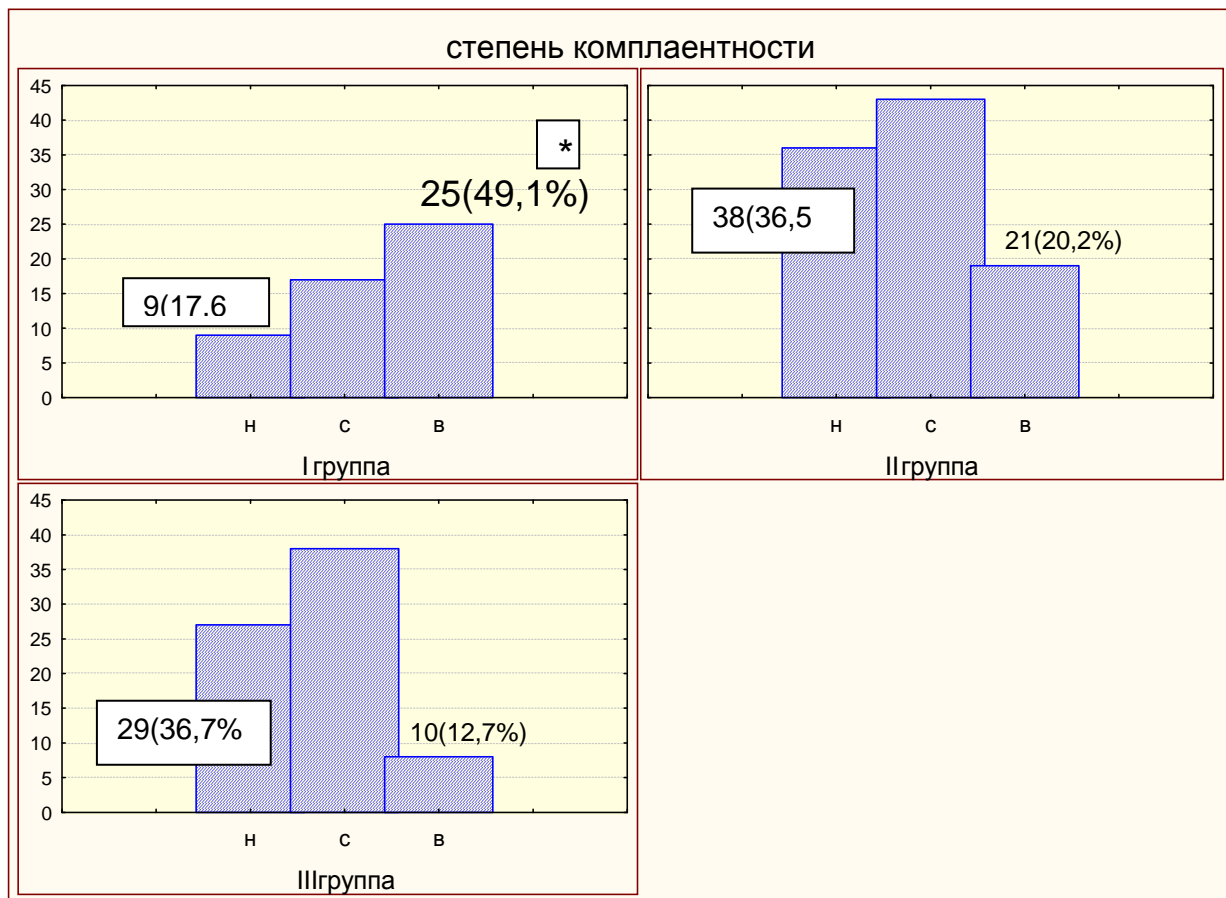


Рис. 2. Степень комплаентности обследованных женщин.

Примечание: * - различия статистически значимы между I и II, I и III группами ($p < 0,05$).

Наши данные подтверждают мнение Е.В. Мамаевой (2004) о низкой приверженности лечению, четкому соблюдению рекомендаций и самоконтролю беременных с ГСД. Неудивительно, что на этом фоне для прогноза ДФ больше значили анамнестические факторы, чем назначение инсулина и прочие диагностические и лечебные мероприятия.

С целью выявления факторов, повышающих риск развития ДФ у новорожденных от обследованных женщин с ГСД, был проведен корреляционный анализ (непараметрическая корреляция Spearman) между рассмотренными выше анамнестическими и клиническими особенностями матерей и наличием/отсутствием ДФ у их детей.

Наибольшее значение для прогноза ДФ имели такие показатели, как “наличие гиперандрогении” ($R=0,43$) и “вес до беременности” (собственно количественные показатели массы тела ($R=-0,36$), ИМТ ($R=-0,25$), длительность ожирения ($R=-0,23$)), “наличие СД у родителей” ($R=0,23$) (R – коэффициент корреляции, коды бинарных признаков: 1 – “наличие признака”, 2 – “отсутствие”, корреляционная зависимость средней и близкой к средней силы).

Ряд показателей, на первый взгляд, были парадоксальными: “наличие раннего скрининга” ($R=0,26$) и “инсулинотерапия” ($R=0,33$, умеренной силы зависимость) (у матерей детей с ДФ в 35,6% был проведен ранний скрининг и в 66,7% (!) была назначена инсулинотерапия, тогда как у матерей новорожденных без признаков ДФ – в 10,6% и 23,8% случаев соответственно). При этом значение имели временные показатели, характеризующие адекватность лечения: особенно “срок гестации, на котором была начата инсулинотерапия” ($R=-0,28$, умеренной силы зависимость), “интервал от постановки диагноза до начала инсулинотерапии” ($R=-0,21$, слабой силы зависимость).

Мы предполагаем, что эффект раннего выявления ГСД был

нивелирован следующими факторами: 1) большим интервалом от первых лабораторных изменений до постановки диагноза “ГСД” (до 12 нед.); 2) низкой частотой госпитализаций в специализированный стационар (76,0% обследованных были госпитализированы один-два раза, а 15,0% - ни разу); 3) отсутствием глюкометра у 1/3 пациенток, недостаточным количеством измерений гликемии; 4) крайне низкой осведомленностью беременных об особенностях течения ГСД; 5) низкой комплаентностью более трети обследованных.

При этом ведение беременных с ГСД, отличающихся низкой комплаентностью, акушерами-гинекологами в одном лечебном учреждении, эндокринологами – во втором, родоразрешение – в третьем (то есть территориальная и методическая разобщенность), привело к тому, что запаздывание диагностики и лечения, рассогласованность явились одними из “факторов риска” развития ДФ. Все это практически сравняло показатели уровня ДФ в группах с ранним, средним и поздним выявлением ГСД.

Помимо организационных, медицинские и патогенетические аспекты прогнозирования ДФ (второе “плечо” проблемы прогноза ДФ), согласно нашему исследованию, позволяют присоединиться к мнению N. Vitiratos (2010), что проблема предотвращения неблагоприятных перинатальных исходов родов не сводится к проблеме скрининга ГСД. Более того, при рассмотрении вопроса прогнозирования перинатальных исходов родов, на основании анамнестических и клинических данных беременных с ГСД, мы не смогли выявить ни одного предиктора, имеющего сильную корреляционную связь с развитием ДФ. Поэтому совершенно необходим поиск дополнительных методов, прогностически эффективных, для раннего формирования групп риска ДФ.

Принимая во внимание, что аАТ к инсулину и его рецепторам являются важным компонентом системы регуляции углеводного обмена, а также могут проникать через плацентарный барьер (иммуноглобулины класса G), мы исследовали взаимосвязь между патологическим уровнем этих аАТ и

патологическим состоянием плода. Рассматривали ДФ, а также перинатальное поражение ЦНС, основываясь на данных о перекрестном реагировании антиинсулиновых аАТ с белками нервной ткани и на том факте, что нарушение неврологического статуса новорожденного – одна из типичных “составляющих” симптомокомплекса ДФ.

Специфичным для прогноза ДФ оказалось определение материнских аАТ к рецепторам инсулина: гиперреактивность определялась в 1,5 раза чаще (71,0% образцов), чем в образцах сыворотки крови матерей здоровых детей (48,4%), что подтверждает данные Т.С. Будыкиной (2010).

Перинатальное поражение ЦНС оказалось легче предвидеть на основании уровней аАТ к инсулину и его рецепторам, нежели ДФ. Информативным было определение аАТ: а) к цельному инсулину (в 2,8 раза чаще гиперреактивность у беременных, новорожденные которых страдали перинатальным поражением ЦНС (46,8%), чем у матерей здоровых детей (16,7%)), б) его А- и В-цепям (гиперреактивность в 1,7 и 2,0 раза чаще соответственно), и в) к инсулиновым рецепторам (гиперреактивность – в 2,2 раза чаще (78,1%, по сравнению с 34,9% - без ДФ).

Зависимости между получением инсулина и уровнем антиинсулиновых аАТ в нашем исследовании выявлено не было.

Повышение уровня ЛЭ, как неспецифического компонента воспалительных и деструктивных процессов, увеличивающем проницаемость плацентарного и гемато-энцефалического барьера в нашем исследовании сочеталось с пониженным уровнем аАТ к белкам нервной ткани (ОБМ, ФРН, S100, GFAP). Подобное сочетание было выявлено С.Г. Морозовым (2005) у новорожденных с легким и средней тяжести перинатальным поражением ЦНС, когда связывание нейроантигенов еще происходило за счет пула естественных (регуляторных) АТ.

Согласно нашему исследованию, для прогноза ДФ у беременной с ГСД наиболее информативным было определение уровня аАТ к ФРН и GFAP в сыворотке крови: гипореактивность в 1,5 и 1,6 раза чаще соответственно

(86,8% и 81,6%)), чем у матерей здоровых детей (58,3% и 51,7% соответственно). Тогда как для прогноза только перинатального поражения ЦНС эффективным было определение аАТ к ОБМ: гипореактивность в 2,6 раза чаще (66,8%), чем у матерей, чьи дети не страдали заболеваниями ЦНС (25,8%).

Совпадение статистически значимых изменений уровня аАТ в сыворотке крови матери и пуповинной крови наблюдалось только для GFAP в случае ДФ (преобладание гипореактивности в образцах). Хотя для всех исследуемых белков (ОБМ, S100, GFAP, ФРН) и в материнской, и в плодовой крови изменение уровня аАТ (иммуноглобулины G), как при ДФ, так и при перинатальном поражении ЦНС, носили одинаковый характер и совпадали во всех случаях.

Выводы.

1. Частота ДФ при ГСД (инсулино- и неинсулинопотребном) составляет 19,2%.

2. Клинико-анамнестическими предикторами ДФ при ГСД являются: “избыточный вес до беременности” и “гиперандрогения”. Гипергликемия натощак и уровень гликированного гемоглобина не являются определяющими при прогнозировании ДФ при ГСД (корреляционная зависимость слабой силы).

3. Длительность течения ГСД не оказывает влияния на частоту ДФ (частота ДФ у пациенток с ГСД, выявленном в I триместре, составила 19,6%, во II – 17,3%, в III – 21,5% соответственно). Низкая комплаентность (76,1%) и низкая осведомленность пациенток с ГСД (18,8%) нивелировала влияние таких параметров как: «срок проведения раннего скрининга», «инсулинотерапия», «уровень гликемии» на частоту ДФ при ГСД.

4. Патологическое повышение в сыворотке крови беременной с ГСД уровня аАТ к рецепторам инсулина в 1,5 раза и снижение уровня аАТ к GFAP и ФРН в 1,6 и 1,5 раза соответственно увеличивают вероятность развития ДФ.

5. Патологическое повышение в сыворотке крови беременной с ГСД уровня аАТ к цельному инсулину в 2,8 раза, его А-цепям в 1,7 раз, В-цепям – в 2,0 раза, к рецепторам инсулина – в 2,2 раза при снижении уровня аАТ к ОБМ в 2,6 раза, S100 – в 2,3 раза увеличивают вероятность перинатального поражения ЦНС новорожденного.

Практические рекомендации.

Для повышения эффективности прогнозирования ДФ и перинатального поражения ЦНС у детей от матерей с ГСД необходимо определение в сыворотке крови беременных при установлении диагноза “ГСД” и еще хотя бы один раз в течение беременности (минимум – в III триместре) уровней аАТ к следующим белкам: цельному инсулину и его цепям, рецепторам инсулина, нейротрофинам (ОБМ, ФРН, S100, GFAP).

ОГТТ в качестве раннего скрининга проводить при наличии даже одного фактора риска ГСД. А всем беременным с ожирением и избыточной массой тела, а также с гиперандрогенией, наличием СД у родителей, учитывая значимость этих факторов для прогноза ДФ, - повторно минимум два раза при наличии отрицательного раннего скрининга.

При ведении беременных не подменять понятие “риск ГСД” общим “перинатальным риском”.

В условиях низкой комплаентности пациенток с ГСД целесообразно, чтобы весь цикл беременность-роды-катамнез новорожденного и послеродовое обследование пациентки с ГСД проходили в одном специализированном учреждении на базе многопрофильной больницы с акушерским и эндокринологическим отделениями, профильными специалистами, психологом, возможностью катамнеза младенца.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Оразмурадов А.А., Литвиненко И.А. Инфекционный риск операции кесарева сечения у беременных с сахарным диабетом. // Материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященной десятилетию кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Белгородского

государственного университета. Белгород. – 11 – 12 марта 2010, г. Белгород. – С. 68-69.

2. Оразмурадов А.А., Литвиненко И.А. Особенности манифестации гестационного сахарного диабета в ранние сроки беременности. // Материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященной десятилетию кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Белгородского государственного университета. Белгород. – 11 – 12 марта 2010, г. Белгород. – С. 67-68.

3. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А., Литвиненко И.А., Карпова Е.В.. Особенности течения беременности и перинатальные исходы у женщин с гестационным сахарным диабетом и гестозом. // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения, Судак. – 2010, Т. 149, № IV. – С. 283-284.

4. Оразмурадов А.А., Литвиненко И.А., Карпова Е.В., Шешко П.Л., Гондаренко А.С., Котайш Г.А., Братчикова Т.В., Златовратская Т.В., Старцева Т.А., Сащенко А.И. Особенности диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете. // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология».** – 2010. – №6. – С. 18-22.

5. Литвиненко И.А., Оразмурадов А.А., Шешко П.Л., Гондаренко А.С. Особенности диабетической фетопатии при гестационном сахарном диабете. // Материалы V Международной Конференции молодых ученых «Современные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии», Москва. **Вестник РГМУ.** – 2011. – Вып. №2 – С.157-158.

6. Karpova E.V., Litvinenko I.A., Orazmuradov A.A., Krukova E., Andreeva U., Startseva T. Zlatovratskaya T.V., Bratchikova T.V. Gestational complications and perinatal outcomes in pregnant with chronic hypertension and gestational diabetes mellitus. // Материалы международной конференции «Diabetes and Pregnancy», Zalcburg, 23th - 26th March 2011.

7. Radzinsky V.E., Litvinenko I.A., Starceva T.A., Karpova E.V., Zlatovratskaya T.V.,

Starceva N.M., Devyatova E.A. Pregnancy and labour course in women with gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders. // Материалы международной конференции «Diabetes and Pregnancy», Zalcburg, 23th - 26th March 2011.

8. Radzinsky V.E., Starceva T.A., Litvinenko I.A., Orazmuradov A.A., Zlatovratskaya T.V., Starceva N.M., Devyatova E.A., Melnikova E.P. Perinatal outcomes ranging from the type of diabetes mellitus. // Материалы международной конференции «Diabetes and Pregnancy», Zalcburg, 23th - 26th March 2011.

9. Litvinenko I.A., Karpova E.V., Orazmuradov A.A., Starceva T.A., Sheshko P.L., Gondarenko A.S., Kotaish G.A., Bratchikova T.V., Starceva N.M., Tabatadze N.T. Diabetic fetopathy and gestational diabetes mellitus. // Материалы международной конференции «Diabetes and Pregnancy», Zalcburg, 23th - 26th March 2011.

10. Литвиненко И.А., Карпова Е.В., Оразмурадов А.А., Андреева Ю.А., Шешко П.Л. Течение гестации и родов у беременных с гестационным сахарным диабетом и гипертензивными расстройствами. // Материалы конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», Москва. – 2011. – С. 225 – 226.

11. Литвиненко И.А., Карпова Е.В., Оразмурадов А.А., Шешко П.Л. Особенности гестации и состояния плода у беременных с ГСД, выявленным в I триместре беременности. // Материалы IV Всероссийской конференции с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека», Ульяновск. – 26–30 сентября 2011. –С.138-139.

12. Литвиненко И.А., Карпова Е.В., Котайш Г.А., Братчикова Т.В., Табатадзе Н.Т., Шешко П.Л., Гондаренко А.С. Прогнозирование перинатальных исходов у беременных с ГСД. // **Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология».** – 2011. – №6. – С. 306-315.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ФЕТОПАТИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Литвиненко Инесса Анатольевна (Россия)

Исследование посвящено изучению патогенеза ДФ при ГСД. Выявлена значимость анамнестических предикторов ДФ – гиперандрогении, ожирения, наличия СД у родителей. Получены данные о прогностической ценности антиинсулиновых антител, АТ к рецепторам инсулина, аутоантител к белкам нервной ткани (ОБМ, ФРН, S100, GFAP), ЛЭ и белка α 1-ПИ. В условиях низкой комплаентности необходимо ведение и родоразрешение беременных с ГСД на базе многопрофильной больницы с эндокринологическим отделением, что позволяет статистически значимо улучшить перинатальные исходы.

THE EFFECTIVNESS OF DIABETIC FETOPATHY PROGNOSING IN PREGNANT WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Litvinenko Inessa A. (Russia)

The research is devoted to diabetic fetopathy (DF) in pregnant with gestational diabetes mellitus (GDM). The following results were obtained: we revealed the significance of anamnestic predictors of DF as hyperandrogenia, overweight and diabetes mellitus family history. Antiinsulin antibodies, antibodies to insulin receptors, autoantibodies to nerve tissue proteins (MBP, NGF, S100, GFAP), LE and α -1 PI have high predictive value. Pregnant with GDM and low compliance should undergo following and delivery at multidisciplinary hospital with endocrinology department to improve perinatal outcomes statistically.