



Анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у беременных с сахарным диабетом

Р.В. Капустин^{1, 2}, Е.В. Коптеева², Е.Н. Алексеенкова¹, Е.М. Цыбук², О.Н. Аржанова^{1, 2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; Россия,

г. Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: проанализировать факторы риска и структуру перинатальных потерь у женщин с различными типами сахарного диабета (СД) за последние 30 лет в условиях специализированного центра.

Дизайн: ретроспективное одноцентровое когортное исследование.

Материалы и методы. Изучены данные 42 медицинских карт со случаями перинатальной гибели плода или новорожденного в период с 1988 по 2018 г. у женщин с СД 1 типа (n = 20), СД 2 типа (n = 10), гестационным СД (n = 12).

Результаты. Самыми частыми осложнениями беременности являлись преэклампсия и хроническая плацентарная недостаточность с задержкой роста плода, на их долю пришлось по 47,6%. Наиболее частыми факторами риска перинатальной смерти были недостаточный гликемический контроль в I триместре (69,0%), отсутствие прегравидарной подготовки (66,7%), избыточная масса тела и ожирение до беременности (42,8%), хроническая артериальная гипертензия (28,6%). Зарегистрировано 38,1% антенатальных смертей, 16,7% — интранатальных, 45,2% — постнатальных. Основными причинами перинатальной гибели плода в 26,2% случаев являлись плацентарные нарушения, по 16,7% случаев пришлось на долю задержки роста плода, диабетической фетопатии и респираторного дистресс-синдрома.

Заключение. Наличие СД во время беременности связано с повышенным риском перинатальной смерти. Своевременная прегравидарная подготовка, нормализация ИМТ и консолидированная политика в области сроков и способов родоразрешения могут снизить риски перинатальных потерь у женщин с различными типами СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, гестационный сахарный диабет, перинатальная смертность, мертворождение, ожирение, преэклампсия.

Вклад авторов: Капустин Р.В. — отбор, обследование и лечение пациенток, сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка; Коптеева Е.В., Алексеенкова Е.Н., Цыбук Е.М. — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание текста; Аржанова О.Н. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Капустин Р.В., Коптеева Е.В., Алексеенкова Е.Н., Цыбук Е.М., Аржанова О.Н. Анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у беременных с сахарным диабетом. Доктор.Ру. 2021; 20(6): 46–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-46-52



Analysis of Risk Factors and Perinatal Mortality Structure in Pregnant Patients with Diabetes Mellitus

R.V. Kapustin^{1, 2}, E.V. Kopteeva², E.N. Alexeenkova¹, E.M. Tsybuk², O.N. Arzhanova^{1, 2}

¹ Scientific and Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott; 3 Mendeleevskaya liniya, St. Petersburg, Russian Federation 199034

² St. Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya nab., St. Petersburg, Russian Federation 199034

ABSTRACT

Study Objective: To analyse risk factors and perinatal mortality structure in patients with various types of diabetes mellitus (DM) over the last 30 years in specialised settings.

Study Design: retrospective single-site cohort study.

Materials and Methods. We have studied 42 medical records containing cases of perinatal death of foetus or newborn in 1988–2018 in patients with DM1 (n = 20), DM2 (n = 10), gestational DM (n = 12).

Капустин Роман Викторович — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ; ученый секретарь ФГБНУ «НИИ АГР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 7300-6260. <https://orcid.org/0000-0002-2783-3032>. E-mail: kapustin.roman@gmail.com

Коптеева Екатерина Вадимовна (автор для переписки) — клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9. eLIBRARY.RU SPIN: 9421-6407. <https://orcid.org/0000-0002-9328-8909>. E-mail: ekaterina_kopteeva@bk.ru

Алексеенкова Елена Николаевна — младший научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ «НИИ АГР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 3976-2540. <https://orcid.org/0000-0002-0642-7924>. E-mail: ealekseva@gmail.com

Цыбук Елизавета Михайловна — студентка 5-го курса медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9. eLIBRARY.RU SPIN: 3466-7910. <https://orcid.org/0000-0001-5803-1668>. E-mail: elizavetatcybuk@gmail.com

Аржанова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ; ведущий научный сотрудник отдела акушерства и перинатологии ФГБНУ «НИИ АГР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 7910-6039. <https://orcid.org/0000-0003-3059-9811>. E-mail: arjanova_olga@mail.ru

Study Results. The most common complication in pregnancy was preeclampsia combined with chronic placental insufficiency (47.6%). The most common risk factors of perinatal death were inadequate glycemic control in 1st trimester (69.0%), absence of preconception preparations (66.7%), preconception overweight and obesity (42.8%), and chronic arterial hypertension (28.6%). There were 38.1% antenatal deaths, 16.7% intranatal deaths, and 45.2% cases of postnatal mortality. The major causes of perinatal foetal mortality in 26.2% cases were placental disorders, 16.7% were associated with foetus growth retardation, diabetic fetopathy and respiratory distress syndrome. **Conclusion.** DM during pregnancy was associated with a higher risk of perinatal death. Timely preconception preparation, BMI normalisation and a consolidated approach to term and mode of delivery can reduce the risk of perinatal mortality in women with various types of DM. **Keywords:** diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus, perinatal mortality, stillbirth, obesity, preeclampsia.

Contributions: Kapustin, R.V. — patient selection, examination and management; collection of clinical material; data analysis and interpretation; statistical processing; Kopteeva, E.V., Alexeenkova, E.N. and Tsybuk, E.M. — thematic publications reviewing; data analysis and interpretation; text of the manuscript; Arzhanova, O.N. — study design; review of critically important material; approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Kapustin R.V., Kopteeva E.V., Alexeenkova E.N., Tsybuk E.M., Arzhanova O.N. Analysis of Risk Factors and Perinatal Mortality Structure in Pregnant Patients with Diabetes Mellitus. Doctor.Ru. 2021; 20(6): 46–52. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-46-52

ВВЕДЕНИЕ

Мировые тенденции последнего десятилетия свидетельствуют о неуклонном росте числа женщин репродуктивного возраста, страдающих различными нарушениями углеводного обмена. Известно, что более 20 млн беременностей по всему миру протекает на фоне сахарного диабета (СД). На долю гестационного сахарного диабета (ГСД) приходится 2–14% случаев беременности, в то время как прегестационный СД (1 и 2 типа) имеет меньшую распространенность (до 2%) [1]. Важнейшее значение имеет увеличение длительности течения СД, что ведет к развитию макро- и микрососудистых осложнений с сопутствующим риском формирования плацентарной недостаточности [1]. Прегестационные типы диабета связаны с высокой перинатальной заболеваемостью, включая врожденные аномалии развития, макросомию плода, респираторный дистресс-синдром (РДС) и неонатальную гипогликемию [2]. Одним из самых неблагоприятных и трагичных исходов гестационного процесса является гибель плода или новорожденного.

Показатель перинатальной смертности среди женщин с СД в ранее проведенных исследованиях составил от 16,1 до 31,8 на 1000 родов, превысив таковой в общей популяции беременных почти в 4 раза; при этом 80% летальных исходов приходилось на долю мертворождения [3, 4]. ВОЗ определяет мертворождение как гибель плода после 22 недель беременности¹. К вероятным причинам мертворождения можно отнести нарушения темпов роста плода, преэклампсию, патологию пуповины, острую асфиксию, отслойку плаценты, внутриутробную инфекцию и аномалии развития плода. При этом более чем в половине случаев причины гибели плода остаются неизвестными [5].

Наличие избыточной массы тела или ожирения до беременности, хроническая артериальная гипертензия, курение и недостаточный контроль гликемии являются значимыми и — что важно — модифицируемыми факторами риска перинатальных осложнений [1].

M. Balsells и соавт. в метаанализе 33 исследований, включавших 7966 беременных с СД 1 и 2 типа, продемонстрировали, что оба заболевания ассоциированы с высоким риском неблагоприятных исходов беременности [6]. Патофизиология гибели плода при беременности, протекающей на фоне СД, является мультифакторной. Согласно A.M. Al-Nemgi и соавт., такие перинатальные осложнения, как макросомия плода, ранняя неонатальная гипогликемия, РДС и потребность новорожденного в интенсивной терапии, связаны с недостаточным гликемическим контролем

во время беременности (HbA1c > 6,5%) [7]. Длительная материнская гипергликемия приводит к гипергликемии плода, вызывая у него выраженную гиперинсулинемию вследствие чрезмерной стимуляции бета-клеток поджелудочной железы. Эти процессы влекут за собой ускоренный рост плода, избыток подкожного жира и увеличение запаса гликогена в печени [1]. Материнская гипергликемия также связана с хронической гипоксией плода, которая является основным стимулом синтеза эритропоэтина, на что указывает обратная корреляция между концентрацией последнего в амниотической жидкости и гликемическим контролем [8].

J. Lauenborg и соавт. сообщили о 25 случаях мертворождения на фоне СД 1 типа у беременных, когда недостаточный гликемический контроль выступал в качестве основной причины гибели плода [9]. Установлено, что беременность, протекающая на фоне СД, связана с повышением маркеров оксидативного стресса (8-изопростан, нитротирозин) и эндотелиальной дисфункцией, ведущей к плацентарной недостаточности, хронической гипоксии и ацидемии плода [10].

Взаимосвязь между ГСД и мертворождением менее очевидна. Тем не менее беременные с ГСД находятся в группе повышенного риска развития неблагоприятных перинатальных исходов, связанных с макросомией и дистоцией плечиков плода. В исследовании T. Stacey и соавт. установлено, что в отсутствие скрининга у женщин, подверженных риску ГСД, риск позднего мертворождения на 44% выше, чем у беременных, не входящих в группу риска [11]. Аналогично женщины без установленного диагноза ГСД, но с повышенным уровнем гликемии натощак ($\geq 5,1$ ммоль/л) имели в 4 раза больший риск позднего мертворождения по сравнению с беременными, у которых этот показатель находился в пределах нормы [11].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что вне зависимости от типа диабета недостаточный гликемический контроль представляет собой наиболее важный модифицируемый фактор риска перинатальной смерти.

Другим значимым фактором риска является срок родоразрешения. Общепринятые рекомендации по стратегии родоразрешения беременных с прегестационными типами СД в настоящее время отсутствуют. Срок родоразрешения женщин с СД определяется индивидуально. Согласно рекомендациям британского Национального института охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи (англ. National Institute for Health and Care Excellence, NICE), женщинам с СД 1 и 2 типа следует выполнять electiveное родоразрешение между 37 неделями и 38 неделями 6 днями

¹ United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). A neglected tragedy: The global burden of stillbirths. New York: United Nations Children's Fund; 2020. URL: <https://www.unicef.org/reports/neglected-tragedy-global-burden-of-stillbirths-2020> (дата обращения — 01.04.2021).

при отсутствии осложнений беременности и удовлетворительном состоянии матери и плода².

Срок родоразрешения женщин с ГСД остается дискуссионным. Данные, которые подтверждали бы преимущества досрочного родоразрешения у таких пациенток, отсутствуют. M.G. Rosenstein и соавт. показали, что у женщин с ГСД на сроке 36 недель в случае выбора выжидательной тактики риск мертворождения ниже, чем при спонтанных и индуцированных родах (17,4 против 19,3 на 10 000; ОР = 0,89; 95%-ный ДИ: 0,52–1,50), в то время как к 39 неделям при выборе выжидательной тактики риск мертворождения выше, чем при родах (15,2 против 8,7 на 10 000; ОР = 1,80; 95%-ный ДИ: 1,20–2,60). Родоразрешение на 39-й неделе может быть наилучшим выбором у пациенток с ГСД с целью снижения перинатальной смертности [12]. Важно отметить, что изолированный СД у матери не является показанием к оперативному родоразрешению, а кесарево сечение при этом проводится по общепринятым акушерским показаниям.

Несмотря на имеющиеся исследования, анализ структуры перинатальной смертности при СД и изучение возможных путей профилактики летальных исходов по-прежнему актуальны. Субоптимальные уровни глюкозы в крови матери, наличие микрососудистых осложнений и отсутствие прегравидарной подготовки напрямую связаны с повышенным риском мертворождения. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» («НИИ АГиР им. Д.О. Отта») занимается проблемами СД и беременности на протяжении 50 лет и является одним из лидеров в области «акушерской диабетологии».

Целью исследования являлся анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у женщин с различными типами СД за последние 30 лет в условиях специализированного центра ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное одноцентровое когортное исследование на базе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Период анализа составил 30 лет (1988–2018 гг.). За это время произошло 42 случая гибели плода или новорожден-

ного у женщин с различными типами СД. Все случаи были разделены на 3 группы: 1-я группа — у женщин с СД 1 типа (n = 20); 2-я группа — с СД 2 типа (n = 10); 3-я группа — с ГСД (n = 12). Все беременности были одноплодными.

Статистическую обработку проводили с использованием программы SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Параметры распределения выборки оценивались при помощи критерия Колмогорова — Смирнова. В целях определения статистической значимости различий количественных параметров при нормальном распределении данных использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с поправкой Бонферрони для множественных сравнений и расчетом 95%-ного ДИ, при распределении данных, отличным от нормального, — критерий множественных сравнений групп Краскела — Уоллиса с расчетом медианы (Me) и квартилей [Q₁; Q₃]. Рассчитывался апостериорный критерий Данна. Статистическое сравнение распределения качественных признаков проводилось с применением критерия хи-квадрат (χ²) Пирсона, количественных — с применением точного критерия Фишера (F-критерий). Гипотезу о равенстве средних значений в исследуемых группах отвергали при уровне значимости p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика исследуемых групп представлена в *таблице 1*. Стаж СД был закономерно большим у беременных с СД 1 типа (1-я группа, p = 0,001). Наиболее высокие уровни HbA1c как до беременности, так и в каждом триместре также определены у пациенток 1-й группы. Микрососудистые осложнения наблюдались у 80,0% женщин с СД 1 типа и у 60,0% — с СД 2 типа (p = 0,001). Прегравидарная подготовка не позднее чем за 6 месяцев до зачатия проводилась только одной женщине (5,0%) 1-й группы (HbA1c к моменту наступления беременности < 6,5%).

При оценке распространенности осложнений беременности и родов в исследуемых группах было выявлено, что преэклампсия и хроническая плацентарная недостаточность с задержкой роста плода (ЗРП) чаще встречались среди пациенток с СД 2 типа (70,0% и 60,0% соответственно). Крупный

Таблица 1 / Table 1

Характеристика исследуемых групп (n = 42)
Characteristics of study groups (n = 42)

Параметры / Parameter	СД 1 / DM 1 (n = 20)	СД 2 / DM 2 (n = 10)	ГСД / GDM (n = 12)	F	P
Продолжительность заболевания, лет / Disease duration, years, Me [Q ₁ ; Q ₃]	12 [5; 18]	6 [2; 10]	–	5,42	0,001
HbA1c, %, Me [Q ₁ ; Q ₃]:					
• до беременности / before pregnancy	9,2 [7,1; 12,8]	6,8 [5,9; 7,2]	–	8,96	0,001
• I триместр / I trimester	8,3 [6,9; 10,8]	6,5 [5,7; 7,1]	–	9,20	0,001
• II триместр / II trimester	7,8 [6,4; 9,8]	6,2 [5,5; 7,0]	6,1 [5,6; 7,3]	6,63	0,014
• III триместр / III trimester	6,9 [6,1; 8,2]	6,1 [5,4; 7,1]	5,9 [5,3; 6,7]	5,87	0,034
Микрососудистые осложнения / Microvascular complication, n (%)	16 (80,0)	6 (60,0)	–	19,55	0,001
Прегравидарная подготовка / Preconception preparation, n (%)	1 (5,0)	0	–	1,13	0,570

Примечание. В таблицах 1–5: ГСД — гестационный сахарный диабет; СД — сахарный диабет.

Note. In tables 1-5: GDM = gestational diabetes mellitus; DM = diabetes mellitus.

² National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK293625/> (дата обращения — 01.04.2021).

плод и слабость родовой деятельности чаще наблюдались в группе ГСД (по 25,0% в каждом случае). В этой же группе более часто встречались преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (16,7%) и дистоция плечиков (8,3%). Хориоамнионит и эмболия околоплодными водами являлись редкими патологиями: было зарегистрировано только по одному случаю каждого осложнения у пациенток с СД 1 типа. С учетом малого количества наблюдений вышеописанные различия, представленные в *таблице 2*, нельзя считать статистически значимыми.

В целом в исследуемых группах в 50,0% случаев (n = 21) родоразрешение проводилось через естественные родовые пути. Наибольшая частота абдоминального родоразрешения (60,0%) зафиксирована в группе СД 1 типа. В группе ГСД половина, а среди беременных с СД 2 типа — около одной трети пациенток были родоразрешены путем операции кесарева сечения (см. *табл. 2*).

В *таблице 3* представлены факторы риска, повлиявшие на перинатальные исходы у женщин с СД. Наиболее частыми из них были недостаточный гликемический контроль в I тримест-

ре (69,0%), отсутствие прегравидарной подготовки (66,7%), избыточная масса тела и ожирение до беременности (42,8%) и хроническая артериальная гипертензия (28,6%).

Структура перинатальной смертности при различных типах СД у матери по данным ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» представлена в *таблице 4*. В группе СД 1 типа наибольшее число (60,0%) смертей произошло в первые 7 дней после родов, на долю летальных исходов в ante- и интранатальном периодах пришлось 25,0% и 15,0% соответственно. В группах СД 2 типа и ГСД половину случаев составили смерти в антенатальном периоде, одну треть — в постнатальном, по 2 случая отмечено в интранатальном периоде.

Самый ранний срок антенатальной гибели плода установлен в группе СД 1 типа, медиана гестационного срока составила 27 недель. В группах СД 2 типа и ГСД смерть плода происходила на более поздних сроках беременности (p < 0,05) (см. *табл. 4*).

Основными причинами гибели плода или новорожденного являлись плацентарные нарушения, которые были выявлены в 26,2% случаев. На долю ЗРП, диабетической фетопатии

Таблица 2 / Table 2

Осложнения беременности и родов (n = 42)
Complications during pregnancy and labour (n = 42)

Осложнения / Complications	СД 1 / DM 1 (n = 20)		СД 2 / DM 2 (n = 10)		ГСД / GDM (n = 12)		Всего / Total (n = 42)		χ ²	P
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%		
Преэклампсия / Preeclampsia	8	40,0	7	70,0	5	41,7	20	47,6	2,640	0,276
ХПН с ЗРП / CPI, FGR	8	40,0	6	60,0	6	50,0	20	47,6	1,107	0,575
Слабость родовой деятельности / Poor uterine contraction strength	3	15,0	2	20,0	3	25,0	8	19,0	0,494	0,782
Крупный плод / Large foetus	3	15,0	1	10,0	3	25,0	7	16,7	0,960	0,619
ПОНРП / PSNP	1	5,0	0	–	2	16,7	3	7,1	2,550	0,280
Дистоция плечиков / Dystocia	1	5,0	0	–	1	8,3	2	4,8	0,840	0,658
Хориоамнионит / Chorioamnionitis	1	5,0	0	–	0	–	1	2,4	1,127	0,570
Эмболия околоплодными водами / Amniotic fluid embolism	1	5,0	0	–	0	–	1	2,4	1,127	0,570
Кесарево сечение / Caesarean section	12	60,0	3	30,0	6	50,0	21	50,0	2,400	0,302

Примечание: ЗРП — задержка роста плода; ПОНРП — преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты; ХПН — хроническая плацентарная недостаточность.

Note. FGR = foetus growth retardation; PSNP = premature separation of normal placenta; CPI = chronic placental insufficiency.

Таблица 3 / Table 3

Факторы риска перинатальной смерти (n = 42)
Risk factors of perinatal mortality (n = 42)

Факторы риска / Risk factors	Количество случаев / Cases	
	абс. / abs.	%
Субкомпенсация СД в I триместре / DM subcompensation in I trimester	29	69,0
Отсутствие прегравидарной подготовки / No preconception preparation	28	66,7
Избыточная масса тела и прегравидарное ожирение / Preconception overweight and obesity	18	42,8
Хроническая артериальная гипертензия / Chronic arterial hypertension	12	28,6
Курение / Smoking	10	23,8
Недостаточное наблюдение / Inadequate follow-up	8	19,0
Макросомия плода / Foetal gigantism	7	16,7

Структура перинатальной смертности (n = 42)
Perinatal mortality structure (n = 42)

Параметры / Parameter	СД 1 / DM 1 (n = 20)	СД 2 / DM 2 (n = 10)	ГСД / GDM (n = 12)	Всего / Total (n = 42)	χ^2	P
Аntenатальная гибель / Antenatal death, n (%)	5 (25,0)	5 (50,0)	6 (50,0)	16 (38,1)	2,776	0,250
Интранатальная гибель / Intranatal death, n (%)	3 (15,0)	2 (20,0)	2 (16,7)	7 (16,7)	0,120	0,942
Постнатальная гибель / Postnatal death, n (%)	12 (60,0)	3 (30,0)	4 (33,3)	19 (45,2)	3,383	0,185
Срок антенатальной гибели плода, нед. / Term of antenatal death, weeks, Me [Q ₁ ; Q ₃]	27 [22; 36]	33 [26; 37]	37 [33; 41]	–	4,320	0,047

Таблица 5 / Table 5

Основные причины перинатальной смерти (n = 42)
Major causes of perinatal mortality (n = 42)

Причины / Causes	СД 1 / DM 1 (n = 20)		СД 2 / DM 2 (n = 10)		ГСД / GDM (n = 12)		Всего / Total (n = 42)		χ^2	P
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%		
Плацентарные нарушения / Placental disorders	4	20,0	3	30,0	4	33,3	11	26,2	0,788	0,675
Задержка роста плода / Foetus growth retardation	3	15,0	3	30,0	1	8,3	7	16,7	1,920	0,383
Диабетическая фетопатия / Diabetic fetopathy	2	10,0	1	10,0	4	33,3	7	16,7	3,360	0,187
Акушерские причины / Obstetrical causes	2	10,0	1	10,0	1	8,3	4	9,5	0,028	0,987
Летальные мальформации / Lethal malformations	4	20,0	0	–	0	–	4	9,5	4,863	0,088
Респираторный дистресс-синдром / Respiratory distress syndrome	3	15,0	2	20,0	2	16,7	7	16,7	0,120	0,942
Инфекция / Infection	2	10,0	0	–	0	–	2	4,8	2,435	0,297

и РДС пришлось по 16,7% случаев, на долю летальных мальформаций и акушерских причин — по 4 случая. С инфекциями были связаны 2 летальных исхода (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Риск перинатальных потерь при различных типах СД за последние десятилетия не перестал быть акушерской проблемой. Несмотря на проведение ряда исследований, посвященных изучению патофизиологических механизмов гибели плода при нарушениях углеводного обмена, детальное понимание данной проблемы все еще отсутствует. Многие авторы сходятся во мнении, что усиление процессов оксидативного стресса, снижение маточно-плацентарного кровотока, функциональные и гистологические изменения плаценты, обусловленные диабетической васкулопатией, играют решающую роль в развитии асфиксии и гибели плода.

В нашей работе показано, что самыми частыми факторами риска перинатальной смерти являются субкомпенсация диабета в I триместре, отсутствие прегравидарной подготовки, избыточная масса тела и ожирение до беременности и хроническая артериальная гипертензия.

Притом что большое внимание уделяется контролю гликемии на ранних сроках и до зачатия, показано, что для женщин с незапланированной беременностью и/или неоптимальным контролем уровня глюкозы ключевым моментом является достижение HbA1c менее 6,5% (< 48 ммоль/моль) к 24-й неделе беременности при СД как 1, так и 2 типа [13]. В соответствии с другими исследованиями, субоптимальный

уровень глюкозы в материнской крови является ключевым модифицируемым фактором риска мертворождения [8, 10, 14]. S.T. Maskin и соавт. установили, что наиболее значимыми факторами риска мертворождения среди женщин с СД 1 типа являются высокие уровни HbA1c до беременности и в III триместре, тогда как у женщин с СД 2 типа высокий ИМТ, вне зависимости от уровня HbA1c, являлся самостоятельным фактором риска мертворождения [4]. В то же время, по данным M. Balsells и соавт., у женщин с СД 2 типа, несмотря на более низкие уровни HbA1c на протяжении всей беременности, риск перинатальных потерь выше, чем при СД 1 типа (ОШ = 1,50; 95%-ный ДИ: 1,15–1,96), без существенных различий в показателях врожденных пороков развития [6]. Приведенные данные подтверждают, что повышенный материнский ИМТ является важным модифицируемым фактором риска перинатальных потерь.

В метаанализе V. Flenady и соавт. рассчитывались значения риска, связанного с популяцией (англ. population attributable risk, PAR), для стран с высоким уровнем дохода. Избыточный вес матери и ожирение (ИМТ > 25 кг/м²) до беременности были наивысшим ранжируемым фактором риска гибели плода (PAR — 8–18%) [15]. В исследовании L. Liu и соавт. установлено, что прегравидарное ожирение является независимым фактором риска неблагоприятных перинатальных исходов, включая РДС новорожденных и потребность новорожденного в интенсивной терапии [16]. R. Yao и соавт. показали, что вероятность мертворождения у женщин с прегравидарным ожирением с 39 недель беременности

увеличивается, при этом чем выше степень ожирения, тем быстрее возрастает риск. У женщин с ИМТ ≥ 50 кг/м² на 39-й неделе беременности риск гибели плода превышал аналогичный показатель у женщин с нормальной массой тела в 5,7 раза, а на 41-й неделе беременности — в 13,6 раза [17]. В популяционном исследовании канадской когорты (около 227 000 беременностей) показано, что 10-процентная разница в ИМТ до беременности связана с как минимум 10-процентным различием в части риска развития преэклампсии, ГСД, преждевременных родов, макросомии плода и мертворождения [18]. Эти результаты показывают, что если у женщин с СД 1 типа прегестационный контроль гликемии остается наиболее важной задачей, то у женщин с СД 2 типа для снижения риска перинатальных осложнений в дополнение к контролю гликемии следует уделять больше внимания контролю веса до беременности.

Немаловажную роль играют сформировавшиеся акушерские осложнения. Среди исследованных нами групп наиболее часто встречались преэклампсия, хроническая плацентарная недостаточность с ЗРП и слабость родовой деятельности.

В работе, которую представили S. Lisonkova и соавт., скорректированное ОШ перинатальной смерти или развития тяжелых заболеваний новорожденных составило 16,4 (95%-ный ДИ: 14,5–18,6) при раннем начале преэклампсии и 2,0 (95%-ный ДИ: 1,8–2,3) — при позднем [19]. L.R. Marins и соавт. в своем обзоре показали, что цитотоксическая среда, присутствующая при преэклампсии, приводит к формированию нейтропении плода, которая наблюдается у 50% новорожденных и прямо коррелирует со смертностью [20]. Повышение уровня эритропоэтина, условия гипоксии, антиангиогенная среда при преэклампсии являются возможными звеньями патогенеза гибели плода [10].

Синдром ЗРП ассоциирован с повышенным риском как антенатальной, так и интранатальной гибели вследствие большей восприимчивости плода к инфекционным и гипоксическим факторам [21]. Известно, что плоды с крайне низким весом (менее 3-го перцентиля) подвергаются наибольшему риску смерти. ЗРП является одним из наиболее значимых факторов риска мертворождения, увеличивая его в 4–8 раз по сравнению с общей акушерской популяцией [21]. По данным S.T. Maskin и соавт., абсолютный риск мертворождения в общей популяции в 6 раз выше при наличии ЗРП и повышается при наличии у матери СД 1 типа [4]. J.W. Seeds и соавт. продемонстрировали, что показатели перинатальной смертности увеличиваются при массе тела плода более 90-го перцентиля, если макросомия плода связана с наличием материнского СД (наибольшее увеличение риска отмечено у плодов массой > 4500 г, ОШ = 6,1), в то же время усиленный рост плода при нормальных уровнях гликемии у матери не связан с увеличением риска гибели плода [22]. Исследование X. Zhang и соавт. показало, что у новорожденных, имеющих вес при рождении 4500–4999 г, риск перинатальной смерти в 2,7 раза выше (95%-ный ДИ: 2,2–3,4), а более 5000 г — в 13 раз выше (95%-ный ДИ: 9,8–17,7), чем при весе 3500–3999 г, тогда как новорожденным с весом при рождении от 4000 до 4499 г не свойственно увеличение риска гибели [23].

Большинство смертей при различных типах СД приходится на долю мертворождения [24]. В нашем исследовании это утверждение оказалось справедливым для групп СД

2 типа и ГСД, где в 50% случаев отмечалась антенатальная гибель плода. По данным S.T. Maskin и соавт., среди матерей с СД 2 типа в структуре перинатальной смертности на долю мертворождения пришлось 81,1%. Треть из них произошла на доношенном сроке, в частности при сроке 39 недель частота мертворождения составила 9,3 (95%-ный ДИ: 2,4–29,2) на 1000 продолжающихся беременностей [4].

Однако среди женщин с СД 1 типа в проведенном нами исследовании преобладала ранняя неонатальная гибель плода (60,0%), что может быть объяснено более тщательным наблюдением за данным контингентом женщин в условиях специализированного центра, наличием инсулинотерапии и регулярного гликемического контроля. Это наблюдение находит подтверждение в работе M. Persson и соавт., где установлено, что для беременных с СД 1 типа более характерны гибель плода в течение первых 7 дней жизни, низкие баллы по шкале Апгар при рождении, паралич Эрба и развитие респираторных нарушений [25].

Дистоция плечиков плода в нашей работе встречалась в единичных случаях, что связано с настороженностью и обученностью персонала специализированного медицинского центра. Однако имеются данные о взаимосвязи между макросомией (ОР = 6,27; 95%-ный ДИ: 2,33–16,88; $p < 0,001$), необходимостью оперативного родоразрешения (ОР = 9,58; 95%-ный ДИ: 3,70–24,81; $p < 0,001$) и риском развития дистоции плечиков плода у беременных с СД [26]. Макросомия плода при СД у матери является самым значимым независимым фактором риска развития дистоции плечиков и интранатальной гибели [26].

Прегравидарная подготовка у женщин с прегестационными типами СД позволяет снизить риск формирования врожденных пороков развития плода и перинатальную смертность и должна включать: компенсацию углеводного обмена до зачатия ($HbA1c < 6,5\%$); нормализацию ИМТ; коррекцию сопутствующих заболеваний, обусловленных макро- и микрососудистыми осложнениями СД [13]. Недостаточное употребление фолиевой кислоты и добавок, содержащих метафолин, может быть связано с повышенным риском врожденных дефектов при беременности на фоне СД, в том числе риском развития дефектов нервной трубки [27]. В Кокрейновском систематическом обзоре показано, что прием фолиевой кислоты (≥ 400 мкг/сут) в период до зачатия и во время беременности связан со снижением общего риска формирования дефекта нервной трубки [28]. Уменьшение вероятности формирования *spina bifida* может положительно повлиять на снижение риска мертворождения среди пациенток с различными типами СД. Согласно данным ВОЗ, прием других витаминов (B_6 (пиридоксина), С, Е) не показал своей эффективности и не рекомендован как средство улучшения акушерских и перинатальных исходов³.

Сильной стороной выполненного нами исследования является ретроспективный анализ данных пациенток с различными типами СД за 30 лет в условиях специализированного центра. Определена структура перинатальной смертности при СД и сделано предположение о возможных путях профилактики перинатальных потерь. Однако, поскольку исследование проводилось в одном центре, включало относительно небольшой объем выборки и не учитывало потенциального смешения с другими факторами риска, такими как старший возраст, паритет родов и некоторые различия

³ WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization; 2016. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250796/9789241549912-eng.pdf;jsessionid=A8FDD0F357C7D4AC89BE42B8C5394D41?sequence=1> (дата обращения — 01.04.2021).

в тактике ведения пациенток, полученные данные имеют ограничения. В связи с этим требуется проведение дальнейших исследований с большим объемом выборки и оценкой влияния смешанных факторов риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты демонстрируют, что при сопутствующем сахарном диабете (СД) самыми частыми факторами риска гибели плода или новорожденного являются недостаточный контроль гликемии в I триместре, отсутствие прегравидарной подготовки, избыточная масса тела и прегравидарное ожирение, а также хроническая артериальная гипертензия. Немаловажную роль играют и сформировавшиеся акушер-

ские осложнения, такие как преэклампсия, хроническая плацентарная недостаточность с задержкой роста плода и слабость родовой деятельности.

Структура общей перинатальной смертности в ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» была следующей: антенатальная гибель — 16 случаев (38,1%), интранатальная — 7 (16,7%), постнатальная — 19 (45,2%).

Полученные нами данные согласуются с зарубежными исследованиями и свидетельствуют о том, что тщательная прегравидарная подготовка, нормализация ИМТ и консолидированная политика в области сроков и способов родоразрешения являются теми факторами, которые позволят снизить риски перинатальных потерь у женщин с различными типами СД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Johns E.C., Denison F.C., Norman J.E., Reynolds R.M. Gestational diabetes mellitus: mechanisms, treatment, and complications. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018; 29(11): 743–54. DOI: 10.1016/j.tem.2018.09.004
2. Mackin S.T., Nelson S.M., Kerssens J.J., Wood R., Wild S., Colhoun H.M. et al.; SDRN Epidemiology Group. Diabetes and pregnancy: national trends over a 15 year period. *Diabetologia.* 2018; 61(5): 1081–8. DOI: 10.1007/s00125-017-4529-3
3. Macintosh M.C.M., Fleming K.M., Bailey J.A., Doyle P., Modder J., Acolet D. et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ.* 2006; 333(7560): 177. DOI: 10.1136/bmj.38856.692986.AE
4. Mackin S.T., Nelson S.M., Wild S.H., Colhoun H.M., Wood R., Lindsay R.S.; SDRN Epidemiology Group, Scottish Diabetes Group Pregnancy subgroup. Factors associated with stillbirth in women with diabetes. *Diabetologia.* 2019; 62(10): 1938–47. DOI: 10.1007/s00125-019-4943-9
5. Mathiesen E.R., Ringholm L., Damm P. Stillbirth in diabetic pregnancies. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2011; 25(1): 105–11. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2010.11.001
6. Balsells M., Garcia-Patterson A., Gich I., Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: A systematic review and metaanalysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(11): 4284–91. DOI: 10.1210/jc.2009-1231
7. Al-Nemri A.M., Alshome F., Shaik A.H., El-Hissi G.A., Al-Agha M.I., Al-Abdulkarim N.F. et al. Perinatal and neonatal morbidity among infants of diabetic mothers at a university hospital in Central Saudi Arabia. *Saudi Med. J.* 2018; 39(6): 592–7. DOI: 10.15537/smj.2018.6.22907
8. Teramo K., Kari M.A., Eronen M., Markkanen H., Hiilesmaa V. High amniotic fluid erythropoietin levels are associated with an increased frequency of fetal and neonatal morbidity in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetologia.* 2004; 47(10): 1695–703. DOI: 10.1007/s00125-004-1515-3
9. Lauenborg J., Mathiesen E., Ovesen P., Westergaard J.G., Ekbohm P., Mølsted-Pedersen L. et al. Audit on stillbirths in women with pregestational type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26(5): 1385–9. DOI: 10.2337/diacare.26.5.1385
10. Kapustin R., Chepanov S., Kopteeva E., Arzhanova O. Maternal serum nitrotyrosine, 8-isoprostane and total antioxidant capacity levels in pregestational or gestational diabetes mellitus. *Gynecol. Endocrinol.* 2020; 36 (Suppl.): 36–42. DOI: 10.1080/09513590.2020.1816727
11. Stacey T., Tennant P., McCowan L., Mitchell E.A., Budd J., Li M. et al. Gestational diabetes and the risk of late stillbirth: A case-control study from England, UK. *BJOG.* 2019; 126(8): 973–82. DOI: 10.1111/1471-0528.15659
12. Rosenstein M.G., Cheng Y.W., Snowden J.M., Nicholson J.M., Doss A.E., Caughey A.B. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(4): 309.e1–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.01.014
13. Murphy H.R., Bell R., Cartwright C., Cumow P., Maresh M., Morgan M. et al. Improved pregnancy outcomes in women with type 1 and type 2 diabetes but substantial clinic-to-clinic variations: A prospective nationwide study. *Diabetologia.* 2017; 60(9): 1668–77. DOI: 10.1007/s00125-017-4314-3
14. Tennant P.W.G., Glinianaia S.V., Bilous R.W., Rankin J., Bell R. Pre-existing diabetes, maternal glycated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: A population-based study. *Diabetologia.* 2014; 57(2): 285–94. Epub. 2013 Nov. 29. DOI: 10.1007/s00125-013-3108-5
15. Flenady V., Koopmans L., Middleton P., Frøen J.F., Smith G.C., Gibbons K. et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2011; 377(9774): 1331–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62233-7
16. Liu L., Wang H., Zhang Y., Niu J., Li Z., Tang R. Effect of pregravid obesity on perinatal outcomes in singleton pregnancies following in vitro fertilization and the weight-loss goals to reduce the risks of poor pregnancy outcomes: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2020; 15(2): e0227766. DOI: 10.1371/journal.pone.0227766
17. Yao R., Ananth C.V., Park B.Y., Pereira L., Plante L.A.; Perinatal Research Consortium. Obesity and the risk of stillbirth: A population-based cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2014; 210(5): 457.e1–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.01.044
18. Schummers L., Hutcheon J.A., Bodnar L.M., Lieberman E., Himes K.P. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: A population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstet. Gynecol.* 2015; 125(1): 133–43. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000591
19. Lisonkova S., Joseph K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209(6): 544.e1–12. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.019
20. Marins L.R., Anzelli L.B., Romanowski M.D., Sarguis A.L. How does preeclampsia affect neonates? Highlights in the disease's immunity. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2019; 32(7): 1205–12. Epub. 2017 Nov. 20. DOI: 10.1080/14767058.2017.1401996
21. Lawn J.E., Blencowe H., Waiswa P., Amouzou A., Mathers C., Hogan D. et al.; Lancet Ending Preventable Stillbirths Series study group; Lancet Stillbirth Epidemiology investigator group. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet.* 2016; 387(10018): 587–603. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00837-5
22. Seeds J.W., Peng T.C. Does augmented growth impose an increased risk of fetal death? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183(2): 316–22; discussion 322–3. DOI: 10.1067/mob.2000.107656
23. Zhang X., Decker A., Platt R.W., Kramer M.S. How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198(5): 517.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.12.005
24. Smith G.C.S. Screening and prevention of stillbirth. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2017; 38: 71–82. Epub. 2016 Sep. 15. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.002
25. Persson M., Norman M., Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care.* 2009; 32(11): 2005–9. DOI: 10.2337/dc09-0656
26. Athukorala C., Crowther C.A., Willson K.; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Women with gestational diabetes mellitus in the ACHOIS trial: risk factors for shoulder dystocia. *Aust. NZJ Obstet. Gynaecol.* 2007; 47(1): 37–41. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2006.00676.x
27. Correa A., Gilboa S.M., Botto L.D., Moore C.A., Hobbs C.A., Cleves M.A. et al. National Birth Defects Prevention Study. Lack of periconceptional vitamins or supplements that contain folic acid and diabetes mellitus-associated birth defects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012; 206(3): 218.e1–13. Epub. 2011 Dec. 27. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.018
28. De-Regil L.M., Peña-Rosas J.P., Fernández-Gaxiola A.C., Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 12: CD007950. DOI: 10.1002/14651858.CD007950.pub3 **D**

Поступила / Received: 15.03.2021

Принята к публикации / Accepted: 05.04.2021