

Перинатальные исходы при гестационном сахарном диабете

Белорусский государственный медицинский университет

В статье проведена оценка функционального состояния детей, рожденных женщинами с эпизодом гестационного сахарного диабета. Представлен анализ перинатальных исходов, осложнений со стороны плода и новорожденных.

Ключевые слова: новорожденный, гестационный сахарный диабет, исходы, осложнения.

Введение

Современные литературные данные указывают на неблагоприятные последствия гестационного сахарного диабета (ГСД) для женщины и новорожденного [9, 11, 16]. Наиболее частыми ранними осложнениями плода являются макросомия, неонатальная гипогликемия, незрелость легких и печени респираторный дистресс-синдром, патология сердечно-сосудистой системы, отмечается повышенный риск внутриутробной гибели [11, 19, 21]. Имеются данные, указывающие, что ГСД у матери ассоциирован с ростом риска развития СД 2 типа у детей [16].

В качестве ведущего механизма осложнений считается гипергликемия у женщины и связанная с ней эксцессивная доставка глюкозы плоду, что приводит к фетальному гиперинсулинизму, который способствует развитию неонатальных осложнений. Существует точка зрения о мультифакториальном характере диабетической эмбриопатии, которая развивается на фоне гипергликемического статуса, дефицита эссенциальных жирных кислот и фосфолипидов, а также нарушения обмена аминокислот, особенно лейцина [8, 18].

Целью исследования явилось изучение перинатальных исходов у новорожденных, рожденных женщинами с ГСД.

Материал и методы

В исследование были включены 536 пациенток с установленным диагнозом ГСД и рожденные ими дети после полных 22 недель гестации между октябрем 1997 и декабрем 2007 гг. в Учреждении здравоохранения «1-я городская клиническая больница» г. Минска (УЗ «1 ГКБ»). Группу сравнения составили 100 беременных без нарушения углеводного обмена, сопоставимые по возрасту и антропометрическим характеристикам. Дети были осмотрены неонатологом при рождении и при выписке из клиники.

Наряду с общеклиническими и акушерскими обследованиями у женщин и у новорожденных с оценкой клинических признаков по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни измерялась длина и масса тела, определялся уровень гликемии в течение часа после рождения глюкозооксидазным методом. Анализировались исходы гестации, перинатальные исходы и осложнения.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью стандартных пакетов программы Statistica (версия 6,0). В качестве параметрических показателей использовались выборочная средняя (\bar{X}), 95% доверительный интервал (СІ 95%), вероятность справедливости нулевой гипотезы (p), критерий Стьюдента (t), коэффициент корреляции Пирсона (r), кривые регрессии. Для несимметричных вариационных рядов рассчитывались 25-й (P25) и 75-й (P75) квартили, критерий χ^2 . Рассчитывался сравнительный риск (RR).

Работа выполнена совместно с сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» и акушерами-гинекологами УЗ «1 ГКБ» г. Минска.

Результаты и их обсуждения

У женщин исследуемой группы с ГСД было рождено 538 детей (у 2 женщин беременность закончилась самопроизвольным абортom в 16 и 17 недель гестации в связи с неразвивающейся беременностью), 530 (98,51%) новорожденных родились от одноплодной, 8 (1,49%) - от двухплодной беременности. В группе сравнения рождены 102 младенца – 98 (96,06%) от одноплодной и 4 (3,92%) - от двухплодной беременности.

Из 538 новорожденных 426 (79,18%), родились с нормальной массой тела (рисунок 1).

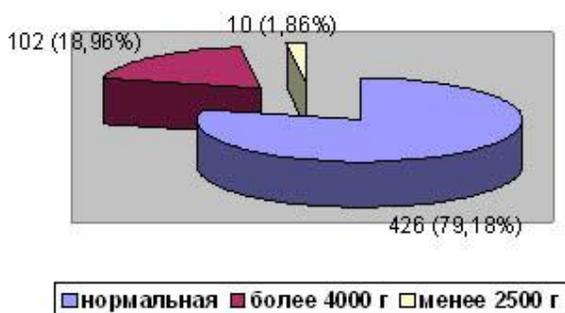


Рисунок 1 – Распределение по массе тела новорожденных, рожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом

Вес более 4000 г отмечен у 102 (18,96%) новорожденных, из них более 4500 г, но менее 4999 г, зарегистрирован у 14 (2,60%), от 5000 г до 5499 г – у 2-х (0,37%) и у 1-го (0,19%) младенца достиг 5570 г. В тоже время 10 (1,86%) из 538 детей рождены с массой тела до 2500 г, из них 6 (60%) имели вес при рождении от 1500 до 2500, 3 (30%) - 1499 г, и один нежизнеспособный плод, рожден на 161 день гестации с массой тела 500 г (10%).

В группе сравнения также преобладало рождение детей с нормальной массой тела: из 102 новорожденных нормальный вес имели 93 (91,18%) человек, избыточный - 4 (3,84%) и менее 2500 г - 5 (4,81%) новорожденных.

При ведении женщин с нарушениями углеводного обмена внимание акцентируется на массе тела при рождении в зависимости от срока гестации (в таблице 1 представлены данные о массе тела новорожденных при ГСД и в группе сравнения рожденных от одноплодной беременности).

Таблица 1 – Масса тела новорожденных от одноплодной беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом и при отсутствии нарушения углеводного обмена

Масса тела новорожденного	Количество новорожденных у женщин с ГСД (n=530)		Количество новорожденных в группе сравнения (n=98)		χ^2	P
	абс.	% (95% CI)	абс.	% (95% CI)		
«Маловесные» к сроку гестации	60	11,36 (8,62-14,10)	7	7,14 (1,90-12,10)	1,229	0,268
«Нормальные» к сроку гестации	286	53,96 (49,65-58,27)	85	86,74 (80,34-93,66)	36,663	< 0,001
«Крупные» к сроку гестации	184	34,72 (30,60-38,84)	6	6,12 (1,30-10,70)	31,586	< 0,001

Как видно из таблицы 1, у детей, рожденных женщинами при ГСД, частота макросомии составляла 34,72% (95% CI 30,60-38,84) и была достоверно выше, чем в группе сравнения (6,12%; 95% CI 1,30-10,70; $\chi^2=31,586$, $p<0,001$). Относительный риск (RR) развития макросомии - 5,67 (95% CI 2,16-15,28) у младенцев, матери которых имели ГСД. Следует отметить, что макросомия является одной из наиболее изучаемых проблем во время беременности, осложненной ГСД: в базе PubMed на 01.03.2009 г. ресурс литературных источников составил 1584, а частота ее развития у плода и новорожденного по материалам разных авторов колеблется от 3 до 45% [1, 6, 12].

Проанализирована связь антропометрических параметров детей при одноплодной беременности от тяжести ГСД (таблица 2).

Таблица 2 – Связь класса гестационного сахарного диабета с антропометрическими параметрами новорожденных

Антропометрические параметры	n	r_s	P
Масса тела плода при одноплодной беременности	530	0,225	<0,001
Длина плода при одноплодной беременности	530	0,130	0,003
ИМТ плода при одноплодной беременности	530	0,189	<0,001

Как оказалось, связь массы тела, длины плода и ИМТ новорожденного и классами ГСД не была статистически значимой ($p<0,001$).

В русскоязычной литературе и практической работе традиционно выделяется понятие «диабетической фетопатии» (ДФ). По данным М.В. Федоровой и соавт. (2001) у детей, рожденных от матерей с ГСД, признаки ДФ отмечаются в 49,0% случаев [1]. В нашем исследовании признаки, отвечающие критериям ДФ, выявлены у 213 из 538 новорожденных, что составило 39,59% от общего количества детей, рожденных от матерей с ГСД.

Проанализированы отдельные осложнения у новорожденных при ГСД в сравнении с детьми, рожденными на фоне физиологически протекающей беременности (рисунок 2).



Рисунок 2 – Осложнения со стороны плода/новорожденных в процентном соотношении

Наиболее серьезным неонатальным последствием при нарушении углеводного обмена является гипогликемия новорожденного, в качестве главной причины которой рассматривается фетальный гиперинсулинизм, развивающийся на фоне гипергликемии матери и повышенного поступления глюкозы к плоду [20-21]. Частота неонатальной гипогликемии при ГСД по данным разных авторов колеблется от 5,0 до 47,0% [1, 6, 12, 23]. По результатам нашей работы гипогликемические состояния зарегистрированы у 116 (21,56%; 95% CI 18,19-25,25) из 538 новорожденных, которые были купированы дополнительным введением глюкозы (в группе сравнения отсутствовали). Такая частота неонатальной гликемии заслуживает внимания и требует учета в акушерской практике.

транзиторного–При ГСД отмечается учащение синдрома дыхательных нарушений тахипноэ, внутриутробной асфиксии, респираторного дистресс-синдрома [6, 17]. В нашем исследовании при ГСД патология дыхательной системы диагностирована у 121 (22,49%) новорожденного и у 7 (6,86%) из 102 детей, рожденных от матерей на фоне беременности без нарушения углеводного обмена ($\chi^2=6,534$, $p=0,003$). Относительный риск дыхательных нарушений (RR) составил 3,28 (95% CI 1,59-6,70). Признаки сердечно-сосудистой патологии, которая рассматривалась в рамках ДФ (увеличение размеров сердца, тахикардия), выявлены у 16,73% детей (RR=8,54; 95% CI 2,10-33,86).

Симптомы поражения центральной нервной системы (ишемически-гипоксическое поражение ЦНС) зарегистрированы у 114 (21,19%) детей – достоверно чаще по сравнению с группой сравнения – у 10 (9,80%, $\chi^2=4,366$, $p=0,037$; RR=2,16, 95% CI 1,17-4,95). Аналогичная ситуация отмечалась и в отношении дистоции плечиков, которая имела место у 79 (14,68%) из 538 новорожденных. В группе сравнения дистоция была отмечена у 2 детей (1,96%, $\chi^2=9,334$, $p=0,002$; RR=7,49, 95% CI 1,84-29,73).

Различные источники упоминают о связи ГСД с развитием желтухи новорожденных, полицитемии, гипокалиемии, однако результаты исследований достаточно противоречивы [2, 14]. Гипербилирубинемия по литературным данным встречается в 15-30% случаев за счет усиленного распада эритроцитов, обусловленного повреждением структуры их мембран [6, 13]. По нашим данным частота желтухи новорожденных при ГСД составила 68,40% (в группе сравнения 47,06%, $\chi^2=3,378$, $p=0,066$; RR=1,45, 95% CI 1,16-1,77). Внутриутробные инфекции, специфичные для перинатального периода (токсоплазмоз, цитомегаловирусная и герпесвирусная инфекции, др.) при ГСД, выявлены у 19 (3,53%) детей и их частота не отличалась от таковой в группе сравнения (у 5 новорожденных или 4,90%, $\chi^2=0,145$, $p=0,704$; RR=0,72, 95% CI 0,27-1,86).

Нами установлена достоверная, но весьма невысокая связь класса ГСД с осложнениями у новорожденных (внутриутробными инфекциями, дыхательными

расстройствами, сердечно-сосудистыми расстройствами, нарушениями церебрального статуса), которая представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Связь класса гестационного сахарного диабета с осложнениями у новорожденных (n=538)

Осложнение	r _s	p
Внутриутробные инфекции, специфичные для перинатального периода	0,183	<0,001
Дыхательные расстройства у новорожденного (РДС)	0,293	<0,001
Сердечно-сосудистые нарушения, возникшие в перинатальный период	0,234	<0,001
Неонатальная желтуха	0,232	0,105
Синдром новорожденного, рожденного матерью с гестационным сахарным диабетом	0,197	<0,001
Другие нарушения церебрального статуса новорожденного	0,235	<0,001

Неоднократно исследователями поднимался вопрос о риске формирования врожденных пороков развития (ВПР) у новорожденных при ГСД и в ряде работ была установлена повышенная частота врожденных аномалий и деформаций (мальформаций) [4-6, 15]. В тоже время другими авторами показано, что при ГСД у плода ВПР встречаются достаточно редко [1, 3, 14]. По нашим данным у детей, рожденных от матерей с ГСД, ВПР не выявлены; у одного (0,19%) ребенка диагностирован ихтиоз.

Установлена достоверная, хотя и весьма невысокая связь класса ГСД с осложнениями новорожденного - респираторным дистресс-синдром ($r_s=0,293$, $p<0,001$), нарушениями церебрального статуса ($r_s=0,253$, $p<0,001$), сердечно-сосудистыми состояниями ($r_s=0,234$, $p<0,001$) и врожденными инфекциями ($r_s=0,183$, $p<0,001$) развившимися в перинатальном периоде.

Серьезным вопросом влияния ГСД на плод является повышение риска перинатальной смертности [22]. По данным нашего исследования, у женщин при ГСД за период с 1997 г. по 2007 г. погибло 11 детей, из них антенатально 7 1,31% (95% CI 1,03–1,63), интранатально 3 0,56% (95% CI -0,03–1,12) и постнатально 1 0,19% (95% CI -0,11–0,67). Перинатальная смертность составила 20,45‰, коэффициент мертворожденности – 18,59‰. По данным Городского центра «Экстрагенитальной патологии и беременности» (УЗ «1 ГКБ» г. Минск) перинатальные потери у женщин с нарушениями углеводного обмена в 2006-2008 г. составили около 4,0‰. Адекватное ведение беременности, основанное на разработанных рекомендациях коллективом врачей акушеров-гинекологов, эндокринологов, неонатологов (УО «БГМУ», УЗ «1 ГКБ», г. Минск), способствовало снижению перинатальной смертности.

Собственные и литературные данные демонстрируют значимость патологии плода на фоне ГСД. Обсуждается само по себе нарушение углеводного обмена (имеются работы, указывающие на высокий риск внутриутробной или неонатальной гибели плода при базальном уровне гликемии у беременных выше 5,5 мМ/л и постпрандиальной - более 6,7 мМ/л) и осложнения течения беременности [7, 22]. По данным нашей работы у женщин с ГСД имели место ряд осложнений течения беременности. Приводим характеристики только двух наиболее важных состояний – позднего гестоза и фетоплацентарной недостаточности (ФПН). Так, поздний гестоз был диагностирован у 371 пациенток (69,48%; 95% CI 64,78-74,18), то есть в 11,5 раз чаще, чем при беременности без нарушения углеводного обмена; ФПН была установлена у 363 (67,98%; 95% CI 64,06-71,90) из 534 матерей (в 9,31 раз чаще, чем в группе сравнения). На рисунке 3 представлена информация о формировании ФПН в зависимости от срока беременности (у части женщин она была несколько раз в течение гестации).

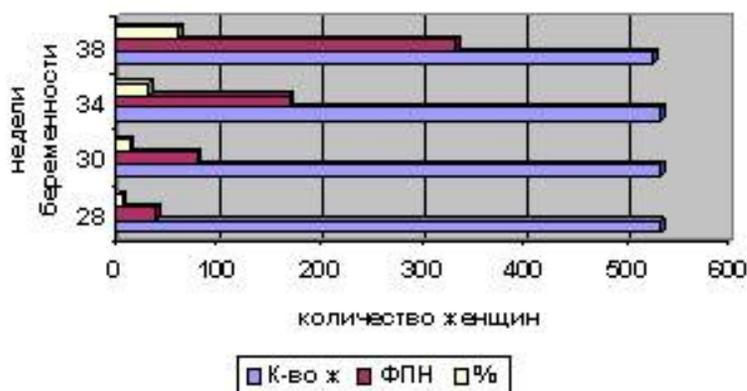


Рисунок 3 - Фетоплацентарная недостаточность у женщин с гестационным сахарным диабетом

У пациенток основной группы ФПН сопровождалась нарушением фетоплацентарного кровотока: 1а степени тяжести - у 258 (48,41%; 95% CI 44,10-52,72) беременных, 1б степени – у 92 (17,26%; 95% CI 14,13-20,40), 2 степени – у 13 (2,44%; 95% CI 1,07-3,81).

Любопытно отметить, что в ряде исследований ГСД зарегистрировано более частое рождение детей женского пола [10, 12]. В работе S. Knights и соавт., опубликованной в 2000 году (216 женщин с ГСД), соотношение родившихся девочек и мальчиков составило 1,73, в то время как у женщин без нарушения углеводного обмена - 1,11 [10]. По данным нашего наблюдения в таблице 4 представлено соотношение девочек и мальчиков, которое характеризовалось значительным преобладанием новорожденных женского пола и составило 1,81 ($z=6,073$, $p<0,001$, 95% CI для разницы 36,64-18,96).

Таблица 4 – Половая характеристика детей, рожденных женщинами с гестационным сахарным диабетом

Исходы	n	Мальчики		Девочки		Статистические показатели
		n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	
Одноплодная беременность	530	191	36,1 (31,98-40,22)	339	63,9 (59,78-68,02)	$z=6,073$ $p<0,001$ 95% CI для разницы 36,64-18,96
Беременность двойней	8	1	12,5	7	87,5	-

Причем из 8 детей, родившихся в двойне, был только 1 мальчик. В группе сравнения рождено 102 младенца, из них 43 (42,16%) – мужского пола от одноплодной беременности, 2 (1,96%) – от двухплодной и 55 (53,92%) лиц женского пола рожденных от одноплодной беременности, 2 (1,96%) – от двухплодной (девочек было больше в 1,27 раза). Причина обнаруженного различия не ясна и требуют дальнейшего изучения [10].

Таким образом, анализ проведенных исследований позволяет сделать следующие выводы:

1. Относительный риск развития макросомии составляет 5,67 у женщин при ГСД, а также в 2 раза чаще рождаются младенцы с низкой массой тела по сравнению с беременными женщинами без нарушения углеводного обмена.

2. У детей, рожденных матерями с ГСД, повышен риск следующих осложнений: патологии сердечно-сосудистой системы (RR=8,54), дистонии плечиков (RR=7,49), синдрома дыхательных расстройств (RR=3,28), ишемически-гипоксического поражения ЦНС (RR=2,16), неонатальной желтухи (RR=1,45).

3. Установлена достоверная, но весьма невысокая связь класса ГСД у беременной женщины с осложнениями у новорожденного - респираторным дистресс-синдром ($rs=0,293$, $p<0,001$), нарушениями церебрального статуса ($rs=0,253$, $p<0,001$), сердечно-сосудистыми состояниями ($rs=0,234$, $p<0,001$) и внутриутробными инфекциями ($rs=0,183$, $p<0,001$), развившимися в перинатальном периоде.

4. В процессе наблюдения за женщинами с ГСД выявлена большая частота поздних гестозов и ФПН (соответственно - $RR =1,99$, $RR=2,34$), которые могут рассматриваться в качестве факторов развития перинатальных осложнений.

5. Отмечено, что при ГСД относительный риск рождения новорожденные женского пола составляет 1,81 и мужского – 0,56.

Литература

1. Федорова, М. В. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия / М. В. Федорова, В. И. Краснопольский, В. А. Петрухин // М.: Медицина. 2001. 288 с.
2. Diabete e gravidanza. Fattori di rischio materni e morbilita neonatale / C. Mami [et al.] // *Minerva Ginecol.* 2000. Vol. 52. P. 235–241.
3. Early detection of caudal regression syndrome: specific interest and findings in three cases / D. Subtil [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1998. Vol. 80. P. 109–112.
4. Huddle, KR. Audit of the outcome of pregnancy in diabetic women in Soweto, South Africa, 1992–2002 // *S. Afr. Med. J.* 2005. Vol. 95. P. 789–794.
5. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes / A. Garcia-Peterson [et al.] // *Diabetologia.* 2004. Vol. 47. P. 509–514.
6. Insulin and glyburide therapy: dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome / O. Langer [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005. Vol. 192. P. 134–139.
7. Insulin resistance development in offspring of stressed gestational diabetic rats / Z. Leshchenko [et al.]. 2001. Vol. 44 (Suppl. 1). P. A243.
8. Kalhan, S. Decompensation of leucine nitrogen kinetics in gestational diabetes mellitus / S. Kalhan, K. Rossi, L. Gruca // *Diabetes Care.* 2000. Vol 23. P. 1033–1034.
9. Kim, C. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes / C. Kim, K.M. Newton, R.H. Knopp // *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25. P. 1862–1868.
10. Knights, S. Gestational diabetes alters the male bias for cesarean section / S. Knights, E. Lucas, R. Moses // *Diabetes Care.* 2000. Vol. 23. P. 425–426.
11. Landon, M. Obstetric management of pregnancies complicated by diabetes mellitus // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 43 (1). P. 65–74.
12. Lao, T.T. Gestational diabetes diagnosed in third trimester pregnancy and pregnancy outcome / T.T. Lao, K.F. Tam // *Diabet. Med.* 2001. Vol. 18. P. 218–223.
13. Malinowska-Polubiec, A. Pregnancy and delivery course in patients with gestational diabetes mellitus / A. Malinowska-Polubiec, K. Czajkowski, A.Sotowska // *Ginekol. Pol.* 2003. Vol. 74. P. 1200–1207.
14. Management of infants of diabetic mothers / L. Cordero [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1998. Vol. 152. P. 249–254.
15. Maternal obesity, gestational diabetes, and central nervous system birth defects / J.L. Anderson [et al.] // *Epidemiology.* 2005. Vol. 16. P. 87–92.
16. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes / U.M. Schaefer-Graf [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 182. P. 313–320.

17. Preeclampsia increases the risk of hyaline membrane disease in premature infant: a retrospective controlled study / A. Cherif [et al.] // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2008. Vol. 37 (6). P. 597–601.
18. Reece, E.A. Multifactorial basis of the syndrome of diabetic embryopathy / E.A. Reece, C. Homko, Y.K. Wu // *Teratology.* 1996. Vol. 54. P. 171–182.
19. Reece, E.A. Why do diabetic women deliver malformed infants / E.A. Reece, C.J. Homko // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2000. Vol. 43 (1). P. 32–45.
20. Risikogruppen Neugeborener diabetischer Mütter in Abhängigkeit von ihrem somatischen Outcome und der mütterlichen diabetischen Stoffwechsellage in der Schwangerschaft / H. Stiete [et al.] // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 1995. Vol. 199. P. 156–162.
21. Schafer-Graf, U.M. Diabetes und Schwangerschaft / U.M. Schafer-Graf, K. Vetter // *Ther. Umsch.* 1999. Vol. 56. P. 572–576.
22. Schmidt, M. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes / M. Schmidt // *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24. P. 1151–1155.
23. Study on controlling the blood glucose level of gestational diabetes mellitus sufferer regularly during labor / D. Shan [et al.] // *Zhonghua. Fu. Chan. Ke. Za. Zhi.* 2003. Vol. 38. P. 673–675