

*На правах рукописи*

**ТОРОСЯН Кристине Эдуартовна**

**ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА ПРЕИНДУКЦИИ  
И ИНДУКЦИИ РОДОВ  
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2017

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук **Новикова Владислава Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Петрухин Василий Алексеевич**

доктор медицинских наук, профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

**Беспалова Олеся Николаевна**

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник акушерского отделения патологии беременности 1 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородская государственная медицинская академия» министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» июня 2017 года в\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 при Волгоградском государственном медицинском университете по адресу 400131, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Волгоградского государственного медицинского университета [www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Селихова Марина Сергеевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Современная концепция ведения беременности и родов направлена на обеспечение безопасного материнства, рождение живого и здорового ребенка (В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, 2014; В.А. Петрухин, 2016; I. Blumer, et al., 2013; L. Lucaccioni, L. Iughetti, 2016). Сахарный диабет (СД) характеризуется высокой частотой осложнений беременности, при неполной компенсации – достигает 80 % (Ф.Ф. Бурумкулова, В.А. Петрухин, 2012). Для женщин с СД сохраняют актуальность вопрос своевременной объективной диагностики нарушений функционального состояния маточно-плодово-плацентарного кровотока, выбор оптимального метода и времени родоразрешения (Р.В. Капустин, О.Н. Аржанова, О.Н. Беспалова и др., 2016; J. Beagley et al., 2014). Индукция родов за последние 20 лет широко внедрена (О.Р. Баев и др., 2015; E.L. Mozurkewich, 2011; R. Athawale et al., 2013; M. Goonewardene, 2014; K. Yelikar et al., 2015; S. Kehl et al, 2015). По данным ВОЗ средняя частота индуцированных родов развитых странах от числа срочных родов достигает 25 %, в Великобритании – 1 случай на 5 родов (Национальный институт здоровья и усовершенствованию ухода (NICE), 2015), в Канаде – 21.8 % (D. Leduc, 2013). Преиндукция и индукция родов обусловлена широким спектром показаний и необходима, независимо от возраста женщин, паритета, пола плода и т.д. (S. Kehl et al 2015). В России из 1.860.317 родов индуцированы были 91.736 роды (4,9 %) (Е.Н. Байбарина, 2013). Частота индуцированных родов составляет до 25 % при доношенной беременности и 20–30 % при недоношенной (В.И. Скворцова, 2012).

**Степень разработанности темы.** В мире внедряются и обновляются клинические руководства, протоколы по ведению больных с СД, проводятся клинические исследования. В 2015 году в России были пересмотрены подходы к профилактике, диагностике и лечению СД и приняты «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (И.И. Дедов, М.В. Шестакова, 2015). Остаются дискуссионными вопросы по выбору оптимального срока родоразрешения, объективной неинвазивной оценке функционального состояния плода, критериям выбора выжидательной или активно-выжидательной тактики,

динамическому контролю гликемии у женщин с преиндукцией родов. Активная акушерская тактика и является отражением поиска наиболее эффективной и оптимальной тактики, однако прогнозируема по возможным осложнениям. В России разработаны и внедрены в клиническую практику: клинический протокол «Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение» (2012), клинические рекомендации «Медикаментозная подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение» (2015). У женщин с компенсированным СД 1 типа может возникнуть необходимость индукции родов при доношенном сроке беременности и биологической неготовности организма к родам. Остается дискуссионным вопрос, влияет ли преиндукция или индукция родов на исходы родов у женщин с СД 1 типа. В литературных базах данных (Российская Государственная Библиотека, eLIBRARY.RU, BioMed Central, EMBASE, PUBMED, MEDLINE, The Cochrane Library) глубиной поиска 5 лет, многоцентровых исследований по данному вопросу нет, сохраняется необходимость исследований по данной теме.

**Цель исследования:** улучшить перинатальные исходы у женщин с сахарным диабетом 1 типа на основе оптимизации выбора метода преиндукции и индукции родов.

**Задачи исследования:**

1. Выявить прогностически значимые факторы биологической неготовности организма к родам у женщин с сахарным диабетом 1 типа.
2. Оценить функциональное состояние маточно-плодово-плацентарного комплекса при различных способах преиндукции и индукции родов в сравнении со спонтанными родами у женщин с сахарным диабетом 1 типа.
3. Сравнить особенности родового процесса при спонтанных и индуцированных родах при сахарном диабете 1 типа.
4. Изучить перинатальные осложнения у женщин с сахарным диабетом 1 типа в зависимости от преиндукции и индукции родов, применяемого метода или спонтанной родовой деятельности.
5. Усовершенствовать тактику выбора различных методов преиндукции и индукции родов и оценить их эффективность при сахарном диабете 1 типа.

6. Разработать методические рекомендации по оптимизации выбора метода преиндукции и индукции родов при сахарном диабете 1 типа для практического здравоохранения.

**Научная новизна.** Установлено влияние сахарного диабета 1 типа на биологическую готовность организма к родам. Выявлено, что у женщин с сахарным диабетом 1 типа течение спонтанных родов отличается от индуцированных и зависит от метода преиндукции или индукции. Установлена связь между применением мифепристона с целью преиндукции родов и повышением гликемии у женщин с сахарным диабетом 1 типа. Установлена эффективность алгоритма ведения индуцированных родов при сахарном диабете 1 типа.

**Теоретическая и практическая значимость.** Благодаря улучшению оценки эффективности различных методов индукции родов при сахарном диабете 1 типа индукция родов оказалась эффективной в 79,56 % случаев: индукция родов мифепристоном в 71,43 %, индукция родов с интрацервикальным применением баллона в 83,33 %, путём амниотомии в 81,67 %; отмечено удовлетворительное состояние новорожденных: 71,43 % при индукции родов мифепристоном, 88,1 % при индукция родов с интрацервикальным применением баллона, 90 % при индукции родов амниотомией. У женщин с СД 1 типа были установлены факторы риска необходимости индукции родов при доношенной беременности, индивидуализирован выбор метода преиндукции и индукции родов с динамическим контролем эффективности, что позволило улучшить исходы беременности и родов для матери и плода/новорожденного. Предложенный для женщин с СД 1 типа с преиндукцией родов мифепристоном контроль гликемии через 2 часа после приёма препарата и в динамике до начала родов позволил избежать развития гипергликемии и обусловленных ею осложнений, своевременно назначить или откорректировать инсулинотерапию. Рекомендации перевода женщин с СД 1 типа для проведения преиндукции и индукции родов в перинатальные центры III уровня, позволили значительно снизить неблагоприятные исходы родов для новорожденных.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Исход родов у женщин с сахарным диабетом 1 типа зависит не только от их спонтанного или индуцированного генеза, но и от метода преиндукции и индукции. Оптимальными при сахарном диабете 1 типа являются преиндукция родов путём интрацервикального введения баллона и индукция родов амниотомией.

2. Применение мифепристона с целью преиндукции родов у женщин с СД 1 типа обладает высокой эффективностью, но сопряжено с риском прогрессивного увеличения уровня глюкозы крови: с исходного  $4,30 \pm 0,11$  ммоль/л до  $6,58 \pm 0,31$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) через 2 часа после приёма препарата и до  $8,54 \pm 0,53$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ) с началом родовой деятельности; с достоверным повышением тонуса матки до  $10,35 \pm 0,37$  мм.рт.ст ( $p < 0,05$ ) через 2 часа после преиндукции.

3. У женщин с СД 1 типа индукция родов, независимо от метода, в отличие от спонтанных родов ассоциирована с достоверным снижением показателя КТГ (STV). Преиндукция родов мифепристоном сопряжена с наибольшим снижением STV через 2 часа после приема препарата с  $11,93 \pm 0,38$  до  $8,88 \pm 0,51$  ( $p < 0,05$ ).

4. Преиндукция и индукция родов у женщин с СД 1 типа в отличие от спонтанных родов сопряжена с двукратным увеличением частоты перевода новорожденных в палату интенсивной терапии: 13,4 % случаев vs. 6 % случаев.

**Внедрение в практику.** Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу и включены в лекционный курс кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета для интернов, клинических ординаторов, курсантов кафедры. Они используются в практической работе ряда лечебно-профилактических учреждений Краснодарского края: в ГБУЗ ДККБ МЗ КК «Краевой перинатальный центр» города Краснодара, в КМЛДО МУЗ ГБ № 2 «Перинатальный центр», с 2013- Перинатальный центр ГБУЗ «ККБ№2» города Краснодара, что подтверждается актами внедрения.

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены на городских, краевых, региональных научно-практических конференциях, съездах,

форумах, международных конгрессах. Наиболее значимые: Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России. Новосибирские чтения» (г. Новосибирск, 2012); XIII всероссийский научный форум «Мать и дитя» (г. Москва, 2012); мировом конгрессе по построению консенсуса в гинекологии, бесплодии и перинатологии (Барселона, 2012); 17-й мировой конгресс по контраверсии в акушерстве, гинекологии и бесплодии (Лиссабон, Португалия, 2012); региональная научно – практическая конференция «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (Ростов-на-Дону, 2013), 18-й мировой конгресс по контраверсии в акушерстве, гинекологии и бесплодии (Вена, Австрия, 2013), межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья женского населения» (Краснодар, 2016) и др.

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и постдипломной переподготовки специалистов государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Базовой акушерско-гинекологической клиники государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в апреле 2017 года.

**Личный вклад автора.** Диссертация является результатом самостоятельной работы автора по анализу литературных данных с последующим формулированием актуальности, цели и задач исследования. Автор самостоятельно провёл анализ клинико-морфологических и лабораторных данных, принимал непосредственное участие в осуществлении лечебно-профилактических мероприятий, самостоятельно проанализировал полученные результаты лечения, сформулировал выводы и практические рекомендации, произвёл статистическую обработку данных. Автор в соавторстве представил и обсудил полученные результаты исследования в научных публикациях и устных докладах.

**Публикации.** Основные результаты диссертации опубликованы в 8 печатных работах, из которых 4 статьи – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

**Соответствие паспорту научной специальности.** Основные научные положения диссертации соответствуют п. 1 «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины», п. 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов» и п. 5 «Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Диссертационное исследование проведено в рамках комплексной научно-исследовательской работы (НИР) кафедр акушерства, гинекологии и перинатологии, выполняемых в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России): «Фундаментальные 11 аспекты репродуктивного здоровья женщины» (номер государственной регистрации – 01201271525, сроки выполнения – 2012–2017 годы, научная платформа – репродуктивное здоровье).

**Объём и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав – обзора литературы, методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст изложен на 107 страницах машинописного текста, иллюстрирован 27 таблицами, и 14 рисунками, 3 схемами, содержащего 155 отечественных и иностранных источников.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Методология и методы исследования (глава 2).** За период времени январь 2011 – декабрь 2016 на клинической базе кафедры акушерства, гинеколо-



гии и перинатологии ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета – в отделении акушеркой патологии №1 перинатального центра КМЛДО МУЗ «ГБ № 2», с 2013- ГБУЗ «ККБ№2» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодара) проведено проспективное когортное нерандомизированное исследование. В соответствии с целью исследования и поставленными задачами согласно критериям включения из 11680 родов женщин отделения акушерской патологии беременных № 1, у 691 (5,92 %) из которых был выявлен СД 1 типа, у 1151 (9,86 %) произведена по различным показаниям индукция родов, было отобрано 387 женщин и проведено проспективное нерандомизированное контролируемое исследование. Средний возраст женщин составлял ( $m \pm SD$ )  $28,01 \pm 5,61$  лет.

Женщины были распределены на 3 клинические группы. *Основную группу* составили женщины с СД 1 типа и индуцированными родами ( $n = 137$ ). В зависимости от метода преиндукции или индукции родов были выделены подгруппы: женщины с преиндукцией родов мифепристоном (Ia  $n = 35$ ), интрацервикальным введением баллона (Ib  $n = 42$ ) и индукцией родов амниотомией (Ic  $n = 60$ ). *Группу сравнения* составили женщины с СД 1 типа и спонтанными родами ( $n = 150$ ). Данная группа была сформирована для того, чтобы установить, чем индуцированные роды у женщин с СД 1 типа отличаются от спонтанных. *Группу контроля* ( $n = 100$ ) составили условно здоровые беременные со спонтанным началом родов и их неосложненным течением. Данная группа была сформирована для того, чтобы определить, что обусловлено только спонтанными неосложненными родами, что обусловлено СД 1 типа и что индукцией родов. **Критерии включения** в основную группу – СД 1 типа, доношенный срок беременности, затылочное предлежание плода, один плод, целый плодный пузырь, наличие условий и отсутствие противопоказаний для преиндукции или индукции родов, в группу сравнения – СД 1 типа, доношенный срок беременности, спонтанное начало родов. **Критерии исключения для всех групп:** макросомия плода, тазовое предлежание и неправильное положение плода, необ-

ходимость применения дополнительного метода индукции родов, родостимуляции, крупный плод, декомпенсированная плацентарная недостаточность, акушерская или экстрагенитальная патология с высоким риском кесарева сечения; противопоказания или отсутствие условий к преиндукции родов согласно Клинического протокола «Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение» (2012 г.), Клиническим рекомендациям «Медикаментозная подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение» (2015 г.), показания для досрочного родоразрешения. **Дополнительные критерии исключения из исследования в основную группу:** макросомия плода, диабет не 1 типа, декомпенсация сахарного диабета, глюкозурия беременных, болезни экзокринной части поджелудочной железы. *Показанием для пре-/индукции родов* явилось незрелость родовых путей в доношенном сроке беременности.

**Общая характеристика проведенных исследований.** Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (2015) совместно с эндокринологом проводились наблюдение и инсулинотерапия. Общеклиническое обследование соответствовало приказу № 572н от 1 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». **Ультразвуковое исследование** проводилось при помощи ультразвуковых приборов фирмы «Aloka» SSD-1200 с использованием трансабдоминального и трансвагинального высокоразрешающих электронных датчиков. Допплерометрия маточно-плодово-плацентарного кровотока (систола-диастолическое отношение (СДО) производилась с применением аппаратов экспертного класса Volusson-730, PHILIPS HD11. Ультразвуковые висцеральные маркеры диабетической фетопатии: увеличение подкожного жирового слоя у плода в теменной области головки (двойной контур), в области шеи и живота; увеличение буккального индекса, гепатомегалия, спленомегалия, кардиомегалия/кардиопатия.

**Оценка биологической зрелости шейки матки** производилась на основании «Модифицированной шкалы Бишопа». **Выбор метода преиндукции или**

**индукции родов** соответствовал клиническому протоколу «Подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение» (2012), клиническим рекомендациям «Медикаментозная подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение» (2015). *Медикаментозная* подготовка шейки матки к родам (преиндукция) проводилась с применением препарата Мифепристон (200 мг, per os с интервалом 24 часа, максимальная доза – 600 мг); *механическая* преиндукция проводилась с применением двухпросветного катетера Фолея № 12 – № 18 (объем манжетки 25–50 мл); *амниотомия* производилась браншей пулевых щипцов. Проводился КТГ-мониторинг параметров сердечной деятельности плода, сократительной активности матки. Обязательным условием перед пре-/индукцией родов являлось получение информированного согласия беременной.

**Статистический метод анализа данных.** Для статистического анализа полученных результатов исследования использовались статистические пакеты Statistica 12.0, SPSS v15.0, Microsoft Excel 2013. Рассчитывались: числовые характеристики вариационного ряда ( $n$  – число женщин;  $M$  – среднее (mean),  $m$  – стандартная ошибка среднего; достоверность различных выборок ( $p$ ) по  $t$ -критерию Стьюдента; чувствительность ( $Se$ ) и специфичность ( $Sp$ ); число больных, которых необходимо лечить (number needed to treat, NNT). При числе наблюдений  $< 10$  рассчитываться критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса. Определяли критерии силы связи между фактором риска и исходом ( $\phi$ , Крамера, Чупрова), коэффициент корреляции ( $r$ ).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **(глава 3, 4)**

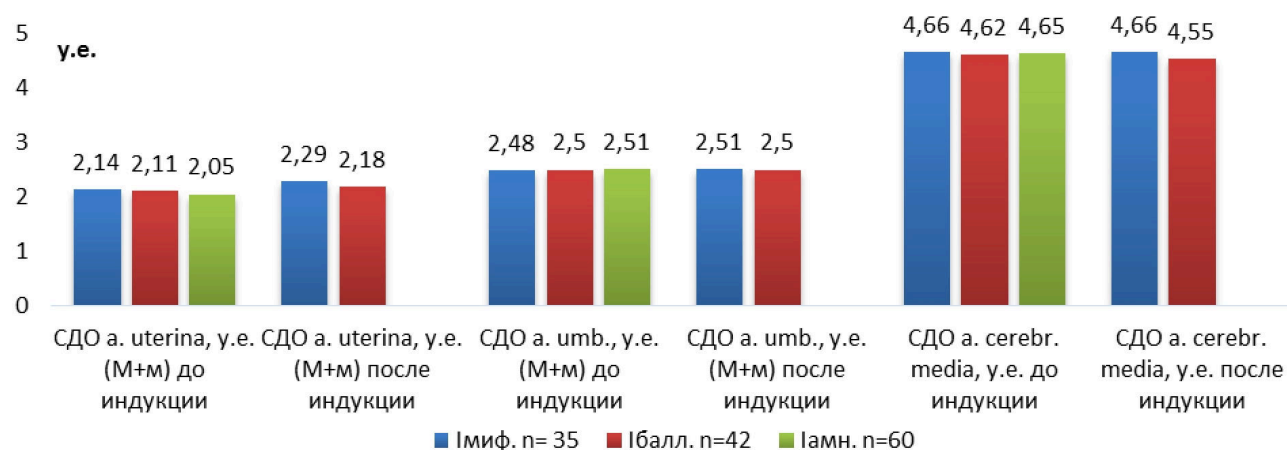
**Общая характеристика обследованных женщин.** Согласно поставленным цели и задачам исследования были изучены анамнестические данные, имеющие значимость в оценке рисков исхода индуцированных родов при использовании различных методов (основная группа) и спонтанных (группа сравнения). У женщин СД 1 типа в целом, в отличие от женщин с физиологическим течением беременности и родов, достоверно чаще выявлялись позднее менархе.

Возраст менархе у женщин с СД 1 типа был так же выше, чем у женщин в группе контроля:  $12,67 \pm 0,35$  vs.  $10,85 \pm 0,21$  лет ( $p < 0,05$ ), но сопоставим в основной группе сравнения ( $12,15 \pm 0,28$ ,  $p > 0,05$ ). Частота менструально-овариальных нарушений у женщин с СД 1 типа была так же достоверно выше, чем в группе контроля:  $62,77\%$  ( $n = 86$ ) ( $p < 0,05$ ) в I группе и  $38\%$  ( $n = 19$ ) во II группе vs.  $28\%$  ( $n = 14$ ) в группе контроля. Следовательно, у женщин, которым потребовалась пре-/индукция родов (основная группа), частота менструально-овариальных нарушений была достоверно выше, чем у женщин со спонтанным началом родов (группа сравнения). Частота первородящих женщин с СД 1 типа, которым потребовалась пре-/индукция родов, достоверно выше, чем при спонтанном начале родов:  $64,23\%$  ( $n = 88$ ) vs.  $34\%$  ( $n = 17$ ) ( $p < 0,05$ ). У женщин с индуцированными родами частота замершей беременности составила  $18,98\%$  ( $n = 26$ ), при спонтанных родах  $18\%$  ( $n = 9$ ), в группе контроля – отсутствовала. Нарушение жирового обмена были у беременных с СД 1 типа, как в основной группе, так и в группе сравнения, с сопоставимой частотой:  $67,15\%$  vs.  $66\%$ . ИМТ в основной группе был сопоставим с ИМТ в группе сравнения – достоверно выше чем в группе контроля ( $30,32 \pm 0,72$  vs.  $29,11 \pm 0,5$ ), но что было достоверно больше, чем в группе контроля ( $21,18 \pm 0,35$ ) ( $p < 0,05$ ). Гипотиреоз так же выявлялся достоверно чаще у женщин с СД 1 типа, независимо от того, применялась пре-/индукция родов или нет, чем в группе контроля. Субкомпенсация сахарного диабета до наступления настоящей беременности по частоте была сопоставима у женщин как с индуцированными, так и спонтанными родами:  $25,55\%$  ( $n = 35$ ) vs.  $36\%$  ( $n = 18$ ). Достоверных внутригрупповых отличий для женщин с различными методами пре-/индукции родов выявлено не было. Декомпенсации СД в анамнезе не было ни у одной женщины. В предыдущих родах диабетическая фетопатия была выявлена у  $15,33\%$  ( $n = 21$ ) и  $22\%$  ( $n = 11$ ) женщин основной и сравнительной групп соответственно.

**Особенности течения настоящей беременности.** В I триместре беременности у абсолютного числа женщин с СД 1 типа были клинические признаки угрожающего самопроизвольного аборта, а у  $25,55\%$  ( $n = 35$ ) основной

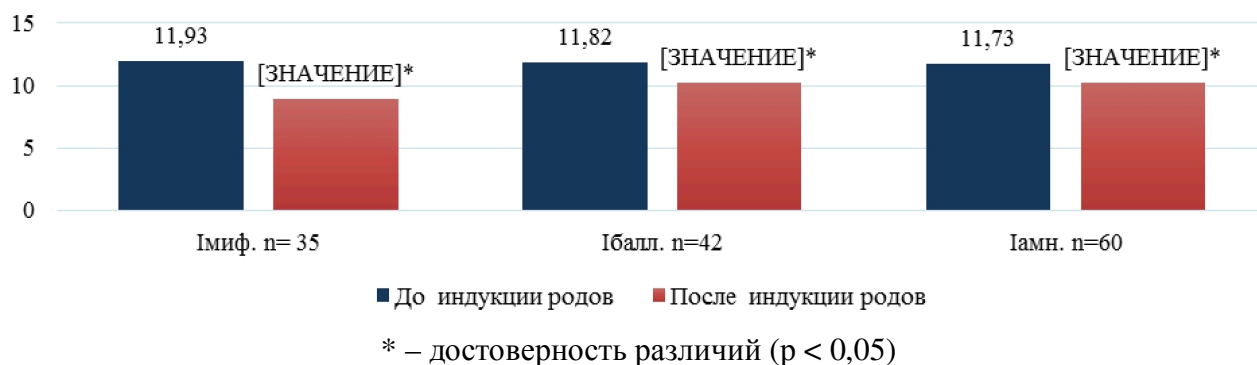
группы и у 52 % (n = 26) группы сравнения – начавшегося самопроизвольного аборта, что достоверно превышало аналогичную частоту в группе контроля. Субкомпенсация сахарного диабета была выявлена у беременных основной и сравнительной групп с сопоставимой частотой. У женщин в подгруппе Ic частота женщин с субкомпенсацией СД 1 типа была максимальной – 65 %. Во II триместре беременности только у 46,72 % (n = 64) женщин с СД 1 типа, которым понадобилась пре-/индукция родов, выявлялся угрожающий самопроизвольный аборт. Избыточный набор массы тела был отмечен только у женщин с СД 1 типа с сопоставимой частотой: 45,99 % в основной группе и 58 % в группе сравнения. Временная субкомпенсация СД 1 типа, несмотря на инсулинотерапию и динамический контроль гликемии, была выявлена у большего числа женщин в I триместре беременности, без достоверного отличия в основной и сравнительной группах. В III триместре беременности у абсолютного числа женщин основной и сравнительной групп выявлялись УЗ-признаки хронической плацентарной недостаточности в стадии компенсации. Диабетическая фетопатия была диагностирована у 33,58 % (n = 46) женщин основной и 44 % (n = 22) женщин группы сравнения (p > 0,05).

**Особенности исследований в родах.** При внутригрупповом сравнении доплерометрии маточно-плодово-плацентарного кровотока до начала пре-/индукции родов и с началом регулярной родовой деятельности межгрупповых достоверных отличий не выявлено (рис. 1).



**Рисунок 1** – Показатели гемодинамики маточно-плодово-плацентарного комплекса (систола-диастолическое отношение, СДО) до и после пре-/индукции родов (Iмиф. – Ia группа, Iбалл. – Ib группа, Iамн. – Ic группа)

При оценке показателя кардиотокографии – STV (рис. 2) у женщин межгруппового отличия не выявлено. У женщин I группы (основной) отмечено достоверное снижение STV в течение 2 часов, максимально – после преиндукции родов мифепристоном. Несмотря на то, что при сократительной активности матки минимальные показатели не были ниже 8,29 (что соответствует норме), выявлена тенденция к снижению STV с  $11,93 \pm 0,38$  до  $8,88 \pm 0,51$  ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 2** – Показатели кардиотокографии (STV) до и после пре-/индукции родов (Имиф. – Ia группа, Ибалл. – Ib группа, Иамн. – Ic группа)

При оценке в динамике глюкозы крови женщин I и II групп достоверных различий не выявлено. Тем не менее, преиндукция родов мифепристоном сопровождалась достоверно более высоким повышением гликемии через 2 часа после преиндукции (с  $4,30 \pm 0,11$  ммоль/л до  $6,58 \pm 0,31$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), чем при других методах, что требовало в ряде случаев дополнительного введения инсулина. У женщин с наименее «зрелой» шейкой матки в доношенном сроке беременности (из подгруппы Ia) максимальный уровень глюкозы крови в III триместре беременности был наибольшим и составлял  $8,54 \pm 0,53$  ммоль/л.

У женщин с СД 1 типа основной группы индекс амниотической жидкости (ИАЖ) был достоверно ниже, чем у женщин с СД 1 типа и спонтанным началом родов:  $11,89 \pm 0,54$  v.s.  $16,25 \pm 1,18$  см ( $p < 0,05$ ). ИАЖ у женщин с СД 1 типа и спонтанными родами был сопоставим с ИАЖ в группе контроля ( $16,25 \pm 1,18$  см v.s.  $18,41 \pm 0,85$  см,  $p < 0,05$ ). При преиндукции родов мифепристоном выявлена отрицательная слабая корреляция между ИАЖ и временем до эффекта (до развития регулярной родовой деятельности) ( $r = -0,441507256$ ), положительная слабая корреляция между зрелостью ШМ и временем до эффекта (до развития регуляр-

ной родовой деятельности) ( $r = 0,302724$ ); при преиндукции родов путем *интрацервикального введения баллона* – положительная слабая корреляция между ИАЖ и зрелостью ШМ ( $r = 0,363655318$ ), положительная слабая корреляция между зрелостью ШМ и временем до эффекта (до развития регулярной родовой деятельности) ( $r = 0,232339384$ ) и положительная слабая корреляция между зрелостью ШМ и временем до эффекта (до развития регулярной родовой деятельности) ( $r = 0,231765$ ); при индукции родов *амниотомией* аналогичных корреляций не выявлено.

При оценке зрелости шейки матки выяснилось, что в подгруппе Ib зрелость шейки матки составила  $5,52 \pm 0,20$  баллов, время для развития регулярной родовой деятельности в подгруппах Ia и Ib было сопоставимо и составило  $42,61 \pm 5,95$  и  $36,66 \pm 2,61$  часов соответственно.

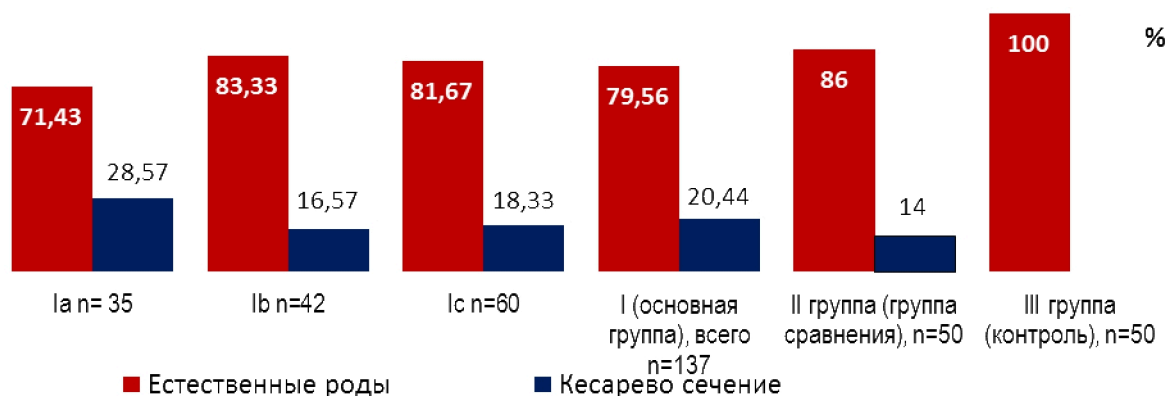
Эффективная доза мифепристона для преиндукции родов у большинства женщин составила 200 мг, в среднем ( $M \pm m$ ) составила  $262,86 \pm 21,34$  мг, максимальная эффективная доза – 600 мг (200 мг у 77 %,  $n = 27$ ; 400 мг у 14 %,  $n = 5$ ; 600 мг у 9 %,  $n = 3$ ).

Продолжительность родов через естественные родовые пути была сопоставима у женщин, независимо от наличия СД1 или пре-/индукции родов или спонтанного их начала родов ( $p < 0,05$ ):  $8,43 \pm 0,35$  ч в Ia группе,  $8,11 \pm 0,37$  ч в Ib группе,  $7,91 \pm 0,26$  ч в Ic группе,  $7,81 \pm 0,22$  ч во II группе и  $7,73 \pm 0,17$  ч в III группе (в группе контроля).

У женщин с СД 1 типа выявлено достоверно более высокое значение показателя базального тонуса матки: у женщин Ia группы  $10,35 \pm 0,37$  мм.рт.ст ( $p < 0,05$ ), Ib группы  $9,46 \pm 0,21$  мм.рт.ст), Ic группы  $9,36 \pm 0,15$  мм.рт.ст., II группы –  $9,25 \pm 0,11$  мм.рт.ст. vs.  $9,2 \pm 0,15$  мм.рт.ст. у женщин в группе контроля. Выявлена отрицательная сильная корреляционная связь между уровнем базального тонуса и показателем кардиотокографии STV ( $r = -0,85$ ).

Частота родоразрешения у женщин с СД 1 типа через естественные родовые пути ниже, чем при физиологической беременности – (79,56 % ( $n = 109$ ) vs. 86 % ( $n = 43$ )). Преиндукция родов мифепристоном у женщин с СД1 типа со-

пряжена с наибольшим риском кесарева сечения, в сравнении с преиндукцией родов путем интрацервикального введения баллона и амниотомии (рис. 3). Основным показанием к кесареву сечению у женщин с СД 1 типа, независимо от индуцированного или спонтанного начала родов была вторичная слабость родовой деятельности при наличии интранатальной гипоксии плода.



**Рисунок 3** – Метод родоразрешения

Установлена связь между уровнем STV в родах менее 7,0 и риском экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения вследствие интранатальной гипоксии плода у женщин основной группы (табл. 1).

**Таблица 1** – Ассоциация между уровнем STV (КТГ плода) в родах менее 7,0 и риском интранатальной гипоксии плода, потребовавшей родоразрешения путём кесарева сечения

Параметр	Метод индукции родов			Спонтанное начало родов
	Мифепристон	Интрацервикальное введение баллона	Амниотомия	
RR ± SD	13,500 ± 0,680	36,000 ± 0,986	17,333 ± 0,560	44,000 ± 0,989
95 %CI <sub>min-max</sub>	3,558–51,229	5,212–248,665	5,779–51,993	6,338–305,451
NNT	1,080	1,029	1,061	1,023
Se	0,800	0,857	0,727	0,857
Sp	1,000	1,000	1,00	1,000
Критерий Хи-квадрат	25,926 p < 0,01	35,000 p < 0,01	41,119 p < 0,01	41,883 p < 0,01
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	21,587 p < 0,01	28,350 p < 0,01	35,066 p < 0,01	34,159 p < 0,01
Критерий φ, Крамера, Чупрова (уровень значимости)	0,861 (очень сильная)	0,913 (очень сильная)	0,828 (очень сильная)	0,915 (очень сильная)



Кровопотеря у женщин независимо от применения преиндукции или индукции родов, выбранного метода, была физиологической и сопоставимой при межгрупповом сравнении: в группе Ib =  $248 \pm 5,51$  мл, в группе Ib =  $245 \pm 5,42$  мл, в группе Ic =  $250 \pm 5,48$  мл, во II группе  $245 \pm 5,54$  мл и в III группе  $238 \pm 3,88$  мл.

**Особенности состояния новорожденного.** Состояние новорожденного по Апгар на 1-й минуте было сопоставимо в основной и сравнительной группах:  $7,82 \pm 0,07$  и  $7,87 \pm 0,08$  баллов соответственно vs.  $8,94 \pm 0,06$  в группе контроля. На 5-й минуте оценка была достоверно ниже у женщин основной группы –  $8,39 \pm 0,13$ , чем в группе сравнения –  $8,81 \pm 0,14$ ) v.s.  $9,62 \pm 0,05$  в группе контроля. У новорожденных Ia группы состояние по Апгар было наименьшим –  $7,89 \pm 0,3$  баллов. Наиболее осложненное течение неонатального периода было отмечено у новорожденных Ia группы: 20 % (n = 7) были переведены в палату интенсивной терапии, 8,57 % (n = 3) – в отделение реанимации новорожденных. Основная причина перевода – диабетическая фетопатия, дыхательные расстройства, неврологическая симптоматика в виде депрессии ЦНС.

## ВЫВОДЫ

1. Группу риска среди женщин с СД 1 типа по биологической неготовности организма к родам при доношенной беременности нужно считать беременных с менструально-овуляторными нарушениями ( $p < 0,05$ ), отсутствием родов в анамнезе ( $p < 0,05$ ), субкомпенсацией сахарного диабета в I триместре беременности ( $p < 0,05$ ), угрозой выкидыша во II триместре беременности ( $p < 0,05$ ).

2. Достоверных отличий в функциональном состоянии маточно-плодовой гемодинамики при различных способах преиндукции или индукции родов в сравнении со спонтанными родами у женщин с сахарным диабетом 1 типа не выявлено. При СД 1 типа индуцированные роды, в отличие от спонтанных, сопряжены с достоверным снижением показателя кардиотокографии – STV в течение 2 часов после пре-/индукции. У женщин с преиндукцией родов мифепристоном выявлена тенденция к снижению STV с  $11,93 \pm 0,38$  до  $8,88 \pm 0,51$  ( $p < 0,05$ ).

3. При преиндукции родов у женщин с СД 1 типа выявлена корреляция между ИАЖ и временем до развития регулярной родовой деятельности: при использовании мифепристона – отрицательная связь ( $r = -0,441507256$ ); при интрацервикальном введении баллона – положительная связь ( $r = 0,363655318$ ).

4. У женщин с сахарным диабетом 1 типа преиндукция или индукция родов, независимо от метода (мифепристон, интрацервикальное введение баллона, амниотомия), не влияет на продолжительность родов и сопоставима со спонтанными.

5. Для женщин с СД 1 типа эффективная доза мифепристона для индукции родов в течение  $42,61 \pm 5,95$  часов составляет 200 мг ( $262,86 \pm 21,34$  мг); основной доле – 77 % женщин – для развития регулярной родовой деятельности достаточно 200 мг, 14 % женщин – 400 мг и 9 % – 600 мг.

6. Применение мифепристона с целью преиндукции родов у женщин с СД 1 типа ассоциировано с риском прогрессивного увеличения уровня глюкозы крови: через 2 часа после приёма препарата с  $4,30 \pm 0,11$  ммоль/л до  $6,58 \pm 0,31$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), с началом родовой деятельности до  $8,54 \pm 0,53$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

7. У женщин с СД 1 типа установлена достоверная связь между уровнем STV в родах ниже 7,0 и риском экстренного родоразрешения путем операции кесарева сечения независимо от того, роды индуцированные (20,44 %) или спонтанные (14 %).

8. Оптимизация выбора метода преиндукции и индукции родов у женщин с сахарным диабетом 1 типа (схема 1) оказалась эффективной в 79,56 % случаев (при амниотомии 81,67 %, при преиндукции родов с интрацервикальным применением баллона – 83,33 %, при преиндукции родов мифепристоном – 71,43 %), характеризовалась удовлетворительным состоянием 84,67 % новорожденных.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рассматривать у женщин с СД 1 типа как фактор риска необходимости пре-/индукции родов при доношенной беременности, помимо общепринятых менструально-овуляторные нарушения, отсутствие родов в анамнезе, в I три-

местре беременности субкомпенсация сахарного диабета, во II триместре беременности угрожающий выкидыш.

2. При выборе метода пре-/индукции родов учитывать не только «зрелость» шейки матки, но и исходные значения гликемии, базального тонуса миометрия и кардиотокографии (STV).

3. У женщин с СД 1 типа и преиндукцией родов мифепристоном контролировать уровень гликемии через 2 часа после приёма препарата и в динамике до начала родов, своевременно корректировать инсулинотерапию.

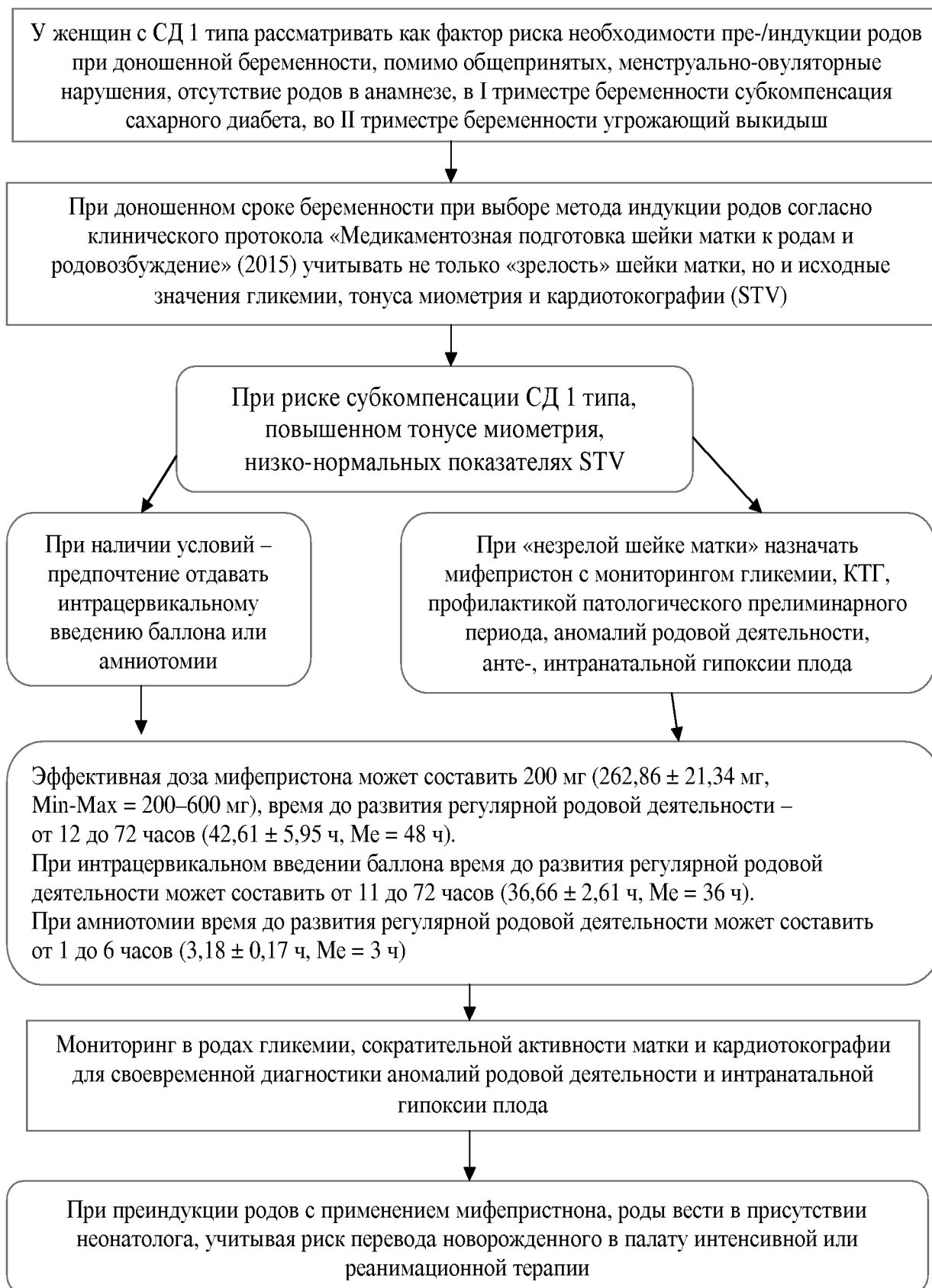
4. У женщин с СД 1 типа и преиндукцией родов мифепристоном своевременно выявлять, проводить профилактику и лечение повышенного базального тонуса матки, снижения STV кардиотокографии.

5. При преиндукции или индукции родов у беременных, особенно с применением мифепристона, роды вести в присутствии неонатолога, учитывая риск перевода новорожденного в палату интенсивной или реанимационной терапии.

6. У женщин с СД 1 типа проводить индукцию родов только в перинатальных центрах III уровня, учитывая сопряженные риски перевода новорожденных в палату интенсивной терапии. В случае спонтанных родов у женщин с СД 1 типа и высоким риском перевода новорожденного в палату интенсивной терапии готовить маршрутизацию новорожденного в транспортном кювезе.

**Схема 1.**

Алгоритм оптимизации выбора метода преиндукции или индукции родов у женщин с сахарным диабетом 1 типа



## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### **Работы в изданиях, рекомендованных ВАК РФ**

1. Торосян К.Э. Опыт преиндукции родов при преждевременном разрыве плодных оболочек в сроке беременности 34–36 недель / В.А. Новикова, Е.Г. Чернобай, С.Р. Аутлева [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2014. – № 1. – С. 25–30.

2. Торосян К.Э. Роль преконцепционной подготовки у женщин с сахарным диабетом / Ю.Р. Непсо, В.А. Новикова, В.А. Хорольский [и др.] // Практическая медицина. – 2015. – № 1 (86). – С. 49–53.

3. Торосян К.Э. Возможности прогноза дискоординации родовой деятельности у женщин с гестационным сахарным диабетом / Ю.Р. Непсо, Г.А. Пенжоян, В.А. Новикова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25005>

4. Торосян К.Э. Сахарный диабет 1 типа и беременность: клинические перспективы / Ю.Р. Непсо, В.А. Новикова, Г.А. Пенжоян // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4. – URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24998>

### **Другие работы по теме диссертации**

5. Торосян К.Э. Опыт преиндукции преждевременных родов / В.А. Новикова, Г.А. Пенжоян, Е.Г. Чернобай, С.Р. Аутлева, Е.В. Рыбалка, З.М. Меретукова // Материалы XIV всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2013 – С. 141–142.

6. Торосян К.Э. Оценка осложнений гестации у женщин с гестационным сахарным диабетом / А.А. Авакимян, К.Э. Торосян, В.А. Новикова Н.П. Борт, З.А. Беслангурова, С.Н. Черная / Материалы Кубанской региональной медицинской конференции «Перинатальные центры: вчера, сегодня, завтра». – Геленджик, п. Кабардинка, 2013. – С. 5–7.

7. Торосян К.Э. Эффективность различных методов индукции родов / О.А. Горбулина, В.А. Новикова, Е.С. Лебеденко, Ю.Р. Непсо, В.А. Хорольский, Н.Д. Углова // Материалы XV всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2014 – С. 46–47.

8. Торосян К.Э. Оценка интранатального состояния плода при дискоординации родовой деятельности / Ю.Р. Непсо, К.Э. Торосян, З.М. Наурузова, Л.А. Корнова, Ф.Ш. Казибекова, В.А. Новикова, Н.Д. Углова // Материалы XV всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2014 – С. 134–135.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

**ИАЖ** – индекс амниотической жидкости

**ИМТ** – индекс массы тела

**КТГ** – кардиотокография

**СД** – сахарный диабет

**СДО** – систоло-диастолическое отношение

**ФПК и ППС** – факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

**ЦНС** – центральная нервная система

**ШМ** – шейка матки

**CI** – доверительный интервал (confidence interval, англ.)

**RR** – относительный риск (relative risk, англ.)

**Se** – чувствительность (англ.)

**Sp** – специфичность (англ.)

**STV** – кратковременная вариабельность (short-term variation, англ.)

**NNT** – число больных, которых необходимо лечить, (number needed to treat, англ.)

$\chi^2$  – распределение хи-квадрат (греч.) – независимые стандартные случайные величины

**vs.** – versus (лат.) – например, в сравнении



**ТОРОСЯН Кристине Эдуартовна**

**ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА ПРЕИНДУКЦИИ  
И ИНДУКЦИИ РОДОВ  
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА**

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Волгоградский государственный медицинский университет  
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1

Подписано в печать 13.04.2017.

Печать трафаретная. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 1714.

Отпечатано в ООО «Издательский Дом – ЮГ»  
350072, г. Краснодар, ул. Московская 2, корп. «В», оф. В-120,  
Тел. +7(918) 41-50-571

e-mail: [id.yug2016@gmail.com](mailto:id.yug2016@gmail.com)

Сайт: [www.id-yug.com](http://www.id-yug.com)